

Ensayo clínico, paralelo, doble ciego con el tenoxicam frente a indometacina en el tratamiento de artritis reumatoide

J. Honorato* / R. Cuenca* / J. R. Azanza*

RESUMEN

Siguiendo el esquema doble ciego paralelo, se estudia la evolución de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide activa, comparando los resultados obtenidos en dos grupos: uno tratado con tenoxicam y otro con indometacina.

La duración del tratamiento fue de seis semanas y se valoró la evolución de la enfermedad a través de los siguientes parámetros: rigidez matutina, fuerza de prensión, tiempo empleado en caminar 10 metros, índice de Ritchie, dolor espontáneo, intensidad del dolor a la movilización pasiva, estado funcional, valoración global de la eficacia por parte del médico y del enfermo, estudio de la tolerancia y determinaciones analíticas.

Se llega a la conclusión de que ambos fármacos influyen de manera positiva sobre la evolución de la enfermedad, con unos grados de eficacia y tolerancia que no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Introducción

Es suficientemente conocido el hecho de que el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide se presenta casi siempre como uno de los problemas terapéuticos más prolongados y difíciles de resolver.

La utilización de los fármacos anti-inflamatorios durante períodos largos de tiempo, las diferentes respuestas terapéuticas que producen, la inducción de efectos adversos, la fijación del paciente al tratamiento y otros problemas de menor envergadura que pueden surgir, colocan frecuentemente al médico en una difícil textura a la hora de realizar una elección terapéutica frente a este tipo de pacientes.

Es por ello por lo que la aparición de nuevos principios activos debe ser continuamente contrastada con los ya conocidos para valorar las ventajas o inconvenientes que su utilización pueda acarrear.

En este sentido puede ser interesante estudiar un nuevo anti-inflamatorio no esteroideo, el tenoxicam, frente a otro ya ampliamente utilizado como es la indometacina.

El tenoxicam es un derivado tienotiacínico, analgésico y anti-inflamatorio, que produce inhibición de la agregación plaquetaria en animales de experimentación. En el modelo de animal no muestra efectos sobre el sistema nervioso central ni a nivel cardiovascular. Los estudios toxicológicos han mostrado una buena tolerancia, siendo los efectos secundarios dosis dependientes.

En la experimentación humana los estudios de farmacocinética a una sola dosis muestran una buena biodisponibilidad y una vida media de aproximadamente 70 horas.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de tenoxicam con los de indometacina en el tratamiento de pacientes que padecían artritis reumatoide.

Material y métodos

Siguiendo una sistemática de ensayo doble ciego paralelo se incluyeron en el estudio 20 pacientes (6 hombres y 12 mujeres) diagnosticados de artritis reumatoide activa y que cumplieron al menos 5 de los criterios establecidos por la ARA (Tabla I) con edades comprendidas entre los 31 y 65 años y con una media de $51,8 \pm 11$ años.

Tabla I. CRITERIOS DE LA ARA

1. Rigidez al despertar
2. Dolor en una articulación
3. Tumefacción o derrame de una articulación
4. Igual que el punto 3 en otra articulación
5. Tumefacciones articulares simétricas
6. Nódulos subcutáneos
7. Alteraciones radiológicas típicas
8. Presencia del factor reumatoide
9. Alteraciones de la sinovia
10. Alteraciones histológicas sinoviales
11. Alteraciones histológicas nodulares

No fueron admitidos al estudio los pacientes que presentaban algunos de los siguientes criterios de exclusión:

- mujeres embarazadas o con probabilidad de estarlo en el transcurso del estudio;
- mujeres en fase de lactancia;
- pacientes con trastornos gastrointestinales, especialmente colitis o úlcera péptica;
- pacientes con alteraciones en los datos de laboratorio basales que no tuvieron relación con su artritis reumatoide;
- pacientes que en los dos meses anteriores a comenzar el estudio hubieran recibido tratamiento con: sales de oro, cloroquina, penicilamina o levamisol;

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

- pacientes con sospecha de padecer uno de los siguientes cuadros: lupus eritematoso diseminado, periarteritis nudosa, dermatomiositis, esclerodermia, fiebre reumática, artritis gotosa, artritis infecciosa aguda, tuberculosis articular, síndrome de Reiter y síndrome hombro-mano unilateral.

- tampoco se incluyeron en el estudio pacientes que en principio mostraron poca capacidad de prestar la colaboración necesaria para seguir fielmente las pautas marcadas por el estudio.

Durante el transcurso del ensayo se redujo al mínimo imprescindible la medicación concomitante que recibían los pacientes; no fue necesario administrar analgésicos, no se emplearon otros fármacos anti-inflamatorios, no se realizaron inyecciones intra-articulares ni los pacientes siguieron tratamiento fisioterapéutico.

Al principio del estudio los pacientes siguieron un período de blanqueo sin terapéutica esteroidea, al menos durante un mes, y sin fármacos anti-inflamatorios durante 5 días. Si antes de transcurridos estos 5 días se producía un claro empeoramiento del cuadro, el paciente era incluido en período de tratamiento una vez que habían transcurrido por lo menos 48 horas de supresión medicamentosa. Si transcurridos 7 días de supresión medicamentosa el cuadro no empeoraba, el paciente no se incluía en el estudio.

Durante el período de blanqueo los pacientes recibieron tratamiento con placebo.

Una vez transcurrido este período y siguiendo un esquema aleatorio, los enfermos fueron distribuidos en dos grupos:

- el grupo I recibió como tratamiento una tableta de 20 mg de tenoxicam con el desayuno y una cápsula de placebo con el desayuno, comida y cena;
- el grupo II recibió como tratamiento una tableta de placebo con el desayuno y una cápsula de 25 mg de indometacina con desayuno, comida y cena.

La duración del tratamiento prevista para ambos grupos fue de 6 semanas.

Las características demográficas de los pacientes en ambos grupos figuran en la tabla II (\bar{x}).

Tabla II

	Edad	Peso	Sexo	Duración A R años	n.º días tto. placebo
Tenoxicam	49,8	60,7	7 M 3 V	7,7	4,8
Indometacina	53,9	66,9	8 M 2 V	11,5	6,5

Al final del período de placebo y una vez a la semana durante la fase de tratamiento se realizó una valoración clínica de la situación del paciente que incluía los siguientes parámetros:

- duración de la rigidez matutina medida en minutos por el propio paciente;
- fuerza de prensión en la mano medida mediante un dinamómetro neumático hinchado a 30 mmHg y obteniendo la media de la presión máxima obtenida en tres intentos consecutivos con cada mano;
- tiempo, en segundos, empleado en caminar 10 m;
- índice de Ritchie como indicador de la sensibilidad articular. El valor se obtuvo al evaluar la respuesta del enfermo ante la presión o movimiento activo de la articulación según la siguiente escala:

1. Ausencia de dolor
2. Dolor
3. Sensación de dolor, gesto de dolor o inicio de retirada;
4. Gesto de dolor y retirada;

- dolor espontáneo valorado según una escala en: dolor ausente, leve, moderado, severo e insoportable;
- intensidad del dolor al mover la articulación siguiendo la misma escala anterior;
- estado funcional según la siguiente graduación:

- a) 0 - Actividad normal sin limitación alguna
- b) 1 - Actividad normal ligeramente limitada
- c) 2 - Actividad normal limitada de manera importante
- d) 3 - Actividad normal imposible

Durante y al final del período de tratamiento se realizó una comparación con el estado basal del paciente tanto por parte del clínico como del mismo paciente, según el siguiente baremo:

1. Disminución importante de la sintomatología o signos.
2. Disminución moderada.
3. Disminución ligera.
4. No ha habido cambios.
5. Empeoramiento con respecto a la situación basal.

Al final del período de tratamiento se realizó una valoración global por parte del médico sobre la eficacia de la terapéutica empleada según la siguiente escala:

1. Excelente.
2. Buena.
3. Regular.
4. Pobre.

Por último, se llevó a cabo un enjuiciamiento total por parte del médico de toda la evolución del tratamiento según las siguientes clasificaciones:

1. Excelente.
2. Buena.
3. Regular.
4. No satisfactoria.

Semanalmente se realizó un estudio detallado de la tolerancia a la administración del fármaco con anamnesis dirigida y exploración física completa.

Asimismo se realizaron estudios analíticos de los parámetros que constan en la tabla III, antes de comenzar el tratamiento y al final de la 2.ª, 4.ª y 6.ª semana. Antes de comenzar el tratamiento y al final del mismo se llevaron a cabo los siguientes controles analíticos: bilirrubinemia, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, creatinina y urea.

Tabla III

- Recuento de leucocitos
- Recuento de hematíes
- Recuento de plaquetas
- Hemoglobina
- Hematocrito
- Fórmula leucocitaria
- Tiempo de protrombina
- SGPT
- Orina, anormales y sedimento
- Hemorragias ocultas en heces

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los criterios sobre la ética en experimentación humana contenidos en las declaraciones de Helsinki y Tokio.

Con respecto al análisis estadístico de los resultados, conviene señalar que a pesar de haber distribuido a los pacientes de forma randomizada existe el inconveniente de fondo de que el número de casos ha sido relativamente corto.

Para evitar el riesgo de que no pudiera discernirse la homogeneidad de los valores entre ambos grupos, se han comparado los parámetros obtenidos en los controles de cada grupo de tratamiento con los valores basales empleando el test de Wilcoxon.

El análisis de los parámetros de los pacientes durante el período de tratamiento se hizo por los siguientes procedimientos:

- las diferencias entre los valores de cada visita y los basales se compararon entre ambos tratamientos mediante el test de Wilcoxon;
- en cada grupo terapéutico la diferencia entre los valores basales y los de cada visita se analizó siguiendo el test de datos pareados de Wilcoxon.

El tiempo empleado en andar 10 m expresado en segundos, la fuerza de presión, la rigidez matutina y el índice de Ritchie se compararon entre ambos tratamientos por medio del análisis de la varianza entre los valores basales y los obtenidos en cada visita.

El juicio del investigador y del paciente se valoró comparando ambos grupos de tratamiento con respecto a una de estas dos categorías: con mejoría o sin mejoría a cada visita, por medio del test de Fisher.

La eficacia, la tolerancia y el enjuiciamiento total de la evolución estimado por el médico se compararon entre ambos tratamientos por medio del test de X^2 .

Resultados

La mayoría de los síntomas y signos valorados mejoraron durante el tratamiento en ambos grupos.

Rigidez matutina

Se produjo mejoría en ambos grupos pero de forma más clara en el grupo de indometacina, donde al

Tabla IV. FUERZA DE PRENSION EN mmHg MANO DERECHA

Semana	0	2	4	6
Tenoxicam	18,1±3,9	20,9±4,1	20,9±3,6	22,5±4,4
Indometacina	17,5±3,9	17,6±4,1	19,4±4,4	19,1±4,8

Tabla V. FUERZA DE PRENSION EN mmHg MANO IZQUIERDA

Semana	0	2	4	6
Tenoxicam	16,4±3,1	19 ±3,5	21,2±3,8	22,4±3,8
Indometacina	13,5±3,1	14,8±3,7	17,9±3,4	17,5±5,2

final del tratamiento el porcentaje de mejoría fue del 100 %, mientras que en el grupo de tenoxicam fue del 70,1 %.

La mejoría fue significativa en comparación con la situación basal en todas las visitas hasta el final del tratamiento, excepto en la visita 2 del grupo indometacina ($P = 0,1$). La comparación no demostró diferencias significativas entre ambos grupos en cada visita ($P > 0,1$), por lo que respecta tanto a la mejoría en minutos como al porcentaje de mejoría.

Fuerza de presión

Los valores basales fueron similares en ambos grupos y para las dos manos. Durante el tratamiento se produjo semanalmente una mejoría gradual de los dos grupos, también para ambas manos. El porcentaje de mejoría con respecto a los valores basales se fue incrementando progresivamente durante el tratamiento, pero sin embargo la mejoría no fue significativa ($P > 0,1$) en el grupo de indometacina al final del tratamiento en comparación con el período basal.

En el grupo tenoxicam la mejoría fue significativa en varios controles, tanto para los valores totales como para los porcentajes. Sin embargo no hubo diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento (Tablas IV y V).

Tiempo empleado en andar 10 m

Los valores basales fueron homogéneos en ambos grupos y el tiempo fue disminuyendo de forma progresiva y similar cada semana hasta el final del tratamiento.

El análisis estadístico muestra una mejoría significativa en los valores absolutos con respecto a los basales en el grupo tenoxicam en las

semanas 3, 4, 5 y 6 y mejorías significativas de los porcentajes de mejoría en todas las semanas. En el grupo indometacina los valores mejoran de forma significativa las semanas 3, 5 y 6 y los porcentajes las semanas 3, 4, 5 y 6. La comparación entre ambos grupos no mostró una diferencia significativa ($P > 0,05$) en la evolución tanto por lo que se refiere a los valores absolutos como a los porcentajes con respecto al período basal (Tablas VI y VII).

Tabla VI. TIEMPO EMPLEADO EN ANDAR 10 m EN SEGUNDOS

Semanas	Tenoxicam	Indometacina
0	14,6 ± 0,8	18,4 ± 4,6
1	13,1 ± 0,9	18,9 ± 6,2
2	12 ± 0,5	21 ± 8,6
3	11,6 ± 0,4	11,9 ± 0,8
4	10,8 ± 0,5	11,7 ± 0,9
5	11 ± 0,9	11,6 ± 0,9
6	10,3 ± 0,5	11,6 ± 1

Tabla VII. TIEMPO EMPLEADO EN ANDAR 10m; % DE MEJORIA

Semanas	Tenoxicam	Indometacina
0	—	—
1	10,5 ± 2	4,6 ± 4
2	16,5 ± 4	3,5 ± 7
3	19 ± 4	14 ± 2
4	24 ± 5	14,5 ± 2
5	25 ± 6	16 ± 4
6	28 ± 4	16 ± 5

Índice de Ritchie

Los dos grupos mejoraron la situación articular de una forma muy parecida. Con el tenoxicam se alcanzó un grado de mejoría del 46 %, mientras que con indometacina se consiguió un 42 %.

Tabla VIII. INDICE DE RITCHE

Semanas	0	2	4	6
Tenoxicam	18,1 ± 3,7	13,1 ± 3,9	12,6 ± 4,3	10,7 ± 3,7
Indometacina	14,1 ± 2,9	12,9 ± 4,9	7,4 ± 2,0	6,6 ± 1,7

La comparación entre ambos grupos a cada una de las visitas no muestra diferencias estadísticamente significativas. Los valores absolutos figuran en la tabla VIII.

Dolor espontáneo

En ambos grupos se produjo mejoría en este síntoma, pero sin que hubiera diferencia significativa entre ellos.

Dolor al moverse

En el período basal todos los pacientes se quejaban de dolor moderado o severo. La valoración estadística (test pareado de Wilcoxon) demuestra una mejoría significativa al final ya de la primera semana de tratamiento. No hay diferencia significativa entre ambos grupos en cada una de las visitas.

Situación funcional

Todos los pacientes tenían limitada su actividad en mayor o menor grado durante el período basal, produciéndose durante el tratamiento mejoría en ambos con una excepción en cada uno de ellos en los que se produjo un empeoramiento.

Al final del tratamiento en el grupo tenoxicam, un 50 % de los pacientes estaba en situación normal y un 40 % tenía una actividad ligeramente limitada. En el grupo indometacina el 40 % de los pacientes alcanzó una situación normal y el 20 % tenía una actividad ligeramente limitada.

La valoración estadística muestra que la mejoría encontrada en cada visita desde la primera hasta la última, en comparación con la situación basal, fue estadísticamente significativa solamente en el grupo tenoxicam. Sin embargo, la comparación entre los dos grupos a cada visita no mostró diferencias significativas.

Juicio del investigador

A juicio del investigador se produjo mejoría paulatina en cada una de las visitas con respecto a la situa-

ción basal, de manera que en el grupo tenoxicam al final del tratamiento existió una disminución marcada o desaparición de la sintomatología en el 60 % de los pacientes y en el grupo indometacina en el 40 %.

La comparación entre ambos grupos realizada en cada visita, muestra una diferencia significativa en favor del tenoxicam y en la visita 3 con respecto al binomio mejoría-no mejoría ($P > 0,05$ test de Fisher) y en las visitas 3 y 5 con respecto al grado de mejoría (test de Wilcoxon $P > 0,05$).

Con respecto a la opinión del paciente sobre su evolución, los resultados son muy similares al caso anterior, pero sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos.

Reacciones adversas

5 pacientes del grupo tenoxicam tuvieron molestias gástricas o piro-sis durante 1 a 5 días, desapareciendo espontáneamente en todos los casos sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Un enfermo de este grupo tuvo cefalea persistente que no cedió tampoco al terminar el tratamiento.

En el grupo tratado con indometacina, un paciente presentó molestias epigástricas y otros náuseas, desapareciendo en ambos casos

espontáneamente. En un paciente, coincidiendo con el comienzo del tratamiento con indometacina, aparecieron molestias epigástricas, náuseas y piro-sis que hicieron necesario suspender la terapéutica al 5.º día del tratamiento.

En un paciente del grupo indometacina se suspendió el tratamiento por falta de eficacia a las dos semanas de haber comenzado.

La valoración por parte del médico sobre la eficacia, la tolerancia y el juicio global que le merecía la respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el test del X^2 que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla IX).

Resultados analíticos

—Por lo que respecta a la velocidad de sedimentación, en el grupo de tenoxicam la media fue de 48,3 mm al principio del tratamiento y de 50 mm al final. En el grupo indometacina las cifras fueron de 33,4 y 34 mm, respectivamente.

En dos pacientes, uno de cada grupo, con análisis basal de orina normal, aparecieron indicios de proteínas al final del estudio. En un paciente del grupo tenoxicam y en dos del grupo indometacina sin presencia de leucocitos en orina al comienzo del tratamiento, apareció un recuento positivo al final del estudio.

El resto de los controles analíticos arrojaron resultados normales.

No hubo modificaciones de las cifras de tensión arterial durante el tratamiento.

Conclusiones

El estudio doble ciego paralelo, comparando la administración una vez al día de 20 mg de tenoxicam frente a la administración de tres dosis diarias de 25 mg de indometacina, muestra que ambos compuestos tienen en general una buena tolerancia y eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La mayoría de los parámetros mejoran de manera sensible y el análisis estadístico pone en evidencia una mejoría significativa entre la mayor parte de los controles realizados y el período basal.

La diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento no es significativa en ninguno de los parámetros considerados.

Tabla IX. EVALUACION GLOBAL DEL INVESTIGADOR

	Tenoxicam	Indometacina
Eficacia		
Excelente	4	1
Buena	4	5
Regular	2	3
Pobre	—	1
Tolerancia		
Excelente	3	7
Buena	6	2
Regular	1	—
Mala	—	1
Juicio global		
Excelente	4	1
Bueno	5	6
Regular	1	2
Malo	—	1

En el grupo tratado con tenoxicam, 5 pacientes presentaron molestias epigástricas de poca entidad y 1 paciente cefalea persistente.

En el grupo indometacina 1 paciente tuvo molestias epigástricas, otro náuseas y otro tuvo que interrumpir el tratamiento a los 5 días de haber empezado por presentar dolor epigástrico, malestar, náuseas y pirosis.

En conjunto no encontramos diferencia estadísticamente significativa por lo que se refiere a la eficacia y a la tolerancia entre ambos grupos de tratamiento.

Bibliografía

1. Arrigoni-Martelli E. *Tenoxicam*. Drugs of the future VII, 7, 1982.
2. Bird HA, Bamford L, Pickup ME, McEvoy M, Galloway DB, Gasgoine EW, Junet FS y Wright V. *A comparison between gastrointestinal blood loss caused by tilcotil (RO 12-0068) and aspirin in normal volunteers*. Curr Med Res Opin 8(1):9-13, 1982.
3. Bird HA, Pickup ME, Taylor P, Lowe JR, McEvoy M, Galloway DB y Wright V. *Gastro-intestinal blood loss with high dose tilcotil (RO-12-0068) and aspirin: An open crossover clinical trial and pharmacokinetic assessment in normal volunteers*. Curr Med Res Opin 8(6):412-416, 1983.
4. Dieppe PA, Doyle DV y Berry HC. *Renal damage during treatment with anti-rheumatic drugs*. Br Med J 2, 664.
5. Hoffmann-La Roche y cols. *Data on file*. Internal Report 86, 731.
6. Krichheiner B, Holm P, Jensen EM, Kryger J, Romberg O y Salveson A. *A new long-acting anti-inflammatory agent, tenoxicam (Tilcotil) in osteoarthritis of the knee and the hip: A randomized comparison with indomethacin*. Curr Med Res Opin 32(5):627-632, 1982. Original monograph, Drugs Fut 7:493, 1982.
7. Pickup ME, Lowe JR y Galloway DB. *Determination of RO 12-0068 a new anti-inflammatory and analgesic compound in plasma by means of high-performance liquid chromatography*. J Chromatogr 225:493-497, 1981.
8. Scott JT, Porter IH, Lewis SM y Dixon A St J. *Studies in gastro-intestinal bleeding caused by corticosteroids, salicylates and other analgesics*. Q J Med 30:167-188, 1961.
9. Strub KM, Aeppli L, Daum A y Muller R. *W.M. RO 12-0068, a new non-steroidal antiinflammatory agent with analgesic properties*. XVth Intl Cong Rheumatol (June 21-27, París), Abst 1450, 1981.
10. Tanaka Y, Maeda M y Nakamuro K. *Pharmacological studies on RO 12-0068, a new non-steroidal antiinflammatory drug*. Flolia Pharmacol Jap 77:531-552, 1981.
11. Valdés EF, Barclay CA y Traballi CA. *Clinical evaluation of the thienothiazine derivative, RO-12-0068, in rheumatoid arthritis*. Curr Ther Res 31(3):402-407, 1982.

TENOXCAM IN RHEUMATOID ARTHRITIS. A DOUBLE-BLIND COMPARISM WITH INDOMETHACIN

Summary

The comparative effects of tenoxicam and indomethacin are studied in 20 patients with rheumatoid arthritis. Ten evolutive parameters were studied after six weeks of treatment. Both drugs showed similar tolerance and efficacy on the evolution of the disease.

COLECCION CIENCIAS MEDICAS LIBROS DE MEDICINA

NEUROFARMACOLOGIA FUNDAMENTAL Y CLINICA

Tomo I

Editores: **Jesús Flórez y J. Manuel Martínez-Lage**

1983. ISBN 84-313-0805-2

848 págs.,

170 figuras,

112 tablas,

5.750 plas.

Esta obra es el resultado conjunto de neurofarmacólogos y neurólogos clínicos. Tiene por objeto mostrar las bases sobre las que se asienta la moderna terapéutica de las enfermedades del sistema nervioso, y ofrecer las pautas terapéuticas más lógicas y ajustadas.

Ofrece documentación y estímulo para:

- Profundizar en los mecanismos fisiológicos y neuroquímicos del sistema nervioso.
- Acceder a la comprensión de las acciones de los fármacos que se emplean en terapéutica de las enfermedades neurológicas, de sus efectos beneficiosos y tóxicos, y de sus limitaciones.
- Establecer las formas más racionales de administración y control terapéutico.
- Desarrollar la capacidad crítica que permita valorar, tanto la avalancha de aparentes novedades como los hábitos terapéuticos inveterados.

Presenta con detalle la moderna ciencia farmacocinética, y la manera de aplicar sus datos para el uso más correcto de los neurofármacos, como apoyo imprescindible de la terapéutica farmacológica actual.

Ofrece pautas terapéuticas precisas, analiza críticamente sus posibilidades, y elige las más seguras.



EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.

Apdo. 396 - Tel. (948) 256850*

31080 - PAMPLONA (ESPAÑA)