

ESTUDIO ABIERTO NO CONTROLADO SOBRE LA EFICACIA DE PIROXICAM[®] EN EL TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS ASOCIADOS CON INFLAMACION AGUDA DE LA VIA RESPIRATORIA SUPERIOR.

Marco Antonio Pérez Escobar**

INTRODUCCION

Las infecciones de las vías respiratorias superiores son una de las causas más importantes de incapacidad, que motivan un sinnúmero de inasistencias a centros laborales y educativos en todo el mundo; se ha estimado que el médico general asiste cerca de 700 pacientes con este padecimiento cada año. (2) Las formas más prevalentes son las inducidas o producidas por agentes virales que incluye el catarro o coriza, el cual es producido en 80% por RNA virus (rinovirus) que presentan alrededor de 90 serotipos distintos, otro 15% es producido por RNA coronavirus; estos agentes ingresan al organismo a través de la mucosa nasal o conjuntivas por autocontaminación; los síndromes gripales son causados por virus influenza clasificados en tres grandes grupos A, B y C dependiendo de su composición de glicoproteínas. Estos virus una vez pasado el periodo de incubación (2-4 días) producen un cuadro característico de los síntomas que pueden incluir: dolor de garganta, estornudos, descarga nasal, fiebre, congestión nasal, tos, mialgias, dolor al tragar, congestión conjuntival, etc.; la terapéutica actual no ha podido controlar la infección viral en forma notable y solamente está dirigida al control de los signos y síntomas a base de: analgésicos, antipiréticos, descongestivos ya sea tópicos o sistémicos, los cuales controlan los síntomas hasta que la infección viral se autolimita como ocurre con la mayoría de los casos. (2) En el tratamiento de la inflamación respiratoria superior (IRS) se ha evaluado el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos (1) estudiando las propiedades antiinflamatorias de estas drogas sobre las mucosas inflamadas resultado de la infección viral. En el presente estudio se analiza el efecto antiinflamatorio de Piroxicam en su forma dispersable en pacientes con IRS; esta droga perteneciente al grupo de antiinflamatorios no esteroideos cuya fórmula molecular es $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ y peso molecular 331.35, ha demostrado ser efectiva en dosis total de 140 mg por vía oral en el tratamiento de los síntomas secundarios a IRS sin efectos colaterales (3) esto también se ha observado con otros antiinflamatorios no esteroideos cuando es comparado con placebo (1).

MATERIAL Y METODOS

En un estudio abierto no comparativo no controlado, en el que se estudiaron 50 pacientes afectados de in-

flamación aguda respiratoria superior, a los que se les administró por vía oral una dosis única diaria de 40 mg de Piroxicam en forma dispersable (dos tabletas de 20 mg) durante los primeros dos días y luego 20 mg en dosis única diaria durante tres días más. Una vez informado el paciente del medicamento y del estudio y de haber obtenido su consentimiento en forma verbal o escrita, se administró el medicamento en forma inmediata y las dosis subsiguientes autoadministradas en la mañana todos los días hasta completar el tiempo del estudio (cinco días). La evaluación y seguimiento del estudio por parte del investigador se efectuó: al inicio del tratamiento, a los dos días y al quinto día. El paciente debió anotar los cambios en su estado clínico, en lo referente a los síntomas: a las 2, 6 y 12 horas después de la primera dosis y luego cada 24 horas hasta completar la duración total del tratamiento. El medicamento usado consistió en tabletas dispersables en agua, de Piroxicam siendo la dosis total de 140 mg repartidos en dosis únicas del primero al quinto día de la forma siguiente: primer día 40 mg., segundo día 40 mg y del tercero al quinto día 20 mg diarios. Efectos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades asociadas fueron registradas durante las visitas al paciente. Al concluir el medicamento o en la suspensión prematura del tratamiento se efectuó una evaluación global respecto a la tolerancia y a la eficacia tanto del punto de vista médico como del punto de vista del paciente. La población a estudio debió llenar los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de sexo masculino o femenino, mayores de 12 años de edad, que presentaron cuadro de inflamación de la vía respiratoria superior debida a una condición aguda como: coriza, influenza, faringitis y amigdalitis no purulenta; caracterizado por la presencia de los siguientes signos y síntomas: dolor de garganta, carraspera, irritación de garganta, eritema de orofaringe, dolor al tragar (odinofagia), linfadenopatía y malestar general.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con faringitis secundarias a *S.pyogenes*, los cuales serían tratados específicamente, así como los pacientes con temperatura mayor de 40 grados C durante más de 6 horas previas al estudio.
- Historia previa de alergia o hipersensibilidad a Piroxicam o a cualquier otra droga antiinflamatoria no esteroide incluyendo la aspirina. Esto incluye asma, rinitis, angiodema urticaria.

