

GABOR KATONA*

NAPROXEN NUEVO ANTIRREUMÁTICO, NO ESTEROIDEO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA. UN ESTUDIO DOBLE-CIEGO.

NAPROXEN (ÁCIDO *A*-2-(6'-METOXI-2'-NAFTIL) PROPIÓNICO) es un nuevo compuesto antiinflamatorio sintético, derivado del ácido propiónico, (Fig. 1) desprovisto de nitrógeno en su molécula. Se ha propuesto la hipótesis de que algunos efectos secundarios sobre los sistemas nerviosos central y hematopoyético, así como sobre la función hepática dependerían de la presencia del nitrógeno en su molécula.

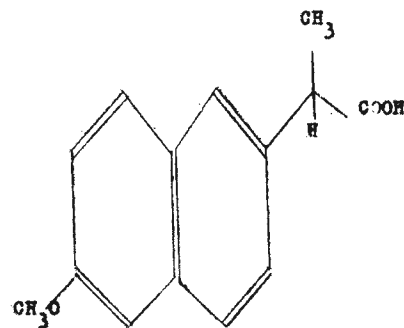
Los experimentos farmacológicos en animales han demostrado que naproxen posee un efecto antiinflamatorio potente. En este mismo tipo de experimentos la actividad antipirética del naproxen fue mejor que la de la aspirina, fenilbutazona e indometacina, y su potencia analgésica fue superior al de la aspirina y la fenilbutazona.

En esta comunicación presentamos nuestras experiencias con naproxen en pacientes de enfermedad articular degenerativa (EAD).

El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de

Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General de la S.S.A., de donde se seleccionaron 50 pacientes con enfermedad articular degenerativa

N A P R O X E N



ÁCIDO *d*-2-(6'-METOXI-2'-NAFTIL) PROPIÓNICO

Fig. 1

* Hospital General de la S. S. A. de México.
SERVICIO DE REUMATOLOGIA.

TABLA I
DIAGNOSTICO

	A*	B**	Total
EAD	9	15	24
EAD + obesidad	6	2	8
EAD + obesidad	1	0	1
EAD + obesidad + pie plano	1	1	2
EAD + obesidad + coxartrosis	0	1	1
EAD + obesidad + HTA	0	1	1
EAD + obesidad + síndrome menopáusico	0	1	1
EAD + pie plano	1	0	1
EAD + diabetes sacarina	2	0	2
EAD + diabetes sacarina + psiconeurosis	1	0	1
EAD + HTA	1	1	2
EAD + osteoporosis intensa	1	0	1
EAD + periartrosis crónica (hombro derecho)	1	0	1
EAD + algias psicósomáticas	0	1	1
EAD + algias psicósomática + várices	0	1	1
	24	24	48

* RS-3540 (Naproxen)

** Indometacina

—como principal diagnóstico, (ver Tabla I) todos ellos con tratamiento antirreumático a base de 2 a 3 g. de ácido acetilsalicílico durante un período de dos semanas o más previo al estudio. Durante éste, dos de los 50 pacientes seleccionados desertaron y quedó el grupo con 48 enfermos, 44 mujeres y cuatro varones, cuyas edades variaban de 50 a 85 años— (60 años como promedio).

La finalidad de la investigación fue determinar la eficacia terapéutica del compuesto RS-3540 (naproxen) en pacientes de enfermedad articular degenerativa, con base en el efecto antiinflamatorio y analgésico de una dosis de 400 mg en 24 horas, administrada en dos tomas iguales, y compararla con la de

75 mg de indometacina en 24 horas, administrados en tres tomas iguales.

Para lograr la mayor objetividad posible en la valoración, se diseñó un estudio doble-ciego. El tiempo de observación de los pacientes se limitó a tres semanas, con control semanal, siempre por el mismo investigador. La observación incluyó, aparte de los datos respecto al dolor, inflamación y estado funcional, el registro cuidadoso de cualquier efecto indeseable. Se practicaron las pruebas de laboratorio pertinentes (biometría hemática completa, examen general de orina y determinación de sangre oculta en heces por el método de guayaco) antes y después del tratamiento, en la mayoría de los pacientes.

