

TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS

(SULINDAC Vs. ACIDO ACETILSALICILICO CON CUBIERTA DE ETILCELULOSA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS)

Castresana-Isla, Carlos J.*

INTRODUCCION:

La elevada frecuencia con que las enfermedades reumáticas atacan al ser humano, ha obligado a la búsqueda de agentes farmacológicos con propiedades analgésicas y anti-inflamatorias para combatirlas. Desafortunadamente, el efecto terapéutico de estos productos se acompaña de efectos colaterales indeseables, sobre todo de tipo gastrointestinal, que limitan en forma importante su uso. Las manifestaciones colaterales a nivel de mucosa gástrica, parecen estar relacionadas a su acción farmacológica como inhibidores de prostaglandinas, ya que se ha demostrado que algunos de estos mediadores químicos (PGE_1 y PGE_2) inhiben la secreción de ácido clorhídrico y además ejercen un efecto 'citoprotector' independiente sobre las mucosas del estómago (1,7,5). Esto ha llevado a los investigadores a intentar la síntesis de productos que, conservando su efecto analgésico y anti-inflamatorio, presenten una capacidad menor de lesionar la mucosa gástrica.

Una de estas sustancias, el *Sulindac*, que es un derivado indeno del ácido indolacético, ha sido sintetizada como resultado de la búsqueda de un compuesto tan efectivo como la Indometacina (derivado indol del ácido indolacético) pero con menos potencial ulcerogénico (4). Esta característica parece ser resultado de que la droga activa no se presenta como tal en el estómago (1). El *Sulindac*, dado como una pro droga (sulfóxido), se absorbe rápidamente en el estómago y tracto intestinal superior y es convertido por el sistema citocromo del hígado a varios metabolitos. La conversión de sulfóxido al metabolito sulfuro es reversible, no así la reacción a sulfona. El derivado sulfuro tiene una desaparición trifásica del plasma relativamente prolongada, con una vida media de 16 horas para la fase más lenta. Además, el medicamento está sujeto a circulación entero-hepática, sobre todo en la forma sulfóxido (pro-droga) y constituye una reserva del producto (4). El sulfuro parece ser el metabolito con propiedades anti-inflamatorias y es el único que inhibe la síntesis de prostaglandinas (2). El presente estudio tiene como objetivo la valoración del

Sulindac a dosis farmacológicamente activas, en el tratamiento de la osteoartrosis, comparándolo con ácido acetilsalicílico recubierto por etilcelulosa. El diseño de este estudio fue simple, ciego, cruzado, controlado (10).

MATERIAL Y METODO:

Se incluyeron en este estudio 30 pacientes con el diagnóstico de osteoartrosis sintomática que se controlaban en el servicio de Reumatología del Hospital Calderón Guardia. La localización de la enfermedad se muestra en la Tabla 1. Veintiseis pacientes (86.6%) eran del sexo femenino. La edad promedio del grupo fue de 56.9 años (ámbito de 43 a 69 años). Los criterios de exclusión de pacientes para el estudio fueron: edad mayor de 70 años, alergia al ácido acetilsalicílico u otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE), tratamiento con anticoagulantes, antecedentes de síndrome ulcero-péptico en los últimos dos años, enfermedad hepática o renal, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y enfermedad hematológica. Toda medicación analgésica fue suspendida una semana antes de iniciar el estudio. El conjunto de pacientes fue dividido en dos grupos: el primer grupo recibió 400 mg diarios de *Sulindac* administrados en forma fraccionada cada 12 horas durante 15 días y posteriormente ácido acetilsalicílico en microgránulos con cubierta de etilcelulosa (A.A.S./ec) 3 gr. divididos c/12 horas por 15 días; el segundo grupo recibió el mismo esquema terapéutico, pero en orden inverso. La evaluación de los enfermos se efectuó al final de cada período de tratamiento, valorando los siguientes parámetros:

1— Dolor subjetivo; se cuantificó mediante una escala visual analógica horizontal de 10 cm. donde 0 es igual a ausencia de dolor y 10 a dolor máximo. (8). 2— Dolor objetivo; se utilizó el índice de Ritchie (6) para medir sensibilidad articular. 3— Limitación funcional; como los arcos de movilidad articular medidos en grados varían en las diferentes articulaciones, este parámetro se cuantificó porcentualmente así, o igual a función total y 100% limitación total del movimiento. 4— Se registró la opinión del médico y del paciente sobre el tratamiento y la preferencia por alguno de los medicamentos utilizados. 5— Los efectos colaterales fueron registrados y su magnitud clasificada como ausente, leve, moderada o intensa

* Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia.

(suspensión del tratamiento).

A todos los pacientes se les efectuaron los siguientes estudios de laboratorio antes del estudio y después del uso de cada medicamento: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, urea nitrógeno, creatinina y examen general de orina.

TABLA 1
Localización de la Osteoartritis
(n = 30 pacientes)

Columna vertebral:	12 pacientes
Rodillas:	8 pacientes
Articulaciones de la mano:	4 pacientes
Coxofemorales:	3 pacientes
Hombros:	3 pacientes

TABLA 2
Evaluación del dolor subjetivo por escala analógica de 1 a 10 cm.
(n = 28 pacientes)

	Total	$\bar{x}$	$\bar{x}$ mejoría	% mejoría
<i>Sulindac</i>				
Antes tx	191	6.82		
Post tx	132	4.71	2.1	30.8
<i>A.A.S./ec</i>				
Antes tx	167	5.96		
Post tx	163	5.82	0.14	2.3

Diferencia en $\bar{x}$ mejorías $\times 1.96$ (p 0.02)s,

tx Tratamiento

$\bar{x}$ Promedio.

TABLA 3
Efectos Secundarios
(n = 28 pacientes)

	<i>Sulindac</i>	<i>A.A.S./ec</i>
Epigastralgia	5	12
Náusea	1	3
Acedías	0	3
Meteorismo	1	2
Constipación	1	1
Diarrea	1	1
Sialorrea	0	1
Disuria	1	0
Rash	2	0
Cefalea	0	1

TABLA 4
Magnitud de los efectos secundarios
(n = 28 pacientes)

	<i>Sulindac</i>	<i>A.A.S./ec</i>
Intensa	1	6
(suspensión)		
Moderada	3	9
Leve	6	4
Ausente	18	9

RESULTADOS:

De los 30 pacientes que iniciaron el estudio, dos lo abandonaron por razones no establecidas; los 28 pacientes restantes fueron controlados durante el período de tratamiento. La evolución cuantitativa del dolor subjetivo mostró que los pacientes que recibieron *Sulindac* tuvieron una mejoría de 30.8% contra 2.3% de mejoría de los que recibieron *A.A.S./ec*. El promedio de mejoría en la escala analógica fue de 2.1 cm. en el primer grupo contra 0.14 cm. en el segundo grupo con una diferencia de 1.96 cm. (p < 0.02 en la prueba de Student t). Ver tabla 2. En cuanto a la percepción objetiva del dolor (índice de Ritchie) el porcentaje de mejoría fue de 41.8% para los pacientes que recibían *Sulindac* y de 12.2% para los que usaron *A.A.S./ec*. Once pacientes (39.2%) tenían limitación funcional al inicio del tratamiento. Siete (63.6%) mejoraron con *Sulindac*, cuatro (36.3%), con *A.A.S./ec*. Al valorar la respuesta global al tratamiento, 5 pacientes prefirieron el *A.A.S./ec*, 13 pacientes prefirieron el *Sulindac* y 10 pacientes no mostraron preferencia por alguno de los fármacos. En la valoración realizada por el explorador se consideró superior el *A.A.S./ec* en 4 pacientes, el *Sulindac* en 13 pacientes y no se consideró superioridad de ninguno en 11 casos. Los efectos secundarios de ambos medicamentos se detallan en la tabla 3. La magnitud de estos efectos colaterales se describe en la tabla 4. Dieciocho pacientes en uso de *Sulindac* no tuvieron efectos secundarios (64.2%) en relación a 9 pacientes en tratamiento con *A.A.S./ec*; esta diferencia fue significativa por la prueba de McNemar (p < 0.04).

