

11227  
27  
rey



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital General Centro Médico "La Raza"

**ESTUDIO COMPARATIVO, RANDOMIZADO DOBLE CIEGO,  
DE 2 MESES DE DURACION DE LA EFICACIA Y  
TOLERANCIA DE ACECLOFENAC -VS- PIROXICAM  
EN EL TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS**

**TESIS RECEPCIONAL**  
Que para obtener el Título de Especialista en  
**MEDICINA INTERNA**  
p r e s e n t a  
**DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES**



IMSS

**DIRECTOR DE TESIS: DR. MANUEL MARTINEZ LAVIN**  
**JEFE DE CURSO: DR. ENRIQUE MARQUEZ SANCHEZ**

*M*  
*Em*

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, Hermanos y a los Pequeñines del este hogar:

Sin duda alguna haber nacido en el seno de esta familia, ha sido la bienaventura de mi vida. Gracias a ustedes soy lo que soy y seré. Su ejemplo de amor, respeto, cariño, comprensión y responsabilidad, es y será el camino a seguir. El convivir con ustedes me da la fuerza necesaria para continuar en el sendero de la vida.

**LOS ADORO.**

Carmen:

El haberte conocido y convivir contigo es lo mejor que me pudo haber pasado en la vida. Gracias por tu inmensa paciencia. Tú eres la inspiración de mi futuro.

**P.D.: T.O.M.**

**A mi Maestro:**

**Por sus enseñanzas y consejos, para poder caminar y después empezar a correr en el fascinante mundo de la Medicina Interna.**

**Su ejemplo de humanismo, dedicación, sencillez y el regocijo por la docencia marcaron en mi, un profundo sentimiento de responsabilidad con mis semejantes. Por mis pacientes soy y por ellos me debo.**

**Gracias Maestro.  
Dr Enrique Marquez Sanchez**

**Al Dr. Manuel Martínez-Lavín:**

**Por brindarme la oportunidad de mi superación profesional. Un eterno agradecimiento.**

**Al Dr. Hector Sanchez Mijangos y al Dr Manuel  
Ruiz Caballero:**

**Por su imprescindible contribución, con sus  
conocimientos, para la realización de esta  
investigación y su valiosa ayuda en la elaboración  
de este manuscrito.**

## INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
TITULO.....	6
OBJETIVOS.....	7
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
HIPOTESIS.....	15
PACIENTES Y METODOS.....	16
ANEXO I.....	24
ANEXO II.....	25
ANEXO III.....	26
ANEXO IV.....	28
ANEXO V.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	44

**TITULO:**

**ESTUDIO COMPARATIVO, RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, DE 2 MESES DE DURACION, DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE ACECLOFENAC -VS- PIROXICAM EN EL TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS.**

## **OBJETIVOS.**

- 1. VALORAR LA EFICACIA DEL ACECLOFENAC-VS- PIROXICAM EN EL TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS.**
- 2. VALORAR LA TOLERANCIA Y APARICION DE EFECTOS SECUNDARIOS CON ACECLOFENAC COMPARADO CON PIROXICAM.**



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Osteoartritis, también conocida como enfermedad articular degenerativa u osteoartritis, es la artropatía mas común(1). La prevalencia de osteoartritis en mano, rodilla y cadera es extraordinariamente alta; en los Estados Unidos de Norteamérica se ha calculado que en los adultos entre 25-74 años de edad se observan evidencias radiográficas de osteoartritis en aproximadamente una tercera parte de la población. Al aumentar la edad hay un incremento en la prevalencia y esta es generalmente más alta en las mujeres que en los hombres (2). Tomando datos de los estudios epidemiológicos "National Health and Nutrition Examination Survey 1" (3) se observó que la mortalidad de los sujetos entre 55-74 años fue significativamente mayor entre las mujeres con osteoartritis que en aquellas sin problemas articulares degenerativos. En estos estudios también se han obtenido datos sobre factores de riesgo, los cuales parecen contribuir al desarrollo de osteoartritis en rodilla. Estos factores son estrés mecánico y trauma (4). Otros factores de riesgo conocidos son: edad, sexo femenino, predisposición genética, uso excesivo articular, obesidad, desórdenes congénitos de desarrollo articular u óseo y enfermedades inflamatorias previas (1).

Los cambios bioquímicos en la osteoartritis afectan varios componentes cartilagosos, incluyendo matriz, proteoglicanos y colágena. Los proteoglicanos son probablemente los primeros en ser afectados, además de ser depletados progresivamente de la articulación en forma directamente proporcional con la severidad de la osteoartritis. La disminución del

contenido de proteoglicanos de la matriz en asociación con el daño en la estructura de la colágena, lleva a la pérdida funcional de la matriz extracelular articular. La homeostasis de la matriz extracelular es controlada principalmente por células del tejido conectivo a través de la regulación en la síntesis y degradación. Los procesos de síntesis y degradación son controlados por una variedad de proteínas(5). En la osteoartritis hay factores mecánicos y vías enzimáticas que están involucrados en la degradación de la matriz extracelular (6). En contraste con la artritis reumatoide, donde el tejido sinovial es probablemente el tejido más afectado. El condrocito en la osteoartritis parece ser la célula más afectada (7-8). Actualmente se han identificado familias enzimáticas que participan en la fisiopatología de la osteoartritis tales como metaloproteinasas, serin proteasas y thiol proteasas.

Las dos metaloproteinasas involucradas en la degradación de la matriz cartilaginosa son colagenasas y estromesina(8-9). La colagenasa parece ser responsable de la ruptura de las fibras colágenas en el cartilago, incluso se ha observado un incremento en los niveles de colagenasa in situ en el cartilago humano con osteoartritis. Se ha encontrado que los niveles de colagenasa correlacionan con la severidad de la osteoartritis. La estromesina se ha identificado en el cartilago articular humano y los niveles correlacionan con la severidad de la osteoartritis. Se ha observado que la estromesina activa, rompe los monómeros de la proteína central de los proteoglicanos, incluyendo la región de unión con el ácido hialurónico(10-11). A través de esta misma enzima se produce la degradación de colágena tipo IX, por lo que se piensa que esta proteína actúa de dos maneras, tanto degradando

macromoléculas de la matriz extracelular como activando procolagenasas(12). La actividad biológica de las metaloproteinasas es controlada por inhibidores tisulares llamados TIMP-1 y 2. En el cartilago con enfermedad articular degenerativa hay un imbalance entre la síntesis de TIMP y metaloproteinasas, habiendo un déficit en la concentración de inhibidores (13). La serinproteasa y thiolproteasas, incluyen al activador de plasminógeno y a la catepsina B. Se piensa que estas enzimas pueden tener algún papel como activadores de metaloproteinasas(14-15). Uno de los inhibidores fisiológicos del activador de plasminógeno es el PAI-1, el cual se encuentra muy disminuido en los pacientes con osteoartritis; este hallazgo junto con el incremento del activador de plasminógeno puede explicar en parte el incremento en la actividad de las metaloproteinasas en pacientes con osteoartrosis. La catepsina B, otra enzima lisosomal, probablemente juega algún papel en la degradación del cartilago directamente ó via activación de metaloproteinasas (14).