Para mantener estrictamente el método doble-ciego, se preparó el material de tal manera que los pacientes recibieran paquetes de tres bolsitas etiquetadas "mañana", "mediodía" y "noche" cada una con una cápsula del producto. Las cápsulas contenían 200 mg de naproxen o 25 mg de indometacina. Los enfermos del grupo de naproxen tomaban placebo en la dosis del mediodía. Las tres cápsulas de indometacina contenían sustancia activa. Los paquetes con las bolsas fueron marcados del 1 al 50 y a cada enfermo se entregó dotación suficiente para una semana. Los pacientes recibieron su número correspondiente al azar, según una clave desconocida para el investigador y para el paciente.

Al terminar el estudio, cada uno de los casos fue evaluado tomando como base las hojas de control preparadas ex-profeso para el presente estudio, en las cuales se registró, por una parte, la evolución del dolor, de la inflamación y de la limitación de movimientos; por otra, los efectos indeseables señalados por los enfermos, y por último, los resultados de los exámenes de laboratorio. Después de esta evaluación se abrió la clave correspondiente para distribuir en dos grupos los 48 pacientes que terminaron el estudio: A y B —según hubieran recibido naproxen o indometacina—, respectivamente. Los datos clínicos fueron registrados según su intensidad, mediante una escala convencional de 0 a 3. Dolor: ninguno (0), leve (1), moderado (2), intenso (3). Inflamación: nula (0), discreta (1), mediana (2), intensa (3). Limitación de los movimientos: ninguna (0), discreta (1), mediana (2), completa (3).

La mejoría notable de la sintomatología en los tres parámetros fue considerada como resultado ex-

celente (++)); la mejoría notable de por lo menos dos síntomas y mejoría discreta en 1, como resultado bueno (+); mejoría discreta en todos pero no notable, como resultado dudoso (regular) (\pm); y la falta de mejoría en todos los parámetros como resultado negativo (0).

RESULTADOS

En el grupo de 24 enfermos que recibieron naproxen 17 mostraron resultado excelente (++) 4 bueno (+), 3, regular o dudoso (\pm); mientras en el grupo con indometacina, en 18 pacientes los efectos fueron excelentes (++)); en 3 bueno (+), en 2 regular o dudoso (\pm); y en 1 caso no se observó efecto alguno (ver Tabla IIa).

TABLA IIa
RESULTADOS TOTALES

		RS-3540* 400 mg/24 H	Indometacina 75 mg/24 H
		A	B
Excelentes	++	17 (70.5%)	18 (75%)
Buenos	+	4 (17%)	3 (12.5%)
Dudosos	\pm	3 (12.5%)	2 (8.5%)
Ninguno	—	—	1 (4%)

* Naproxen

Al analizar los efectos analgésico y antiinflamatorio por separado, resultó evidente que ambos compuestos tienen efectos por lo demás similares. En

ambos la acción antiinflamatoria es un poco mayor que la analgésica.

TABLA IIb
RESULTADOS II

	Dolor		Inflamación		Limitación de los movimientos	
	A*	B**	A	B	A	B
Excelente (++)	17	18	22	21	23	22
Buena (+)	5	5	1	2	1	4
Moderado (\pm)	2	—	1	1	—	1
Ninguno (—)	—	1	—	—	—	—

* RS-3540 (Naproxen)

** Indometacina

En la Tabla III se puede observar la distribución de los resultados según los diagnósticos, sin olvidar por un solo momento que los procesos patológicos agregados podían influenciar la eficacia de los productos.

