

11227
33



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
ISSSTE**

**ETIOPATOGENIA EN LA OSTEOARTROSIS
Y ENSAYO DOBLE CIEGO A CORTO PLAZO
COMPARANDO CARPROFEN CONTRA
SULINDAC EN ESTA ENFERMEDAD.**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A**

DR. SERGIO IGNACIO BELTRAN PARRAGA

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. SERGIO VALDES ROJAS
JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA**

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

COORDINADOR DE TESIS
DR. SERGIO VALDES ROJAS

COORDINADOR DEL CURSO
DR. OSCAR MONROY RODRIGUEZ

JEFE DE ENSEÑANZA
DR. SERGIO VALDES ROJAS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Y. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
C. H. DR. FERNANDO QUIROZ G.
MAR. 1984
DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA

A mi esposa Lucero, a mis
hijos Vanessa y Miguel.

A mis padres Ma. del Carmen y
Miguel, a mis hermanos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mis maestros, con especial agradecimiento
al Dr. Sergio Valdes y a su esposa, Dra. Silvia
Trejo, sin cuya guía y colaboración no hubiera
sido posible la realización de esta Tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOPATOGENIA EN LA OSTEOARTROSIS
Y ENSAYO DOBLE CIEGO A CORTO PLAZO
COMPARANDO CARPROFEN CONTRA
SULINDAC EN ESTA ENFERMEDAD.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

"Quien comienza una investigación con verdades
acabará con dudas, y quien comienza con dudas,
terminará con verdades."

BACON[®]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO.

- 1.-Introducción.
- 2.-Objetivos.
- 3.-Etiopatogenia de la Osteoartritis.
- 4.-Características farmacológicas de los medicamentos en estudio, CARPROFEN Y SULINDAC.
- 5.-Protocolo del estudio.
- 6.-Formas de seguimiento.
- 7.-Resultados.
- 8.-Comentarios y conclusiones.
- 9.-Bibliografía.

INTRODUCCION

ETIOPATOGENIA EN LA OSTEOARTROSIS Y ENSAYO DOBLE CIEGO A CORTO PLAZO COMPARANDO CARPROFEN CONTRA SULINDAC EN ESTA ENFERMEDAD.

La enfermedad articular degenerativa, llamada también Osteoartritis u Osteoartrosis, es conocida desde tiempo inmemorial. Desde la antigüedad ha sido compañera del hombre, es de gran interés por ser el padecimiento articular reumático más frecuente. En general se acepta que 6 de cada 10 enfermos que consultan por padecimientos articulares se encuentran afectados por esta entidad. Los animales también pueden sufrir esta afección, y a título de ejemplo recordaremos a Virchow quién la denominaba: "gota de las cavernas", por su alta frecuencia en los osos cavernarios⁽¹⁾.

Son clásicos los estudios del gran anatomista francés Testut, realizados en los restos del hombre de Chancelode, así como los realizados por otros autores en los huesos del hombre de Cromagnon⁽¹⁾.

En nuestro continente se han identificado lesiones sugestivas de Osteoartritis en esqueletos del sur de Estados Unidos, en México, en los fardos funerarios de Caracas, en Perú; las lesiones más frecuentes se encuentran en la columna lumbar y en las articulaciones coxofemorales. Es de interés la representación de una probable Osteoartritis de rodilla en una estela de Monte Alban.



Estela de una deidad Zapoteca en la que probablemente se representa una gonartrosis. Monte Alban, Oaxaca.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Osteoartritis puede definirse como una enfermedad degenerativa de las articulaciones, que se caracteriza por deterioro y por erosión del cartílago articular, aumento de la densidad ósea en los sitios de presión y formación de hueso nuevo en las márgenes articulares. El término Osteoartritis implica fenómeno inflamatorio y puede prestarse a confusión con las diversas artritis con inflamación primaria. Sin embargo, quienes lo sostienen arguyen, no sin razón, que en esta entidad puede haber inflamación, aunque ésta sea leve y, al parecer, secundaria. De cualquier modo, la degeneración del cartílago articular es predominante en esta entidad y puede producirse experimentalmente.

Dado que su presencia está ampliamente distribuída entre individuos de edad avanzada, ha sido considerada con cierto grado de error, como un caracter distintivo del envejecimiento, de donde surge el concepto de "enfermedad articular degenerativa", pero la interpretación de dicha asociación está lejos de ser simple y si éste fuera el caso, esperaríamos encontrarla en forma consistente y universal, hecho que no siempre ocurre.

Los factores involucrados en la etiopatogenia de la Osteoartritis son: herencia, el envejecimiento, traumatismos, hormonales, metabólicos, **vasculares** etc., pueden producir alteración mecánica de la articulación, con cambios bioquímicos del cartílago, y dan lugar a una serie de eventos que traen como consecuencia la producción de daño en el cartílago articular. El intento de reparar este daño provoca la neoformación de hueso y de cartílago y la formación de osteofitos.

Otros mecanismos etiopatogénicos han tomado importancia en los últimos años, actualmente vuelve a tomar auge el concepto de inflamación como uno de los principales factores de la etiopatogenia. Dieppe, en 1978, señala las siguientes evidencias clínicas: iniciación aguda y poliarticular,

proceso variable, exacerbación con cuadros de dolor e inflamación, rigidez matutina, rigidez después del reposo, inflamación ocasional de los nódulos de Heberden, derrame articular y buena respuesta a las drogas antiinflamatorias; estos datos pueden corroborarse con el cuadro clínico y en ocasiones con exámenes de laboratorio como el estudio del líquido sinovial, biopsia de la membrana sinovial y estudios gamagráficos. Los posibles mecanismos de esta respuesta inflamatoria pudieran ser prostaglandinas, prostacinas, migración celular, liberación de enzimas lisosomales, complejos inmunes circulantes y depósito de cristales de pirofosfato de calcio y de hidroxiapatita. Schumacher, en un estudio prospectivo demostró estos cristales en rodillas provenientes de autopsias, incluso en sujetos que no habían tenido síntomas importantes de enfermedad.

La medicina intenta en los últimos años una integración armoniosa entre la ciencia y el arte, para beneficio real de los enfermos en su afán de curar y prevenir. Los tratamientos han variado mucho a lo largo de los años; así, en el *Libellius de medicina libus indorum herbis*, concluido en 1552 por Martín de la Cruz y traducido al latín por Juan Badiano, se cita que contra el dolor de las articulaciones se debe preparar una cataplasma con diferentes hierbas, así como también viborillas, escorpiones y cienpies, para molerlo todo, cocerlo y aplicarlo a la articulación.

Cuando se habla del tratamiento de las enfermedades reumáticas, sin duda hay que pensar en las peculiaridades que puede tener el tratamiento crónico y prolongado, que dificultades y problemas pueden surgir de parte del médico y del paciente y por otra parte, del organismo y de los medicamentos u otras medidas terapéuticas.

El asistir a la consulta externa de Reumatología en el H.G. Dr.