Las citocinas son mediadores en la destrucción de tejido conectivo. De las citocinas la IL-1, TNF alfa y la IL-6 han recibido particular atención debido al papel intimo en los procesos inflamatorios (16-17). La acción de la IL-1 a nivel articular es multifactorial, suprimiendo la síntesis de colágenas características en el cartilago hialino, también promueve la síntesis de colágena del tipo de la producida por los fibroblastos (18), inhibe la síntesis de proteoglicanos (19), promueve la degradación proteolítica de macromoléculas de la matriz cartilaginosa (20). El mecanismo propuesto para la degradación de macromoléculas por la IL-1 es a través de aumentar la síntesis y secreción de metaloproteinasas por el condrocito, particularmente colagenasas y estromelisinina . Otro mecanismo propuesto es la producción

deprostaglandina E-2, la cual promueve la inflamación, estimula la reabsorción ósea y modula la respuesta inmune (21).

El TNF alfa ha demostrado disminuir la producción de colágenas por el cartilago, también suprime la síntesis de agregados de los proteoglicanos, y estimula la producción de activador de plasminógeno, prostaglandina E-2 e IL-6 por el condrocito (21).

El papel de la IL-6 en el metabolismo del condrocito no está muy claro, pero al parecer esta proteína es la mediadora entre la inhibición de la síntesis de proteoglicanos y la IL-1 (22). La IL-6 no parece influir en la producción de metaloproteinasas, (21)

En contraparte a las sustancias antes mencionadas se encuentran los factores que ayudan al crecimiento y diferenciación del cartilago, realizando su papel como sustancias anabólicas.

Los factores de crecimiento mejor estudiados son el factor de crecimiento insulinoide, el factor de crecimiento de transformación y el factor de crecimiento de los fibroblastos, y sus mecanismos de acción son variables, estimulando la síntesis de colágena, inhibiendo colagenasas, aumenta la síntesis de TIMP-1 y PAI por células del tejido conectivo y estimula de actividad mitótica en los condrocitos de tejido articular (5).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son usados ampliamente como tratamiento de primera línea en enfermedades reumáticas inflamatorias, además son utilizados en el tratamiento de condiciones que son básicamente degenerativas (23). El dolor es la manifestación mas frecuente en pacientes con osteoartritis y es la razón por la que acuden al médico.

El dolor en la osteoartritis, es disminuido por los AINES, por lo que se considera que este dolor es producido en parte por un proceso inflamatorio a nivel sinovial (24).

Se ha visto que el sinovio de pacientes con osteoartritis avanzada, muestra hiperplasia de células con infiltración de células mononucleares, la cual puede ser indistinguible del tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide aunque en el curso temprano de la osteoartritis se ha demostrado al tejido sinovial de características normales (21). Tomando en cuenta que efectivamente en algunos pacientes hay un proceso inflamatorio a nivel articular y que los AINES tienen propiedades antiinflamatorias por distintos mecanismos de acción como son 1. Inhibición de la ciclooxigenasa y en consecuencia la síntesis de prostaglandinas, 2. Algunos AINES inhiben varios pasos enzimáticos de la vía de la lipooxigenasa (diclofenac, indometacina), disminuyendo la producción de leucotrienos y prostaglandinas, tanto en los leucocitos como en las células sinoviales, 3. Interfieren con procesos intramembranosos, incluyendo la actividad de NADPH oxigenasa en los neutrófilos y la actividad de fosfolipasa "b" en los macrófagos, 4. Actúan en segundos mensajeros intramembranales como es el caso de la proteína "G", inhibiendo signos de actividad intracitoplasmática en el neutrófilo y bloqueando finalmente la liberación de sustancias vasoactivas e inflamatorias (25-26). Por lo que estos medicamentos pueden teóricamente tener algún papel en el tratamiento de la osteoartritis, aunque estos medicamentos tienen efectos colaterales sobre todo a nivel del aparato digestivo y de estos la dispepsia es la más frecuente, pero se pueden ver úlceras gastrointestinales y sus complicaciones. Le sigue en frecuencia la afección renal, y después la cutánea. Se han reportado otros efectos colaterales que son más raros, entre los que están,

discrasias sanguíneas, eritema multiforme, problemas hepáticos, neumonitis y meningitis aséptica (25).

El aceclofenac ó 2[[2,6-diclofenil)amina] ácido fenilacidoxiacético es un nuevo AINE del grupo de los ácidos acéticos el cual ha demostrado poseer un efecto antiinflamatorio y analgésico notable, así como eficacia terapéutica y buena tolerancia en estudios fase 1 y 2. Posteriormente se probaron estos resultados en estudios fase 3 en Europa. Estos estudios han demostrado que el aceclofenac es un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento de la gonartrosis a largo plazo. En estudios comparativos con otros AINES presentó equivalencia, pero una mejor tolerancia, así mismo se observó disminución del dolor y mejor estado general en los pacientes afectados con gonartrosis. Los efectos secundarios fueron mínimos; ninguno de estos puso en peligro la vida del paciente y cuando se presentaron, desaparecieron al suspender el fármaco (27, 28, 29, 30, 31).

Hasta el momento este medicamento sólo ha sido probado en países europeos.

Piroxicam es un AINE de la familia de los oxicam, conocido por su eficacia y tolerancia en el tratamiento de procesos inflamatorios diversos, siendo uno de los fármacos del grupo de los AINE's de referencia para la valoración de nuevas sustancias con actividad antiinflamatoria y analgésica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Sabemos que la enfermedad articular degenerativa es una enfermedad mundial, se ve más frecuente en los pacientes adultos y personas de la tercera edad, estos pacientes tienen con más frecuencia datos de morbi-mortalidad por esta enfermedad, también es una enfermedad doliente y esta es la causa de consulta más frecuente del paciente con el médico.

Dentro del tratamiento utilizado en la enfermedad, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, siendo el prototipo el ácido acetil salicílico, este es un medicamento útil, pero por sus efectos colaterales y su posología poco práctica para el enfermo, han echo que se investiguen nuevos fármacos con el mismo efecto, con una menor incidencia de efectos colaterales y una posología más práctica para el paciente.

En este trabajo se investigará la utilidad de un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (aceclofenac) tomando en cuenta parámetros objetivos y subjetivos de movilidad articular, mejoría del dolor, índice de severidad de gonartrosis y la tolerancia del fármaco. Se investigarán los efectos colaterales del fármaco, comparando estos efectos con un fármaco conocido (piroxicam) y utilizado a nivel mundial.