* Piroxicam - Feldene PFIZER

** Jefe Servicio de Neumología, Sanatorio San Vicente. Neumólogo. Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios. Ciudad de Guatemala.

- Pacientes con dificultad para regresar a sus controles.
- Pacientes con terapia de antibióticos u otro antiinflamatorio o analgésico dentro de las 24 horas previas a la inclusión en el estudio.
- Presencia de embarazo o lactancia o mujeres que intenten estar embarazadas dentro de los dos meses siguientes a su ingreso en el estudio.
- Historia del alcoholismo, abuso de drogas, psicosis, motivación pobre u otro problema intelectual o emocional que pueda invalidar su consentimiento de ingreso al estudio o que impida seguir las indicaciones del protocolo.
- Participación reciente (un mes) en cualquier otro estudio que incluya la ingestión de productos comerciales o en fase de investigación.
- Duración de sangre durante y por dos semanas después del estudio; pacientes con medicación anticoagulante o litio.
- Pacientes con úlcera péptica o gastritis aguda, con historia de enfermedad gastrointestinal significativa.

Seguimiento Médico

Este incluyó: al momento de incluirse en el estudio, una evaluación clínica con historia clínica y exámen físico completos; a los 2 y 5 días después del inicio del tratamiento con evaluación y registro de:

- a) Enrojecimiento de faringe catalogándose de acuerdo a su severidad en leve, moderado, severo y muy severo.
- b) Hipertrfia de amígdalas, registrando las variaciones en el tamaño e inflamación de las mismas en grados leve, moderado, severo y muy severo.
- c) Fiebre: se anotó la presencia de elevación térmica.
- d) Aceptación del medicamento: anotando la adecuada administración del medicamento de acuerdo al protocolo de investigación.
- e) Pruebas de laboratorio, éstas no fueron requeridas a menos que fueran necesarias, anotándose los valores encontrados y lo de referencia.

Seguimiento del Paciente

Los pacientes que ingresaron al estudio anotaron los cambios registrados en el estado clínico de acuerdo al inicio del tratamiento en los siguientes aspectos:

- a) Dolor de garganta: se registró el grado de severidad de acuerdo al dolor espontáneo en leve, moderado, severo, muy severo; en el momento antes de iniciar el tratamiento (basal), a las 2, 6, 12 horas y cada 24 horas hasta completar cinco días.
- b) Dolor al tragar (Odinofagia): el paciente registró el grado de dolor desencadenado al deglutir en leve, moderado, severo y muy severo; en condiciones basales, a las 2, 6 y 12 horas, así como cada 24 horas hasta completar cinco días.
- c) La temperatura oral; tomada en la mañana al levantarse diariamente durante la duración del estudio.
- d) En cada visita (al segundo y quinto día) el paciente anotó el cambio general de los síntomas asociados con su padecimiento en relación a la visita previa de acuerdo a una escala de mejoría.

Evaluación final

Al final de los cinco días del tratamiento o al momento de la interrupción prematura del mismo, tanto el paciente como el médico anotaron su impresión acerca de la tolerancia y eficacia del medicamento en las siguientes categorías: excelente, buena, regular y mala. En caso de discontinuar prematuramente el tratamiento se anotó las causas: pobre aceptación del tratamiento, respuesta inadecuada, ausencia de síntomas, efectos adversos o cualquier otra razón.