Ferananado Quiroz Gutierrez del ISSSTE, me hizo interesarme en las diferentes enfermedades reumáticas y considerar a la Osteoartritis como la más importante por su frecuencia, así mismo interesarme por estos enfermos crónicos que requieren de apoyo constante, no solo desde el punto de vista terapéutico, sino también de ayuda moral, es por ello y por el desconocimiento de algunos aspectos de su fisiopatología, que decidí escribir la presente tesis, buscando una solución a estos problemas y un medicamento que pueda ayudar a aliviar el dolor en estos enfermos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOPATOGENIA

La Osteoartritis es una enfermedad confinada a las articulaciones con ausencia de manifestaciones sistémicas, se presenta con tres características principales: dolor, limitación de los movimientos y deformidad, el primero debe su origen a la irritación de las terminaciones nerviosas o bien a la inflamación de la sinovia al distenderse, la segunda se presenta principalmente en las articulaciones que soportan peso como es la cadera y la rodilla, mientras que la tercera, la deformidad, se le observa en las últimas fases de la enfermedad siendo la causa por la que habitualmente se acude al médico.

Topográfica y etiológicamente se le divide en primaria, que es cuando se afectan las siguientes articulaciones: interfalángicas distales, interfalángicas proximales, carpometacarpiana, columna cervical y lumbar, coxofemorales y primera metatarsofalángica y se caracterizan en que no hay una causa conocida causante de la enfermedad, siendo más frecuente en las personas mayores de 50 años. La forma secundaria es aquella en la que se identifican los siguientes factores: enfermedades articulares crónicas como la Artritis Reumatoide, del metabolismo como lo es el depósito de cristales de pirofosfato de calcio e hidroxapatita, o de traumatismos repetitivos como es el caso de los beisbolistas a nivel de codo, el de los trabajadores que utilizan taladros neumáticos, de los futbolistas a nivel de las rodillas y de los atletas.

Histología.

El cartílago articular es un tejido conjuntivo altamente especializado, avascular y denervado, cuya función es la de transmitir y distribuir el peso o carga, mantener en contacto las superficies articulares disminuyendo la fricción del movimiento articular y absorbiendo el shock mecanotra-

mático. Su aspecto es liso, translúcido (hialino) y está formado por una matriz extracelular en la cual se encuentran los condrocitos. La matriz está constituida en un 70% de agua, mientras que la parte sólida está compuesta por colágena y un material no colágeno. A su vez la colágena está compuesta por una colágena de tipo II, que es la unión de tres cadenas de polipéptido α_1 (II), siendo ésta la más importante, no se le encuentra en ninguna otra parte del cuerpo y está altamente especializada para la función del cartilago articular. Tiene una vida media de 50 a 300 días lo que explica la lentitud en los procesos de reparación.

Otro componente del cartilago articular es el proteoglicano, son moléculas de sulfato de condroitín o bien, un polímero de glucosaminoglicanos unido a una molécula proteínica de peso molecular elevado y cuya unidad principal es un ácido urónico de glucosa o de galactosa aminado y en ocasiones sulfatado. Tienen un peso molecular de 20,000 y es la unión de 50 a 100 de estos glucosaminoglicanos lo que forma un proteoglicano, con peso molecular de 1 a 2 millones.

Los proteoglicanos están unidos mediante un enlace glucoproteico a una molécula de ácido hialurónico, formando macromoléculas que se encuentran entre las fibras de colágena, son sintetizadas por los condrocitos y tienen propiedades hidrófilas, viéndose inhibida su producción por efecto de enzimas proteolíticas al actuar directamente sobre el condrocito.

Etiopatogenia.

En la Osteoartritis se ha demostrado que el cartilago articular sufre una serie de cambios morfológicos y bioquímicos que llevan a un aumento de agua debido a la pérdida de colágena, conforme el proceso avanza, aumenta el sulfato de condroitina y queratán, lo que significa que la compo-

sición de los proteoglicanos es semejante a la del cartílago inmaduro, el proteoglicano disminuye de tamaño en forma importante y su asociación con la colágena y el ácido hialurónico se hace más débil, siendo más fácil de extraer del cartílago. Así se modifican las propiedades físicas del mismo y al haber más ácido hialurónico libre se disminuye su síntesis.

Como respuesta al daño del cartílago articular, los condrocitos, que poseen una gran actividad metabólica⁽²⁾, proliferan, con lo que aumenta la síntesis de proteoglicanos y la incorporación de sulfato de queratán. Estos cambios se observan también en relación a la edad, no importando el tipo de articulación estudiada.

En relación a las enzimas proteolíticas, las que han sido objeto de mayor estudio son las colagenosas, las metal proteasas y las catepsinas D y B provenientes del mismo condrocito, y las cuales destruyen a la colágena y a los proteoglicanos respectivamente. Esto se muestra en la figura num.1:

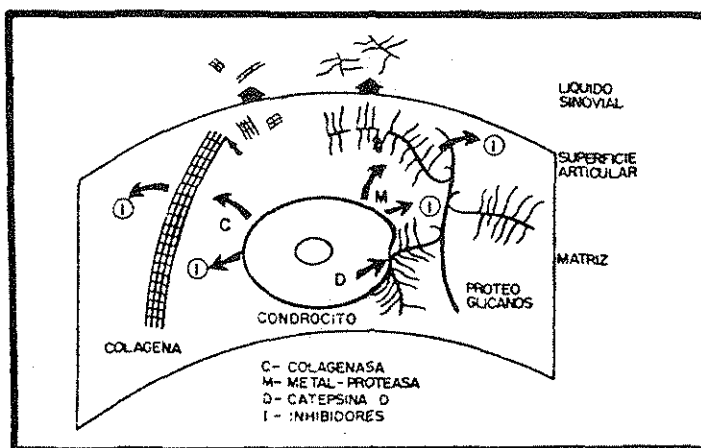


Figura 1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estos compuestos se encuentran en equilibrio con un sistema inhibitor, que en las personas mayores de 50 años se rompe, predominando la actividad de algunas de ellas como la catepsina B hasta en un 100%. Otras formas de daño al cartílago son: invasión de células extrañas provenientes del líquido sinovial como sucede en la Artritis Reumatoide, la vascularización del cartílago a partir del hueso subcondral como se muestra en la figura n.ºm. 2:

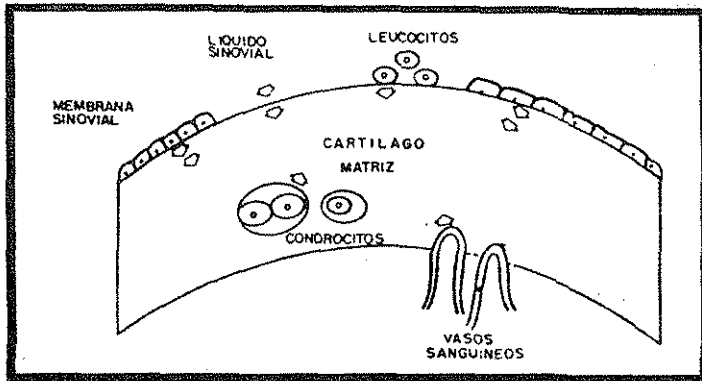


Figura 2.