## **HIPOTESIS**

**Hipótesis nula :** El aceclofenac es un antiinflamatorio no esteroideo, el cual no será útil ni tolerado, por los pacientes que lo tomarán para el tratamiento de la gonartrosis y tendrá más efectos colaterales, comparando estos parámetros con el piroxicam.

**Hipótesis alterna:** El aceclofenac es un antiinflamatorio no esteroideo, el cual será útil y bien tolerado, por los pacientes que lo tomen en el tratamiento de la gonartrosis y tendrá menos efectos colaterales, comparando estos parámetros con el piroxicam.



## PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 21 pacientes ambulatorios de ambos sexos, con edades comprendidas entre 40 y 80 años con diagnóstico de gonartrosis con afección de una o ambas rodillas.

### Criterios de inclusión:

El diagnóstico de la gonartrosis satisfizo todos los criterios de artrosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Anexo 1). Los pacientes tuvieron también dolor articular moderado o grave (espontaneo o a la movilización) según la clasificación de la escala de síntomas del anexo II y una puntuación entre 5 y 17 (ambos inclusive) en el índice de gravedad de la OMS (anexo III). Asimismo, tuvieron un índice radiológico mayor o igual a 2, según criterios descritos en anexo IV. La puntuación correspondiente a la escala análoga visual del dolor fue > a 40 para la(s) rodilla(s) afectadas.

### Criterios de exclusión:

Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en edad fértil sin llevar un método anticonceptivo adecuado. Pacientes con antecedentes de infarto al miocardio o enfermedad cerebral en los últimos 4 meses. Pacientes con dificultad al movimiento en articulaciones de carga por cualquier otra causa que no fuera la gonartrosis. Pacientes con alguna patología que tenga esperanza de vida menor de 2 años. Pacientes con alguna de las siguientes enfermedades: coxartrosis asociada, necrosis avascular de articulaciones que soporten carga, artropatía asociada a la enfermedad de Paget, condrocalcinosis, ocronosis, hemocromatosis, gota clínica, artropatía hemofílica, artritis inflamatoria y artritis reumatoide, artritis bacteriana de cualquier etiología, enfermedad articular de Charcot, sinovitis villonodular,

condromatosis sinovial. Pacientes con nefropatía de cualquier etiología con creatinina superior a 1.5 mg/dl. Pacientes con hepatopatía de cualquier etiología. Pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos estudiados. Pacientes diagnosticados de úlcera gástrica en el último año y/o con episodios previos de perforación gástrica y/o gastrectomía. Pacientes que hayan recibido corticoesteroides intraarticulares en los últimos 2 meses. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes u otro medicamento que pueda interferir con la administración de los fármacos a estudiar (ver medicamentos concómitantes). Pacientes con enfermedad inflamatoria generalizada del tejido conectivo. Pacientes con hipertensión arterial no controlada. Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o grado III ó IV. Pacientes que no sean capaces de seguir correctamente las indicaciones del investigador en la ingesta de los fármacos prescritos. Pacientes con un índice radiológico de la articulación afectada inferior a 2. En el caso de que hubiera diferencias entre las articulaciones en una gonartrosis bilateral y una articulación cumpliera los criterios radiológicos, el paciente fue incluido en el estudio. Pacientes que estuvieran incluidos en otro ensayo clínico o lo hayan estado en los últimos meses. Pacientes con antecedentes de traumatismo en la rodilla afectada en los últimos 3 meses. Cualquier paciente que a juicio del investigador la inclusión en este ensayo no sea adecuada.

#### Criterios de Valoración Clínica y Evaluación.

La valoración de la eficacia de los fármacos se realizó a través de la evolución de:

a.- Escala de síntomas (anexo II).

- b.- Índice de gravedad de la OMS (anexo III).
- c.- Escala análoga del dolor (anexo V).
- d.- Medida de la flexión y extensión de la rodilla afectada en grados.
- e.- Impresión subjetiva del paciente.

La valoración de la tolerancia de los fármacos utilizados se realizó a través de la evolución de :

- a.- Exámenes sanguíneos y urinarios periódicos.
- b.- Sangre oculta en heces periódica.
- c.- Manifestaciones del paciente.
- d.- Historia clínica por parte del investigador.

El investigador practicó historia clínica así como los exámenes de laboratorio que fueran necesarios para obtener datos específicos para poder evaluar la eficacia y tolerancia en el paciente. Los datos obtenidos se transcribieron en las hojas de reporte de casos correspondientes para su revisión periódica y su posterior archivo.

El protocolo farmacológico fue el siguiente: por parte de Bristol Mayer Squib se obtuvo el fármaco suficiente tanto de aceclofenac como de piroxicam. Dado que la administración de piroxicam es de 1 toma al día y la de aceclofenac de 2, se incorporó 1 comprimido de placebo en las unidades correspondientes al tratamiento con piroxicam. Los medicamentos en estudio se presentaron en "blisters" en los que se indicó el comprimido correspondiente a las tomas de la mañana y de la noche para su ingesta. El código del fármaco contenido en cada unidad de tratamiento obró en poder del investigador principal y solo pudo ser revelado

en caso de muerte o efectos secundarios graves, según se especifica en el apartado de efectos secundarios. Se entregó al paciente medicamento suficiente para seguir adecuadamente el tratamiento entre visita y visita. En cada visita se contaron los comprimidos ingeridos como medida de cumplimiento. Se instruyó al paciente para que no dejara el medicamento al alcance de los niños y se le pidió que no suspendiera el tratamiento. En las unidades de tratamiento, las etiquetas se dividieron en 2 partes. Una de ellas autoadhesiva, que se separó y se pegó en las hojas de recolección de datos. Los fármacos se ingerieron con los alimentos.

#### Tratamiento concomitante.

Cualquier fármaco que pudiera interferir con los fármacos usados en el estudio fue excluidos como fue la aspirina, corticoesteroides, AINE's, anticoagulantes orales, fenitoína, tiroxina, probenecid, litio, diuréticos, antidepresivos y benzodiazepinas. Asimismo, debieron excluirse relajantes musculares y analgésicos. La necesidad de tomar medicamentos por cualquier otra razón (enfermedades intercurrentes, etc) que apareciera durante el ensayo clínico debería de ser consultada con el investigador principal. Si el paciente estaba tomando algún medicamento, no incluido en la lista previa, se recomendó que mantuviera la dosis inicial a lo largo del mismo, evitando en lo posible cualquier cambio posológico. Todos aquellos pacientes que tomaron diuréticos por cualquier causa y, a juicio del investigador, pudiera participar en el estudio, debieron de suspender los mismos durante 1 mes y tener estabilizada la dosis substitutiva, si procediera, antes de ser incluido en el estudio. La necesidad de

administrar cualquiera de los fármacos citados durante el ensayo, implicaba la exclusión automática del paciente a efectos de valoración estadística de los resultados.

