

Investigación de la efectividad antiinflamatoria, tolerancia y seguridad del Cloprednol en la artritis reumatoide

JAVIER ROBLES-GIL*

Por más de 35 años el médico ha utilizado la terapia con corticosteroides en numerosos padecimientos endocrinos, metabólicos, reumáticos, y en prácticamente todas las especialidades de la patología humana. Los resultados han sido bien documentados y su efectividad es indudable en un gran número de enfermedades; principalmente en los campos de la reumatología, hematología, nefrología y alergia.¹⁻³ La industria farmacéutica ha sintetizado numerosos esteroides efectivos y sus esfuerzos y gastos en esta investigación han sido incalculables.

A pesar de lo anterior, por años no ha sido posible vencer ciertos obstáculos o inconvenientes de la terapia corticosteroide.^{4,5} Básicamente, sus efectos yatrógenos, ya que su actividad glucocorticoide (causa del mayor número de efectos secundarios indeseables) parece ser inseparable de su efectividad antiinflamatoria utilizada en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades.

Sin embargo, ciertas investigaciones fisiofarmacológicas ofrecen perspectivas favorables para resolver el problema. Un nuevo compuesto, Cloprednol (6-cloro, 11 β , 17 α , 21 trihidroxipregna, 1, 4, 6-trieno-3, 20-diona) ha mostrado, en pruebas expe-

rimentales en animales, tener una vida corta plasmática y una media vida metabólica y farmacológica más prolongada. Con estos resultados, hace más de 10 años se inició una serie de investigaciones en el campo de la terapia humana. Particular interés tiene este trabajo en comunicar la experiencia obtenida en padecimientos reumáticos, con el uso de Cloprednol.

Material y métodos

A) *La eficacia antiinflamatoria* de Cloprednol se estudió en una primera etapa con un modelo cruzado doble ciego incluyendo 30 pacientes con artritis reumatoide activa, reciente, grado II - III y sin terapia con esteroides (Fig. 1). Inicialmente se llevó a cabo control del proceso inflamatorio con Cloprednol, hasta obtener una dosis de mantenimiento en un período de una a tres semanas. Inmediatamente después se dividieron los enfermos en dos grupos de 15 cada uno, sin selección: los noes (A), continuaron con Cloprednol y los pares (B), recibieron placebo por 15 días; posteriormente se llevó a cabo una inversión de la administración de los compuestos por otros 15 días, para terminar con una nueva administración de Cloprednol a los dos grupos por un período indefinido a la dosis que era necesaria para un buen control de la actividad reumatoide.

*Académico titular. Jefe honorario del Servicio de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

En una segunda etapa se evaluó la duración del efecto terapéutico antiinflamatorio en otro grupo de 17 pacientes con artritis reumatoide grado II-III. Se les administró una dosis única matutina de 3.5 mg (promedio) durante dos semanas. El efecto antiinflamatorio se evaluó por la presencia de artralgia, inflamación, sensibilidad y rigidez durante las 24 horas. Para una mejor valoración se hizo un doble control por parte del médico y del enfermo; para esto se le interrogó y examinó de acuerdo a los parámetros mencionados, anotando en un cuestionario cada dos horas por parte del enfermo y una vez al día por el médico.

La tercera etapa se realizó con el fin de conocer la efectividad a largo plazo. Se trataron con Cloprednol 53 pacientes con artritis reumatoide activa con los requisitos del Comité de Diagnóstico de Reumatología. Este grupo comprendió 10 pacientes de reciente iniciación (promedio: 1 año) con actividad de artritis reumatoide grado II-III. La mayoría sólo había recibido analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos a dosis insuficientes y esporádicas. Los indicadores investigados fueron: dolor, inflamación, sensibilidad articular y fuerza de prensión al inicio, y después cada 10 días, durante los primeros dos meses, y posteriormente, cada 20 a 30 días. Los restantes (43 pacientes) presentaban artritis reumatoide activa, no reciente y con terapia antiinflamatoria previa; se les administró Cloprednol a las dosis necesarias para el control de la inflamación reumatoide y se evaluó el grupo total.

B) *Tolerancia.* Con el fin de conocer los posibles efectos secundarios de la corticoterapia, se les investigó minuciosamente por interrogatorio, exploración y análisis de laboratorio, determinación de cortisol plasmático (técnica de Rudd), 17-hidroxycorticosteroides (técnica de Porter-Silver y 17-cetosteroides (técnica de Peterman).