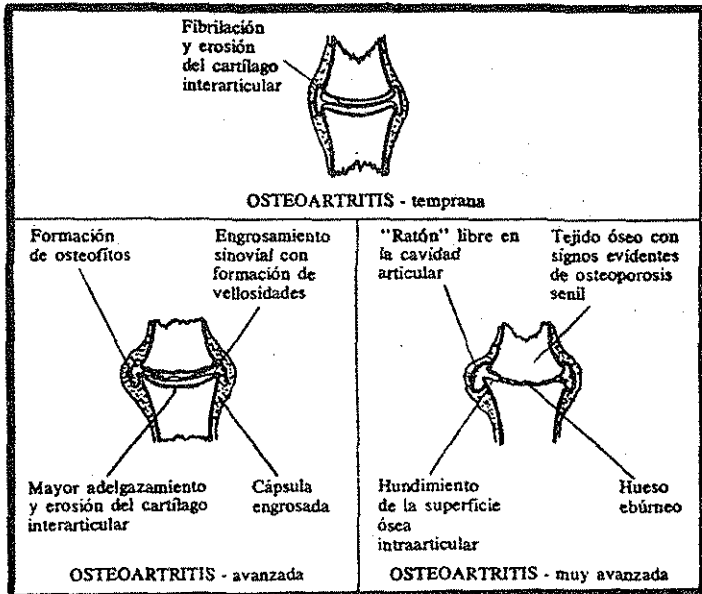
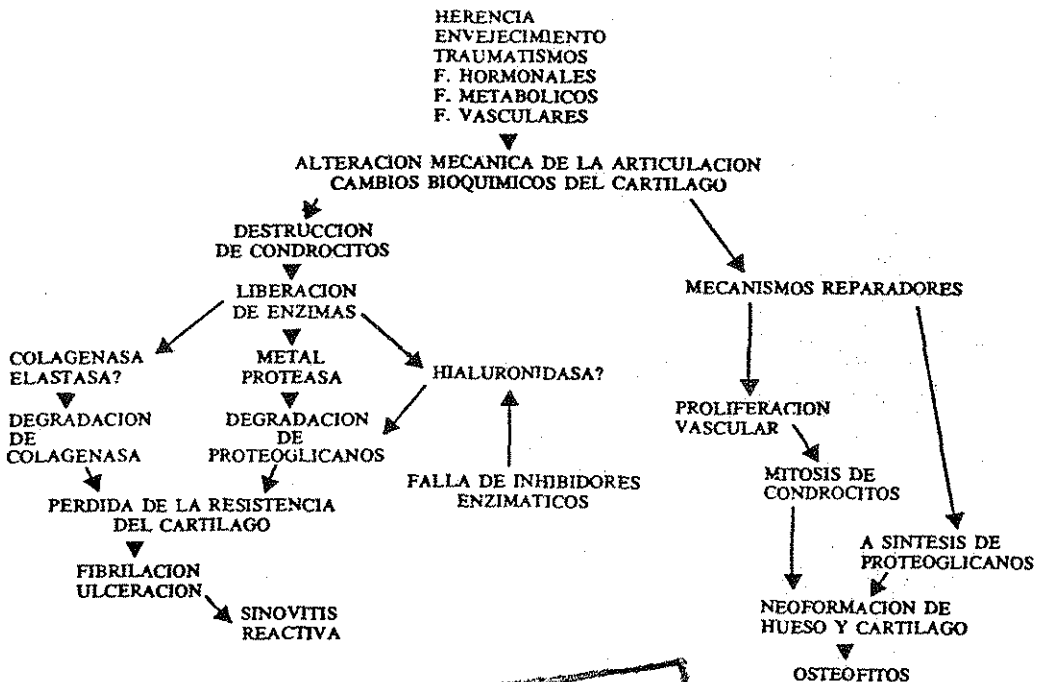


Figura 3.

Con el desgaste del cartílago, éste se despule y se forman a nivel superficial irregularidades con fisuras, fibrilación y necrosis. Las fisuras son cada vez más numerosas y profundas, es entonces que se estimula el hueso subcondral formando esclerosis y osteofitos marginales con eburnación, hay microfracturas que comunican con los espacios medulares y éstos se invaden por vasos sanguíneos y tejido conectivo, así aparecen los quistes o pseudoquistes característicos de la enfermedad, conteniendo en su interior fragmentos de hueso, células gigantes extrañas y detritus (3).

Los factores que intervienen en la etiopatogenia de la Osteoartritis y los eventos que la suceden se resumen en el siguiente cuadro:



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

De 1978 a la fecha, investigadores como Dieppe, han propuesto a la inflamación como uno de los principales factores de la etiopatogenia basados en las siguientes evidencias clínicas: iniciación aguda y poliarticular, variable en su curso, exacerbaciones del dolor e inflamación, rigidez matutina y después del reposo, inflamación ocasional de los nódulos de Heberden, derrame articular, quistes de Biter, y buena respuesta a las drogas antiinflamatorias. Estos datos tienen confirmación por clínica, laboratorio y estudios gamagráficos; por laboratorio, por ejemplo, se encuentra que el líquido sinovial es discretamente turbio, con cuáguulo de fibrina pequeño, cuáguulo de mucina normal y celularidad menor a 2,000 células por mm^3 con menos del 25% de polimorfonucleares, glucosa en valores aproximadamente al 100% de la sérica⁽⁴⁾. Por gamagrafía se detectan zonas de hipercaptación que reflejan la vascularidad aumentada o la inflamación existente, (Dieppe 1981⁵).

Se cree que la inflamación se debe a los siguientes mecanismos: prostaglandinas, prostacivinos, migración celular, liberación de enzimas lisosomales, complejos inmunes circulantes y depósito de cristales de pirofosfato de calcio y de hidroxapatita. En relación a estos cristales de hidroxapatita, se ha demostrado que existen en mayor cantidad en el Síndrome del Hombro de Milwaukee, que es una forma de Osteoartritis severa que afecta a los hombros de los obreros que trabajan con taladros neumáticos en ese estado de la Unión Americana, probablemente por activación de colagenasas y de proteasas. Con respecto a las inmunoglobulinas, J. Derek encontró en un 70% de 64 casos, IgG y complemento en la colágena articular, así como presencia de IgM e IgA, otros como Herman, han encontrado complejos inmunes y linfocitos capaces de mediar la respuesta inmune celular además de degradar a los proteoglicanos.

Glant encontró que los condrocitos liberados del cartílago, son capaces de formar anticuerpos conteniendo además antígenos de histocompatibilidad.

CARACTERISTICAS

FARMACOLOGICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARPROFEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Carprofen* comparte las mismas propiedades terapéuticas de los otros compuestos de la familia de los analgésicos-antiinflamatorios, son derivados ácidos carboxílicos y actúan principalmente inhibiendo la biosíntesis de las prostaglandinas, que son mediadoras de la inflamación, frenando los procesos patológicos de daño tisular mejorando así las condiciones generales del paciente, el dolor y disminuyendo la erosión ósea y la anquilosis articular.

En los padecimientos reumáticos, la inflamación es el fenómeno que se encuentra con mayor frecuencia, en conjunto con el dolor y la incapacidad funcional, la mayoría requieren de tratamiento crónico y no es raro encontrar que el paciente requiere de otro medicamento por falta de efecto o por fatiga psicológica. Es por esto, que se busca con gran afán aquel compuesto cuya efectividad sea máxima con los menores efectos colaterales posibles.