#### Duración y desarrollo del estudio.

Fue un estudio de 2 meses de duración más una semana previa de lavado. En la semana de lavado los pacientes admitidos en el estudio suspendieron todo medicamento con AINE's, se tomó una Rx de rodilla para la evaluación de los criterios de gonartrosis y se realizó historia clínica. Se practicaron análisis de sangre, orina y heces. Asimismo se realizaron las pruebas de índice de gravedad de la OMS (anexo III), escala de síntomas (anexo II), escala análoga visual al dolor, capacidad de flexión de rodilla en grados e impresión subjetiva del paciente. Los pruebas antes mencionados se realizaron a los 15 días, 1 y 2 meses. Los resultados analíticos fueron anotados en la hoja correspondiente. Se anotaron las reacciones adversas. Una vez aceptado al paciente, se le entregó el medicamento correspondiente tras ser sorteado. El paciente dio su autorización por escrito. Se le informó sobre la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento.

Se le instruyó para que mantuviera una actividad habitual. Asimismo, se le indicó que no ingiriera ningún analgésico ni otros medicamentos del que se le dio. La ingesta de analgésicos y/o AINE podría ser motivo de exclusión del estudio.

Después de la fase de lavado y la visita de sorteo, el paciente fue visto a los 15 días, 1 mes y 2 meses. Los exámenes de laboratorio se realizaron pre tratamiento y a los 2 meses del estudio, la sangre oculta en heces se realizó en cada visita programada así como el informe

sobre efectos secundarios y enfermedades concomitantes. Las visitas fueron realizadas por el mismo investigador, en el mismo consultorio y a la misma hora, con el fin de evitar un aumento de la variabilidad inter observador a lo largo del estudio.

Enfermedades concomitantes, efectos secundarios y suspensión del tratamiento:

Se consideró enfermedad concomitante a cualquier patología intercurrente o anomalía bioquímica que no fuese debida al fármaco, según juicio del investigador. En este caso se anotó en la hoja correspondiente la sintomatología y el diagnóstico de presunción, duración y tratamiento prescrito. En el caso que obligara a suspender la ingesta de los fármacos ensayados más de una semana, el paciente fue excluido del estudio. Cualquier anomalía en los exámenes de laboratorio que se detectasen, obligó a repetirlos sin abandonar el tratamiento. Si el investigador creyó que el efecto fuera secundario al fármaco y la anomalía persistiera, se suspendió el estudio; si la alteración desapareciera se tomó como reacción adversa. Los efectos adversos son enfermedades que aparecen o empeoran durante el transcurso de un estudio, cualquier evento adverso se anotó en la hoja de efectos adversos. Un evento serio es aquel que llena los siguientes criterios: fatal o que amenace la vida, que produzca una incapacidad sustancial o permanente, prolongue la hospitalización del paciente, cáncer, anomalías congénitas y sobre dosificación. En caso que se presentara un evento adverso serio, se llenaron las hojas de efecto adverso serio independientemente de su relación causal con el fármaco en estudio.

#### Criterios para discontinuar el medicamento:

Fueron la presencia de eventos adversos serios, condiciones que requirieron una intervención terapéutica no autorizada por el protocolo, cualquier situación que a criterio del investigador no fuese lo más adecuado para el paciente seguir en el estudio, decisión personal del paciente, embarazo o deseo del mismo.

#### Laboratorio:

Se realizó biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, albúmina, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, sodio, potasio, cloro, colesterol total, triglicéridos, examen general de orina y sangre oculta en heces.

#### Análisis estadístico:

Se utilizó BMDP versión PC-1987 para el análisis estadístico de los datos. Las técnicas y pruebas utilizadas incluyeron:

- a) Estadística descriptiva ( medias é intervalos de confianza del 95% para variables continuas y distribución de frecuencias para variables no continuas);
- b) Análisis de varianza para observaciones repetidas para analizar el cambio en el tiempo de variables de índice de severidad de gonartrosis (ISG), escala análoga visual (EAV), índice de síntomas, grados de flexión y de extensión por visita y grupo, y pruebas de comparaciones múltiples de Newman-Keuls.

c) Prueba de "T" no pareada robusta, U de Mann-Whitney, y prueba exacta de Fisher para comparaciones entre grupos de tratamiento A ó B para las variables continuas (las dos primeras pruebas) y categóricas (las dos últimas pruebas) tanto de eficacia como de laboratorio.



## **ANEXO I**

### **Criterios diagnósticos de la OMS para artrosis de rodilla:**

- 1.- Limitación por dolor a la movilización de la rodilla y/o dolorimiento de la rodilla en posiciones extremas de flexión y extensión.
- 2.- Estrechamiento del espacio medial fémorotibial en bipedestación.
- 3.- Osteofitos y/u osteocondensación subcondral y/o quistes subcostales.

**Para un correcto diagnóstico de gonartrosis DEBEN cumplirse todos los criterios descritos.**

## ANEXO II

### Escala de signos y síntomas de la artrosis.

- Dolor espontáneo.
- Dolor a la movilización.
- Dolor a la presión.
- Crepitación.
- Atrofia muscular.
- Tumefacción.

### Grados de severidad.

- 0= ninguna.
- 1= leve.
- 2= moderada.
- 3= intenso /a.

## ANEXO III

### Índice de severidad para la gonartrosis.

#### A. Dolor:

1. Nocturno
  0. ausente
  1. solo al movimiento
  2. en reposo
2. Duración de la rigidez matutina o dolor al levantarse
  0. ausente
  1. menos de 15 minutos
  2. 15 minutos o más
3. Aumento el dolor al estar de pie durante 30 minutos
  0. no
  1. sí
4. Al caminar
  0. ausente
  1. aparece solamente después de recorrer cierta distancia
  2. desde el inicio y en aumento
5. Dolor o molestias al levantarse de la posición sentada
  0. no
  1. sí

#### B. Distancia máxima en marcha

- 0 = Más de 1 Km., sin limitación.
- 1 = Más de 1 Km., pero limitada.
- 2 = 1 Km. (aproximadamente unos 15 minutos).
- 3 = De 500 a 900 m. (8 a 15 minutos).
- 4 = De 300 a 500 m.
- 5 = De 100 a 300 m.
- 6 = Menos de 100 m.
- Con un bastón ó muleta + 1
- Con 2 bastones ó muletas + 2.

### C. Actividades Diarias

1. Puede usted subir escaleras (0 a 2).
2. Puede usted bajar escaleras (0 a 2).
3. Puede usted agacharse ó arrodillarse para colocar algún objeto en una repisa baja (0 a 2).
4. Puede usted andar en un suelo irregular (0 a 2).