Resultados

Efecto antiinflamatorio

Primera etapa (doble ciego)

De los 30 pacientes estudiados, 29 terminaron el estudio y solamente en uno se perdió el seguimiento. Los 30 mejoraron plenamente con el uso de Cloprednol en el periodo de control. Tal efecto se logró a distintos tiempos, de una a tres semanas, con una dosis promedio de 6.8 mg dosis única (Fig. 1).

Los resultados del diseño doble ciego para el grupo A que continuó con Cloprednol, indican que aumentó la mejoría en 53.3 por ciento, y 46.6 por ciento la mantuvieron con respecto al inicio; y del grupo placebo (B), 100 por ciento mostró aumento de actividad, manifestada por artralgia y rigidez. En tres pacientes hubo mayor inflamación en dos o más articulaciones. Al cruzar y sustituir el placebo con Cloprednol, 71.5 por ciento mejoraron y 28.5 por ciento permaneció sin cambios. Para el grupo

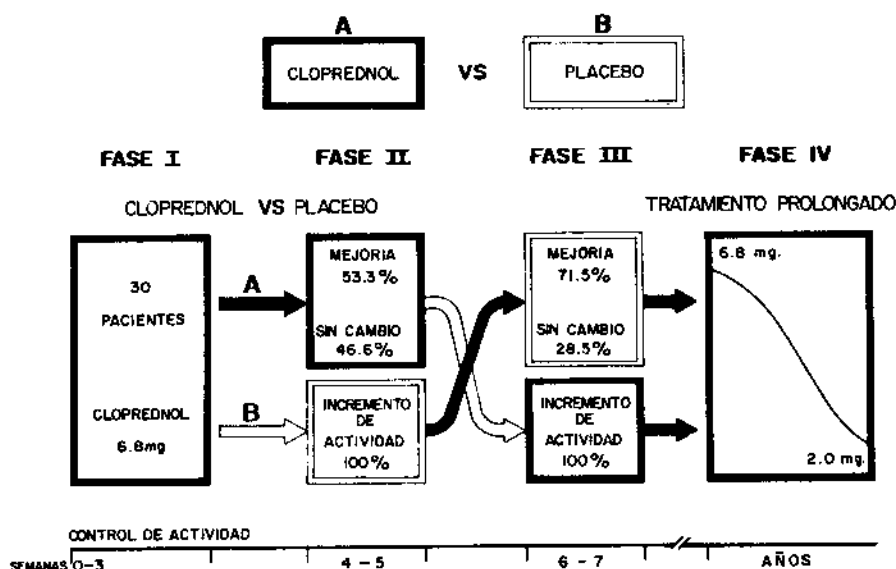


Fig. 1. Estudio doble - ciego cruzado. (30 pacientes con artritis reumatoide).

en el que el placebo sustituyó al Cloprednol (grupo B), 100 por ciento mostró manifestaciones de actividad. Posteriormente la dosis de mantenimiento promedio referida fue de 2 mg para 18 meses (Fig. 1).

Segunda etapa

Los resultados del efecto terapéutico antiinflamatorio estudiado en 17 pacientes, evaluado a través de un cuestionario cada hora, demostró que en 15 pacientes el efecto antiinflamatorio duró las 24 horas del día; solamente dos pacientes experimentaron reactivación de la artritis, uno después de 12 horas de la administración de Cloprednol (Fig. 2).

Tercera etapa

Con el fin de resumir los resultados, éstos se muestran en la Fig. 3 para el grupo con artritis reumatoide reciente; en ella se puede apreciar de manera evidente la sensible mejoría de los cuatro parámetros: dolor, inflamación, sensibilidad y fuerza de prensión, en el curso en los cuatro años de tratamiento, así como la disminución progresiva de la dosis de Cloprednol.

El número de articulaciones afectadas (promedio) varió en cuanto al dolor de 19.4 a 1.7, la inflamación de 16.5 a 2.1, y la sensibilidad de 22.1 a 3, en cuatro años; la fuerza de prensión se elevó de 52 a 175. En el grupo de 43 enfermos, también se ob-

servaron resultados semejante (Fig. 4), tras tres años de observación.