El Carprofen es un derivado del ácido alfa metil acético, sustituido con un anillo de carbazol, es el primer compuesto tricíclico anti-reumático de este tipo y su fórmula estructural es la siguiente:

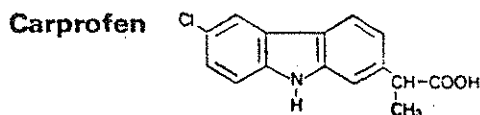


Figura 4.

Rac-6-chloro-alpha-methyl-carbazole-2-acético.

(C₁₅H₁₂NO₂Cl)

*Carprofen-IMADYL, Roche Research Laboratories.

El compuesto es cristalino, soluble en soluciones alcalinas, insoluble en agua, su peso molecular es de 273.72 y se transforma de su estado sólido a líquido a una temperatura de 206 a 208 GC. Al igual que los demás compuestos analgésicos-antinflamatorios no esteroideos, tiene efecto erosivo sobre la mucosa gástrica, habiéndose observado cambios preulcerosos y sangrados, lo que depende de su concentración sérica, es a la dosis de 32 mgrs/Kg de peso en que los niveles séricos alcanzan los 43 ng/ml, siendo ésta la dosis mínima ulcerogénica. Sin embargo, la dosis analgésica-antinflamatoria-antipirética se ha encontrado que es mucho menor, lo que le provee un rango terapéutico seguro, siendo tan potente como la Indometacina.

Finalmente, estudios en animales de experimentación han demostrado que el Carprofen es un inhibidor competitivo de la síntesis de prostaglandina, inhibe la formación de la prostaglandina E_2 y $F_{2\alpha}$ que son los mediadores de la inflamación, no tiene influencia sobre la producción de la PGE_2 a la dosis de .5 mg/Kg que es el factor protector de la secreción gástrica, inhibe la formación de la $PGF_{2\alpha}$ que es la responsable de la contracción uterina mejorando los cuadros de dismenorrea, y es un débil inhibidor de la lipoxigenasa plaquetaria humana.

Interacciona con los siguientes medicamentos: alcohol etílico y pentobarbital sódico potenciando los efectos hipnóticos significativamente, otros medicamentos probaron no interactuar.

Farmacocinética en el Humano.

La absorción del compuesto por vía oral es mayor al 90%, su vida media de 12 hrs (Fig.5), y no hay diferencia entre la dosis de 100 mgrs cada 8 hrs y la dosis de 150 mgrs cada 12 hrs a nivel sérico. (Fig. 6). La distribución en el líquido sinovial por medición directa de la

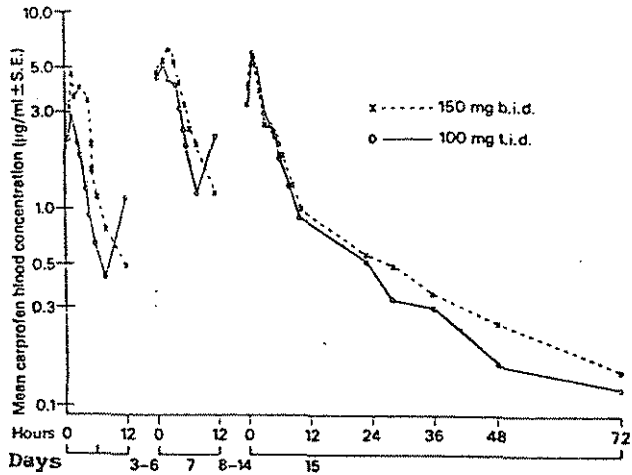
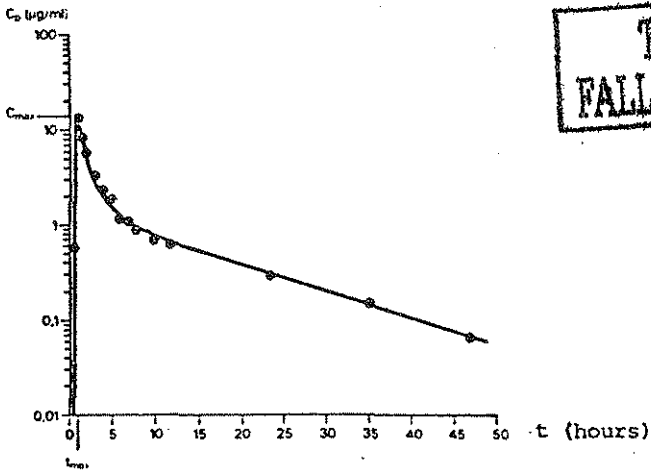


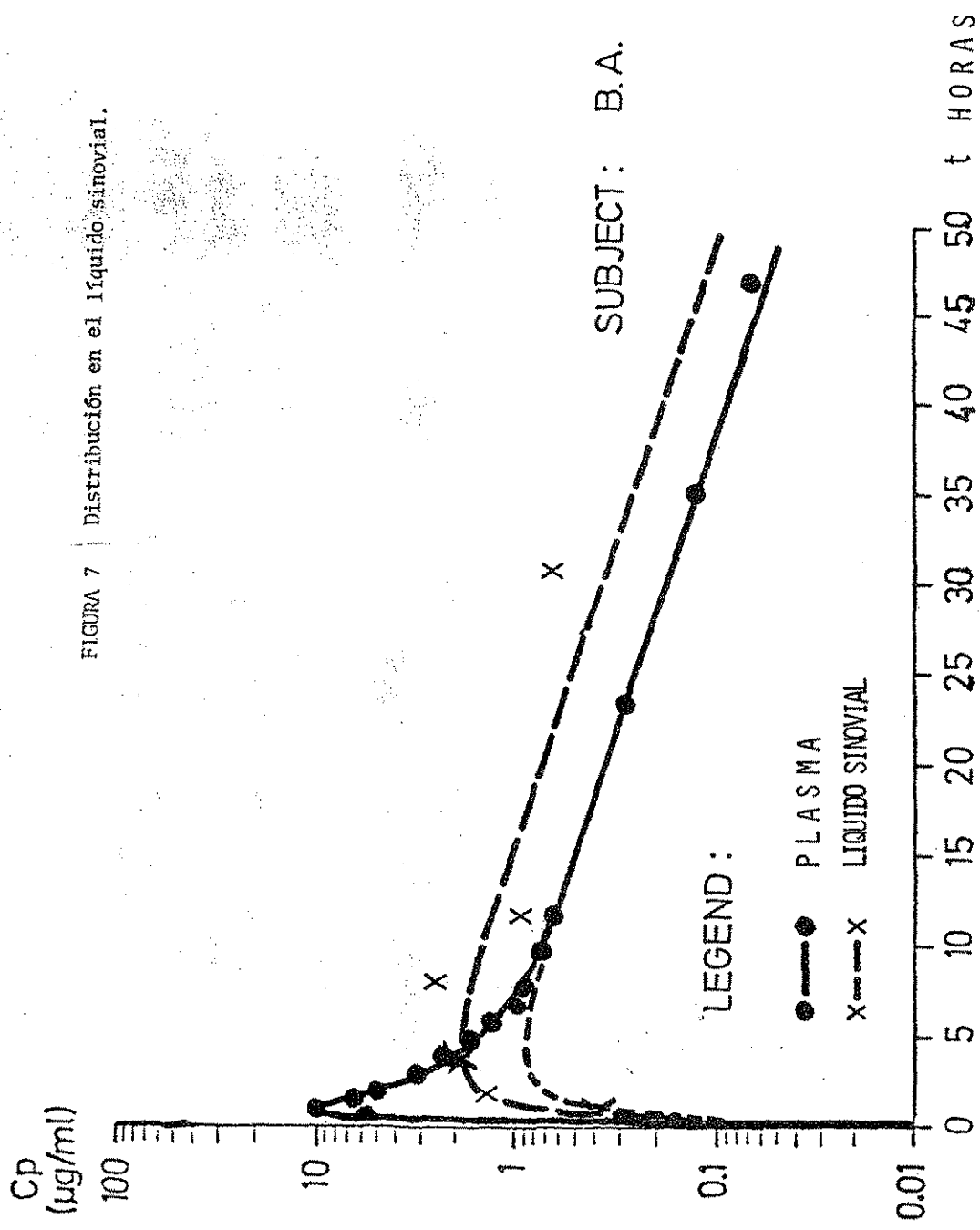
Figura 5.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6.