0= Fácilmente

1= Con dificultad

2= Me es imposible

Se puede poner: 0.5, 1.5 y 2.

5. Ha tenido usted dolor punzante y/ó pérdida del control inesperado de la rodilla afectada.

0= Nunca

1= A veces

2= A menudo

## **ANEXO IV**

### **Índice Radiológico de la Gonartrosis.**

**Grado 0 = Normal.**

**Grado 1 = Disminución de espacios articulares**

**Grado 2 = 1 + Esclerosis del hueso subcondral**

**Grado 3 = 2 + Osteofitos**

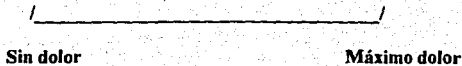
**Grado 4 = 3 + Quistes óseos subcondrales**

**Sobre RX de rodillas Antero-posteriores y laterales**

## ANEXO V

### Escala Análoga Visual:

Esta es la línea horizontal con la que intentamos medir la intensidad del dolor de la gonartrosis. El extremo izquierdo significa que no tiene ningún tipo de dolor o molestia y el extremo derecho significa que el dolor es insoportable o máximo dolor tolerado. Marque con una línea / el punto de la línea que, a su juicio, podría expresar mejor su sensación de dolor, cerca o lejos de los extremos, según la intensidad del dolor que manifieste.



## RESULTADOS

El número total de sujetos estudiados fue de 21 pacientes. Una paciente fue excluida en la segunda visita del estudio, por encontrarse con datos de trombocitosis importante, posteriormente fue diagnosticada como síndrome mieloproliferativo.

Los 20 pacientes restantes se tomaron para el análisis estadístico. Del grupo total de pacientes, 17 fueron mujeres y 3 hombres. En el grupo de aceclofenac (A) se evaluaron 8 pacientes (40%) y en el grupo de piroxicam (B) se evaluaron 12 pacientes (60%). Estos grupos no tuvieron diferencia significativa al comparar los datos demográficos: edad, sexo y peso corporal. (tabla 1).

**TABLA 1**  
**DATOS DEMOGRAFICOS**

	<i>Gpo</i> "A" <i>Aceclofenac</i> n=8	<i>Gpo</i> "B" <i>Piroxicam</i> n=12	<i>P</i>
<b>EDAD</b>	64.6 años	65.7 años	N.S.
<b>SEXO</b>	Mujeres 100% (8)	Mujeres 75% (9)	N.S.
<b>PESO CORPORAL</b>	72.5 Kgs.	69 Kgs.	N.S.

Al momento de la evaluación basal, se identificó osteoartritis de rodilla derecha en 6 sujetos, de izquierda en 8 y ambas en 6 pacientes. No existió diferencia significativa entre los grupos con respecto a la distribución de las lesiones ( $P= 0.20$ ) (fig. 1). El índice radiológico en los grupos de estudio fue: en la rodilla derecha: Grado 0 en 1 paciente, grado I en 1, grado II en 2, grado III en 12 y grado IV en 2. No se detectó diferencia estadísticamente significativa en la distribución por grupo de tratamiento ( $P= 0.51$ ) (Fig. 2). En la rodilla izquierda, se identificaron 2 sujetos grado I, 2 en grado II, 12 en grado III y 4 en grado IV. No existió diferencia significativa entre los grupos de tratamiento ( $P= 0.34$ ) (Fig. 3)

En cuanto al índice de severidad de la osteoartritis, se vio en todos los casos una tendencia a la disminución del índice en el tiempo para ambos tratamientos y en ambas rodillas. (tabla

2). **TABLA 2.**

**INDICE DE SEVERIDAD DE OSTEOARTROSIS**

GRUPO	GRUPO	BASAL	15 DIAS	1 MES	2 MESES	P
	A	11.5	9	6	7	
	B	10.8	7.8	6.5	5.5	N.S.
	A	11.3	10.7	7.5	8.5	
<b>IZQUIERDA.</b>						N.S.
	B	12	8	7	6	



Sin encontrar diferencia significativa en la calificación de el índice de severidad de gonartrosis (ISG) en ambos grupos.

La evaluación global, considerando cada rodilla como individuo de estudio se analizó el efecto del tratamiento sobre el ISG, por visita y por grupo de tratamiento. El índice basal del grupo "A" fue de: 11.5, a los 15 días 10, al mes 6.4 y a los dos meses 7.8. En el grupo "B" el índice basal fue de 11.7, a los 15 días 8, al mes 6.5 y a los dos meses 5.5. No se detectaron diferencias entre grupos. Sin embargo, hubo diferencia en el cambio entre la medición basal y a los 2 meses al comparar los grupos de tratamiento ( $p= 0.04$ ) (Fig. 4).

La valoración por escala análoga visual (EAV) que se realizó denotó una tendencia a la disminución en ambos grupos. Considerando a cada rodilla como individuo de estudio, se analizó el efecto de tratamiento sobre EAV por visita y por grupo de tratamiento. (Tabla 3). No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en la EAV (Fig. 5).

**TABLA 3**

**ESCALA ANALOGA VISUAL**

<b>GRUPO</b>	<b>BASAL</b>	<b>15 DÍAS</b>	<b>1 MES</b>	<b>2 MESES</b>	<b>P</b>
<b>A</b>	44	31	18	25	
					N.S.
<b>B</b>	60	35	28	22	

Grados de Flexión:

Los resultados en la evaluación global de los grados de flexión se observan en la tabla 4. Como se puede ver no se detectaron diferencias significativas entre los mismos grupos ni entre ambos grupos (Fig. 6).

**TABLA 4**  
**GRADOS DE FLEXION**

GRUPOS	BASAL	15 DÍAS	1 MES	2 MESES	P
A	120°	120°	120°	116°	
					N.S.
B	124°	118°	119°	124°	

Grados de extensión:

Los valores obtenidos en ambos grupos de tratamiento se analizan en la tabla 5. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en la evaluación inicial ( $P= 0.015$ ). También hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento ( $P= 0.02$ ) y un efecto marginal en el tiempo, a favor del grupo de pacientes tratados con Aceclofenac (Fig. 7).

