

JAVIER ROBLES GIL*
GABOR KATONA**

**NUEVO COMPUESTO
NO ESTEROIDE
(INDOMETACINA)
CON GRAN PODER
ANTI-INFLAMATORIO
(Informe Preliminar)**

DESDE LA observación de los primeros resultados tan alentadores de los esteroides en numerosas enfermedades de la patología humana, no se ha detenido la investigación en el campo de la química y clínica para obtener nuevos compuestos con mayor efectividad y tolerancia. Es encomiable el esfuerzo de los investigadores médicos y casas comerciales por alcanzar dicha meta en la terapéutica.

Aunque todavía la investigación en la producción de nuevos esteroides es muy alentadora, también lo es en el de otros compuestos con diferentes estructuras químicas. Recientemente la casa Merck ha obtenido y puesto a la disposición de los médicos la indometacina ($C_{19}H_{16}NO_4Cl$) para su estudio en la terapéutica clínica.

Los primeros ensayos fisiofarmacológicos sobre su poder anti-inflamatorio juzgados por la inhibición del granuloma y edema producidos por la implantación de torunda de algodón e inyección de carrogenina en animales, fueron de lo más prometedores.

Su mecanismo de acción parece ser independiente del funcionamiento del eje adrenohipofisario. Su absorción por vía digestiva es muy buena.

En vista de estos datos, se inició la experimentación en humanos. El fin de este trabajo es el de dar a conocer los resultados terapéuticos del compuesto en 65 enfermos estudiados desde hace más de un año

* Jefe del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología. México.

** Médico Adjunto del Depto. de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología. México.

y medio. Los resultados se dieron a conocer en forma preliminar en el Congreso Australiano de Reumatología. (Sidney, Septiembre, 1963).

MATERIAL Y MÉTODO

Se escogieron dos tipos de enfermos reumáticos para la investigación. Un primer grupo con artritis reumatoide activa, por ser esta enfermedad de evolución prolongada y con procesos inflamatorios articulares fáciles de valorar en sus modificaciones. Un segundo grupo con diferentes enfermedades, pero la mayor parte de ellas con inflamación activa o bien con dolor producido probablemente por alteraciones tisulares semejantes.

GRUPO 1. Se investigaron 45 enfermos con artritis reumatoide. Estos enfermos se dividieron en tres sub-grupos de acuerdo con el método utilizado en la investigación.

a) Veinte enfermos con artritis reumatoide activa tratados por varios meses con dosis relativamente elevada del primer compuesto de indometacina en pastillas (300 a 200 mg.).

b) Veinte enfermos con artritis reumatoide activa con dosis menores de indometacina en cápsulas (150 a 75 mg.).

c) Diez enfermos (5 de ellos del primer sub-grupo) con tratamiento prolongado y con observación en algunos de ellos hasta por más de un año y medio.

La mayoría de los enfermos ya recibían otros agentes terapéuticos, principalmente esteroides, los cuales fueron retirados lentamente en lugar de substituirlos bruscamente. Esto para evitar el desequilibrio probablemente hormonal que presentan en esas circunstancias los enfermos, independientemente del diferente poder anti-inflamatorio de los compuestos usados.

GRUPO 2. Se incluyeron: 8 enfermos con espondilitis reumatoide, 5 con enfermedad degenerativa articular y procesos inflamatorios traumáticos agregados, 2 de periartrosis de hombro, 3 de gota, 2 de lupus eritematoso generalizado y 1 de esclerosis general progresiva.

El método seguido fue el mismo que en el grupo anterior. En ambos el dolor fue valorado subjetivamente, la inflamación y limitación de los movimientos de las articulaciones por medio de mediciones con aparatos especiales.

RESULTADOS

GRUPO 1. *Del sub-grupo a)*, los resultados se pueden apreciar en el primer cuadro (Cuadro 1). En realidad el 80% tuvo resultados muy buenos, buenos regulares en cuanto a la disminución de la flogosis y dolor articular, así como en el aumento de la movilidad y capacidad física.

CUADRO 1

Resultado del tratamiento por varias semanas o meses con indometacina a alta dosis (200 a 300 Mg.) En 20 enfermos con artritis reumatoide.

RESULTADOS (efecto anti-inflamatorio)	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE	EFECTOS SECUNDARIOS (55%)		
			CEFALEA (20%)	TRASTORNOS GASTRO-INTESTI- NALES (25%)	EDEMA (15%)
Muy buenos	5	25 %	1 (5 %)	1 (5 %)	1 (5 %)
Buenos	9	45 %	1 (5 %)	2 (10%)	0
Regulares	2	10 %	0	1 (5 %)	1 (5 %)
Malos	2	10 %	1 (5 %)	0	0
Tratamiento descontinuado	2	10 %	1 (5 %) (intenso)	1 (5 %) (severos)	1 (5 %)

Por lo que respecta a los fenómenos secundarios indeseables o de intolerancia, el 55% los presentó: 20% con cefalea, 25% con diversos trastornos gastro-intestinales (náusea, vómito, dolor epigástrico, hiperacidez y diarrea) y el 15% edema. El 10% tuvo que suspender el tratamiento por cefalea o trastornos digestivos severos.

2. *sub-grupo b)*, el 80% fueron mujeres y 20% hombres, el promedio de edad fue de 40 años y 4 meses y el de la duración de la enfermedad fue de 4 años y 2 meses. El grado de actividad de la artritis reumatoide fue II en el 80%, I a II en el 10% y del II al III en el 10%. El promedio de duración del tratamiento fue de 3 meses. La dosis promedio fue de 125 mg. Los resultados fueron muy buenos o buenos en el 60% regulares es el 35% y malos en el 5% (Cuadro 2).

CUADRO 2

Resultados del tratamiento con indometacina a dosis medianas (75 a 150 Mg.) en 20 enfermos con artritis reumatoide.

RESULTADOS (efecto anti-inflamatorio)	NO. DE ENFERMOS Y PORCENTAJE	EFECTOS SECUNDARIOS						TOTAL (60%)
		CEFALEA (30%)	HIPERACIDEZ O GASTRITIS (15%)	NAUSEA (10%)	VÓMITO (5%)	ÚLCERA (5%)	DIARREA (10%)	
Muy buenos o buenos	12 (60 %)	4 (20 %)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	0	2 (10%)	0
Regulares	7 (35 %)	1 (5 %)	1 (5%)	0	0	1 (5%)	0	1 (5%)
Malos	1 (5 %)	1 (5 %)	0	0	0	0	0	0

El 60% tuvo fenómenos de intolerancia, pero mucho más leves que en el grupo anterior y ningún enfermo tuvo que suspender el tratamiento: cefalea 30%, hiperacidez o gastritis 15%, náusea 10%, vómito 5%, reaparición de úlcera gastro-duodenal 5%, diarrea 10% y vértigos en el 5%.

3. *Sub-grupo c*), de los 10 enfermos tratados, 9 fueron mujeres y 1 hombre, con un promedio de edad de 46 años y 8 meses de duración de la enfermedad de 4 años con 4 meses.

El 80% fue del grupo II por la actividad de la enfermedad y el 20% entre II y III.

Las dosis promedio iniciales fueron de 200 mg. y las de sostenimiento después del tratamiento por no menos que 12 meses, de 92.5 mg. diarios.

Los resultados fueron excelentes en el 10%, buenos en el 50%, regulares en el 30% y malos en el 10%. (Cuadro 3). En 2 enfermos se

CUADRO 3

Resultados del tratamiento prolongado de indometacina en 10 enfermos con artritis reumatoide.

RESULTADOS (efecto anti-inflamatorio)	NO. DE ENFERMOS Y PORCENTAJE	EFECTOS SECUNDARIOS - TOTAL (60%)			
		CEFALEA (40%)	NAUSEAS (40%)	HIPERACIDEZ O GASTRITIS (10%)	DIARREA (10%)
Excelentes	1 (10%)	0	0	0	0
Muy buenos o buenos	5 (50%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)
Regulares	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	0	0
Malos	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0	0

pudo suspender el tratamiento esteroide, a pesar de que antes de la aplicación de indometacina se había intentado en varias ocasiones sin lograrlo.

Los efectos indeseables se presentaron en el 60%: cefalea, 40%, náusea 40%, hiperacidez gástrica o gastritis en el 10% y diarrea 10%.

GRUPO 2. Los pacientes estudiados en este grupo pertenecieron a gran número de enfermedades y por lo mismo fue difícil analizar sus resultados en detalle.

En el Cuadro 4, se puede apreciar cómo de 8 enfermos con espondilitis reumatoide, el 12.5% tuvo resultados excelentes, el 62.5% muy buenos o buenos, el 12.5% regulares y pobres el 12.5%.

CUADRO 4

Efectos terapéuticos y secundarios de la indometacina en 8 enfermos con espondiloartritis anquilosante.

RESULTADOS CLINICOS	NO. DE ENFERMOS Y PORCENTAJE	EFECTOS SECUNDARIOS - TOTAL (50%)		
		CEFALEA (37.5%)	VERTIGO (12.5%)	GASTRITIS (12.5%)
Excelentes	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
Muy buenos o buenos	5 (62.5%)	2 (25%)	0	0
Regulares	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)
Malos	1 (12.5%)	0	0	0

El 50% tuvo efectos secundarios: cefalea el 37.7%, vértigo el 12.5% y dolor epigástrico el 12.5%.

De 5 enfermos con enfermedad degenerativa articular con sinovitis traumática agregada o dolor radicular, el 80% tuvo buenos resultados.

En la periartrosis del hombro, 2 enfermos que fueron tratados, respondieron satisfactoriamente.

En 3 enfermos con gota, todos tuvieron buenos resultados: 2 de ellos con artropatía gotosa crónica, pudieron retirar los esteroides previamente administrados con muy buen control de su artropatía.

Se investigó el efecto de la indometacina en lupus y esclerosis general progresiva. Los resultados no fueron satisfactorios, presentándose además gastritis y melena en otra enferma con lupus.

DISCUSIÓN

Por los resultados obtenidos en el presente trabajo, es indudable que la indometacina tiene un poder anti-inflamatorio importante en la artritis reumatoide.

El alto porcentaje de enfermos en los cuales el proceso inflamatorio articular permaneció bajo control con el tratamiento de dicho fármaco, le permite a uno afirmar su poder anti-inflamatorio.

Es experiencia común que al substituir los esteroides por diversos fármacos de menor efectividad, existe una exacerbación en el curso de unos cuantos días. Esto no aconteció con la indometacina mas que en un escaso porcentaje.

Por otra parte, en algunos enfermos en que fue necesario disminuirla dosis o suspender el fármaco, la flogosis y el dolor articular reaparecieron; controlándose de nuevo en cuanto se reinstituyó la indometacina.

Existen varios puntos por discutir del análisis de los resultados. Uno de ellos es que a pesar de que en general con dosis decuadas de indometacina, la actividad de la artritis reumatoide pudo mantenerse al mismo nivel que con los cortico-esteroides usados con anterioridad, en el 20 a 25%, ésto fue difícil o imposible, ya que al elevar las dosis de indometacina por encima de 250 a 300 mg. los efectos de intolerancia o toxicidad fueron lo suficientemente severos como para suspender su aplicación.

Con respecto a los efectos secundarios, algunos de ellos aunque frecuentes, carecen relativamente de importancia por no representar ningún riesgo para el enfermo. En cambio, otros como las gastro-intestinales sí pueden ser serios por la posibilidad de aparición de úlcera gastroduodenal o lesiones hemorrágicas.

Con el empleo del nuevo compuesto en cápsulas y menores dosis, dichos fenómenos disminuyeron notablemente de intensidad, pero también el poder anti-inflamatorio. Quizá en tratamientos prolongados esto último no fue tan evidente.

Una de las ventajas del uso de la indometacina fue la observada en 5 enfermos: tres con artritis reumatoide y 2 con artropatía gotosa. En ellos, antes del uso de la indometacina, se había tratado de suspender el tratamiento con cortico-esteroides sin poder lograrlo debido a la reac-

tivación de la enfermedad. El uso de la indometacina y la disminución paulatina del esteroide permitió el suspender este último después de algún tiempo, sin presentar un desequilibrio en el estado del enfermo o un aumento de la actividad.

Otro hecho curioso es el que prácticamente todos los medicamentos anti-inflamatorios o anti-reumáticos, como se les designa erróneamente, sean esteroides o no, producen trastornos gastro-intestinales más o menos severos o fuertes.

Por todo lo expuesto anteriormente se comprende que para establecer con seguridad el lugar que pueda tener la indometacina en la terapéutica, es necesario continuar las investigaciones o bien hacer una recopilación de los resultados obtenidos por diversos investigadores para así valorar debidamente no sólo su efectividad, sino también el riesgo o sus efectos secundarios indeseables.

En el terreno especulativo sería interesante saber si la indometacina o un derivado de la misma pudiera ser aplicada localmente, intra-articular con efectos benéficos semejantes al oral y sin sus inconvenientes.

RESUMEN

1. En 65 enfermos reumáticos (con el diagnóstico de artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante, etc.), el nuevo compuesto sintético —Indometacina— resultó tener efecto antiinflamatorio sumamente importante.

2. En el grupo de los enfermos tratados con dosis elevadas (200-300 mg.) por un tiempo prolongado, la frecuencia de los efectos secundarios (cefalea, trastornos gastrointestinales), resultó relativamente alta. Con menores dosis (75-150 mg.) estos efectos también se han presentado, pero en forma más moderada.

3. De estas experiencias, es evidente que la Indometacina tiene propiedades anti-inflamatorias muy importantes, pero no carece de efectos secundarios, del tipo de trastornos gastrointestinales y cefalea, como las más importantes.

4. Estas manifestaciones parecen tener relación más directa con la dosis utilizada y no tanto con la duración del tratamiento.

5. Es necesaria una experiencia más prolongada con Indometacina para evaluar su lugar en la terapia antiinflamatoria.

REFERENCIAS

1. Robles Gil, J. y Katona G.: *Advances in the antiinflammatory treatment of rheumatic diseases*. Leído en el Congreso Australiano de Reumatología. Sep. 7, 1963.
2. Shen, T. Y. et al: *Nonsteroid anti-inflammatory agents*. J. Am. Chem. Soc. 85: 488, 1963.
3. Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: *Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin. 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid*. Fed. Proc 22: 543 (March-April 1963); J. Pharmacol. & Exper. Therap. 141: 369-376, (Sept. 1963).
4. Smyth, C. J., Valayas, E. E. and Amoroso, C.: *Indomethacin in acute gout using a new method of evaluating joint inflammation*. Arthritis & Rheumatism 6: 299, (June 1963). (Proceedings of the Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Atlantic City, June 13-14, 1963).
5. Katz, A. M., Pearson, C. M. and Kennedy, J. J.: *The antirheumatic effects of indomethacin in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases*, Arthritis & Rheumatism 6: 281-282. (June 1963). (Proceedings of the Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Atlantic City, June 13-14, 1963).
6. Norcross, B. M.: *Treatment of connective tissue diseases with a new nosteroidal compound (indomethacin)*, Arthritis & Rheumatism 6: 290, (June 1963). (Proceedings of the Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Atlantic City, June 13-14, 1963). (también en: Abstract of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases, Aug. 25-28, 1963. Stockholm, Sweden).
7. Rothermich, N. O.: *Indomethacin: a new pharmacologic approach to the management of rheumatoid disease*, Arthritis & Rheumatism 6: 295, June (Proceedings of the Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Atlantic City, June 13-14, 1963). (también en: Abstracts of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases, Aug. 25-28, 1963, Stockholm, Sweden).
8. Hart, E. D. and Boardman, P. L.: *Indomethacin: a new nonsteroid anti-inflammatory agents*. Brit. M. J. 2: 965-970, (Oct. 19, 1963).
9. Dixon, A. St. J., Jones, D. L., Wanka, J. and Wood, P.: *Indomethacin in rheumatoid arthritis*, Abstracts of Communication - Fifth European Congress of Rheumatic Diseases, Aug. 25-28, 1963, Stockholm, Sweden.
10. Smyth, C. J.: *Clinical investigations of indomethacin in rheumatoid diseases*, Abstracts of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases, Aug. 25-28, 1963. Stockholm, Sweden.

11. Percy, J., Stephenson, P. and Thompson, M.: *Indomethacin in the treatment of arthritis. Abstracts of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases.* Aug. 25-28, 1963, Stockholm, Sweden.
12. Plotz, C. M.: *The use of indomethacin in rheumatic disease. Abstracts of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases.* Aug. 25-28, 1963, Stockholm, Sweden.
13. Lövgren, O. and Allender, E.: *Side-effects of indomethacin*, Brit. M. J. 1: 118, (Jan, 11, 1964).
14. Demartini, F. E.: *Indomethacin in the management of rheumatoid arthritis Astracts of Communications - Fifth European Congress on Rheumatic Diseases*, Aug. 25-28, 1963. Stockholm, Sweden.
15. Smith, C. F. Amoroso, C. R., Velayos E. E.: *Investigaciones clínicas del Indometacín en las enfermedades reumatoides.* III Congreso Panamericano de Reumatología. Santiago de Chile. 15-19, 1963.
16. Mezey, K. C. Winler, Ch., Risley, E. A. Hucker, H. B. Nuss, G. W.: *Indometacina, un nuevo agente antiinflamatorio.* III Congreso Panamericano de Reumatología. Santiago de Chile. Oct. 15-19, 1963.
17. Catoggio, P. M. Alberti, H.; Centurión, A., Roldán, H. Cánepa, L.: *Tratamiento medicamentoso de la artritis reumatoidea. Experiencias clínicas con Indometacina.* (III Congreso Panamericano de Reumatología. Santiago de Chile. 15-19 de octubre, 1963).
18. Smith, C. J. Velayos, E. E.: *Indometacina en la artritis gotosa aguda, usando un nuevo método para evaluar la inflamación articular* (III Congreso Panamericano de Reumatología. Santiago de Chile 15-19 de octubre de 1963).
19. Winter, Ch. D., Mezey, K. C.: *Indometacina. Nuevo agente antiinflamatorio y antipirético.* (Libro homenaje al Dr. J. Robles Gil). Edit. Intearmericana, 1964. Pág. 131-137).