

Valoración del perfil de tolerabilidad del Neobrufen® Retard en condiciones de práctica médica habitual

J. Rivera^a, C. Martínez^b, R. Angora^c, E. Tapia^d y S. Armenteros^e, en representación de todos los investigadores del estudio NEREA

^aServicio de Reumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^bCentro de Atención primaria de Legazpi. Madrid. ^cServicio de Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^dBiomedical Communications. Biomedical Systems Group. ^eFarmacovigilancia. Abbott Laboratories, S.A. Madrid. España.

Objetivo: El uso de ibuprofeno de liberación retardada, en unidosis diaria, facilita el tratamiento tanto de pacientes crónicos como agudos. El objetivo de este estudio es valorar el perfil de tolerabilidad de una nueva preparación de ibuprofeno de liberación retardada, en condiciones de uso habitual.

Pacientes y métodos: Estudio abierto observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico. Se seleccionaron 4.307 pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, artrosis o lesiones de tejidos blandos, tratados con la nueva preparación de ibuprofeno durante 20 días, o el tiempo necesario en procesos agudos.

Tolerabilidad: se recogieron todos los acontecimientos adversos (AA), severidad, resolución del acontecimiento y si estaban relacionados con la medicación (RAM).

Resultados: Incidencia de AA, 6,7%. El 66,29% de los pacientes con AA eran crónicos; el 33,71% agudos; AA gastrointestinales, 5,6%; neurológicos, 0,42%, y cardiovasculares, 0,34%. RAM gastrointestinales más frecuentes: dispepsia (4,17%), pirosis (0,5%) y diarrea (0,35). Principales RAM cardiovasculares: aumentos de presión arterial (0,11%). Principales RAM neurológicos: mareos (0,11%) y cefaleas (0,11%). Hubo 10 AA graves (0,23%), 2 de ellos RAM. Abandonos: 12,7% de los pacientes, 19,7% debido a AA.

Conclusiones: Los resultados indican una favorable tolerabilidad del Neobrufen® Retard, tanto en pacientes agudos como en crónicos, y los AA observados correspondieron a los reflejados en la ficha técnica del producto.

Palabras clave: AINE. Neobrufen® Retard. Tolerabilidad.

Evaluation of the tolerability profile of Neobrufen® Retard under conditions of normal use

Objective: Neobrufen® Retard, when taken once daily, makes the treatment of chronic and acute patients easier. The aim of the present study was to determine the tolerability of Neobrufen® Retard under conditions of normal use.

Patients and methods: An open, observational, longitudinal, prospective and multicenter trial was performed in 4,307 patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, arthrosis or soft tissue damage who were treated with the new ibuprofen formulation for 20 days or for as long as necessary in acute damage. To assess tolerability, the seriousness, intensity, and outcome of all adverse events (AEs) were evaluated, as well as whether these were related to Neobrufen® Retard (RAE).

Results: The overall incidence of AEs was 6.7%. Disease was chronic in 66.29% of the patients and acute in 33.71%. AEs were gastrointestinal (5.6%), neurological (0.42%), and cardiovascular (0.34%). The main gastrointestinal RAEs were dyspepsia (4.17%), pyrosis (0.5%), and diarrhea (0.35%). The main neurological RAEs were dizziness (0.11%) and headache (0.11%). The cardiovascular RAE was high blood pressure (0.11%). There were 10 serious AEs (0.23%), of which 2 were RAE. The withdrawal rate was 12.7%, of which 19.7% was due to AEs.

Conclusions: The results of this study show good tolerability of Neobrufen® Retard in both acute and chronic patients. The AEs observed were the same as those described in the product's data sheet.

Key words: NSAIDs. Neobrufen® Retard. Tolerability.

Correspondencia: Dr. S. Armenteros.
Abbott Laboratories, S.A.
Avda. de Burgos, 91. 28050 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 23-12-2003 y aceptado el 28-10-2004.

Introducción

El ibuprofeno (ácido 2-[4-isobutil-fenil]-propiónico) posee una importante actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Sus efectos terapéuticos,

así como el perfil de reacciones adversas (RAM) que ocasiona, se deben a su efecto inhibitorio de la actividad de las ciclooxigenasas¹, enzimas que transforman el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos.