Tolerancia

Los resultados obtenidos demostraron que ninguno de los 25 pacientes estudiados en este grupo tuvo insuficiencia suprarrenal según el nivel de cortisol plasmático; pacientes con un tratamiento más largo mostraron cifras completamente normales y hasta más altas que aquellas de los primeros años (Fig. 5).

Determinaciones de 17-cetoesteroides y 17-hidroxycorticoesteroides en la orina a 24 horas fueron muy variables. En lo que se refiere a los 17-cetoesteroides, un poco más de 50 por ciento mostraron niveles inferiores de lo normal y en aquellos de 17-hidroxycorticoesteroides, las dos terceras partes. Al considerar su excreción en relación con el volumen de orina y creatinina, la disminución fue menor. El análisis sobre la función suprarrenal mostró, para aquellos pacientes con tratamiento con Cloprednol por menos de dos años: cortisol, ± 15.6 ; 17-cetoesteroides, ± 3.65 ; e hidroxycorticoesteroides, ± 2.94 . Con más de dos años las cifras promedio fueron 20.8 por ciento, 3.52 por ciento y 3.14 por ciento respectivamente (Fig. 6). La duración del tratamiento no mostró clínicamente ningún efecto sobre la función suprarrenal.

En el Cuadro I se presenta el resultado del estudio clínico de efectos yatrógenos de los 53 enfermos,

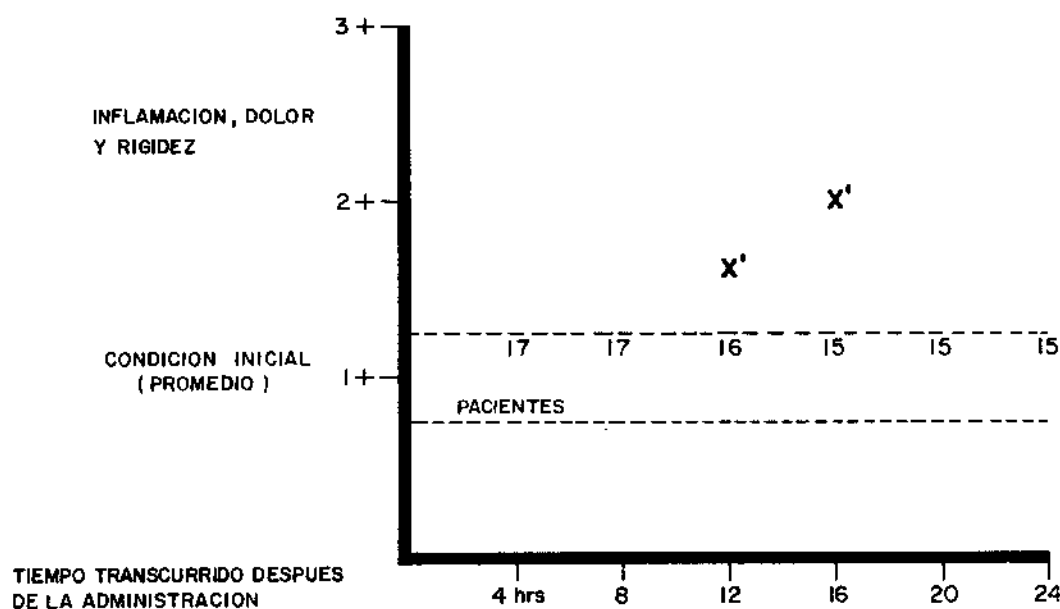


Fig. 2. Efecto antiinflamatorio prolongado del Cloprednol durante 24 horas con dosis única en 17 pacientes con artritis reumatoide.