Efectos adversos colaterales

Estos se registraron debidamente de acuerdo a fecha de inicio, duración y severidad (leve, moderado o severo), si fueron considerados relacionados con el medicamento (sí/no, incierto), y su evolución.

Enfermedades concomitantes

En cada visita el investigador anotó la presencia de enfermedades concomitantes y los medicamentos para su tratamiento, registrando de éstos últimos el nombre genérico y comercial, dosis, fecha de inicio y las indicaciones para su administración y si fueron prescritos por médico o no.

Análisis estadístico

Todos los datos relacionados con los apartados anteriores así como los de identificación de cada caso se anotaron debidamente en la fórmula de Reporte de Caso. Con fines de análisis estadístico se tomaron como variables del estudio la presencia de síntomas (dolor de garganta, odinofagia y fiebre) en relación al tiempo de inicio de los síntomas y del inicio del tratamiento, con el uso de análisis simple de porcentaje y pruebas de McNemar para variables categóricas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 50 pacientes, 27 del sexo masculino (54%) y 23 del sexo femenino (46%), con edad promedio de 32 años (tabla I) con extremos de 16 a 78 años y media de 32 años.

TABLA I

POBLACION:	Masculino	27
	Femenino	23
TOTAL:		50 casos
EDAD:	18 - 78	
	\bar{X} = 32 años	

Los síntomas principales de la enfermedad y que motivaron la inclusión de los pacientes en el estudio fueron: dolor de garganta, cefalea, fiebre, dolor al tragar (odinofagia) y descarga nasal serosa (rinorrea).

Las distintas causas de IRS fueron definidas de las siguientes formas:

- coriza, manifestada predominantemente por descarga nasal, estornudos, leves molestias en la garganta, fiebre o no;
- faringitis, manifestaciones predominantes de dolor de garganta, odinofagia con marcado enrojecimiento de la misma, fiebre o no;
- influenza, manifestaciones de marcado ataque al estado general, fiebre, mialgias generalizadas y molestias orofaríngeas;
- amigdalitis con fiebre, marcado enrojecimiento e hipertrofia de las amígdalas asociado a dolor de garganta y odinofagia;
- faringoamigdalitis cuando además de la faringitis se observaba marcada hipertrofia amigdalina.

Las distintas frecuencias con las que se presentaron cada una de las entidades causantes de IRS indicadas en la Tabla II.

TABLA II

DIAGNOSTICOS PRINCIPALES		
DIAGNOSTICO	No.	%
Faringitis	29	58
Coriza	9	18
Influenza	8	16
Amigdalitis	2	4
Faringoamigdalitis	2	4
TOTAL:	50	100%

Una vez administrado el medicamento en las dosis indicadas por el protocolo de estudio (Tabla III), del total de 50 pacientes que se encontraban sintomáticos al ingreso al estudio para la segunda visita a las 48 horas de iniciado el tratamiento, 40 pacientes (80%) persistían con síntomas. Para la tercera visita, o sea después del quinto día de tratamiento, solamente continuaban sintomáticos 6 pacientes (12%). (Tabla IV)

TABLA III

DOSIS:
PIROXICAM (FELDENE ^R) DISPERSABLE
40 mg c/24 horas, por 2 días
Luego,
20 mg una vez al día, por 3 días
20 mg = 1 tableta

TABLA IV

EVOLUCION DE LOS SINTOMAS			
SINTOMAS	1ª Visita	2ª Visita	3ª Visita
Fiebre	15	4	0
Descarga nasal	36	25	4
Cefalea	28	7	0
Dolor de oído	3	0	0
Orofaringe congestionada	50	38	3
Odinofagia	49	26	3
Hipertrofia amígdalas	15	12	4
No. de sintomáticos	50 (100%)	40 (80%)	6 (12%)