Las PG de los tipos E e I desempeñan un papel decisivo en el proceso inflamatorio, pues favorecen la vasodilatación, aumentan el flujo sanguíneo en la microcirculación y, al mismo tiempo, potencian la acción de otros mediadores como la bradicinina y la serotonina, capaces de incrementar la permeabilidad vascular y activar las terminaciones nerviosas potenciando el estímulo doloroso². Por otro lado, se ha podido demostrar que la IL (interleucina)-1 α y el TNF (factor de necrosis tumoral)- α , considerados los factores principales en la patogenia de la artritis reumatoide³, estimulan la producción de PGE2 en los sinoviocitos humanos⁴. Esta evidencia sugiere que la sobreproducción de PGE2, inducida por la IL-1 α y TNF- α , desempeña un papel importante en la inflamación sinovial que caracteriza a la artritis reumatoide. Es fácil, por tanto, entender el efecto antiinflamatorio del ibuprofeno, ya que, al inhibir la acción de la ciclooxigenasa, evita la sobreproducción de PGE2.

La eficacia del ibuprofeno en el tratamiento de estos procesos artríticos⁵⁻⁸ o dolorosos⁹⁻¹³, y su seguridad¹⁴⁻¹⁷, hacen de este fármaco uno de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más utilizados en la práctica clínica. Recientemente se encuentra disponible para su prescripción una nueva formulación de ibuprofeno, Neobrufen® Retard, en comprimidos de liberación retardada, para su administración una vez al día. Los comprimidos contienen 800 mg de ibuprofeno, y la administración de 2 comprimidos en una sola toma mantiene concentraciones plasmáticas efectivas del fármaco durante 24 h¹⁸, lo que permite su administración una vez al día. Esto supone una gran ventaja para todos los pacientes, aunque en especial para aquellos que precisan tomar medicación a largo plazo, pacientes ancianos y, en general, para todos aquellos pacientes polimedicados. Por otro lado, se ha observado que las concentraciones plasmáticas del ibuprofeno administrado en comprimidos de liberación retardada no experimentan modificaciones significativas cuando se administran a pacientes ancianos o a individuos jóvenes¹⁹.

La eficacia y la seguridad del nuevo preparado de ibuprofeno de liberación retardada han sido comparadas con formulaciones retardadas de piroxicam²⁰ y diclofenaco^{21,22} en el tratamiento de procesos osteoarticulares crónicos; se ha constatado que el nuevo preparado se presenta como una alternativa terapéutica aceptable. Si bien el perfil de RAM de la nueva formulación de ibuprofeno no ha mostrado diferencias con respecto a la formulación convencional en los ensayos clínicos realizados

hasta ahora¹⁸⁻²⁴, el número de pacientes en los que se ha ensayado es limitado, ya que no superan los 700. Por ello, consideramos de interés valorar la seguridad del ibuprofeno de liberación retardada en condiciones de uso habitual y con ese objetivo se realizó este estudio multicéntrico, observacional, abierto, longitudinal y prospectivo.

Pacientes y métodos

Población de estudio

En el estudio, patrocinado por Abbott Laboratories S.A., se incluyeron 4.370 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, artrosis u otros procesos reumáticos agudos o crónicos, así como lesiones traumáticas de tejidos blandos (indicaciones aprobadas). Los pacientes incluidos en el estudio debían firmar el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con úlcera péptica activa o con antecedentes de hipersensibilidad (asma, rinitis o urticaria) a ibuprofeno u otros AINE.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, abierto, observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en condiciones de utilización habitual del fármaco para las indicaciones aprobadas. La selección de los pacientes se llevó a cabo por reumatólogos, traumatólogos o médicos de atención primaria entre pacientes no hospitalizados. En el momento en que el investigador decidía que el paciente podía beneficiarse del tratamiento con ibuprofeno, se le hacía entrega de la medicación de estudio para 20 días de tratamiento.