FIGURA 7 | Distribución en el líquido sinovial.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

concentración del fármaco en el líquido sinovial demuestra que a las 8 hrs. posterior a su administración es prácticamente igual a la sérica. Esto se demuestra en la figura 7.

La ingesta alimenticia no altera la concentración sérica, únicamente la velocidad de absorción, la edad ha demostrado ser un factor que afecta en la concentración máxima absorbida así como en una mayor concentración en las personas de edad avanzada, uniéndose en un 99% a las proteínas plasmáticas y se excreta en un 66% por vía urinaria y en un 24% por la materia fecal, éste último en un término de 7 a 10 días.

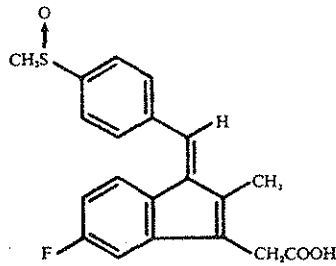
Por último, el Carprofen ha demostrado ser de utilidad no solo en la Osteoartritis, sino en otros padecimientos reumáticos, numerosos estudios han probado que es superior al ibuprofen, ácido acetil salicílico e indometacina en ciertos aspectos ya comentados y con propiedades analgésico-antinflamatorias similares. Ocasionalmente se ha observado náusea, pirosis, gastralgia, diarrea y constipación; cefalea y mareo; prurito, urticaria y eritema; mareo visión borrosa y disuria. Pueden observarse anomalías transitorias en las pruebas de función hepática y no interfiere si se toma en conjunto con aspirina, antiácidos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SULINDAC

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Sulindac* posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, es un compuesto del tipo del indeno acético y su nombre químico es: (Z)-5-fluoro-2-metil-1 p-(metilsulfinil-fenilmetilén -1 H-indene-3-acético. Su fórmula estructural se puede apreciar en la figura 8:



CLINORIL (sulindac, MSD)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 8.

Su aspecto macroscópico es cristalino, amarillo natural, con solubilidad a un pH de 7.2 de alrededor de 0.5mg/ml. Su molécula contiene los radicales 5 fluoro y 2'-metilsulfinil que le confieren mayor actividad antiinflamatoria mayor tolerabilidad gastrointestinal y mayor duración de acción.

Por vía oral, su absorción es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en una hora si se toma solo y en dos horas si se administra con alimentos, su efecto se mantiene hasta por 24 hrs. La vía de excreción principal es la renal siendo parcialmente metabolizado en sulfuro y sulfona, aunque también se identifica el medicamento sin modificar en forma de sulfóxido. Esto se muestra en la figura 9:

*Sulindac-CLINORIL, Merck Institute for Therapeutic Research.

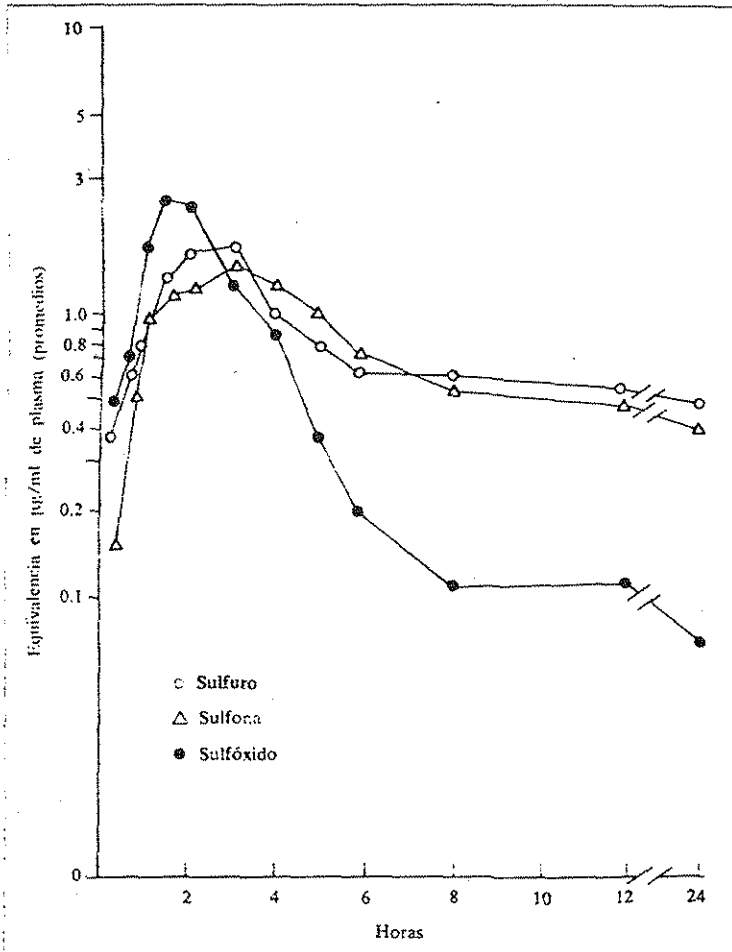


Figura 9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gracias a estas propiedades farmacocinéticas, bioquímicas y a la presencia prolongada de sus metabolitos, es posible que su dosificación se haga en dos tomas al día.

Actividad antiinflamatoria y analgésica.

Estudios experimentales comparando Sulindac con ácido acetil salicílico en modelos animales, demostraron que: es 16 veces más potente que el ácido acetil salicílico para controlar la inflamación, es 29 veces más potente en el control de la formación del tejido granulomatoso, y fué capaz de controlar el dolor causado por la presión de la pata inflamada de rata. En esta misma prueba, en la que se inyecta subcutáneamente levadura, hay fiebre la cual dura 18 a 24 hrs y se observó que las dosis necesarias para normalizar la temperatura fueron para el ácido acetil salicílico 40mg/Kg, y para el Sulindac 0.9 mg/Kg lo que demuestra mayor actividad antipirética.