**TABLA 5**  
**GRADOS DE EXTENSION**

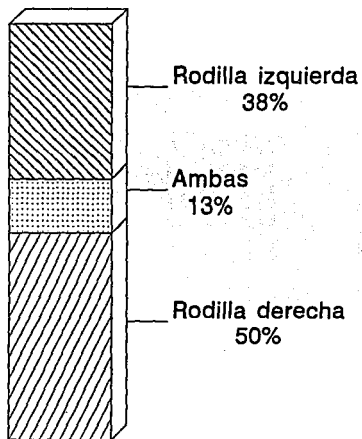
GRUPOS	BASAL	15 DÍAS	1 MES	2 MESES	P
A	-10.2°	-7.8°	-4.1°	-5.1°	
					N.S.
B	-3°	-3.5°	-3.5°	-3.7°	

En los exámenes de laboratorio no hubo cambios ni efectos sobre los mismos durante el tratamiento con ambos grupos de medicamentos. Solo 2 pacientes presentaron glucosuria al inicio del estudio y posteriormente no se detectó. Sangre en heces se detectó en 4 pacientes en las visitas basales y quince días, y en 2 pacientes en la visita al mes y dos meses, pero sin haber diferencia significativa al ajustar por grupos.

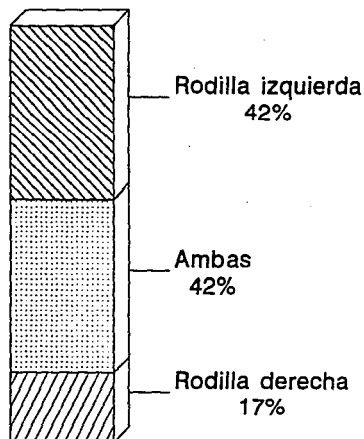
Los efectos adversos se encontraron en 6 pacientes, 4 del grupo de piroxicam que incluyeron: cefalea, reacciones alérgicas, dolor abdominal e hipertensión arterial. En los 2 pacientes restantes solo uno presentó náusea asociada posiblemente al uso del aceclofenac y el otro presentó cefalea que no se consideró asociada al uso de aceclofenac. No hubo efectos colaterales de los considerados graves o fatales.

Fig 1. Distribución de rodilla afectada por grupo de tratamiento

35



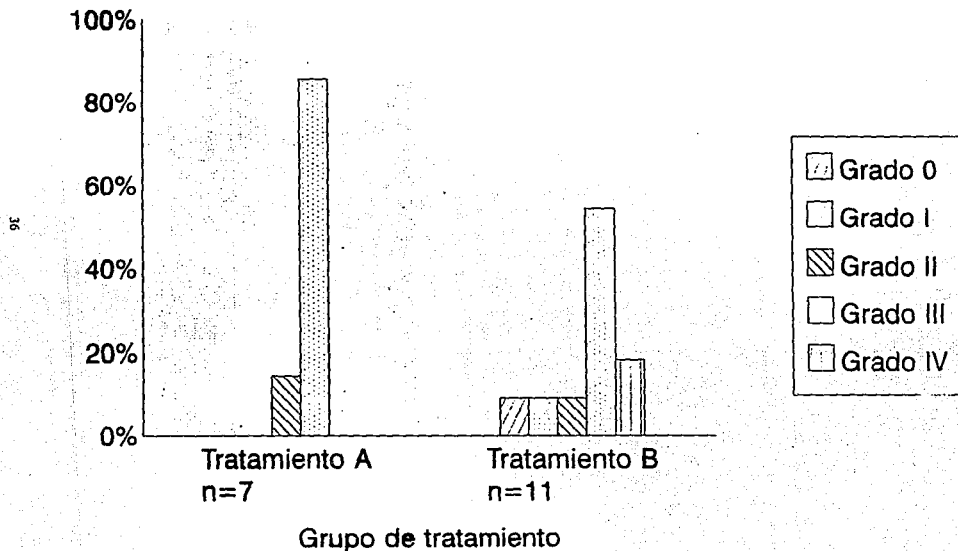
Tratamiento A  
n=7



Tratamiento B  
n=8

p = n.s.

Fig 2. Índice radiológico por grupo de tratamiento  
Rodilla derecha



p = n.s.

Fig 3. Índice radiológico por grupo de tratamiento  
Rodilla izquierda

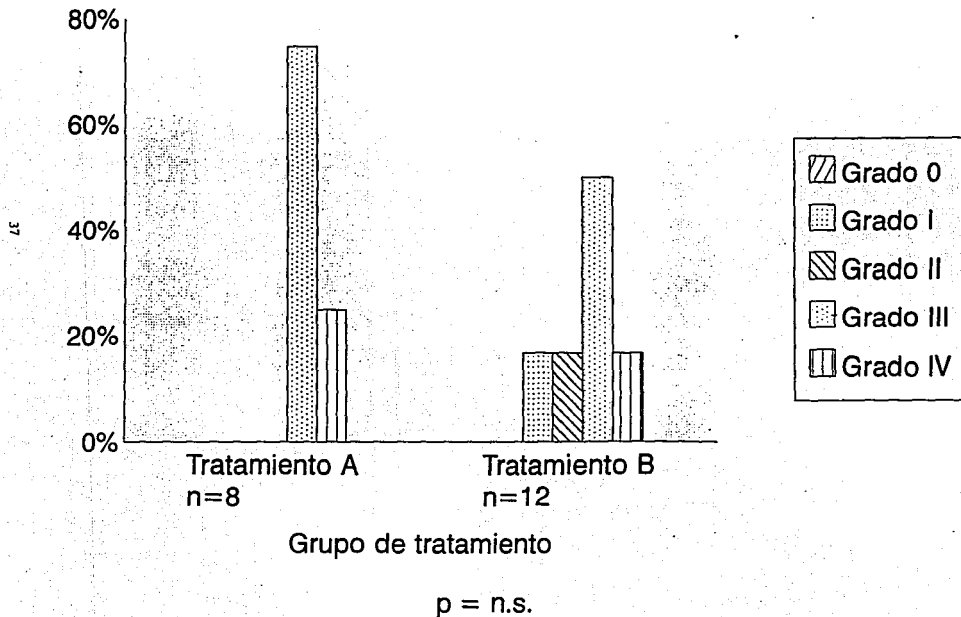
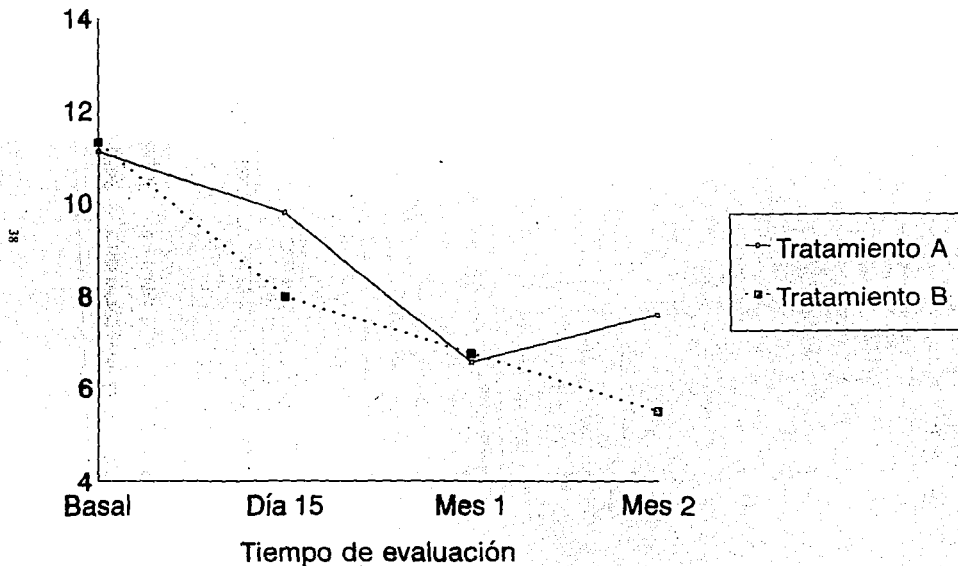
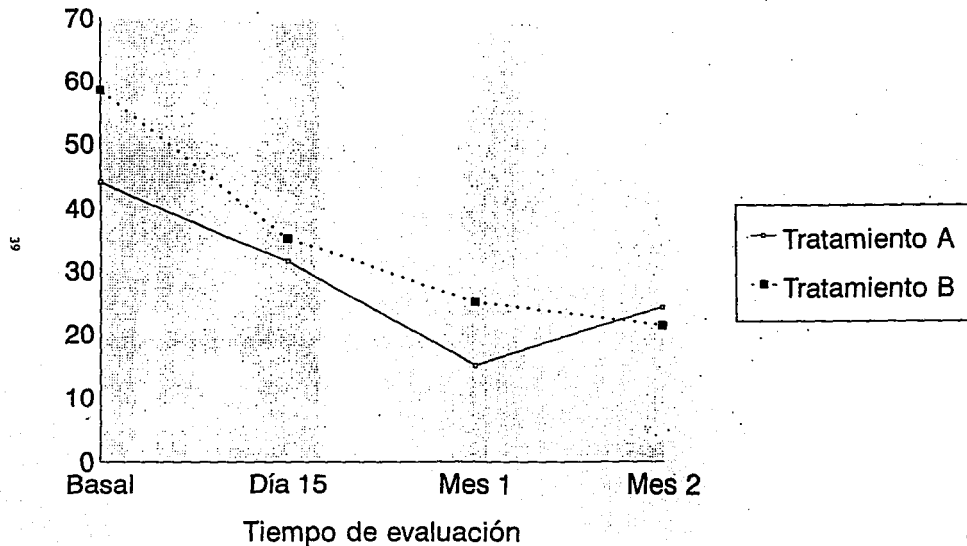