En la primera visita (basal), se registraba el patrón (agudo o crónico) y el diagnóstico del proceso patológico por el que se decidió iniciar el tratamiento con ibuprofeno, así como la información sobre la medicación concomitante y la medicación tomada por el paciente en los 3 días previos a su inclusión. El paciente debía tomar 2 comprimidos de ibuprofeno de 800 mg una sola vez al día, por la noche, durante los 20 días siguientes, o en el caso de pacientes agudos, el tiempo que se considerase oportuno. Transcurrido dicho período, el paciente acudía a la consulta para una segunda visita (final) en la que se recogían todos los acontecimientos adversos (AA) que había presentado y se documentaba la descripción del suceso, la gravedad, cualquier acción terapéutica adoptada y la resolución del acontecimiento junto con la valoración del investigador sobre la posible relación con la medicación objeto de estudio.

En aquellos casos en los que el investigador consideraba que se debía prolongar el tratamiento otros 20 días más, éste se realizaba bajo prescripción médica habitual. En estos casos, existía una tercera vi-

TABLA 1. Acontecimientos adversos (AA) registrados en los primeros y últimos 20 días

	Número pacientes	Número AA	Exposición días	% crudo	Tasa por 100 pacientes/año
<i>Primeros 20 días</i>					
Total	4.273	305	20	7,1	130,26
Relacionados	4.273	225	20	5,2	96,1
<i>Últimos 20 días</i>					
Total	758	46	20	6,0	110,75
Relacionados	758	25	20	3,2	60,2

Teniendo en cuenta que la media de días de tratamiento fue de 20,2 días, la tasa total de AA y de AA relacionados con el fármaco fue de 148,4 y 105,7, respectivamente.

sita en la que se recogían igualmente todos los AA que se hubieran producido.

El estudio se siguió *in house* por el promotor del estudio. Periódicamente se llevó a cabo un seguimiento para controlar la inclusión de pacientes y reunir los cuadernos de recogida de datos de los pacientes que hubiesen finalizado el estudio. El seguimiento tuvo como objetivo principal el control detallado de los AA.

Análisis estadístico

En este análisis, se incluyeron 4.307 pacientes, todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. De éstos, 4.273 tomaron al menos una dosis del fármaco en estudio.

La variable principal del estudio fue la tasa de AA y su posible o probable relación con la medicación de estudio. También se valoró la intensidad de los AA. Ésta se catalogó como *leve* (el AA es transitorio o fácilmente tolerado por el paciente y no interfiere en sus actividades cotidianas), *moderado* (el AA causa un malestar en el paciente o interfiere en sus actividades cotidianas) o *severo* (el AA imposibilita las actividades cotidianas o incapacita o pone en peligro la vida del paciente).

A los parámetros medidos en el estudio se les aplicaron técnicas descriptivas para variables cuantitativas: media, desviación estándar, tamaño (número de sujetos incluidos, datos perdidos) y valores mínimo y máximo.

El nivel de rechazo de la hipótesis nula para las pruebas estadísticas se situó en $\alpha = 0,05$. La evaluación estadística se realizó mediante el paquete estadístico homologado SAS 8.0 en versión Windows.

Resultados

Datos demográficos

De los 4.370 pacientes incluidos en el estudio, tras la verificación de los criterios de inclusión, sólo se consideraron evaluables 4.307, los cuales habían

tomado como mínimo una dosis de la medicación de estudio. De éstos, se registraron los AA de 4.273 pacientes. Los 34 pacientes para los que no se disponen estos datos corresponden a aquellos que no acudieron a la segunda visita.

La edad media de los pacientes fue de $57,18 \pm 14,77$ años, de ellos el 61,4% eran mujeres. Del total de pacientes analizados, el 58,11% presentaba un patrón clínico crónico, frente al 40,98% que presentaba un patrón clínico agudo.

El diagnóstico más frecuente para la prescripción de la medicación de estudio fue la artrosis (46,69%), seguido de otros procesos reumáticos (26,18%) y lesiones traumáticas (23,10%).

La duración media del tratamiento fue de $20,2 \pm 5,8$ días para la totalidad de la muestra, con una media de $20,9 \pm 7,6$ días en el caso de pacientes crónicos con algún AA, frente a los $18,9 \pm 6,1$ días para los pacientes agudos con algún AA.

En la visita basal, un 53,36% de los pacientes tomaba medicación concomitante; este valor disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) al final del estudio, de tal forma que sólo el 11% de la muestra tomaba medicación concomitante transcurridos 20 días de tratamiento. La medicación concomitante más frecuente fue el paracetamol (5,25%) seguido del omeprazol (4,62%).