Sistema Nervioso.

Se demostró que a dosis orales de 30 mg/Kg no hubo modificación en la conducta de animales, ni se observaron cambios sobre los Sistemas Simpático y Parasimpático en la esfera cardiovascular; no hubo tampoco modificación en la diuresis, en la excreción de ácido úrico ni de electrolitos, en la aglutinación de plaquetas ni en las pruebas de funcionamiento respiratorio.

Interacción con otros medicamentos.

Estudios doble ciego demostraron que el Sulindac no interacciona con los cumarínicos, ni con los hipoglucemiantes.

Toxicidad.

En animales de experimentación fueron necesarias dosis del medicamento tan altas como 214 mgrs/Kg a 567 mg/Kg para provocar adinamia,

bradipnea y ptosis, presentándose en ocasiones diarrea. En períodos prolongados de estudio, de tres meses, se observaron pocos casos de úlcera gástrica con la dosis de 20 mgKg/día.

Los estudios teratológicos fueron negativos a dosis variables en diferentes especies animales, y solo se observó disminución del aumento del peso materno y disminución del peso corporal fetal en el ratón a dosis de 60 mg/kg de peso. No hubo en ningún caso efecto mutágeno, sin embargo su empleo no se recomienda en la mujer embarazada, en la madre lactante o en niños.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PROTOCOLLO

Propósito del Ensayo.

El propósito del ensayo es comparar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de Carprofén* contra Sulindac** en pacientes con Osteoartrosis.

Diseño.

El ensayo fué comparativo, doble ciego, entre pacientes, multicéntrico y a dosis fija.

Selección de la población.

a) Tamaño de la muestra: multicéntrico, 300 pacientes en total habiéndose estudiado 30 pacientes en nuestro hospital.

b) Criterios de admisión o inclusión: Pacientes adultos mayores de 50 años de ambos sexos, cooperadores y deambulantes. Para ser admitidos al ensayo, deberían de haber requerido de un analgésico-antiinflamatorio durante la semana anterior a su inclusión en el estudio, además de uno o más de los siguientes síntomas o signos: edema, aumento de la temperatura, enrojecimiento, aumento de dolor a la presión, dolor al movimiento en reposo.

c) Criterios de exclusión: Artritis de cualquier etiología, por ejemplo, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante, reumatismo extra-articular. Cualquier anormalidad en los exámenes de laboratorio, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, alcoholismo, hipertensión arterial severa, úlcera gastroduodenal activa, colitis ulcerosa, síndrome de mala absorción, uso de anticoagulantes derivados del dicumarol, embarazo o lactancia, hipersensibilidad a las sales usadas, pacientes asmáticos en quienes el ácido acetil salicílico u otros compuestos inhibidores de la prostaglandina sintetasa hayan precipitado un ataque agudo de asma, rini-

*Carprofen-IMADYL, **Sulindac-CLINORIL, proporcionados por ROCHE.

tis aguda o urticaria.

Procedimiento.

Posología.- La dosis diaria de Carprofén fué de 300 mgrs al día por vía oral, distribuidos en dos tomas de 150 mgrs, la primera después del desayuno y la segunda después de la cena. La dosis diaria de Sulindac fue de 400 mgrs, también en dos dosis, cada una de 200 mgrs después del desayuno y después de la cena. Ambos tratamientos se administraron bajo el sistema doble ciego y con distribución al azar durante 21 días.

Técnica de aplicación.- Cada paciente que ingresó al ensayo se examinó clínicamente, y se comprobó que reunía todos los requisitos de inclusión. Todos sus datos de identificación, enfermedades concomitantes, medicamentos asociados, estudios radiográficos y condiciones de su enfermedad reumática se anotaron en las hojas de registro individual, así como los exámenes de laboratorio pertenecientes a la primera visita.

Se le explicó al paciente como tomar la medicación, ésta se proporcionó en frascos con cápsulas iguales, y cuya única identificación era el número progresivo del paciente en estudio en el frasco. Se le indicó así mismo al paciente que no podía tomar ningún otro analgésico-antiinflamatorio que no fuera el del medicamento en estudio, y si el paciente requería de un mayor efecto analgésico, era valorado por el médico y se registraba en las hojas de evolución del paciente. Esto mismo se valoró y explicó en las siguientes visitas. Además en estas visitas se registró la eficacia clínica del medicamento, así como cualquier efecto indeseable atribuible. Los exámenes de laboratorio se repitieron el día 21, al final del ensayo.

Medicación adicional permitida.- En los casos en que se requirió mayor control analgésico, se permitió la administración de Paracetamol, a

la dosis de 500 mgrs. por vía oral, después de cada alimento, tres veces al día. En estos casos se consideró que el paciente fracasó al estudio y se retiró del ensayo, pero fué considerado para la evaluación final.

Sólo se permitió la fisioterapia si era indispensable y permanecía constante y sin modificaciones durante el período del estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Visita 1
Dia 0

Paciente No. _____
 Iniciales _____

Fecha de la visita: _____ día/mes/año

Sexo: _____ 1=Hombre 2=Mujer
 Edad: _____ Años
 Estatura: _____ cms.
 Peso: _____ Kg.

Diagnóstico: OSTEOARTROSIS

Evidencia radiológica: _____ 0=No 1=Si

Subdiagnóstico:
 Gonartrosis: _____ 0=No / 1=Unilateral / 2=Bilateral
 Coxartrosis: _____ 0=No / 1=Unilateral / 2=Bilateral

Articulación más afectada: _____

Hay otras articulaciones afectadas: _____ 0=No 1=Si
 Si la respuesta es si, Cuales: _____

Duración de la enfermedad: _____ Años _____ meses

Evaluación por el médico:
 Severidad de la enfermedad en la articulación más afectada:
 _____ 0=Ninguna molestia
 1=El paciente se quejó de dolor
 2=Se quejó de dolor y se movió
 3=Se quejó, movió y quitó la articulación.

Evaluación por el paciente:
 Severidad del dolor en cadera o rodilla al caminar sin ayuda:
 _____ 0=Ninguno 1=Moderado 2=Severo

Severidad del dolor espontaneo en cadera o rodilla en reposo:
 _____ 0=Ninguno
 1=Leve-Esporadicamente presente, tolerable sin alteración del sueño.
 2=Moderado-No continuo, pero cuando esta presente puede ser muy severo, hay alteración del sueño en una de las dos últimas noches.
 3=Severo-Usualmente constante, algunas veces muy severo y las alteraciones del sueño son frecuentes.

Rigidez de la cadera o rodilla al levantarse: _____ 0=Ninguna 1=Moderado 2=Severo
 Duración: _____ minutos.

Condición articular: _____ 1=Bueno 2=Regular 3=Malo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Visita 1
Día 0

Paciente No. _____
Iniciales _____

Pulso y presión arterial _____ En posición sentada, después de 5 minutos de descanso y en el mismo brazo.

Pulso: _____ latidos por minuto

Presión arterial: _____ Sistólica _____ Diastólica mm Hg.