Fig 4. Comparación del Índice de Gravedad de Gonartrosis por visita y por grupo de tratamiento en ambas rodillas.



$p = 0.04$

Fig 5. Comparación de la Escala Visual Análoga para dolor entre grupos de tratamiento en ambas rodillas.



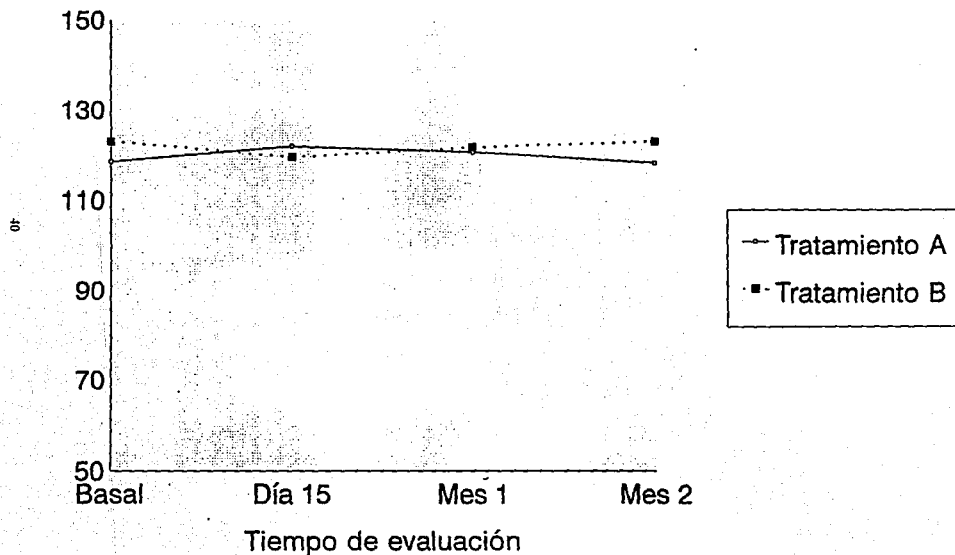
$p = n.s.$

Se presenta el valor medio

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

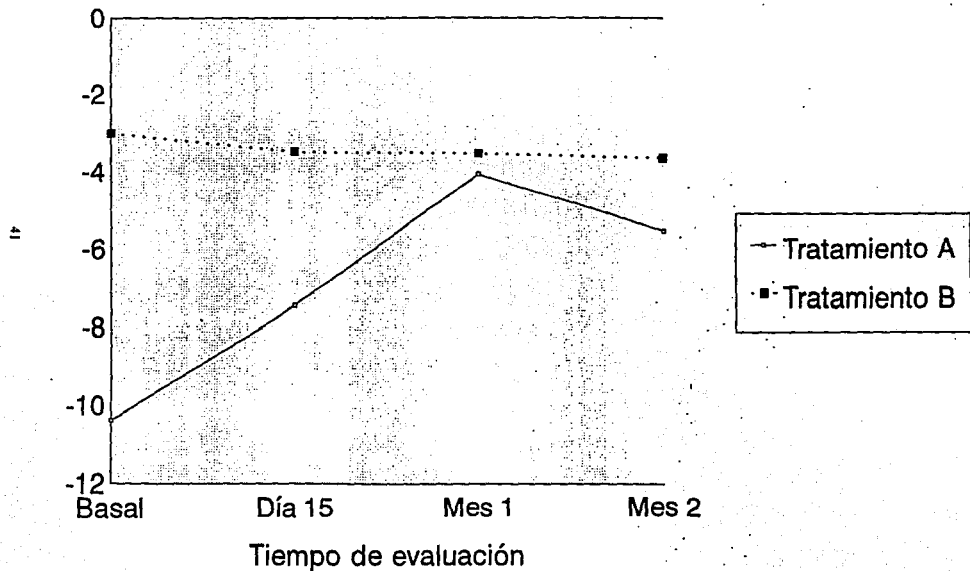


Fig 6. Comparación de grados de flexión entre grupos de tratamiento y por visita en ambas rodillas.



p = n.s.

Fig 7. Comparación de los grados de extensión entre los grupos de tratamiento y por visita en ambas rodillas.