Con respecto a la tolerancia se consideró "perfecta" si el paciente no relató efecto indeseable alguno atribuible a la administración de la droga, (o si las molestias existentes durante el tratamiento anterior habían desaparecido o disminuído notablemente de intensidad), "bueno" (+) si el enfermo se quejaba de alguna molestia con la ingestión del medi-

camento, pero sólo en una ocasión y en forma pasajera. "Regular" o "dudosa" (\pm), si durante las tres semanas de tratamiento en más de una ocasión el enfermo relataba una o más manifestaciones secundarias probablemente relacionadas con la administración de la droga.

Según nuestros criterios, respecto al naproxen, la tolerancia resultó perfecta en 19 pacientes, en tres fue buena y en dos dudosa, mientras que en el grupo de indometacina, en 14 fue perfecta, en seis buena y en cuatro dudosa o regular. (Ver Tabla IVa).

RESULTADOS DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

	A *					B **				
	++	+	\pm	-		++	+	\pm	-	
EAD	7	1	1	-	9	12	1	2	-	15
EAD + obesidad	4	2	-	-	6	1	1	-	-	2
EAD + obesidad + Genuvarum	-	-	1	-	1	-	-	-	-	0
EAD + obesidad + pie plano	1	-	-	-	1	-	1	-	-	1
EAD + obesidad + coxartrosis	-	-	-	-	0	-	-	-	1	1
EAD + obesidad + HTA	-	-	-	-	0	1	-	-	-	1
EAD + obesidad + síndrome menopáusico	-	-	-	-	0	1	-	-	-	1
EAD + pie plano	1	-	-	-	1	-	-	-	-	0
EAD + diabetes saearina	1	1	-	-	2	-	-	-	-	0
EAD + diabetes saoarina + psiconeurosis	1	-	-	-	1	-	-	-	-	0
EAD + HTA	1	-	-	-	1	1	-	-	-	1
EAD + osteoporosis intensa	-	-	1	-	1	-	-	-	-	0
EAD + periartritis crónica (hombro derecho)	1	-	-	-	1	-	-	-	-	0
EAD + algias psicósomáticas	-	-	-	-	0	1	-	-	-	1
EAD + algias psicósomáticas + varices	-	-	-	-	0	1	-	-	-	1

* R3- 3540 (Naproxen)

** Indometacina

TABLA III

REFERENCIAS

- HARRISON, I. T., LEWIS, B., NELSON, P., ROOKS, W., y ROSZKOWSKI, A. P.: *Non-Steroidal anti-inflammatory agents*. I. 6-Substituted 2-Naphthylacetic acids. *J. Med. Chem.* 13: 203-205, 1970.
- ROOKS II, W. H.: *D-2-(6-Methoxy-2-Naphthyl) -Propionic acid (Mnpa), a potent anti-inflammatory and analgesic agent*. *Federation Proc.* 29: 420, 1970. (Abst. No. 982).
- ROSZKOWSKI, A. P., ROOKS II W. H., TOMOLONIS, A. D. y MILLER, L. M.: *Anti-inflammatory and analgesic properties of D-2-(6-Methoxy-2-Naphthyl) - propionic acid (Naproxen)*. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 179: 114-123, 1971.
- G. KATONA, J. ROBLES GIL: *Naproxen — Un nuevo agente antiinflamatorio, no esteroideo*. V Congreso Panamericano de Reumatología, Punta del Este, Uruguay. Diciembre, 1970.
- G. KATONA: *Dos años de experiencia con Naproxen, un nuevo agente antiinflamatorio*. Trabajo presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Médica Mexicano-Norteamericana en Phoenix, Arizona. Octubre, 1971.
- KATONA, G. y ROBLES GIL, J.: *Nuevos métodos objetivos para la investigación del efecto antiinflamatorio de nuevas drogas — Experiencias con Naproxen*. (d-2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid). III Congreso de SEAPAL en Nueva Zelanda. Febrero, 1972.
- KATONA, G., ORTEGA, E., y ROBLES GIL, J.: *Naproxen — Nueva droga antiinflamatoria no esteroidea, en el tratamiento de la artritis reumatoide*. *Clinical Trials Journal (U. K.)*. En imprenta.