DISCUSION:

En este grupo de 28 pacientes que terminaron el estudio clínico entre un AINE tradicional y un producto de síntesis reciente, se demostró diferencia significativa en la percepción subjetiva del dolor y en la frecuencia de presentación de manifestaciones secundarias; este último dato es más llamativo si se toma en cuenta el hecho de que el *A.A.S./ec* ha sido sometido a procedimientos (recubrimiento de etilcelulosa) para mejorar su tolerancia. En la tabla 3 se demuestra claramente que la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales fue sen-

siblemente menor con el uso de *Sulindac*. El único paciente que interrumpió el tratamiento con *Sulindac* lo hizo por manifestaciones cutáneas, mientras que todos los pacientes que suspendieron el A.A.S./ec lo hicieron por efectos colaterales gastrointestinales. No hubo modificación en los parámetros de laboratorio que buscaban: toxicidad renal hepática o hematológica. En otros aspectos como la diferencia percibida por paciente y médico entre ambos medicamentos y mejoría objetiva del dolor, si bien el *Sulindac* se mostró superior, la diferencia no tuvo significación. Como conclusión final podemos decir que en este grupo de pacientes el *Sulindac* se mostró como un medicamento con efecto analgésico superior al A.A.S./ec, sin embargo, en nuestra opinión, su mayor superioridad la mostró en el campo de los efectos colaterales, pues sus manifestaciones tóxicas, sobre todo a nivel del aparato digestivo fueron mucho más favorables que las del A.A.S./ec.

RESUMEN:

Se estudian 30 pacientes con diagnóstico de osteoartritis sistémica en un ensayo simple, ciego, cruzado y controlado. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el primer grupo recibió 400 mg. de *Sulindac* al día, divididos en dos dosis, durante dos semanas y posteriormente 3 grs. de ácido acetilsalicílico con cubierta de etilcelulosa también en 2 dosis por 2 semanas; el segundo grupo recibió el mismo esquema terapéutico en orden inverso. El estudio encontró diferencias significativas en favor del *Sulindac* en cuanto al efecto analgésico (mejoría en la percepción subjetiva del dolor) y a la menor presentación de efectos secundarios indeseables; esto último fue especialmente notable en la presentación de estos efectos sobre el aparato digestivo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1— Duggan DE, Hare LE, Ditzler CA, Lei BW, Kwan KC. The disposition of *Sulindac*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 21: 326-35.
- 2— Duggan DE, Hooke KF, Risley EA, Shen TY, VanArman CG. Identification of the biologically active form of *Sulindac*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977; 201: 8-13.
- 3— Johansson C., Kollberg B., Nordeman R., Begstrom S. Mucosal protection by prostaglandin E₂. *Lancet* 1979; 1: 3117.
- 4— Kwan KC, Duggan DE. Pharmacokinetics of *Sulindac*. *Acta Rheum. Belg.* 1977; 1: 168-78.
- 5— Miller TA, Jacobson ED. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. *Gut* 1979; 76:88-93.
- 6— Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TC, Grieverson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with Rheumatoid Arthritis. *Quart. J. Med.* 1968; 37: 393-99.
- 7— Robert, A. Anti-secretory, anti-ulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 1976; 2: 507-21.
- 8— Scott J., Huskisson EC. Graphic representatives of pain. *Pain* 1976; 2: 187-181.
- 9— Shen TY, Winter C.A. Chemical and biological studies on Indomethacin, *Sulindac* and their analogs. *Adv. Drug Res.* 1977; 12:90-245.
- 10— Williams HJ, Reading JC, Ward JR. Design and analysis of controlled clinical trials in rheumatic diseases. *Clinics in Rheum. Dis* 1983; 9:

1— Duggan DE, Hare LE, Ditzler CA, Lei BW, Kwan