Efecto de tratamiento  $p = 0.02$

## DISCUSION

Los datos obtenidos en este estudio indican que el aceclofenac tiene eficacia terapéutica en el tratamiento de la gonartrosis en los meses de seguimiento que duró el estudio. Por otro lado, al comparar la eficacia del aceclofenac contra el piroxicam, se presentó una eficacia equivalente ya que la única diferencia significativa se encontró al evaluar los grados de extensión en forma global. Aquí fue donde el aceclofenac mostró ser discretamente mejor al piroxicam.

El aceclofenac es un nuevo AINE con marcadas acciones antiinflamatorias y analgésicas. Su mecanismo de acción es prácticamente similar al de otros AINE'S, al inhibir la vía de la ciclooxigenasa y por lo tanto las prostaglandinas, pensándose que la acción antiinflamatoria pudiera ser dada por esta propiedad del fármaco (27). La gonartrosis con su alta incidencia y prevalencia en países desarrollados y en menor escala en los subdesarrollados es una causa de incapacidad en las personas que la padecen. Los resultados descritos en el estudio nos indican que el aceclofenac disminuyó importantemente el dolor en los pacientes, así como el índice de severidad con mejoría en el índice de flexión y extensión. Este último fue mejor al compararse con el piroxicam, teniendo significancia estadística.

Por otro lado, no se presentaron reacciones adversas graves con el aceclofenac ni con el piroxicam, aunque el número de efectos colaterales fue mayor en los pacientes con piroxicam que con los de Aceclofenac. Con estos resultados podemos concluir que el aceclofenac es una alternativa terapéutica en el tratamiento de la gonartrosis, demostrando

que tiene una menor incidencia de efectos colaterales, teniendo una eficacia comparable al piroxicam que incluso en algunos valores llegó a superar al del piroxicam.

El análisis de los resultados de laboratorio no indican que haya habido algún efecto colateral a nivel hepático, sanguíneo ó urinario, como los que se han reportado con el grupo heterogéneo de fármacos llamados AINES.

Si bien es cierto que los AINES forman parte del tratamiento de la gonartrosis hay que recordar que no son el tratamiento ideal para esta patología, y con el advenimiento de los nuevos conocimientos y gracias a la tecnología cada vez se conoce mejor la estructura y función de las articulaciones. Probablemente esto nos ayude a conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad y así tener nuevas opciones terapéuticas a las ya conocidas, pero mientras ocurre esto, un medicamento que se puede considerar ahora efectivo y seguro es el ACECLOFENAC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hochberg M: Epidemiology of osteoarthritis: Current concepts and new insights. *J Rheumatol* 1991; (supplement 27) 18: 4-6.
2. Lawrence R, Hochberg M, Kelsey J et al: Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16:427-41.
3. Lawrence R, Everett D, Hochberg M: Arthritis. In: Huntley R, Cornoni-Huntley J, eds. Health status and well-being of the elderly: National Health and Nutrition Examination-I Epidemiologic Followup survey. New York: Oxford University, 1990:136-51.
4. Hochberg M, Lawrence R, Everett D, Cornoni-Huntley J, Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the Knee *Semin Arthritis Rheum* 1989; (suppl 2) 18:4-9.
5. McCarty D, Koopman W. Arthritis and allied conditions 1994; 12va edición, De Lea & Febiger.
6. Proceedings of the symposium on osteoarthritis: Proteases: Their involvement in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1987; 14 (suppl): 1-133.
7. Dean DD. Proteinase-mediated cartilage degradation in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 20 (suppl); 2-11.
8. Pelletier JP, Roughley P, DiBattista JA, et al. Are cytokines involved in osteoarthritis pathophysiology? *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 20 (suppl); 12-25.

9. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS, et al: Collagenase and collagenolytic activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 1983;26: 63-68.
10. Martell-Pelletier J, Pelletier JP, Cloutier JM, et al: Neural proteasas capable of proteoglycan digesting activity in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 1984;27: 305-312.
11. Martell-Pelletier J, Pelletier JP, Melemud CJ, et al: Activation of neutral metalloprotease in human osteoarthritic knee cartilage: Evidence for degradation in the core protein of silphated proteoglycan. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:801-808.
12. Murphy G, Cockett MI, Stephens PE, et al: Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J.* 1987;248:265-268.
13. Dean DD, Martell-Pelletier J, Pelletier JP, et al: Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor (TIMP) imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest.* 1989;84:678-685.
14. Eackhout Y, Vaes G: Further studies on the activation of procollagenase, the latent precursor of bone collagenase: Effects of lysosomal cathepsin B, plasmin and kallikrein, and spontaneous activation. *Biochem J.* 1977; 166:21-31.
15. Werb Z, Maindarni CL, Vater CA, et al : Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells: Evidence for a role of plasminogen activator. *N Engl J Med.* 1977;296:1017-1023.

16. Akira S, Hirano T, Taga T, et al: Biology of multifactorial cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J.* 1991;4:2860-2867.
17. Whicher JT, Evans SW: Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990;36:1269-1281.
18. Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, et al: Interleukin-1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases type I and III collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest.* 1988;82:2026-2037.
19. Tyler JA: Articular cartilage cultured with catabolin (pig interleukin-1) synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J.* 1985;227:869-878.
20. Tyler JA: Chondrocyte-mediated depletion of articular cartilage proteoglycans in vitro. *Biochem J.* 1985; 225: 493-507.
21. Moskowitz R. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1993;19:545-568.
22. Niefeld JJ, Wilbrink B, Hellen M, et al: Interleukin-1-induce interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycans synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1695-1701.
23. Riedemann P, Bersinic S, Cuddy L, et al: A study to determine the efficacy and safety of Tenoxicam versus Piroxicam, Diclofenac and Indomethacin in patients with osteoarthritis: A meta-analysis. *J Rheum.* 1993; 20:2095-2103.
24. Brandt K. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheum* 1991(supp 27);18:120-121.
25. Oates J, Wood A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991;324:1716-1725.

26. Abramson S, Weissmann. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1-9.
27. Díaz C. Eficacia y tolerancia de aceclofenaco en el tratamiento de la gonartrosis. *Rev Esp Reumatol.* 1992;19:142-146.
28. Zabal M. Eficacia y tolerancia de aceclofenaco en ensayo abierto de tres meses de duración en el tratamiento de la gonartrosis. *Dolor&Inflamación.* 1993;1:3-7.
29. Torri G. Efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of gonalgia: controlled double-blind study vs diclofenac. *Current Therap Res.* 1987;42:453-457.
30. Díaz C, Rodríguez A, Llobet J.M, et al: Comparison of aceclofenac and diclofenac in osteoarthritic pain. *Current Therap Res.* 1988;44:252-256.
31. Cecchetti M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthroses. *Clin Trial J.* 1988;25:144-151.