Se encontró solamente un paciente que por la persistencia de las molestias a pesar de haber terminado el tratamiento requirió el uso de otros medicamentos sintomáticos, considerándolo como falla terapéutica. En el seguimiento por parte del investigador en relación al grado de inflamación de orofaringe, evaluado a través del enrojecimiento de la garganta, se encontró una disminución importante del mismo en el número y severidad hacia la segunda visita; hacia la tercera visita (a los cinco días), del enrojecimiento de la garganta había desaparecido en 47 de 50 casos (94%). (Tabla V)

TABLA V

SEGUIMIENTO MEDICO - ENROJECIMIENTO DE GARGANTA							
SEVERIDAD	Pre-trat.		2ª Visita		3ª Visita		
	#	%	#	%	#	%	
Severo	13	(26)	1	(2)	1	(2)	
Moderado	35	(70)	10	(20)	1	(2)	
Leve	2	(4)	27	(54)	1	(2)	
Ausente	-		12	(24)	47	(94)	

Total de casos n=50 (100%)							

La presencia de hipertrofia amigdalina no fue un hallazgo uniforme en todos los casos, encontrándose en quince de los 50 pacientes estudiados (30%); en la segunda visita este hallazgo era leve o moderado en 12 de los 15 casos que lo presentaron al inicio del estudio; hacia el quinto día la hipertrofia estaba presente solamente en 4 casos. La fiebre se detectó en 15 pacientes (30%) en la primera visita, siendo la máxima detectada de 39°C; en la segunda visita solamente 4 casos (8%) presentaron elevación térmica y hacia el quinto día en ningún caso se detectó esta alteración. En el seguimiento de los síntomas por parte del paciente, al evaluar el dolor de garganta producido al deglutir (odinofagia) se observó una disminución importante de 49 casos inicialmente a 26 casos en la segunda observación de tratamiento; fenómeno que se produjo no importando el diagnóstico. En la tercera visita solamente tres casos persistían con dolor, aunque leve. En el seguimiento del dolor de garganta nuevamente observado por el paciente, la disminución de este síntoma siguió un patrón similar al anterior. Al evaluar la opinión de los pacientes respecto a la mejoría en sus manifestaciones clínicas en la segunda visita, coincidieron en una mejoría regular o estar muy mejorado en un 92% de los casos; para la tercera visita (al quinto día) se sentían mejorados el 98% de los pacientes excluyéndose un caso que persistió con síntomas hasta el final del tratamiento requiriendo uso de analgésicos, descongestivos antipiréticos, caso considerado como fallo terapéutico. En relación a la presencia de enfermedades concomitantes y medicaciones asociadas, encontramos solamente dos pacientes, uno con hipertensión arterial sistémica para lo que ingería

atenolol 100 mg diarios y otro paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que ingería teofilina en dosis de 600 mg diarios. En la aceptación del medicamento no se encontró rechazo al mismo en ningún paciente. Efectos adversos no fueron encontrados en ningún paciente así como interacciones con otros medicamentos. Al término del tratamiento al evaluar la opinión tanto del médico como del paciente en relación a la eficacia del medicamento, concluyeron como excelente y buena 94%, regular 4% y mala 2% (fallo terapéutico). En cuanto a la tolerancia, los pacientes opinaron excelente y buena 96% y regular 4%, el médico opinó en la siguiente forma excelente y buena 98%, regular en 4%. De los datos obtenidos de las fórmulas de reporte de los casos encontramos de manera estadísticamente significativa

que cuando el tratamiento se estableció precozmente en relación con el inicio de la sintomatología, se obtuvo una respuesta favorable en un tiempo relativamente más corto.