- En caso de:
- Medicación analgésica-antinflamatoria.
 - Condiciones médicas concomitantes
 - Medicamentos concomitantes
 - Terapia no medicamentosa concomitante
- Deberá registrarse en la hoja indicada.

Exámenes de laboratorio:
Muestras tomadas: _____ día/mes/año

Severidad del dolor en reposo y en movimiento, escala visual:

Reposo, no hay dolor: 0 _____ 10 Muy intenso.

Movimiento, no hay dolor: 0 _____ 10 Muy intenso.

	Exámenes de laboratorio:	Unidades	Valores:
Sangre:	Hemoglobina	g/l	_____
	Hematocrito:	%	_____
	V.S.G.	mm Hr	_____
	Leucocitos:	10 ⁹ /l	_____
	Diferencial:		
	Neutrófilos	%	_____
	Linfocitos	%	_____
	Eosinófilos	%	_____
	Monocitos	%	_____
	Basófilos	%	_____
	Plaquetas:	10 ⁹ /l	_____
Suero:	Bilirrubina total:	umol/l	_____
	Bilirrubina directa:	umol/l	_____
	T.G.O.	IU/l	_____
	T.G.P.	IU/l	_____
	Fosfatasa alcalina:	IU/l	_____
	Creatinina	umol/l	_____
	Urea	umol/l	_____
	Acido úrico	umol/l	_____
Orina:	Albúmina:	0=Ninguna 1=Trazas	_____
	Glucosa:	2=Cantidades patológicas	_____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Visita 1
Día 0

Orina (continuación) Sedimento: 0=Ninguno
1=1 a 5
Eritrocitos 2=6 a 50
Leucocitos 3=más de 50
Células epiteliales
Cilindros: Hialinos
Epiteliales
Otro tipo

En las visitas 2 y 3, días 7 y 14 además de lo anterior se interroga al paciente si ha habido alguna molestia secundaria a la toma del medicamento, si se ha suspendido el medicamento en forma prematura y si ha habido algún cambio en las condiciones médicas, en la terapia medicamentosa concomitante y en la terapia no medicamentosa. También se comentan los valores de laboratorio anormales, la eficacia y los efectos adversos.

En la visita 4 día 21 se incluyen los siguientes datos:

Medicación analgésica-antinflamatoria previa:

Marca	Dosis y horario	Día inicio dia mes año	Día suspensión dia mes año
a) _____	_____	_____	_____
b) _____	_____	_____	_____
c) _____	_____	_____	_____

Condiciones médicas concomitantes:
Descripción

Día inicio
dia mes año Día recuperación
dia mes año

a) _____	_____	_____	_____
b) _____	_____	_____	_____
c) _____	_____	_____	_____

Medicación concomitante:

Marca	Dosis y horario	Día inicio dia mes año	Día suspensión dia mes año
-------	-----------------	---------------------------	-------------------------------

a) _____	_____	_____	_____
b) _____	_____	_____	_____
c) _____	_____	_____	_____

Tratamiento no medicamentoso:
Descripción

Día inicio
dia mes año Día suspensión
dia mes año

a) _____	_____	_____	_____
b) _____	_____	_____	_____

Efectos adversos (signos o síntomas no relacionados al estudio)

Síntomas y signos	Severidad 1=Leve 2=Moderado 3=Severo	Día inicio	Duración
-------------------	---	------------	----------

a) _____	_____	_____	_____
b) _____	_____	_____	_____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Visita 4
Dia 21 (cont.)

Lista de efectos adversos (síntomas o signos no relacionados al estudio)	Síntoma	Severidad 0=Ninguno 1=Leve 2=Moderado 3=Severo	Inicio 1=Semana 1 2=Semana 2 3=Semana 3	Duración	Relación al estudio 0=Ninguna 1=Posible 2=Probable
---	---------	--	--	----------	--

Aparato o sistema:

Gastrointestinal	Úlceras orales	_____	_____	_____	_____
	Boca seca	_____	_____	_____	_____
	Pirosis	_____	_____	_____	_____
	Dolor epigástrico	_____	_____	_____	_____
	Nausea	_____	_____	_____	_____
	Vómito	_____	_____	_____	_____
	Diarrea	_____	_____	_____	_____
	Estreñimiento	_____	_____	_____	_____
S.N.C.	Cefalea	_____	_____	_____	_____
	Mareo	_____	_____	_____	_____
	Vértigo	_____	_____	_____	_____
	Tinnitus	_____	_____	_____	_____
	Hipoacusia	_____	_____	_____	_____
	Parestesias	_____	_____	_____	_____
	Alteración visual	_____	_____	_____	_____
	Xeroftalmia	_____	_____	_____	_____
Dermatológicas:	Rash	_____	_____	_____	_____
	Escozor	_____	_____	_____	_____
	Descamación	_____	_____	_____	_____
Otras:	Odinofagia	_____	_____	_____	_____
	Fiebre	_____	_____	_____	_____
	Calosfríos	_____	_____	_____	_____
	Edema tobillos	_____	_____	_____	_____
	Espasmo laríngeo	_____	_____	_____	_____
No especificadas	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____

FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Las características de los pacientes estudiados se muestra en la tabla I, en donde se observa que no hay diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, estatura y duración de la enfermedad.

Tabla I. Datos de los pacientes estudiados		
Pacientes	Carprofen	Sulindac
Número	15	15
Sexo: Hombres	2	1
Mujeres	13	14
Promedio de edad en años	59.86	61.66
Estatura en mts. promedio	1.53	1.54
Peso promedio en Kg.	62.06	68.66
Duración media de la enfermedad en años	6.13	5.9
Articulación más afectada		
Caderas	1 C.F.D.	1 C.F.D.
Rodillas	8 D., 6 I.	2 C.F.I.
		6 D., 6 I.

En cuanto al peso promedio, se observa que hay mayor peso en el grupo de Sulindac. Las articulaciones más afectadas fueron 14 en rodillas en el grupo de Carprofen y en el grupo de Sulindac 12. El resto correspondió a cadera.

Los resultados de la tabla II muestran la evaluación por el médico de la articulación más afectada, calificándose con cero cuando no había dolor y 3 cuando el dolor era más severo. En el grupo de Carprofen se inició con 13 pacientes calificados con 2, y dos pacientes calificados con 3, en la cuarta semana no hubo pacientes calificados con 3, los 13 calificados con 2 disminuyeron a 5 y aparecieron 4 calificados con 1 y 6 pacientes con cero o sea sin dolor. El grupo de Sulindac se inició

Tabla II. Evaluación por el médico de la articulación más afectada

Evaluación por semanas	CARPROFEN (n=15)				SULINDAC (n=15)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
0=Sin molestia	0	0	3	6	0	0	1	3
1=Se quejó de dolor	0	6	7	4	2	5	8	9
2=Se quejó de dolor y se movió	13	9	5	5	10	7	5	2
3=Se quejó, movió y quitó la art.	2	0	0	0	3	3	1	1

con dos pacientes calificados con uno, 10 pacientes calificados con 2 y 3 calificados con 3, en la cuarta semana persiste un paciente calificado con 3, 2 pacientes en 2, 9 en uno y solo 3 pacientes sin dolor.