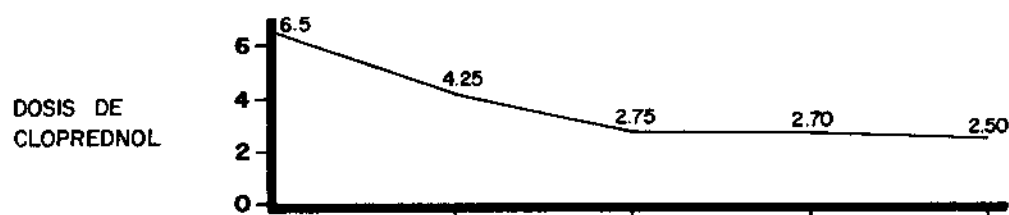
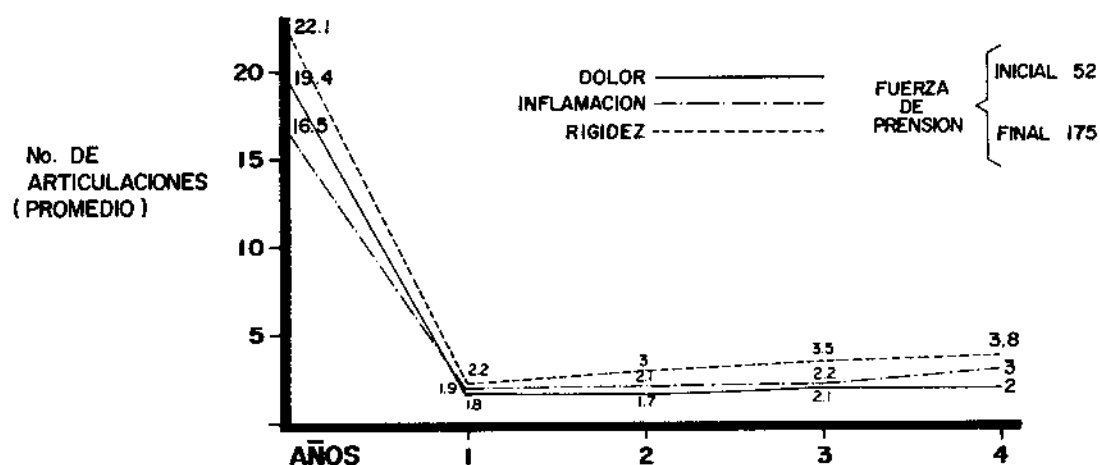


Fig. 3. Eficacia antiinflamatoria prolongada del Cloprednol (promedio 4 años) en 10 casos de artritis reumatoide sin tratamiento previo.

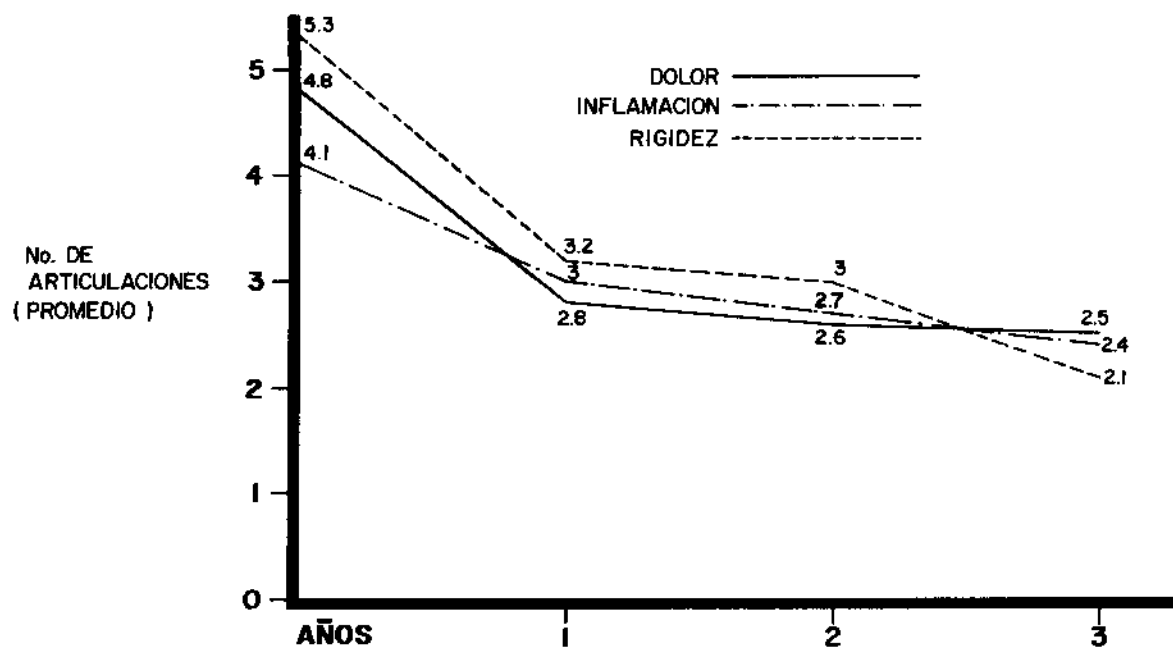


Fig. 4. Efectividad antiinflamatoria prolongada del Cloprednol en un grupo de 43 pacientes con artritis reumatoide activa que previamente habían recibido tratamiento antiinflamatorio.

CORTISOL

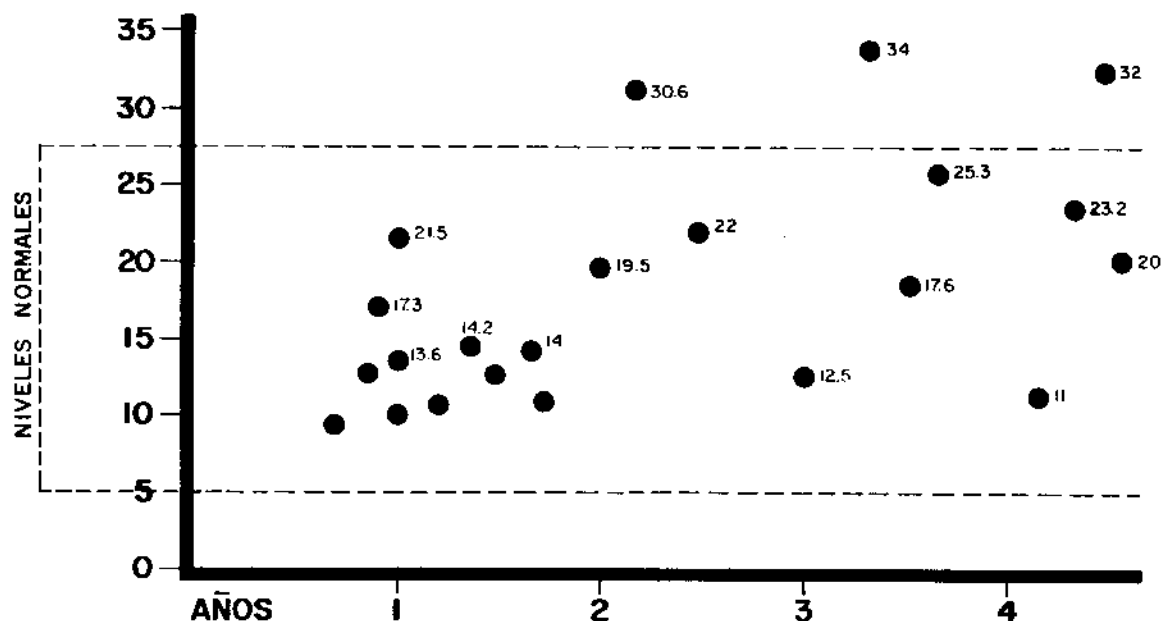


Fig. 5. Niveles de cortisol plasmático en 25 pacientes con artritis reumatoide tratados de 1 a 4 años con Cloprednol.

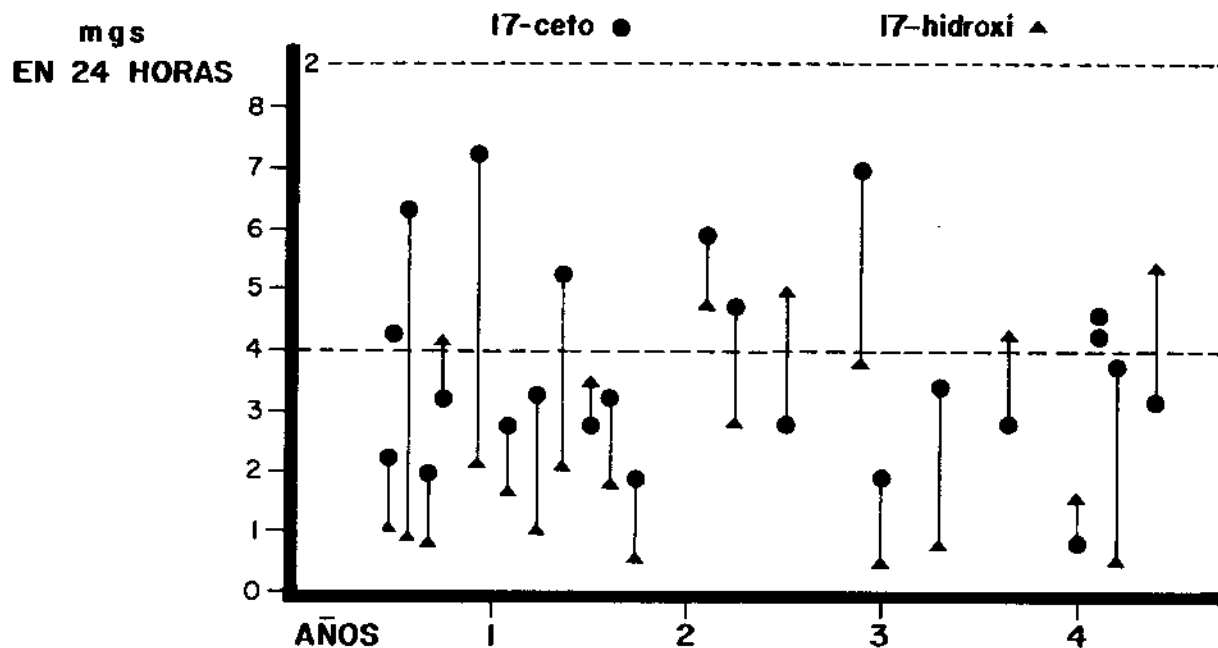


Fig. 6. Niveles de 17-ceto y 17-hidroxicorticosteroides urinarios en 25 pacientes con artritis reumatoide con tratamiento de 1 a 4 años con Cloprednol.

TOLERANCIA DEL CLOPREDNOL

(PROMEDIO EN LA DURACION DEL TRATAMIENTO : 2 AÑOS Y 9 MESES)

GRUPO	No. DE PACIENTES	CUSHING			CATARATA		GASTRICOS	INTESTINALES	OTROS
		I	II	III	SUB-CAPS	SENIL			
I TRATAMIENTO PREVIO	10	4	1	0	0	1*	2	3	
II DOBLE CIEGO	16	4* - 6	2	0	7(1)	2*	3	3.1	(1) HEPATITIS (1) FRACTURA
III EFECTO PROLONGADO	27	6* - 2	2* - 1	0	2* - 1	3*	9* - 3	6* - 3	QUERATITIS

* CAMBIOS OCURRIDOS ANTES DE LA TERAPIA CON CLOPREDNOL.

LOS SINTOMAS GASTROINTESTINALES FUERON : PIROSIS, FLATULENCIA Y MALESTAR EPIGASTRICO EN TRES GASTRITIS Y EN UNO ULCERA GASTRO-DUODENAL CON SANGRADO

constituidos por 10 de actividad reciente, 16 de seguimiento del doble ciego y 27 nuevos que ingresaron al grupo, observándose que la incidencia finalmente fue reducida.

Conclusiones

El Cloprednol, con una vida media metabólica relativamente corta y una vida terapéutica o clínica prolongada, permite su uso en una dosis única por 24 horas. Esto representa una intermisión en la inhibición en la suprarrenal y por lo tanto menos riesgos de un desajuste hormonal, metabólico, enzimático, etc.

El Cloprednol es un esteroide con actividad antiinflamatoria importante demostrada por los resultados del presente estudio, donde se demuestra que el Cloprednol es un medicamento útil en el tratamiento de la artritis reumatoide, con menor número de efectos colaterales y mayor seguridad y tolerancia del producto.

Referencias

1. DEBOUIS EL; ADLER DC: *Single-daily dose oral administration of corticosteroids in rheumatic disorders: an analysis of its advantages, efficacy and side effects*. Curr Therap Res, 1963; 5: 43.
2. TOMLINSON RV; RUNKEL R; CHAPLIN MD; BOWEN CL; KANAGY J; CHU N: *In vitro studies on the binding of Cloprednol to human plasma proteins*. Ster Biochem, 1982; 16:75.
3. MROSCZCZAK EJ; RUNKEL R; STRAND LJ; TOMLINSON RV; FRATIS A; SEGRE E: *Cloprednol bioavailability in humans*. Pharm Sci, 1978; 67:920.
4. MISKOVITS G; RADO JP; TOTH A; ZOLNAY E: *Efficacy, safety and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with asthma treated with Cloprednol*. Respiration 1979; 38:345.
5. APRIL P; ROSENBERG AL; TRETBAR H: *Efficacy and HPA-Axis effects of single-daily cloprednol and twice-daily prednisolone in rheumatoid arthritis*. Curr Therap Res, 1979; 26:615.