DISCUSION

El piroxicam es un derivado de la benzotiazina con efectos analgésicos y antiinflamatorios bien conocidos (4), usado principalmente como medicamento antiinflamatorio, ejerciendo su acción a través de la supresión de la biosíntesis de las prostaglandinas (3) (4). Además, se han demostrado otras acciones tales como la supresión de la quimiotaxis por leucocitos y de la agregación plaquetaria. Es un medicamento que se absorbe bien por vía oral y sus efectos terapéuticos se inician dos horas después de la ingestión en caso del efecto analgésico ostiomuscular (9); en relación al dolor de garganta en este estudio demostró una marcada disminución del síntoma antes de las 48 horas después de iniciada la administración, hecho también demostrado por M. Mori (3) quienes administraron una dosis diaria de piroxicam de 20 mg durante 7 días. En nuestro estudio se indicó 40 mg diariamente los 2 primeros días seguido de 20 mg diarios por los siguientes 3 días con lo que obtuvimos una evidente disminución del dolor de garganta y de la odinofagia antes de las 48 horas; se acompañó de una mejoría objetiva del grado de inflamación de la garganta medido a través de la observación por el médico y del grado de molestia para el paciente; esta mejoría se presentó independiente del diagnóstico ya sea se tratara de coriza, faringitis, amigdalitis no purulenta o influenza, considerando que en estas últimas las manifestaciones y el ataque al estado general son más severos. En este adiferencia de otros estudios con la misma droga no se observaron efectos adversos, posiblemente por el uso en la forma dispersable. La ausencia de efectos secundarios ya ha sido demostrada en el estudio de M. Mori (3). A pesar de que el presente estudio no es controlado ni doble ciego la respuesta subjetiva final al tratamiento tanto del punto de vista del paciente como del punto de vista médico fue de una excelente tolerancia y una excelente eficacia. Un hecho que no ha sido reportado por otros y que se observó en este estudio es

la evidencia de una mejoría en los síntomas más rápida en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento dentro de las primeras 48 horas de enfermedad. Esto podría ser objeto de un estudio controlado y tener su explicación en el grado de inflamación a lo avanzada de la misma; entre más antiguo y severo el proceso, la acción del medicamento tomaría mayor tiempo. Solamente se reportó una falla terapéutica y casualmente se trataba de un adulto joven quien además padecía de hipertensión arterial sistémica para lo cual tomaba beta-bloqueador; este paciente terminó el tiempo completo del estudio, pero por la persistencia de los síntomas requirió el uso de descongestivos orales y otros analgésicos.

CONCLUSION

Nosotros podemos concluir, que al igual que otros investigadores (3) encontramos una mejoría importante en la evolución de los síntomas de los pacientes con IRS antes de las 48 horas después de iniciado el tratamiento con Piroxicam en su forma dispersable, mejoría que persistió hasta el quinto día. A las dosis usadas en el estudio, el uso de piroxicam en su presentación dispersable en agua no se observaron efectos secundarios. El efecto terapéutico de este medicamento podría ser mayor y más rápido si se utiliza en las primeras 48 horas de iniciados los síntomas de inflamación respiratoria superior (IRS). Concluimos que el piroxicam es un recurso útil en el tratamiento de los síntomas asociados con inflamación aguda de las vías respiratorias superiores.

SUMMARY

The study involved 50 patients with upper respiratory tract inflammation (URTI) who received piroxicam dispersible tablets 40 mg single dose on the first two days followed by 20 mg daily the next three days. Physician assessment, made at baseline, 48 hours after starting therapy, and on the 5th day, included a careful physical examination, a medical history, and especially, the evaluation of pharyngeal redness evolution, amygdalitis condition, dysphagia, sore throat, and fever. Patient assessment included intensity of sore throat and pain at swallowing. At the end of five days, both patient and physician provided an overall evaluation. Adverse events related to the study drug were also recorded. The group consisted of 27 males and 23 females, aged 18-78 with an average of 32 years. Twenty-seven had pharyngitis, 9 coryza, 8 influenza, 2 amygdalitis and 2 pharyngoamygdalitis. Forty-eight hours after starting treatment, only 10 of the 50 patients were asymptomatic. However, between both visits, the number and severity of main symptoms were evidently modified. For instance: cephalgia, originally present in 28 cases, only persisted in 7 patients (reduction of 75%), fever disappeared in 73.3% of the patients in whom it was originally present, and odynofagia decreased in 46.9% of the cases which were positive at the beginning. On the 5th day only six patients (12%) remained symptomatic. Physician and patient as-