La tabla III muestra la evaluación del dolor al caminar dada por el paciente. Del grupo de Carprofen se encontraron al inicio 13 pacientes con dolor severo y dos con dolor moderado; a la cuarta semana había 4 pacientes sin dolor, 7 con dolor moderado y 4 con dolor severo.

Tabla III. Evaluación del dolor al caminar, dada por el paciente

Evaluación por semanas	CARPROFEN (n=15)				SULINDAC (n=15)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
0=Sin molestias	0	0	1	4	0	0	1	2
1=Moderado	2	7	10	7	1	5	8	8
2=Severo	13	8	4	4	14	10	6	5

El grupo de Sulindac se inició con 14 pacientes con dolor severo y uno con dolor moderado. A la cuarta semana se encontró que había 2 pacientes sin dolor, 8 con dolor moderado y 5 con dolor severo.

La tabla IV muestra la evaluación del paciente con dolor en reposo. El grupo de Carprofen se inició con 13 pacientes con dolor leve y dos con dolor moderado; para la cuarta semana 9 no tenían dolor, 4 tenían dolor leve y 2 dolor moderado.

Tabla IV. Evaluación por el paciente del									
dolor en reposo									
CARPROFEN (n=15)									
Evaluación por semanas	CARPROFEN (n=15)				SULINDAC (n=15)				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
0=Ninguno	0	2	5	9	0	3	6	8	
1=Leve	13	12	9	4	10	8	8	6	
2=Moderado	2	1	1	2	4	3	1	1	
3=Severo	0	0	0	0	1	1	0	0	

El grupo de Sulindac inició con 10 pacientes con dolor leve, 4 moderado y uno severo; al terminar había 8 sin dolor, en 6 era leve y en uno moderado.

La tabla V muestra la rigidez valorada de negativa a severa y en minutos de duración.

Tabla V. Rigidez al levantarse y duración									
CARPROFEN (n=15)									
SULINDAC (n=15)									
Evaluación por semanas	CARPROFEN (n=15)				SULINDAC (n=15)				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
0=Ninguna	1	1	7	9	5	6	6	7	
1=Moderado	9	11	6	5	8	7	9	8	
2=Severa	5	3	2	1	2	2	0	0	
Duración promedio de la rigidez min.	15	8	8	10	8.3	8	8	9	

El grupo de Carprofen inició con un paciente sin rigidez, en 9 era moderada y en 5 severa, con un promedio de duración de la rigidez de 15 minutos y terminó con 9 pacientes sin rigidez, 5 moderada y una severa; con un promedio de duración de la rigidez de 10 minutos.

El grupo de Sulindac inició con 5 pacientes sin rigidez, en 8 era moderada y dos la tenían severa. El promedio de duración de la misma era de 8.3 minutos; al final del estudio 7 no tenían rigidez, 8 la tenían moderada y el promedio de duración de la rigidez fué de 9 minutos.

La tabla VI muestra la condición articular.

Evaluación por semanas	CARPROFEN (n=15)				SULINDAC (n=15)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1=Buena	0	4	9	10	0	1	6	9
2=Regular	2	10	6	3	3	8	9	4
3=Mala	13	1	0	2	12	6	0	2

En esta se muestra que el grupo de Carprofen inició con dos pacientes con estado articular regular y 13 mala, terminaron en la cuarta semana 10 pacientes con condición buena, 3 regular y dos mala.

En el grupo de Sulindac empezaron 3 con condición articular regular y 12 mala. Al final 9 pacientes tenían condición articular buena, 4 regular y 2 mala.

Los signos vitales registrados en todos los pacientes en las 4 visitas se encontraron normales, así como los exámenes de laboratorio al inicio y a la cuarta semana al final del estudio, no mostrando alteración alguna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

COMENTARIOS Y
CONCLUSIONES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- La enfermedad articular degenerativa, llamada Osteoartrosis u Osteoartritis, es conocida desde tiempo inmemorial.
- Se acepta que 6 de cada 10 enfermos que consultan por padecimientos articulares se encuentran afectados por esta entidad.
- Se define como una enfermedad degenerativa de las articulaciones, con predominio en las de sostén caracterizandose por deterioro y erosión del cartílago articular, aumento de la densidad osea en los sitios de presión y formación de hueso nuevo en las márgenes articulares, la degeneración del cartílago articular es predominante en esta entidad.
- Los factores involucrados en la etiopatogenia de la Osteoartritis son: herencia, envejecimiento, traumatismos, factores hormonales, metabólicos y vasculares.
- Actualmente vuelve a tomar auge el concepto de inflamación como uno de los principales factores de la etiopatogenia.
- El Carprofen es un derivado del ácido alfa metil acético substituído con un anillo de carbazol, es el primer compuesto tricíclico antirreumático de este tipo.
- El Sulindac posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, es un compuesto del tipo del indeno acético.
- Se estudiaron 30 pacientes de la consulta externa de Reumato-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

logía del hospital, predominó el sexo femenino en el grupo de pacientes estudiados en una proporción de 9 a 1.

- La edad de presentación de la enfermedad tomando en cuenta la duración y la edad en que entraron al estudio fué entre la 5a. y 6a. década de la vida.
- La evaluación por el médico de la articulación más afectada al inicio del estudio mostró ligeramente más afectado al grupo de Carprofen que al de Sulindac, observándose en el Carprofen mejores resultados en la cuarta semana, ya que los pacientes que tenían dolor severo lo disminuyó.
- En el grupo de Sulindac persistió un paciente con dolor severo.
- El grupo de Carprofen mostró mejores resultados en cuanto al dolor al caminar que el de Sulindac, ya que habiendo iniciado casi igual, terminaron más pacientes sin molestias en Carprofen que en Sulindac.
- El dolor en reposo se modificó en igual forma en ambos grupos si se toma en cuenta como fueron valorados al inicio.
- El Carprofen mostró mayor efectividad que el Sulindac para disminuir la rigidez al levantarse en cuanto a severidad y a tiempo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Ambos medicamentos mostraron la misma efectividad para mejorar la condición articular.
- Estas conclusiones se desprenden de la observación objetiva de las tablas mostradas.

+ + + +

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B I B L I O G R A F I A.

- 1.-Simposio Syntex. Osteoarthritis, Recientes Adquisiciones.
Abril 1982.
- 2.-William N. Kelley: Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders
Company, 1981.
- 3.-H.G. Fassbender: Pathomecanisms Responsible for Synovitis
in Osteoarthritis. Osteoarthritis Symposium Proceedings,
June 1981.
- 4.-Harrison: Principles of Internal Medicine. Ninth Edition,
MacGraw-Hill, 1980.
- 5.-Dieppe P.A., Huskisson E.C., New Trends in Osteoarthritis,
Rheumatology, An Annual Review. October 1981.
- 6.-Bacon Francis, filósofo y canciller de Inglaterra (1561-
1626), Baron de Verulam. Fué uno de los creadores del
método experimental con su libro "Insaturatio Magna".
Para él, la investigación científica es independiente del
principio de la autoridad y del razonamiento escolástico
y deductivo. Establece una clasificación metódica de las
ciencias y, en " Novum Organum Scientiarum", una teoría
de la inducción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN