

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"VALORACION CLINICA DEL EFECTO ANALGESICO
ANTIINFLAMATORIO Y ANTIPIRETICO DEL
NIMESULIDE EN 100 PACIENTES"**

Estudio realizado en cien pacientes tratados en
en un Hospital Privado, durante agosto a
septiembre de 1993, Guatemala.

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

P O R

LESBIA RICARDA CONTRERAS MONTIEL

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1993.

**PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central**



DL
05
+ (6634)

FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

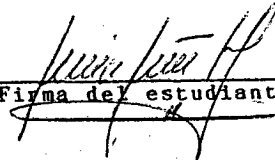
Guatemala, 21 de octubre de 1993
DIF-316-93


Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: MAESTRA DE EDUCACION PRIMARIA URBANA LESBIA RICARDA
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
CONTRERAS MONTIEL Carnet No. 84-11436
completos


Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"VALORACION CLINICA DEL EFECTO ANALGESICO, ANTINFLAMATORIO, ANTIPIRETICO DE NIMESULIDE
EN 100 PACIENTES"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Aseor
Firma y sello personal

DR. ALFREDO MORGANTE
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 1117


Revisor
Firma y sello
Registro Personal 9,912

Edgar Rodolfo de Leon Ballester
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 4040

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE :

El Bachiller: LESBIA RICARDA CONTRERAS MONTIEL

Carnet Universitario No. 84-11436

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General
Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

"VALORACION CLINICA DEL EFECTO ANALGESICO, ANTIINFLAMATORIO
ANTIPIRETIICO DE NIMESULIDE EN 100 PACIENTES"

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
ORDEN DE IMPRESION :

Guatemala, 21 de octubre de 1993

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

IMPRESA :

Dr. Jafeth Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O



I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	5
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	6
VI.	METODOLOGIA	16
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	22
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	28
IX.	CONCLUSIONES	30
X.	RECOMENDACIONES	31
XI.	RESUMEN	32
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
XIII.	ANEXOS	35

I. INTRODUCCION

El dolor y la inflamación son generalmente los síntomas mas molestos y frecuentes en el paciente tanto post-operado como en el que presenta afecciones sistémicas. La inflamación es una respuesta biológica a una serie de estímulos. Su función es la protección del organismo contra infecciones o cuerpos extraños y la solución del daño causado por el agente etiológico.

En este estudio se tomaron dos grupo de pacientes. Un grupo con tratamiento de Nimesulide y el otro con un tratamiento en base a antiinflamatorios no esteroideos. Ambos grupos con iguales condiciones clínicas y rasgos patológicos.

El tipo de estudio es prospectivo comparativo, y se realizó en base a la revisión de papeletas de pacientes cuyos casos fueron tratados y resueltos con los tipos de antiinflamatorios ya mencionados.

La hipótesis de la investigación se basa en demostrar que la sal de nimesulide tiene una acción con mayor eficacia y menor tiempo de iniciación de su acción así como la propiedad de ser un farmaco que actúa en el ambiente de cascada del acido araquidonico limitando la formación del mismo contra otros farmacos que actuan en el sentido clásico de eliminación de radicales libres apenas formados.

Los resultados obtenidos se agruparon y clasificaron de acuerdo a una distribución simple a fin de determinar si existen diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La inflamación es una respuesta biológica a una serie de estímulos. Durante estas reacciones, los materiales tóxicos y los restos de las células muertas son eliminados mediante un aumento de la permeabilidad capilar y de una migración de los leucocitos en el área dañada.

Ese resultado de los daños celulares es activado por un complejo sistema que causa la liberación de numerosos mediador de la inflamación (histamina, serotonina, quinina, PGs, leucotrienos y factores lisosomales). Estos mediadores inician un proceso en tres fases que consiste de:

- a) Vasodilatación.
- b) Aumento de la permeabilidad capilar
- c) Migración leucocitaria con formación de exudados.

Cada una de las cuales debe ocurrir simultáneamente en un proceso con interacción múltiple cuyo resultado es representado por los signos clásicos de la inflamación. En efecto, el fenómeno es a tal grado complejo que inclusive recientemente las nuevas adquisiciones han cambiado el foco de atención de los científicos, de las prostaglandinas al tromboxano y a las leucotrienos, completando y presentando de esta manera, nuevos aspectos de un proceso que parece ya ser bastante notable.

El Nimesulide inhibe la ciclooxigenasa, pero su elevada tasa de eficacia, como hemos dicho ya, no se puede correlacionar con esta acción. Las dosis eficaces para inhibir el edema causado por la carragenina no tienen efecto sobre la síntesis de las PGs gástricas (7) para las cuales se supone que el fármaco posee diversos puntos de ataque. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que según Fufer y Cols (11), el Nimesulide actúa como un "Scavenger" (Pepenador) de los radicales entendidos

no en el sentido clásico del fármaco que elimina los radicales libres apenas formados, sino como un fármaco que en el ambiente de cascada del ácido araquidonico limita la formación del mismo.

Se debe por lo tanto establecer la relación entre la eficacia y el modo de acción de cada uno de los tipos de antiinflamatorios no esteroideos implicados en el estudio como lo son el nimesulide y otros AINES*.

AINES*: Anti Inflamatorio No Esteroideos.

III. JUSTIFICACION

En Nimesulide es un antiinflamatorio no esteroideo dotado también de actividad analgesica y antipiretica cuyo grupo funcional es sulfonanilidico: en esto difiere de la mayor parte de los farmacos antiinflamatorios actualmente disponibles dotados de grupos de carboxilicos (indometacina, Naproxen, Ibuprofen, etc) ó enólicos (fenilbutazona, Sudoxicam, etc).

En estudios realizados el nimesulide ha demostrado ser de 5 a 20 veces mas potente que la fenilbutazona, fármaco antiinflamatorio que se usa como referencia y que ha demostrado ser un índice terapéutico mas favorable que los otros AINES.

En lo relativo a la actividad analgesica, el Nimesulide ha demostrado ser eficaz en dos modelos experimentales usados para el estudio de los fármacos analgésicos definidos como leves o perifericos. En los dos casos el orden de tendencia resulta ser de 10 a 15 veces mayor que el de la aspirina (esto es: resulta igual a la aspirina con dosis de 10 a 15 veces inferiores).

Aún no se ha demostrado clinicamente estos estudios con el uso de nimesulide en paciente hospitalario por lo cual se realiza el estudio ya aplicado a la practica medica diaria.

IV. OBJETIVOS

A. GENERALES:

1. Comparar la acción antiinflamatoria y analgesica de Nimesulide contra otros Aines, aplicando ambos a dos grupos de pacientes con iguales afecciones inflamatorias.
2. Demostrar la importancia clínica de Nimesulide describiendo su acción fisiológica de acuerdo a su mecanismo de acción contra otros antiinflamatorios no esteroideos.

B. ESPECIFICOS:

1. Valorar la eficacia clínica de Nimesulide en el manejo de entidades inflamatorias, aplicandolo a casos que lo ameriten y comparandolo con otros analgésicos.
2. Relacionar las ventajas en cuanto a tolerancia y eficacia de Nimesulide en los pacientes comparando los resultados obtenidos durante el estudio comparativo con otros Aines.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. ANTIINFLAMATORIOS:

Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede tener varias modalidades de acción. Generalmente los fármacos antiinflamatorios mas importantes han sido asociados a una elevada actividad anticiclooxigenasica. Los desarrollos recientes de las investigaciones han llevado a la sintesis de sustancias dotadas de acción inhibidora; la oxigenasa en funciones antileucotrienicas o los llamados "scavengers" de los radicales, esto es, los fármacos que eliminan del sitio de la inflamación, el exceso de radicales libres producidos por macrófagos y por los polimorfonucleares. Liberados en círculo por los lisosomas para trabajar como defensas en las confrontaciones con las bacterias, los radicales libres pueden mostrarse citotóxicos en las comparaciones con los mismos leucocitos y pueden alterar químicamente las estructuras de los tejidos. Gerschman (10) Ha asimilado el daño provocado por el oxígeno naciente (O con electrones desaparecidos) con el daño producido por las radiaciones ionizantes. En realidad, los radicales libres, producidos por las radiaciones ionizantes, una vez generados, dan origen a interacciones incontroladas con estructuras lipídicas o proteicas celulares o tisulares, de las cuales se pueden derivar toxicidad celular y reacción inmune que pueden potenciar la inflamación en curso.

B. METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO:

Las ciclooxigenasas y las hidroxiperoxidasas son componentes de un complejo multienzimático conocido como Prostaglandisintetasa, las cuales actúan de la siguiente forma:

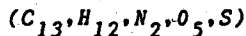
PG = Prostaglandina It = Leucotrienos
 Tx = Tromboxano HETE = Acido Hidroxieicosatetraenoico.
 HPETE = Acido Hidroperoxieicosatetraenoico
 SRSA = Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

C. NIMESULITE:

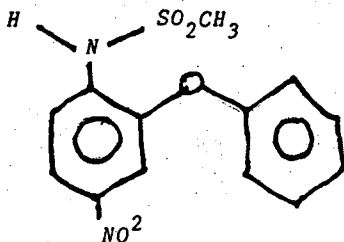
El Nimesulide (4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida) es un antiinflamatorio no esteroideo que ha resultado eficaz en su actividad analgesica, antiinflamatoria y antipiretica.

a. Química:

Fórmula Quínica: 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida.



Fórmula Estructural:



b) Farmacología:

La actividad antiinflamatoria del Nimesulide ha sido estudiada en numerosos modelos experimentales y ha resultado ser notable en tres pruebas por lo menos: en el edema causado por la carragenina en la rata, en el cual Swingle (6) refiere una DE_{50} oral de 1.7 mg/kg, y Casciarri (12) la ha calculado en 1 mg/kg; en la eritema por rayos ultravioletas en cobayos, en los cuales, en dos experimentos distintos se han obtenido dos valores de DE_{50} 1.4 y 2.3 mg/kg; y en la artritis coadyuvante de Freund (21) en la cual ya 0.2 mg/kg están en posibilidad de prevenir el agravamiento de una artritis ya instalada (14 días después del tratamiento con lisado de micobacterium tubercu-

losis) mientras que 0.6 y 1.8 mg/kg poseen una fuerte acción terapéutica promoviendo la regresión del edema.

Se ha hecho estudios en ratas y perros llegando a la conclusión de que Nimesulide no altera la actividad del Sistema Nervioso Central, y se han visto insignificantes alteraciones a nivel cardiovascular después de la administración de dosis elevadas del farmaco. Con una dosis mayor a los 100 mg/kg se han observado hipersecreciones, disnea, y actividad motora involuntaria. En ratones ha ocurrido muerte por asfixia con dosis de 400 a 800 mg/kg. En algunos casos se ha demostrado un aumento significativo de la velocidad de la respuesta por estimulación del SNC. Las dosis muy superiores a la dosis antiinflamatoria eficaz (15) suscitaron duras o inclusive actividad inmunosupresora mínima, actividad vasodilatador periférica, hipolipidemia diuretica o antihistaminica.

Respecto a su actividad de potencial ulcerogeno, se ha visto que nimesulide no causa alteraciones en la síntesis de las PG_S y se concluye que este farmaco está dotado de un bajo potencial lesivo para el estómago.

c) Farmacodinamia:

El Nimesulide inhibe competitivamente la síntesis de las Prostaglandinas. En lo relativo a los otros farmacos de la misma clase. El Nimesulide no interfiere en la síntesis de las prostaglandinas citoprotectoras PGE_2 , PGI_2 , y del tromboxano TXA_2 , a nivel de la mucosa gastrica. Por lo contrario la aspirina reduce drasticamente la síntesis gastrica de los dos prostaglandinas y del tromboxano. (23) Una hipótesis interesante del mecanismo de acción acaba de ser propuesta por Swingle (16) quien sobre base de consideraciones de naturaleza Químico-Fisiologica emite la hipótesis que en vivo el Nimesulide sufre una biotransformación a través de la captura electrónica de parte del NO_2 ,

colocado en posición 4 en un metabolismo reducido. Este compuesto actúa como scavenger de los radicales de superoxido producidos en el curso del proceso de oxidación enzimática del ácido araquidónico. Los radicales superoxido que han sido liberados no solo en el curso de la síntesis de la PG sino también en la síntesis de los leucotrienos, que son producidos también por los granulocitos neutrofilos y por los macrófagos en el curso del proceso flogístico, desarrollan un papel destacadísimo proinflamación (17). Se ha comprobado por tanto la escasa inhibición de las prostaglandinas citoprotectoras sintetizadas a nivel gástrico al demostrar su capacidad de actuar como "scavenger".

d. Farmacocinética y Metabolismo en el Hombre:

El Nimesulide se absorbe bien después de administración oral (16), los niveles plasmáticos constantes obtenidos con una dosis de 100 mg por cuatro dosis durante cuatro días han sido de 6 mg/ml.

En un estudio hecho con voluntarios sanos efectuado por Riker labor con dosis de 200 a 300 mg. se obtuvieron picos plasmáticos de 3-9 y de 5-10 mcg/ml de Nimesulide respectivamente después de 2-4 horas de administración. La vida media plasmática del fármaco no modificado en el hombre es de alrededor de 5 horas. Se ha encontrado una escasa proporcionalidad entre las dosis administradas y los niveles plasmáticos de Nimesulide. También se observó que los niveles plasmáticos fueron más bajos con la administración de Nimesulide en ayunas en relación con las condiciones de no ayuno.

El metabolismo de 4-hidroxinimesulide es el único identificado en el plasma humano. El fármaco es excretado, ya sea por vías urinarias o por las heces. (16)

e) Clínica:

1. EL NIMESULIDE EN LA PATOLOGIA INFLAMATORIA DE LAS VIAS AEREAS:

La inflamación de vías aéreas superiores que se encuentra frecuentemente en la práctica clínica se debe a agentes físico-químicos o virales generalmente, y por lo tanto en tales casos no se necesita antibioticoterapia. Aun así reaccionan positivamente a la administración de AINES. En estudios realizados se demostró que con dosis de 200 mg. al día en pacientes con patología inflamatoria aguda de vías aéreas superiores se obtuvo alivio de los siguientes síntomas:

Eritema faringeo y amigdalino, edema amigdalino, ronquera, dolor de garganta, cefalea y artralgias. (18) No se observaron efectos secundarios ni alteraciones en análisis de laboratorio. Se catalogó como útil en el 92% de los casos.

De igual forma en pacientes portadores de infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias, surgió la posibilidad de asociar el nimesulide con antibioticoterapia. Los resultados de este trabajo muestran una mejoría rápida y consistente de los signos y los síntomas: dolor en el pecho, tos, hiperemia orofaríngea, astenia y dolor osteoarticular, contra aquellos sometidos a antibioticoterapia y placebos. (19)

2. EL NIMESULIDE EN LA PATOLOGIA INFLAMATORIA EN OTORRINO-LARINGOLOGIA:

Se realizó un estudio utilizando Nimesulide contra Bencidamina (20) en un estudio de doble ciego, observando que la actividad antiinflamatoria y antipirética del Nimesulide fue de efecto rápido con un descenso de los parámetros de inflamación después de solamente 3 días de terapia. Dicho estudio se realizó en pacientes con flogosis del oído, nariz y senos paranasales y

faringe: otitis, rinitis, sinusitis, faringitis, usando dosis de 200 mg al día por paciente. Tampoco aquí se observaron variaciones en exámenes de laboratorio.

3. EL NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA:

Es conocido en la literatura que en mujeres que sufren de dismenorrea primaria, existe un aumento anormal de la actividad uterina secundaria a niveles elevados de prostaglandinas liberadas por el endometrio durante el flujo menstrual. El Nimesulide fue administrado a pacientes afectadas por dismenorrea primaria en dos estudios controlados por placebo (21,22). Se observó una mejoría significativa de la sintomatología dolorosa paralelamente a la disminución de la presión intrauterina. El alivio del dolor se logró en mas o menos 19 minutos, con el máximo del efecto antálgico después de mas o menos 45 minutos después de la administración del nimesulide.

4. EL NIMESULIDE EN ODONTOLOGIA:

El Nimesulide ha sido comparado con placebos en un estudio doble ciego en pacientes con patología flogística/dolorosa debida a cirugía de la cavidad oral (23), y con procesos inflamatorios de los tejidos dentales tales como extracciones dentales, absesos, alveolitis, periodontitis (25), utilizando en todos los casos dosis diarias de 200 mg. con resultados significativamente eficaces, reduciendo los tiempos de resolución de la sintomatología (dolor, tumefacción y enrojecimiento). Practicamente no se encontraron efectos secundarios. La mejoría se observó significativamente durante el primero y segundo día de terapia.

5. EL NIMESULIDE EN LA PATOLOGIA OSTEOARTICULAR:

Se utilizó Nimesulide para estudiar el tratamiento de la

artritis reumatoidea y en el tratamiento a corto plazo de la osteoartrosis. Para ambos casos los pacientes fueron tratados con dosis de 200 mg. dos veces al día durante 15 días. La mayoría de los parametros evaluados demuestran una mejoría estadísticamente significativa de la rigidez matutina, de la fuerza prensil y de la intensidad del dolor. Los parametros clínicos considerados se mejoraron de manera significativa. La incidencia de los eventos secundarios generalmente leves, fue muy baja. (28)

6. EL NIMESULIDE EN LA PATOLOGIA INFLAMATORIA VASCULAR:

Tratamiento de la Tromboflebitis y de la Flebitis Superficial en el cual Nimesulide fue administrado a dosis de 200 mg/día, encontrándose que la acción antiinflamatoria del Nimesulide resultó significativamente mas rapida si se le compara con la acción de oxifenilbutazona después de 5 días de terapia. La tolerancia fue buena para los dos tratamientos. (26)

7. EL NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE:

Se llevó a cabo un estudio doble ciego y cruzado en sujetos con fiebre para evaluar la eficacia antipiretica del Nimesulide contra la acción del ASA y de la Dipirona (27). Se trataron pacientes con temperatura corporal superior a los 38 grados cent. con una sola dosis de Nimesulide de 100 mg, y con 500 mg. de ASA. Hubo una mejoría significativa del signo clínico con Nimesulide y no se observaron efectos secundarios. (27)

f) Información clínica:

1. INDICACIONES TERAPEUTICAS: Procesos inflamatorios de las vías respiratorias altas: (Faringitis, faringoamigdalectomía, sinusitis, otitis), dismenorrea, inflamación y dolor dental, traumatismos (Luxaciones, esguinces, torceduras, fracturas),

artritis reumatoide, osteoartritis, bursitis. En intervenciones quirúrgicas y en cualquier entidad clínica que curse con inflamación y/o dolor.

2. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al producto, a la ASA o a los otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No se debe administrar en sujetos con hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal en fase activa.

3. EFFECTOS INDESEABLES: Normalmente a las dosis recomendadas, el Nimesulide es bien tolerado. Ocasionalmente se observa la aparición de efectos secundarios como la pirosis, náuseas y gastralgia leves y transitorias, rara vez a tal grado que se requiera la suspensión del tratamiento. Se han observado casos raros de erupción cutánea de tipo alérgico. Aunque durante el uso del Nimesulide no se han advertido señales en este sentido, se deberá tener presente que este producto, de manera similar a lo que sucede con otros fármacos no esteroideos, podría causar vértigo y somnolencia, sensibilidad a úlceras pépticas y/o sangrado gastrointestinal, aunque no al síndrome de Stevens-Johnson.

4. PRECAUCIONES PARA SU USO: El Nimesulide debe ser utilizado con precaución en pacientes con anamnesia de padecimientos hemorrágicos, en pacientes con patología del aparato gastrointestinal superior y en sujetos sometidos a tratamiento con anti-coagulantes o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria.

Dado que el fármaco se elimina predominantemente por vía renal, en los pacientes que padecen insuficiencia renal es necesario reducir la patología en relación a la tasa de filtración glomerular. Este producto no se debe administrar a pacientes que padecen insuficiencia renal grave. Si llegaran a producirse alteraciones de tipo ocular con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o si ocurrieran trastornos de la visión, será

necesario interrumpir el tratamiento y llevar a cabo un examen oftalmológico.

5. EMBARAZO Y LACTANCIA: Aunque la investigación experimental con el nimesulide no ha mostrado toxicidad embrio-fetal, igual como sucede con todos los farmacos nuevos, no se recomienda su uso durante el embarazo. Hasta el momento no se sabe si el Nimesulide se excreta en la leche materna, por lo tanto no se aconseja su administración durante la lactancia.

6. INTERACCION MEDICAMENTOSA Y OTRAS: Los pacientes deberán ser vigilados muy rigurosamente si al mismo tiempo se están administrando otras sustancias que tienen tolerancia gastrica limitada. El uso simultaneo de Nimesulide y otros farmacos anticoagulantes hacen aumentar el efecto de estos últimos. La administración simultanea de litio conjuntamente con mesulide provoca un aumento de los niveles plasmaticos de litio. A causa del elevado índice de unión del Nimesulide con las proteínas plasmáticas, los pacientes que están recibiendo simultaneamente idantoinas y sulfamidicos deberán ser vigilados rigurosamente.

7. POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: 100 mg. 2 veces al día que se pueden aumentar hasta 200 mg. 2 veces al día según la severidad de los síntomas y la respuesta del paciente. Se recomienda administrar el farmaco después de las comidas. En el caso de pacientes ancianos, el médico deberá establecer un regimen de tratamiento que deberá considerar una reducción de la dosificación ya mencionada.

8. SOBRE DOSIFICACION: En caso de sobredosis recurrir al tratamiento sintomático (lavado gastrico, y administración de carbon activado).

9. ADVERTENCIAS: El producto deberá administrarse con

cautela en pacientes ancianos, especialmente se padecen de constipación intestinal. Mantener lejos del alcance de los niños.

10. PRESENTACION: Caja con 10 tabletas con 100 mg. cada una de Nimesulide.

VI. METODOLOGIA

A. SELECCION DEL TEMA:

El dolor es la principal causa de consulta de un paciente y la mas importante de aliviar por lo cual la busqueda de analgesicos y antiinflamatorios es para el médico una incansable tarea. En un hospital privado por lo tanto es de primordial importancia comprobar la eficacia de un analgésico que además de efectivo sea inocuo y económico para el paciente.

B. ASESOR:

Dr. Alfredo Monsanto Director del Hospital Privado San Pablo.
Dr. Edgar De León Barillas, como Revisor, miembro de la Coordinación Administrativa Docente. USAC.

C. APROBACION DEL TRABAJO:

El tema fue discutido y solicitado y aprobado por el Dr. Alfredo Monsanto como director del Hospital Privado San Pablo, permitiendo la revisión de papeletas archivadas que el estudio se realizara en pacientes tratados en dicho centro.

D. TIPO DE ESTUDIO:

prospectivo - Comparativo.

E. SELECCION DEL SUJETO DE ESTUDIO:

Se utilizará la boleta de recolección de datos (anexos). Los pacientes deben llenar esos criterios los cuales fueron planteados de acuerdo a los objetivos generales y específicos de la investigación.

F. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Esta fue especificada por la Coordinación Administrativa Docente de tesis, siendo fijado en cien pacientes, 50 para estudio y 30 para el grupo control.

G. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Serán escogidas 100 historias de pacientes tratados por problemas inflamatorios, con las siguientes características:

- a. Pacientes masculinos o femeninos mayores de 14 años.
- b. Con evidencia clínica de faringoamigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, bronquitis, artralgias, dismenorrea o fiebre.
- c. Pacientes en los que a juicio del investigador el uso de Nimesulide sea justificado.

COMO CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a. Pacientes menores de 14 años.
- b. Con antecedentes de hipersensibilidad al ASA y dimetilpirazolona.
- c. Con compromiso importante de corazón, hígado, riñones u otro órgano vital.
- d. Mujeres embarazadas o en lactancia.
- e. En aquellos pacientes que a juicio del investigador sean incapaces de responder en forma adecuada a los cuestionamientos planteados para el estudio.
- f. Pacientes con antecedentes de broncoespasmo inducido por ASA.

Los cien pacientes se dividirán en dos grupos escogiendo 50 tratados con otros aines y 50 tratados con Nimesulide y se comparará los resultados obtenidos.

H. HIPOTESIS:

El Nimesulide posee mayor efectividad y eficacia en el tratamiento de afecciones inflamatorias agudas y dolor en comparación con otros analgesicos y antiinflamatorios no esteroides, consiguiéndose el alivio de los síntomas en menos de 72 horas.

I. VARIABLES:

- Presencia de signos y síntomas inflamatorios en pacientes mayores de 14 años.
- Uso de Nimesulide en pacientes con signos y síntomas inflamatorios.
- Uso de otros aines en pacientes con signos y síntomas inflamatorios.
- Uso de terapia concomitante en ambos casos.

J. RECURSOS:**1. MATERIALES:**

- 1.1 Económicos: 1200 tabletas de Mesulid de 100 mg c/u.
- 1.2 Físicos: Instalaciones de encamamiento privado y semiprivado del Hospital Privado San Pablo.

2. HUMANOS:

- 1.1 Investigador: Br. Lesbia Contreras
- 1.2 Personal Médico y de enfermería de Hospital San Pablo.

K. METODO:

Luego de llenar la correspondiente boleta de cada paciente se procederá así:

- Se dosificará 100 mg. de Mesulid cada doce horas.
- Se evaluará la necesidad de terapia concomitante de tipo antibiotico.
- Se observará evolución durante 3 días de hospitalización y se anotará en la boleta de recolección de datos.
- Se medicará el grupo control con antiinflamatorios del tipo de ASA 500 mg. cada 6 horas, ó Ibuprofen 400 mg. cada 8 horas.
- Se tabularán los resultados finales y se utilizará la fórmula estadística para comparar los resultados obtenidos.

L. PLAN PARA LA RECOLECCION DE DATOS:

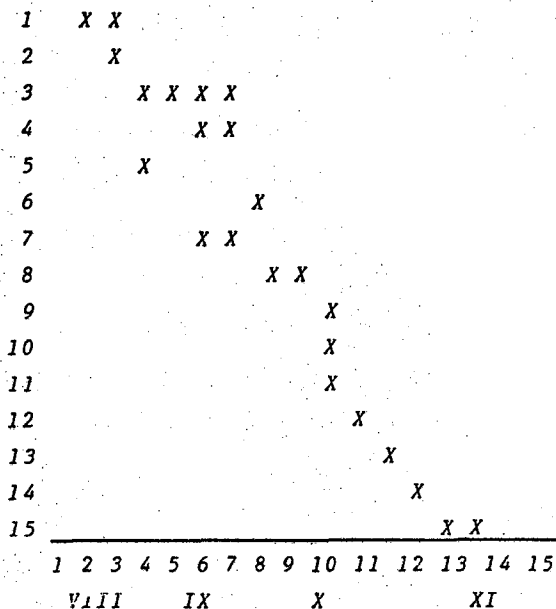
Los datos se obtendrán mediante una entrevista al ingreso del paciente, y anotando su evolución subsecuente durante las siguientes 72 horas en la misma boleta.

M. PRESENTACION DE RESULTADOS Y TIPO DE TRATAMIENTO ESTADISTICO:

Los datos obtenidos de cada grupo de estudio se compararán mediante la tabulación en cuadros estadísticos en donde las variables de eficacia y seguridad serán analizadas, usando las pruebas estadísticas de análisis de varianza: Chi Cuadrada.

PLAN PARA LA RECOLECCION DE DATOS

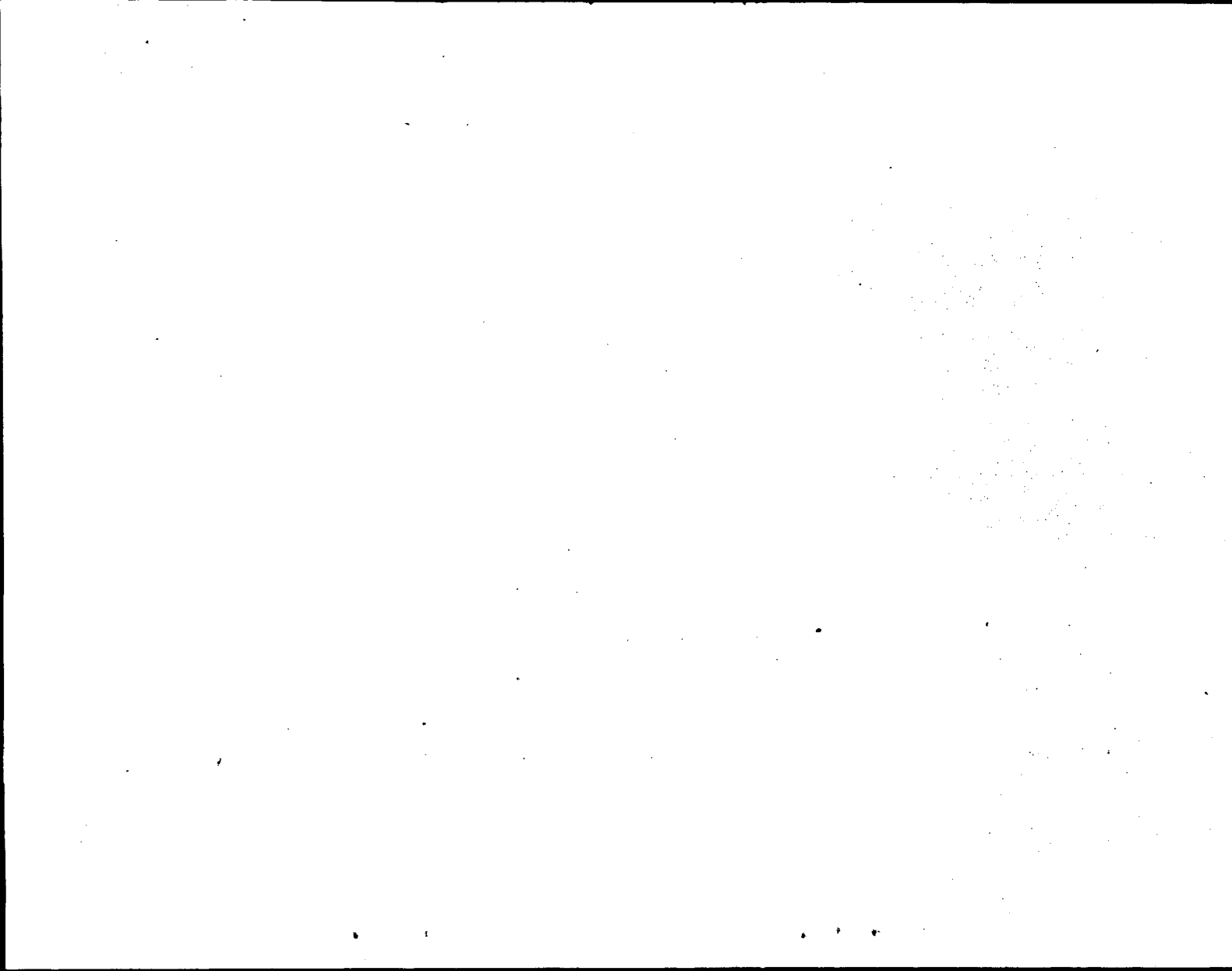
GRAFICA DE GANTT



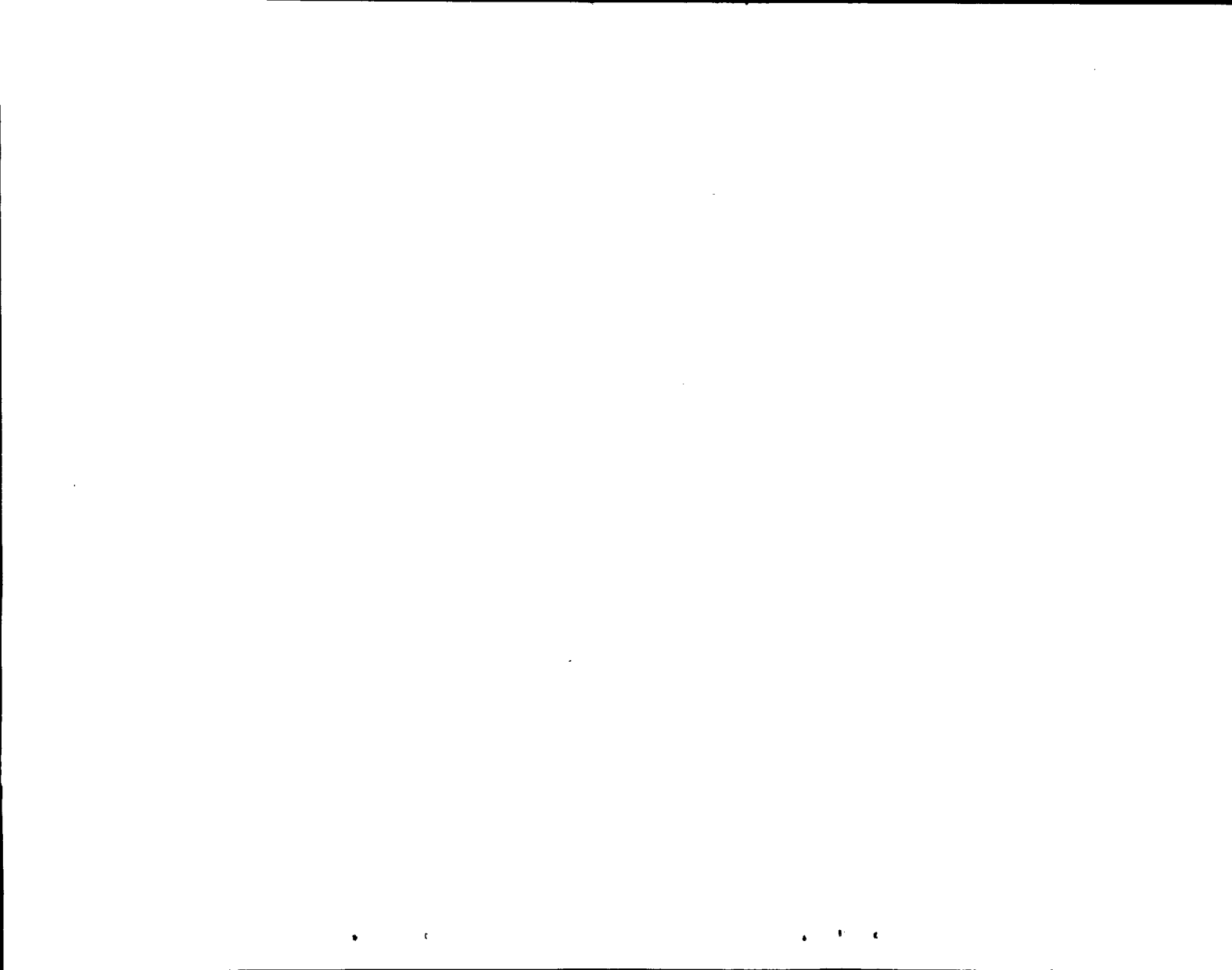
ACTIVIDADES:

1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación del material bibliografico.
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de investigación del Hospital en donde se realizará el estudio.
6. Aprobación del proyecto por la Coordinación de tesis.
7. Diseño de los instrumentos que se utilizarán para la recopilación de la información y capacitación de los encuestados.
8. Ejecución del trabajo de campo o recopilación de la información.

9. *Procesamiento de los datos, elaboración de tablas y gráficas.*
10. *Análisis y discusión de resultados.*
11. *Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.*
12. *Presentación del informe final para correcciones.*
13. *Aprobación del informe final.*
14. *Impresión del informe final y trámites administrativos.*
15. *Examen público de defensa de la tesis.*



VII. PRESENTACION DE RESULTADOS



CUADRO No. 1

VALORACION DEL EFECTO DE NIMESULIDE COMPARADO CON LA ACTIVIDAD DE OTROS A I N E S* DE ACUERDO A RESULTADOS OBTENIDOS.
HOSPITAL PRIVADO, AGOSTO A SEPTIEMBRE. 1993.

RESULTADOS	MIMESULIDE	%	A I N E S	%
REGULAR	1	2	6	12
BUENO	6	12	8	16
MUY BUENO	20	40	17	34
EXCELENTE	23	46	19	38
TOTAL	50	100	50	100

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

* A I N E S: Anti Inflamatorio No Esteroides.

CUADRO No. 2

VALORACION CLINICA DEL EFECTO DE NIMESULIDE COMPARADO CON OTROS
A I N E S* EN BASE A SU DISTRIBUCION POR ESPECIALIDADES.
HOSPITAL PRIVADO. AGOSTO A SEPTIEMBRE. 1993.

ESPECIALIDAD	MIMESULIDE	%	A I N E S	%
TRAUMATOLOGIA	12	24	10	20
MEDICINA	12	24	10	20
GINECOLOGIA	11	22	10	20
CIRUGIA	8	16	12	24
OTORRINO- LARINGOLOGIA	7	14	8	16
TOTAL	50	100	50	100

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

* A I N E S: Anti Inflamatorio No Esteroides.

CUADRO No. 3

VALORACION CLINICA DEL EFETO DE NIMESULINE COMPARADO CON OTROS
 A I N E S* EN BASE A LOS SIGNOS Y SINTOMAS.
 HOSPITAL PRIVADO, AGOSTO A SEPTIEMBRE. 1993.

SIGNOS Y SINTOMAS	NIMESULINE	%	A I N E S	%
INFLAMACION	2	4	1	2
DOLOR	16	32	25	40
AMBAS	24	48	15	30
AMBAS MAS INFECCION	8	16	9	18
TOTAL	50	100	50	100
EFFECTOS SECUNDARIOS	0	0	18	36
FIEBRE	32	64	30	60

FUENTE: Boleta de Recolección de datos.

* A I N E S: Anti Inflamatorio No Esteroideos.

CUADRO No. 4

VALORACION CLINICA DE NIMESULIDE COMPARADO CON OTROS A I N E S*
DE ACUERDO AL TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.
HOSPITAL PRIVADO, AGOSTO A SEPTIEMBRE. 1993.

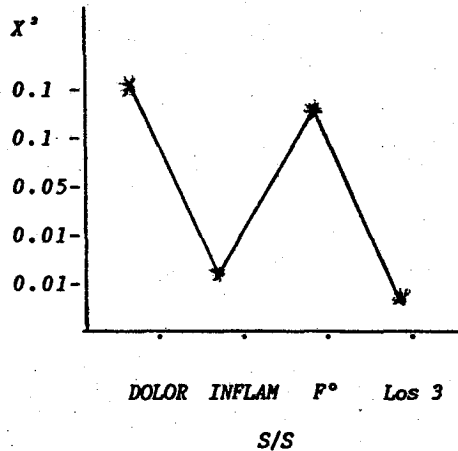
DIAS DE EVOLUCION	NIMESULIDE	%	A I N E S	%
UNO	15	30	1	2
DOS	17	34	5	10
TRES	11	22	19	38
MAS DE TRES	7	14	25	50
TOTAL	50	100	50	100

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

* A I N E S: Anti Inflamatorio No Esteroides.

GRAFICA No. 1

VALORACION CLINCA DEL EFECTO ANALGESICO, ANTIPIRETICO Y ANTI-INFLAMATORIO DE NIMESULIDE, DE ACUERDO A RESULTADOS ARROJADOS POR DISTRIBUCION DE CHI CUADRADO, COMPARADO CON OTROS A I N E S*. HOSPITAL PRIVADO, AGOSTO A SEPTIEMBRE. 1993.



FUENTE: Cuadro Número tres.

* A I N E S: Anti Inflamatorio No Esteroideos.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En el estudio se obtuvo resultados excelentes para Nimesulide en 23 pacientes siendo estos el 46% del total, mientras que en el grupo control solamente 19 fueron excelentes lo cual equivale a un 38%. Estos resultados se tabularon de acuerdo a la evolución clínica registrada en la boleta de datos. (Ver cuadro No. 1)

Los resultados obtenidos de acuerdo a la especialidad en la cual se aplicó Nimesulide, se encontró que su eficacia es casi la misma en las cinco diferentes especialidades que se registraron, observandose un rango de variabilidad de 5 entre la frecuencia más alta y la más baja. De igual manera se observó la distribución para el grupo control en donde otros A I N E S* mostraron eficacia casi uniforme. (Ver cuadro No. 2)

El efecto obtenido de acuerdo a los signos y síntomas presentados por el paciente, muestra que Nimesulide muestra una excelente acción cuando hay dolor e inflamación juntos, obteniéndose para ello 24 pacientes con un 48% del total, mientras que otros A I N E S* resultaron más eficaces en el alivio del dolor a corto plazo presentando un total de 25 pacientes aliviados lo cual da un 50% del total. Nimesulide y otros A I N E S* igualaron resultados respecto al alivio de la inflamación como dato aislado lo cual representa un 4% del total respectivamente, sin embargo se observa que Nimesulide no provocó efectos secundarios mientras que 18 pacientes del grupo control presentaron síntomas como dolor epigástrico principalmente con un 36% del total. La fiebre fue catalogada junto a otros signos y síntomas, ya que no se observó ningún caso con fiebre como único sintoma y la frecuencia en este caso fue de 32 con un valor relativo de 64% del total. El alivio de la fiebre en el grupo control fue de valores muy aproximados siendo de 30 pacientes con un 60%. (Ver cuadro

No. 3)

Los resultados obtenidos de acuerdo a los días de evolución se observan que Nimesulide proporciona un alivio definitivo de los síntomas en menos de tres días de tratamiento con valores más altos al segundo día con 17 pacientes aliviados, los cuales representan el 34%. Solamente 7 pacientes se aliviaron después de tres días de tratamiento, los cuales tuvieron una terapia anti-biótica concomitante y cinco de los cuales eran pacientes post operados. En el grupo control se observó que el alivio aumentó paulatinamente en una proporción directa con los días de evolución, observándose que un 50% de los pacientes se aliviaron definitivamente al cuarto día de tratamiento. (Ver cuadro No. 4)

La gráfica nos muestra los resultados dados por la prueba de Chi cuadrado aplicada a cada uno de los síntomas estudiados en el cuadro número tres. La distribución CHI CUADRADO se utiliza para la llamada teoría exacta de muestreo en la cual puede utilizarse confiablemente muestras tanto mayores como menores de 30, sin variabilidad significativa. Esta distribución se utiliza si se consideran muestras de tamaño N extraídas de una población normal con desviación típica, y para cada muestra se calcula el valor de CHI CUADRADA.

En esta gráfica por lo tanto se puede observar que los valores críticos para los síntomas de dolor y fiebre respectivamente como síntomas aislados se aproxima significativamente a 0.1 con lo cual se deduce que Nimesulide tiene una acción analgésica aiglada menos eficaz, mientras que se puede observar que en su acción anti-inflamatoria y en la asociación de los 3 síntomas propuestos por la hipótesis del trabajo, muestra unos valores críticos de 0.001 con lo cual queda comprobado que Nimesulide tiene mayor eficacia como analgésico, anti-inflamatorio y anti-pirético cuando se utiliza en la asociación de estos tres síntomas.

IX. CONCLUSIONES

1. Otros A I N E S* brindan analgesia eficaz a corto plazo (en horas) pero sin resolución de los síntomas antes de tres días.
2. Nimesulide brinda un excelente resultado en general, y específicamente en lo que respecta al alivio de síntomas asociados, como lo son el dolor, la inflamación y la fiebre y/o fiebre y otro síntoma.
3. Nimesulide no mostró efectos secundarios de ningún tipo durante el estudio lo cual concuerda con la descripción teórica propuesta en la revisión bibliográfica.
4. Otros A I N E S* provocan efectos secundarios, especialmente de tipo gástrico lo cual concuerda con la descripción bibliográfica presentada en la cual propone que estos efectos se deben al mecanismo de inhibición de las Prostaglandinas gástricas lo cual no sucede con Nimesulide.
5. Nimesulide es un excelente analgésico antiinflamatorio y antipirético de corto periodo que no produce efectos secundarios y puede administrarse con un mayor intervalo de tiempo entre cada dosis según el estudio.

* REFERENCIA: Antiinflamatorio No Esteroides.

X. RECOMENDACIONES

1. Considerar el uso de Nimesulide en procesos inflamatorios - y/o infecciosos que observen uno o mas síntomas del tipo dolor, inflamación o fiebre, tomando en cuenta las ventajas - que ofrece, como son: mayor eficacia, mayor intervalo entre dosis y menor frecuencia de efectos secundarios.
2. Observar con cuidado las dosis administradas (no mayor de - 200 mg. por dosis), para evitar reacciones secundarias o in deseables.
3. Evitar su uso en pacientes con antecedentes de sensibilidad al Acido Acetil Salicilico, pacientes con compromiso de organos vitales y pacientes en período de gestación o lactancia materna, en quienes los efectos podrían ser adversos o no garantizados ya que los efectos con rango de confiabilidad se encontraron en pacientes con estos criterios de exclusión.
4. Porponer un estudio que amplifique estos resultados y se - oriente a estudiar en animales de laboratorio los efectos - secundarios en pacientes con compromiso de organos vitales para poder utilizar con seguridad este medicametos y aprovechar de sus ventajas en la mayor parte posible de los pacientes.

XI. RESUMEN

El presente estudio se realizó en un grupo de 100 pacientes hospitalizados que presentaban signos y síntomas de inflamación, dolor, fiebre e infección asociada a cualquiera de ellos.

Cincuenta de estos pacientes constituyeron el grupo de estudio recibiendo tratamiento de Nimesulide y cincuenta pacientes del grupo control que recibieron tratamiento con otros antiinflamatorios no esteroideos.

Se tomaron datos a cada paciente en el momento de su ingreso llenándose la boleta de recolección de datos la cual se completo luego a través de los tres primeros días de evolución informando el tipo de evolución, la calidad de alivio y el tiempo de resolución del problema.

En la boleta se especificó el tipo de síntomas, que medicamento se usaría para cada caso y si tenía o no asociado tratamiento con antibióticos.

Posteriormente se tabularon los datos aplicando luego la prueba de CHI CUADRADA para comprobar la hipótesis propuesta al inicio de la investigación, comprobándose que Nimesulide tiene un mejor efecto analgesico, antiinflamatorio y antipiretico, mientras que otros A I N E S* tienen menor eficacia y mayor frecuencia de efectos secundarios.

*REFERENCIA:

AINES: Antiinflamatorio no esteroideos.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casciarri I, e Coll. *Biochem. Pharmacol.* 26th. 307-311, 1977.
2. Cornaro G.: *Curr. Ther. Res.* 33, 982-989, 1983.
3. Emami Nouri M.: *Clin. Therap* 6, 142-150, 1984.
4. Ford S. W. e Coll.: *Drugs of today*, 20, 4, 175-186, 1984.
5. Gerschan R. e Coll.: *Scienci* 119, 623, 1954.
6. Grant. T. J. e Coll.: *In corzo di pubblicazione.*
7. Hamor G. H.: *In principals of Medicinals Chemistry*, 2dn, Foye W.O. Ed. Philadelphia: Lea 5 Febiger 561-590, 1981.
8. Lengfelder E.: *Agents and Actions* 15, 1/2, 56, 1984.
9. Milvio C.: *J. Int. Med. Res.* 12, 327-332, 1984.
10. Murray R. Spiegel. *Estadística. Cap. 11 y 12.* Ed McGraw-Hill pp. 198,190,201. 1969.
11. Moncada S. e Coll.: *In the phar acological basis of Therapeutics*, 6th. ed. Goodman L.S. and Gilman A. (Eds), New York: Macmillan 66u-681, 1980.
12. Raynsford K.D. *Agents and Actions*, 7, 573-577, 1977.
13. Reiner M.: *J. Int. Med. Res.* 12, 102-107, 1984.
14. Reiner M., Magni E.: *Current Therap. Res.* vol. 31 N. 6 June 1982.

15. Rocha e Silva: In Handbook Exp. Pharm. 50/1 Inflammation: Edit by J. Vane, S.H. Ferreira Left I. Springer Verlag, 1978.
16. Rondel R.K. e Coll.: Therapeutic Reserch 35, 123-129, 1984.
17. Rufer C. e Coll.: Bioche. Pharmacol 31, 3591-3596, 1982.
18. Salvato A. e Coll.: Giorn. di Stomat e Ortognatodonzia 3, 184-191, 1984.
19. Simon L.S. e Mills: N. Engl. J. Med. Parte I, 302 (21), 1179-1185, 1980.
20. Simon L.S. Mills.: N. England J. Med. Parte II, 302 (22), 1237-1243, 1980.
21. Swingle K.F. e Coll.: Arch. Intl. Pharmacodyn 221, 132-139, 1976.
22. Sxingle K.F. e Coll.: Riker laborat, for presentation at the Ist World Conference on Inflammation, Anthirheumatics, Analgesics. Immunomodulators, Venice, april 16-18, 1984.
23. Tomamichel M. e Reiner M.: Clin. Trials J. 20 148-157, 1983.
24. Tofanetti O. e Coll.: In corso di pubblicazione.
25. Van de Stadt K.D.: Neth J. Med 25 (1), 22-29, 1982.
26. Vigdahl R.L. e Coll.: Biochen. Pharmacol. 26th. 307-311, 1977.