

EXPERIENCIAS CLINICAS CON UN NUEVO ANTIRREUMATICO

Prof. Dr. F. GARCIA LOPEZ y Dr. F. ISASA GONZALEZ DE UBIETA

INTRODUCCION

Los procesos reumáticos, por su gran abundancia, su diferente sintomatología, evolución, diagnóstico y tratamiento, forman, en general, un vasto y complejo campo en la medicina cotidiana. Cada día el estudio de estos procesos se va esclareciendo poco a poco gracias a las nuevas técnicas de laboratorio, nuevos productos farmacológicos y, sobre todo, al auge que la especialidad está adquiriendo.

Cada enfermedad reumática tiene lo que podríamos llamar tratamiento específico; sin embargo, todas ellas reúnen una serie de síntomas comunes: dolor, inflamación, limitación de movimientos, etc.

Hasta el presente, el fármaco conocido normalmente como antirreumático, era aquel que ejercía su acción sintomáticamente, es decir, desarrollando su actividad como analgésico, antiinflamatorio y antipirético fundamentalmente.

El volumen de nuevos medica-

mentos que con dichos fines sale cada día al mercado es considerable; sin embargo, gran parte de ellos no son más que variaciones derivadas de los anteriores, utilizando para ello los mismos productos como base.

El preparado que hoy estudiamos, y es objeto de nuestras experiencias, rompe, por la actualidad de sus componentes y originalidad de su fórmula, con esta pauta.

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado este estudio en nuestro Servicio del Gran Hospital General del Estado, con una serie de enfermos que padecían cualquier tipo de enfermedad reumática, exceptuando la fiebre reumática cuyo tratamiento es tan específico y de todos conocido. Hemos usado el producto objeto de nuestra investigación, cuya composición química y propiedades farmacológicas analizaremos, y que responde a la siguiente composición:

ARTRI - HUBBER SIMPLE

Acido flufenámico	100	mg
Tiocolchicósido	2	»

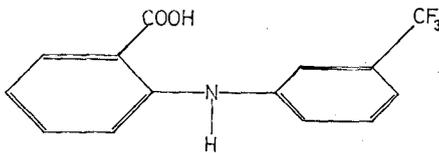
ARTRI - HUBBER FORTE

Acido flufenámico	150	mg
Tiocolchicósido	3	»
Dexametasona m-sulfobenzoato sódico	0,763	»
(equivalente a 0,5 mg de base)		
Clorhidrato de Clordiacepóxido	5	»

Las dosis empleadas han estado en relación con el proceso e intensidad del mismo, variando de dos grageas diarias, en las dosis de sostén, a cuatro o más como dosis de ataque.

COMPOSICION QUIMICA Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

1. ACIDO FLUFENAMICO, perteneciente a la familia de los fenamatos, es un derivado del ácido antranílico.

Fórmula:

Acción antiinflamatoria. — Mayor que la de la fenilbutazona frente al eritema producido por los rayos ultravioleta.

Acción antipirética. — Provocada la hipertemia, experimentalmente, en ratas, la acción antipirética de esta sustancia es manifiesta.

Acción inhibidora de los tejidos de granulación. Mecanismo de acción. —

A bajas concentraciones, el ácido flufenámico interfiere con la hidrólisis del éster etílico de la acetil-L-tirosina. DOMENJOZ opina que podrá deberse a la interferencia del fármaco en los procesos catabólicos proteolíticos activados por la lesión y condicionantes a la inflamación y destrucción del tejido. El mismo autor encuentra, asimismo, interferencia del ácido flufenámico con la liberación de polisacáridos en un medio de cultivo de fibroblastos en crecimiento, lo cual fue relacionado con la capacidad inhibidora frente a la formación del tejido de granulación.

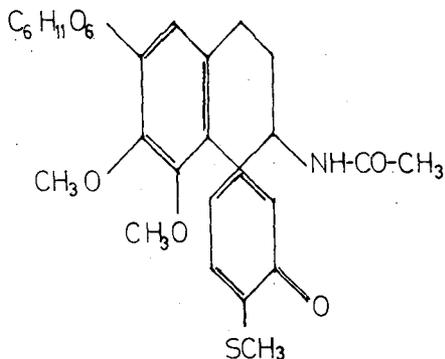
Una vez administrado por vía oral, el ácido flufenámico sufre procesos oxidativos, con formación de metabolitos hidroxilados. Tras la administración de dosis de 200 mg de ácido flufenámico marcado con carbono 14 a diferentes sujetos, se comprobó que alcanzaba los máximos niveles, en plasma, a las 6 horas, de-

creciendo luego, ligeramente, para volver a elevarse y alcanzar una nueva punta a las 12 horas. Se presentaba seguidamente una disminución lenta y progresiva de los niveles plasmáticos, que se mantenían durante varios días. Se comprobó que el fármaco y sus metabolitos eran eliminados por la orina y por las heces.