essment of symptoms and signs of URTI were very similar and in favor of the study drug. It should be noted that patient improvement, in those cases where symptomatology began less than 28 hours before treatment, showed a more favorable evolution than those cases where treatment began more than 48 hours after symptoms had appeared. Piroxicam dispersible tablets at the indicated dosage showed no side effects and was considered an excellent therapeutic alternative in the treatment of URTI.

RESUMEN

Se estudiaron 50 pacientes de edad con proceso inflamatorio agudo del tracto respiratorio superior los que fueron tratados con tabletas dispersables de piroxicam en la dosis de 40 mg diarios durante los dos primeros días seguidos de 20 mg diarios durante los siguientes tres días. La evaluación hecha por el investigador se realizó inmediatamente antes del tratamiento a las 48 horas de iniciado y al 5 día incluyendo una completa historia y examen clínico y especial valoración de la evolución del enrojecimiento de la faringe, de las condiciones de la amigdalitis, de la dificultad al deglutir, dolor en el área de la garganta y fiebre. Los pacientes igualmente hicieron una autoevaluación de su dolor del área de la garganta y su dolor al deglutir. Al final de los 5 días una evaluación final fue realizada por el investigador y los pacientes. Se tomó información sobre la presencia de efectos colaterales como consecuencia del tratamiento. De los 50 pacientes 27 fueron del sexo masculino y 23 del femenino con edades que oscilaron entre 18 y 78 años con una media de 32 años. Los diagnósticos incluyen 29 casos de faringitis, 9 casos de coriza, 8 casos de influenza, dos casos de amigdalitis y dos de faringoamigdalitis. Del total de los 50 pacientes a las 48 horas de iniciado el tratamiento solamente 10 pacientes se encontraban asintomáticos. Pero entre ambas visitas la severidad y el número de los principales síntomas se modificó notoriamente. Por ejemplo: la cefalea presenta originalmente en 28 pacientes persistencia solo en 7 pacientes (disminución de 75%); la fiebre desapareció en el 73.3% de los casos que originalmente la presentaron; la odinofagia cedió en 46.9% de los casos positivos originalmente. Para el 5º día post-tratamiento solamente seis pacientes (12%) continuaban sintomáticos. Se reporta la evolución tanto por el médico como por los pacientes los cuales fueron muy similares y favorables al uso del medicamento en lo referente a los síntomas y signos de inflamación de las vías respiratorias superiores. Se hace la observación de que se encontró una evolución muy favorable en los pacientes cuya sintomatología tenía menos de 28 horas de inicio en relación con aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con más de 48 horas de iniciada la sintomatología. Con la dosis indicada y en la forma de piroxicam dispersable no se presentaron efectos secundarios. Se consideró el piroxicam un recurso útil en el tratamiento de los síntomas de inflamación aguda de las vías respiratorias.

REFERENCIAS

1. Ebel D. L., Shin W. J. and Ehymer A.R. A multicentre double blind randomized study to assess the efficacy and tolerance of sulindac versus placebo in the symptomatic treatment of patient with acute upper respiratory tract infection. *Curr Med Res Opin* 9:666-675 1985.
2. Manfred A.H. Upper Respiratory Infections in RESPIRATORY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY. M.B. Saunders 1985 pp 102-112.
3. Mori, M. Experience with use of Piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation believed to be due to cold syndrom. *Med an Pharm* 8:271-277 1982.
4. Wiseman Eh Pharmacologic studies with a new class of monsteroidal anti-inflammatory agents – The Oxycams with specifical reference to Piroxicam. *Am J. Med* 16: 2-8 suppl 1982.
5. Wiseman Eh, Hobbs, D.C. Review of Pharmacokinetic studies with Piroxicam. *Am J. Med* 16:9-17, 1982.