

GABOR KATONA*

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

NAPROXEN (ACIDO D-2-(6' METOXI-2-NAFTIL)PROPIONICO) 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 nervioso central y hematopoyético así como sobre la función hepática dependerían de la presencia del nitrógeno en su molécula.

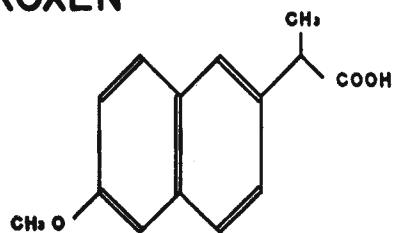
Los experimentos farmacológicos en animales han demostrado que naproxen posee un efecto antiinflamatorio potente. En este mismo tipo de experimentos la actividad antipirética del naproxen fue mejor que la de la aspirina, fenilbutazona e indometacina, y su potencia analgésica fue superior al de la aspirina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

* Hospital General de la S. S.A. de México
Servicio de Reumatología.

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

Fig. 1

NAPROXEN



ACIDO d-2-(6'-METOXI-2'-NAFTIL) PROPIONICO
[METOXIPROPIOCIN]

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 —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.

TABLA I

DIAGNÓSTICO

	* 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 psicósomáticas + várices	0	1	1
	24	24	48

* Naproxen

** Indometacina

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 ó 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 excelente (++); la mejoría notable de por lo menos dos síntomas y mejoría discreta en 1, como resultado

NAPROXEN, NUEVO ANTIRREUMÁTICO NO ESTEROIDEO· ETC.

bueno (+); mejoría discreta en todos pero no notable, como resultado dudoso (regular) (+); y la falta de mejoría en todos los parámetros como resultado negativo (0).

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.

RESULTADOS:

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

TABLA IIa
RESULTADOS TOTALES

		Naproxen 400 mg/24 h	Indometacina 75 mg/24 h
Excelente	±±	17 (70.5%)	18 (75%)
Bueno	±	4 (17%)	3 (12.5%)
Dudoso	+	3 (12.5%)	2 (8.5%)
Ninguno	—	—	1 (4%)

TABLA IIb
RESULTADOS II

		DOLOR		IN-FLAMA- CION DE		LIMITA- CION DE LOS MOVI- MIENTOS.	
		A*	B**	A	B	A	B
Excelente	(++)	17	18	22	21	23	22
Bueno	(+)	5	5	1	2	1	4
Moderado	(±)	2	—	1	1	—	1
Ninguno	(-)	—	1	—	—	—	—

* 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.

RESULTADOS DE ACUERDO AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

	A *				B **					
EAD	7	1	1	—	9	12	1	2	—	15
EAD + obesidad	4	2	—	—	6	1	1	—	—	2
EAD + obesidad + genu varum	—	—	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 sacarina	1	1	—	—	2	—	—	—	—	0
EAD + diabetes sacarina + 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

* Naproxen

** Indometacina

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 disminuido notablemente de intensidad), "bueno (+) si el enfermo se quejaba de alguna molestia con la ingestión del medicamento, pero sólo en una ocasión y en forma pasajera, "regular" o "dudosa" (+), 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 fué buena y en dos dudosa, mientras que en el grupo de indometacina, en 14 fué perfecta, en seis buena y en cuatro dudosa o regular. (Ver Tabla IVa).

TOLERANCIA I

Perfecta — muy buena	19	79%	14	58%
Buena	3	12.5%	6	25%
Regular (dudosa)	2	8.5%	4	17%

Analizando concretamente los efectos indeseables en la Tabla IVb se puede observar que cuatro pacientes del grupo RS-3540 señalaron cefalea, dos, mareos y dos, dolor epigástrico. Cinco pacientes presentaron respectivamente pirosis, meteorismo, náusea, vómito y dermatosis. Del grupo de indometacina cinco indicaron haber sufrido cefalea, cuatro, dolor epigástrico, dos, náusea y uno y uno respectivamente vómito o dermatosis. En ambos grupos, todos los efectos indeseables, fueron considerados como leves y generalmente pasajeros y no fueron motivo para interrumpir el tratamiento.

Por problemas técnicos se repitieron los exámenes de laboratorio únicamente en 13 pacientes del grupo naproxen y en 15 en el grupo de indometacina. En el primer grupo no observamos anormali-

TABLA IVb
EFECTOS INDESEABLES

	A*	B**
Cefalea	4	5
Mareos	2	—
Epigastralgia	2	4
Pirosis	1	—
Flatulencia	1	1
Náuseas	1	2
Vómito	1	1
Neurodermatitis	—	1
Dermatitis puriginosa	1	—

* Naproxen, 400 mg/24 h.

** Indometacina, 75 mg/24h.

dades en los exámenes de laboratorio (hematimetría, orina e investigación de sangre oculta en heces). En dos casos se observó aunque dentro de los límites normales, discreta disminución de la cuenta leucocitaria.

En el grupo con indometacina, de los 15 casos en que se practicaron exámenes de laboratorio solamente en uno la investigación indicó sangre oculta en heces, mientras, que en el resto de los exámenes no se observó cambio alguno; también en dos casos se observó discreto descenso en el número de leucocitos, pero no leucopenia.

COMENTARIO:

Los comentarios del presente estudio indicaron que 400 mg de naproxen tienen un efecto antiinflamatorio y analgésico equivalente a 75 mg de indometacina (dosis que suele ser aceptada y recomendada como de sostén).

Respecto a la tolerancia general, el compuesto RS-3540 (naproxen) resultó ser un poco mejor tolerado que la indometacina. Asimismo, buscando diferencia estadística en cuanto a tolerancia, considerando ésta como perfecta, encontramos una diferencial del 21% a favor de naproxen, la cual representa $p=0.1096$ en dos extremos, lo cual podría indicar que con una muestra de mayor tamaño, probablemente se encontraría significación a nivel del $\alpha=0.05$. Si consideramos la tolerancia en conjunto como per-

fecta y buena, no existe diferencia estadística significativa alguna.

La patología agregada (—diagnósticos concomitantes—) aparentemente no tuvo mayor influencia en la eficacia de ambos compuestos (lo que podría significar que su efecto antiinflamatorio y analgésico es tan considerable que no se altera en forma evidente al coexistir otros procesos patológicos como obesidad, menopausia, problemas posturales, etc).

En ambos productos el efecto fue predominantemente antiinflamatorio y en segundo lugar, analgésico (Tabla IIb y IIc). No se observó cambio alguno en los exámenes de laboratorio (biometría hemática, ori-

na y sangre oculta en heces). Sin embargo, el período relativamente corto de observación, realmente no permite llegar a conclusiones definitivas sobre tales hallazgos.

RESUMEN:

El naproxén en dosis de 400 mg en 24 horas (200 mg dos veces al día) (b.i.d.) en los estudios dobleciego comparativo, contra indometacina a razón de 75 mg en 24 horas (25 mg tres veces al día) (t.i.d.) resultó ser igualmente eficaz y un poco mejor tolerado que esta última.

El material para la presente investigación fue proporcionado por los Laboratorios Syntex, S. A. — División Farmacéutica.

La primera parte de este trabajo se publicó en el No. 3 del presente año, de esta revista, pero para conservar su integridad, se publica de nuevo ahora en forma completa.

REFERENCIAS

- 1 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.
- 2 RROKS 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).
- 3 ROSZKOWSKI, A. P., ROOKS II W. H., TOMOLONIS, A. D. y MILLER, L. M. **Anti-inflammatory and analgesic properties of D-2-(6methoxy-2-naphthyl) — propionic acid (naproxen).** J. Pharmacol. Exptl. Therap. 179: 114_123, 1971.
- 4 KATONA, G., ROBLES GIL, **Naproxen —Un nuevo agente antiinflamatorio, no esteroide.** V. Congreso Pa-
- americano de Reumatología, Punta del Este, Uruguay, Diciembre, 1970.
- 5 KATONA.—**Dos años de experiencia con naproxen, un nuevo agente antiinflamatorio.** G. Trabajo presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Médica Mexicano_Norteamericana en Phoenix, Arizona. Octubre, 1971.
- 6 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 1) propionic acid. III Congreso de SEAPAL en Nueva Zelandia. Febrero, 1972.
- 7 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.