El ácido flufenámico no da lugar, generalmente, a efectos secundarios.

2. TIOLCOLCHICOSÍDO, es un nuevo miorelajante que deriva del colchicósido, del cual difiere químicamente por tener un grupo SCH₃ en lugar de un grupo metoxílico.

Fórmula:



Acción. — La acción decontracturante del tiocolchicosido ha sido descubierta en el curso de experiencias farmacológicas llevadas a cabo en animal por R. JEQUIER y C. PLOTKA. Se ha visto que sus efectos son semejantes a los del colchicósido, pero de intensidad mucho mayor. Inyectado por vía suboccipital, hace

desaparecer la rigidez de descerebración en la rana y elimina las alteraciones electroencefalográficas producidas por excitación periférica en el conejo.

El tiocolchicosido se diferencia de la colchicina por dos características esenciales desde el punto de vista de su aplicación terapéutica: la carencia de toxicidad y la ausencia de actividad antimitótica sobre los núcleos celulares de la médula ósea.

El tiocolchicosido presenta una acción selectiva decontracturante sobre las hipertónías musculares patológicas, respetando el tono normal y la motilidad de los territorios sanos. Por otra parte, experiencias de diversos autores han demostrado que el tiocolchicosido posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias. CAPRA ha hallado que la actividad del tiocolchicosido es superior a la que presentan dosis iguales de fenilbutazona.

En los procesos reumáticos más graves o con manifestaciones internas inflamatorias, puede estar indicado completar la acción antiinflamatoria del ácido flufenámico con la de un fármaco esteroideo, lo cual posibilita que la dosis de éste sea en cierta manera reducida.

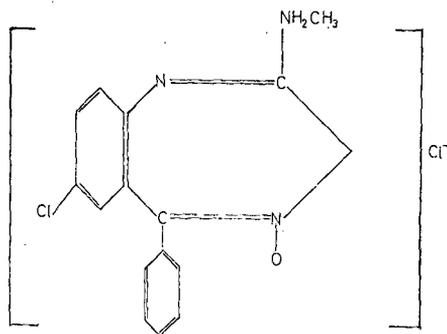
3. DEXAMETASONA, esteroide de gran actividad antiinflamatoria que sinergiza su acción con los otros fármacos.

Es conveniente emplear uno de los modernos corticoides, como, por

ejemplo, la dexametasona, que presenta una actividad varias veces superior a la cortisona, con una reducción notable en la incidencia de los efectos secundarios. La administración de un ansiolítico es asimismo recomendable en aquellos enfermos que se ven aquejados por intensas molestias.

Todas estas acciones recomendables en los casos graves, se encuentran reunidas en Artri - Hubber Forte, nueva asociación objeto de nuestras experiencias en el campo terapéutico.

4. CLORHIDRATO DE CLORDIACEPÓXIDO, es una sustancia cristalina, incolora, muy soluble en agua, inestable en solución, fotosensible, cuyo peso molecular es 336,21 y su fórmula desarrollada corresponde a:



La toxicidad en clínica humana es prácticamente nula, utilizando dosis terapéuticas. No se ha podido objetivar, dentro de una amplia experimentación clínica, efecto alguno sobre las constantes biológicas.

Acción. — Se ha observado que el estado tensional que se manifiesta a través de las respuestas agresivas en el proceso de condicionamiento de animales de experimentación, disminuía considerablemente bajo la acción del clordiacepóxido. DICK y GARRONE señalan que este fármaco posee un poder inhibitor sobre los reflejos medulares, lo que produce una relajación muscular marcada. RANDALL y cols., comprobaron este efecto en animales de experimentación, estableciendo que el clordiacepóxido posee propiedades como relajador muscular similares a los meprobamatos e incluso superiores, sin el inconveniente de éstos, que producen un efecto hipnótico. El clordiacepóxido no tiene efectos inhibidores sobre el sistema nervioso autónomo.

La tolerancia es excepcional, no habiéndose descrito en la experimentación ni en la clínica, modificaciones de las constantes biológicas ni de las funciones renales o hepáticas. Por el contrario, dentro de una posología adecuada, es perfectamente tolerado, incluso por pacientes con marcada afectación de su estado general.

EXPERIENCIAS CLINICAS

De los 53 enfermos afectos de diferentes padecimientos reumáticos que fueron examinados en primera consulta y con los que se procedió a los análisis respectivos, 49 de ellos fueron objeto de revisiones periódicas.

cas cada siete días hasta finalizar sus tratamientos.

Los procesos correspondientes a los enfermos que figuran en nuestra casuística, los clasificamos del modo siguiente:

A. — ARTICULARES

1. *Inflamatorios*

- a) Poliartritis crónica progresiva (Artritis reumatoide).
- b) Espondiloartritis anquilopoyética.
- c) Artritis infecciosa específica.

2. *Degenerativos*

- a) Osteoartrosis deformante.
- b) Osteocondrosis.
- c) Lesiones del disco intervertebral.

B. — NO ARTICULARES O EXTRAARTICULARES

- a) Bursitis.
- b) Fascitis.
- c) Fibrositis.
- d) Miositis, mialgia.

C. — ENFERMEDADES CON CARACTER REUMATICO

Afecciones mecánicas y traumáticas

Al total de los 53 casos con los que se iniciaron nuestras investigaciones y de los que, como hemos se-

ñalado, a 49 de ellos se les hicieron revisiones periódicas cada siete días, se les realizaron en la primera consulta y antes de comenzar el tratamiento, análisis de sangre (fórmula, recuento y velocidad de sedimentación), Rose-Ragan, proteína C reactiva y antiestreptolisinas, de manera sistemática a todos los enfermos.

En dos de los casos se trataba de enfermos diabéticos, en los cuales se llevaron a cabo curvas de glucemia.

En dos enfermos que a pesar de padecer procesos gástricos se les administró el producto, se les realizaron dos tomas de jugo gástrico, siendo perfecta su tolerancia y cuyos resultados señalamos en nuestra casuística.

En todos los enfermos se realizaron estudios radiológicos antes de empezar el tratamiento y cada 21 días

Procuramos, siempre que nos fue posible, seguir los tratamientos a base del producto exclusivamente; no obstante, en aquellos casos que por diversas circunstancias no se pudo hacer así, se les hizo asociado a diversos fármacos.

Por regla general se administró una de las presentaciones únicamente, pero en algunos casos consideramos conveniente combinar las formas Simple y Forte del producto, siendo mixto el tratamiento. Las dosis variaron de 2 a 4 grageas al día.

ENFERMEDADES REUMATICAS Y NUMERO DE LOS CASOS TRATADOS

	<i>Casos vistos</i>	<i>Casos estudiados</i>
Artritis reumatoide	14	13
Espondilitis anquilopoyética	2	2
Art. foc. localizadas	4	4
Artrosis de rodilla	14	12
Artrosis de cadera	5	5
Espondiloartrosis	7	7
Bursitis	1	1
Fibrositis	2	1
Gota	4	4
Totales	53	49

Los enfermos de artritis reumatoide que se mantuvieron sólo con Artri - Hubber fueron sometidos cada 7 días al test de Lansbury (valoración de la rigidez matutina, fatiga, fuerza de prensión, dolor de las articulaciones mencionadas y velocidad de sedimentación).

Los enfermos llegados a nuestro Servicio tratados anteriormente con dosis fuertes de corticoides, fueron excluidos de este estudio.

RESULTADOS

Hemos valorado los resultados dando valores de 0-1-2-3 (de peor a mejor). Esta tasación se ha realizado cada 7 días, basándonos en signos objetivos (hinchazón, edema, etcétera), y fundamentalmente en los subjetivos (dolor, entumecimiento, etcétera).

En la casuística se especifica la dosis y pauta de tratamiento de cada caso en particular.

En general diremos que los resultados con Artri - Hubber Forte han sido más espectaculares en los casos agudos; siéndolo Artri - Hubber Simple, por su parte, en los crónicos. Esta eficacia no sólo ha sido patente en los datos subjetivos, sino también en los resultados analíticos de comprobación.

Los enfermos tratados con el producto objeto de nuestra investigación, tardan varios días en manifestar una notable mejoría subjetiva de cualquier tipo, es decir, se comprueba una mayor eficacia en tratamientos prolongados. Esto es más patente con Artri - Hubber Simple que con el Forte, sin que se modificara en los enfermos sometidos a tratamientos mixtos.

Respecto a la diferente acción del producto en los procesos reumáticos, veremos que:

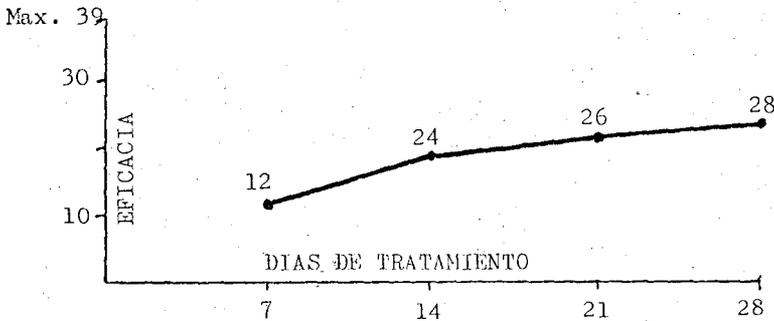
ARTRITIS REUMATOIDE. — Ha sido en esta afección donde la eficacia del producto se ha hecho más patente.

Para facilitar una representación expresiva de los resultados, confeccionamos una gráfica (1) que corresponde al total de los comprendidos en esta enfermedad.

Para la interpretación de la misma, tomaremos en el eje de ordenadas la valoración de la eficacia considerando el total de enfermos, multiplicado por la eficacia de cada uno; y en el eje de abscisas los períodos de revisión de estos enfermos.

Teniendo en cuenta que el número de casos con artritis reumatoide era de trece, la eficacia máxima posible de obtener sería 39, que tomaremos como cúspide en el eje de abscisas.

GRAFICA 1



número de enfermos: 13

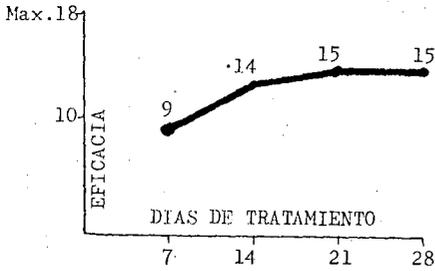
Debido a la diferente eficacia de las dos formas de presentación del producto, hemos hecho apartado y gráfica correspondiente con cada una de ellas (2) y (3).

La eficacia está valorada de 0-1-2-3 según las variaciones obtenidas en el índice del test de Lansbury.

ARTROSIS. — En las artrosis los resultados han sido más difíciles de valorar, debido a la primordial importancia que nosotros damos a la fisioterapia en el tratamiento de estas enfermedades, así como a la falta de análisis específicos para estos procesos (se hizo colesisterina en san-

GRAFICA 2

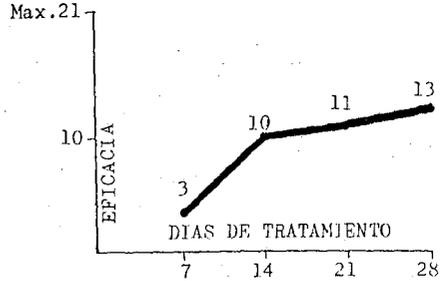
Artri-Hubber Forte



número de enfermos: 6

GRAFICA 3

Artri-Hubber Simple



número de enfermos: 7

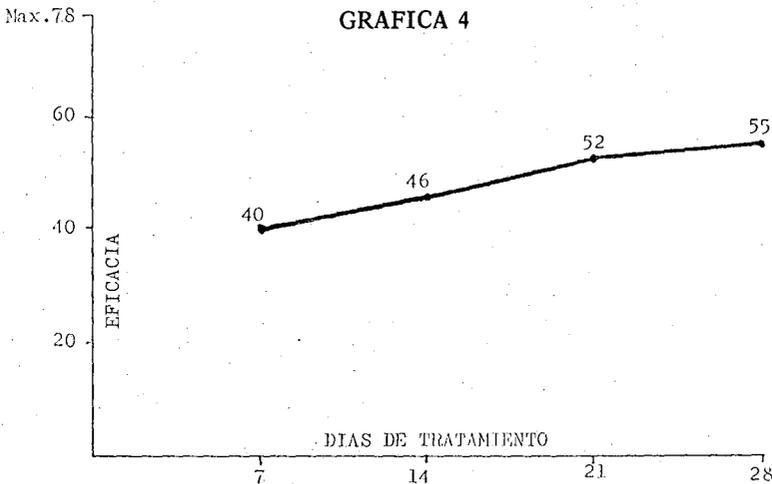
gre en cinco de los enfermos). Sin embargo la valoración se ha basado en el efecto antiálgico, ya que los signos radiográficos en tratamientos cortos son casi imposibles de observar.

De los veintiséis casos de artrosis vistos en principio, únicamente continuaron e hicimos el estudio de

veinticuatro de ellos, de los cuales doce eran de rodilla, cinco de cadera y los siete restantes de espondilosis.

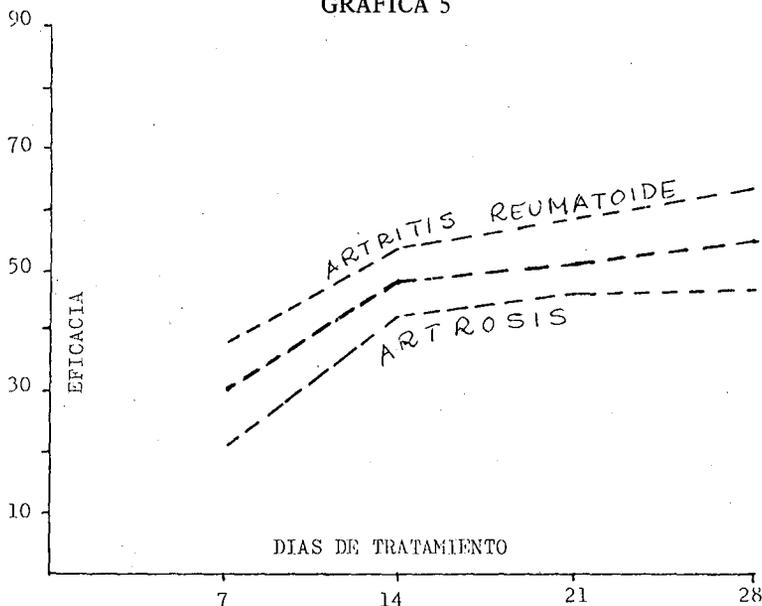
Valorando la eficacia del producto sobre la enfermedad, de 0 a 3 (de peor a mejor resultado), nos ofrece la siguiente gráfica (4).

GRAFICA 4



Número de enfermos: 24

GRAFICA 5



Si comparamos gráficamente (5) los resultados obtenidos en las artritis reumatoides y la artrosis, observaremos la mayor eficacia del producto en los procesos inflamatorios. Ello nos corrobora la más y mejor eficacia de Artri - Hubber como antiinflamatorio sobre su acción antiálgica y decontracturante.

ESPONDILITIS ANQUILOPOYÉTICA. — En los dos casos de espondilitis anquilopoyética los resultados fueron buenos. Las eficacias se anotaron desde 0 hasta 2 en el primer caso y de 1 a 2 en el segundo. La duración del tratamiento fue de 21 días.

REUMATISMOS FOCALES. — En los reumatismos focales los resultados fueron óptimos. En los cuatro ca-

sos vistos por nosotros llevaron tratamiento asociado de antibióticos. Las eficacias fueron inmejorables en dichos cuatro casos; con tratamientos que oscilaron entre 14 y 28 días de duración y con dosis pequeñas de mantenimiento, el cuadro agudo y doloroso había desaparecido.

Las mejoras en estos casos fueron tanto subjetivas como sintomáticas. Respecto a las subjetivas destaca una manifiesta disminución del proceso inflamatorio de las articulaciones afectadas, que consideramos fundamentalmente debido a la acción de la Dexametasona, unida al ácido flufenámico. Respecto a las sintomáticas, los 4 enfermos, al cabo de períodos comprendidos entre 7 y 21

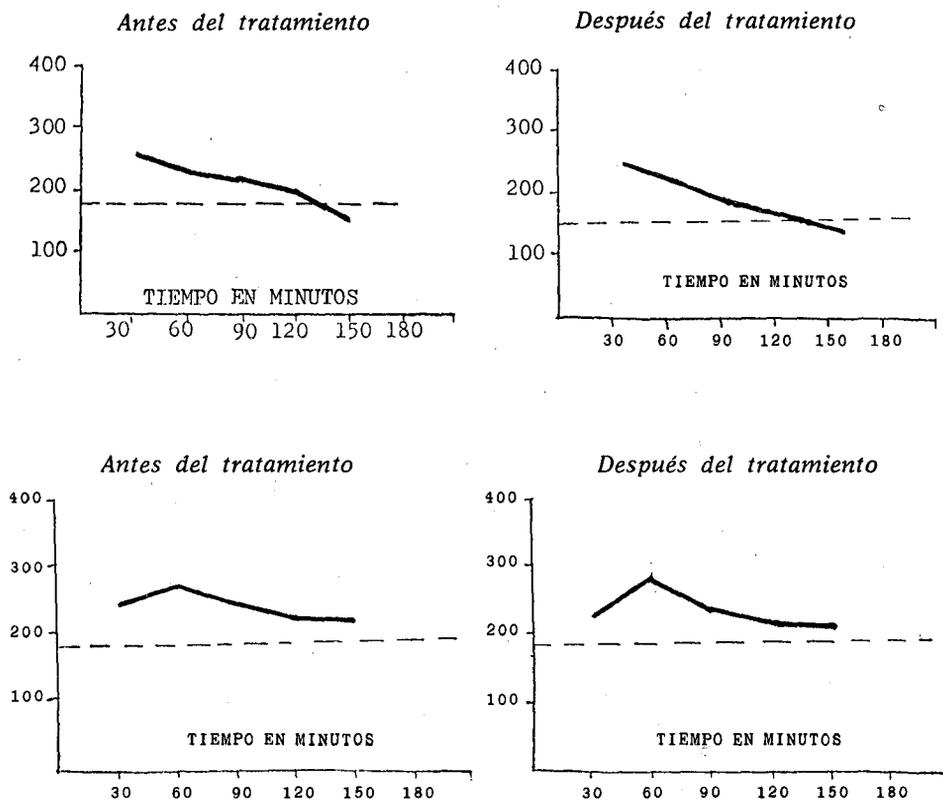
días, recuperaron la movilidad de estas articulaciones.

En los casos de enfermos diabéticos a los cuales se les sometió a tratamiento, se les hizo curvas de glu-

cemia, en las que no se presentó ninguna variación digna de mención que pudiera deberse a efectos del producto. Los resultados fueron según las siguientes gráficas (6).

GRAFICA 6

PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



Es de resaltar que los enfermos en los que encontramos antecedentes de molestias digestivas, no presentaron con la toma del producto la

menor alteración en la composición de su jugo gástrico, según se desprende de los siguientes datos obtenidos:

JUGO GASTRICO; ACIDEZ MEDIDA EN m.m. DE SOSA NEUTRALIZADA

Primer caso

Antes del tratamiento

	1.º toma	2.º toma	3.º toma
Basal	61	73	80
Histamina	95	110	90

Una semana después del tratamiento

Basal	66	72	70
Histamina	96	120	120

Segundo caso

Antes del tratamiento

	1.º toma	2.º toma	3.º toma
Basal	33	45	60
Histamina	62	75	90

Una semana después del tratamiento

Basal	35	41	46
Histamina	76	80	82

Efectos colaterales y secundarios.

— De los 49 casos estudiados y controlados en nuestro Servicio, sólo nueve presentaron manifestaciones ligeras de algún tipo.

Manifestaciones gástricas. — Prácticamente no las hubo. Los dos enfermos con antecedentes de historia gástrica fueron sometidos antes y después de la toma del producto a valoración de jugos gástricos, sin

presentar éste modificación digna de mención.

Alergias. — Sólo una enferma presentó una ligera reacción que regresó rápidamente.

En resumen, las manifestaciones colaterales del producto que nos ocupa son mínimas, incluso en los casos de enfermos diabéticos a los que nos hemos referido.

RESULTADOS DE LABORATORIO

ARTRITIS REUMATOIDE. — 13 casos

Pruebas generales

	aumentan	se mantienen	disminuyen
Hematíes	2	10	1
Leucocitos	1	5	7
Eritrosedimentación	0	11	2

Pruebas específicas

Waler-Rose	—	3	10
Latex	—	2	11

ARTROSIS. — 24 casos

	aumentan	se mantienen	disminuyen
<i>Pruebas generales</i>			
Hematíes	2	16	6
Leucocitos	1	19	4
Eritrosedimentación	3	19	2
<i>Pruebas específicas</i>			
Colesterina (5 casos)	—	4	1

ESPONDILITIS ANQUILOPOYÉTICA. — 2 casos

<i>Pruebas generales</i>			
Hematíes	—	2	—
Leucocitos	1	1	—
Eritrosedimentación	—	1	1

REUMATISMOS NO ARTICULARES — 2 casos

<i>Pruebas generales</i>			
Hematíes	—	2	—
Leucocitos	—	1	1
Eritrosedimentación	—	2	—

GOTA. — 4 casos

<i>Pruebas generales</i>			
Hematíes	1	3	—
Leucocitos	1	2	1
Eritrosedimentación	1	1	2
<i>Pruebas específicas</i>			
Acido úrico	—	3	1

COMENTARIOS

Después del estudio realizado y tomando como pauta la totalidad de los resultados obtenidos, Artri-Hubber es, a nuestro juicio, un excelente preparado de acción antirreumática. Consideramos que su acción antiinflamatoria es equiparable a la de la fenilbutazona, presentando sobre ella la gran ventaja de la falta de

aparición de reacciones secundarias de cualquier tipo.

La tolerancia del producto ensayado es perfecta, como ha podido comprobarse con los enfermos objeto de nuestra casuística, entre los cuales figuran dos diabéticos a los que se les hicieron curvas de glucemia, así como otros dos enfermos que padecían procesos gástricos a los que se realizaron dos tomas de

jugo gástrico y cuyos resultados confirmaron dicha tolerancia.

Por regla general administramos la misma forma de presentación del producto, bien Simple o Forte, salvo casos excepcionales en que consideramos conveniente la combinación de ambas, haciendo un tratamiento mixto. Su eficacia es más patente en tratamientos prolongados.

En la forma de presentación Forte, la dosis de dexametasona hace que sea prácticamente imposible la aparición de cualquier manifestación de las que suelen surgir en los tratamientos prolongados con corticoides.

Respecto a la eficacia en los diferentes procesos, no insistimos por haberlo reseñado debidamente en el apartado correspondiente a los resultados, donde ya expusimos nuestras comprobaciones y punto de vista favorable, especialmente respecto a la artritis reumatoide en la que la eficacia del producto se hizo patente; a las espondilitis anquilopoyéticas, cuyos buenos resultados con tratamientos de veintinueve días de duración se señalan y a los reumatismos focales cuyos óptimos resultados igualmente se detallan.

Proyectábamos en principio transcribir todos y cada uno de los casos objeto de nuestras experiencias, para una más detallada exposición de los mismos; pero, hemos desistido de este empeño habida cuenta de lo voluminoso que resultaba este trabajo debido a las revisiones periódicas

realizadas cada siete días (iniciadas en la primera consulta y antes de comenzar el tratamiento) con análisis de sangre, Rose-Ragan, proteína C reactiva y antiestreptolisinas, de manera sistemática a todos los enfermos, pruebas específicas en los casos que lo requerían y estudios radiológicos a todos los enfermos antes de empezar el tratamiento y cada 21 días. Igualmente pretendimos recopilarlos en unos cuadros que recogieran la minuciosidad de cada uno de los casos, pero el mismo motivo, debido a la reiteración de conceptos, su extensión, no permitía conseguir la finalidad perseguida.

Conscientes de lo que antecede, nos hemos extendido en el transcurso de nuestro trabajo, en la exposición de gráficas demostrativas de cuanto veníamos comprobando en los diferentes procesos que se han transcrito, así como con datos, resultados analíticos y aclaraciones consideradas de interés para una mejor exposición de nuestras experiencias.

RESUMEN

Ha sido ensayado un moderno antirreumático en nuestro Servicio del Gran Hospital General del Estado, con 49 enfermos afectados de diferentes procesos reumáticos, a todos los cuales se les hicieron desde la primera consulta y antes de iniciar el tratamiento, revisiones periódicas

cada siete días, pruebas analíticas generales y específicas y estudios radiológicos al principio y cada 21 días.

Consideramos Artri - Hubber un preparado de acción antirreumática que habrá de ocupar un lugar des-

tacado en nuestro arsenal terapéutico de manera especial frente a las artritis reumatoides, a las espondilitis anquilopoyéticas y a los reumatismos focales.

La tolerancia del producto que nos ocupa ha sido perfecta.