Acontecimientos adversos

Hubo un total de 288 (6,7%) pacientes que presentaron 351 AA, de los que el 80% fueron de intensidad moderada y el 3% se consideraron de intensidad severa. La mayoría de los pacientes que indicaron tener algún tipo de AA (66,29%) presentaron un patrón inicial crónico, frente al 33,71% con patrón agudo. Un 86,9% de los AA tuvieron lugar durante los 20 primeros días del tratamiento, el resto durante los siguientes 20 días (tabla 1).

Al estudiar la relación de los AA con el fármaco de estudio (tabla 2), se encontró que los AA debidos probable o posiblemente al ibuprofeno correspondían al 49,84 y al 20,56%, respectivamente; para el 8,72% de los AA no se comunicó la relación con el fármaco del estudio.

TABLA 2. Relación de los acontecimientos adversos (AA) con el tratamiento con Neobrufen® Retard

Relación con Neobrufen® Retard	% AA
Probable	49,84
Posible	20,56
No relacionado	16,82
Probablemente no relacionado	4,05
Desconocido	8,72

El 82% de los pacientes con AA únicamente presentaron un AA, el 15,3% 2 y sólo el 2,7% indicaron haber tenido más de 2 AA. Entre los AA y los RAM de mayor incidencia se encontraban los gastrointestinales, seguidos de los neurológicos y cardiovasculares (tabla 3). Al finalizar el estudio, el 68,6% de los pacientes que presentaron algún AA se consideraron recuperados, el 10,67% se encontraba en proceso de recuperación, el 0,61% se recuperó con secuelas, mientras que el 5,79% no se recuperó. Se consideró desconocido el resultado en el 14,02% de la población que presentó algún AA. Cuando se analizó la incidencia de los AA según la edad de los pacientes (tabla 4) se observó que los AA fueron más frecuentes en los sujetos de una edad comprendida entre 30 y 55 años (el 7,3% de ellos tuvo algún AA). La incidencia de RAM fue similar para el grupo de pacientes de 30-55 años y los mayores de 55 años (4,9%). Esta incidencia fue superior a la observada en los pacientes menores de 30 años (1,9%).

Se observó que pacientes que tenían factores de riesgo tales como úlcera péptica o hernia de hiato presentaron AA con mayor frecuencia que el resto de pacientes (tabla 5). También se observó una alta incidencia de AA en pacientes (20,25%) que tomaban medicación gastroprotectora como tratamiento concomitante. En cambio, no se observó que ninguna de las indicaciones, para las que se adminis-

tró el tratamiento de estudio, estuviese asociada a una incidencia de AA más elevada.

Acontecimientos adversos gastrointestinales. Los AA gastrointestinales (264) fueron los más frecuentes, tanto durante los primeros 20 días del tratamiento como durante los últimos 20 días, 75,2% del total de AA ocurridos en el estudio. Ello supuso una incidencia respecto del total de la población del 6,1% (tabla 3). El 62,96% de los AA gastrointestinales se dieron en pacientes crónicos, frente al 37% en pacientes con patrón agudo.

El 57,2% respecto del total de AA gastrointestinales se consideró probablemente relacionado con el tratamiento del estudio, mientras que el 24% fue catalogado como posiblemente relacionado con el fármaco; no se comunicó la relación de causalidad en el 7,4%.

Al analizar globalmente el tipo de RAM gastrointestinales que se produjeron (tabla 6), se observó que la dispepsia, en la que se incluyen epigastralgias y gastralgias, fue la más frecuentemente registrada (56,4%).

En cuanto a la gravedad de los AA gastrointestinales, se observó que el 95% correspondía a una intensidad moderada. El 6,18% de los pacientes tuvo necesidad de tomar medicación gastroprotectora.

Al finalizar el estudio, el 72,94% de los pacientes que presentó algún AA gastrointestinal se consideró recuperado; el 10,66% se encontraba en proceso de recuperación; el 0,82% se recuperó con secuelas, y el 4,92% no se había recuperado en el momento de finalizar la recogida de datos del paciente. Se consideró desconocido el resultado en el 10,66% de la población que presentó algún AA gastrointestinal.

Acontecimientos adversos relacionados con el sistema nervioso. Hubo 25 AA relacionados con el sistema nervioso, lo que representó el 8,2% del total de

TABLA 3. Clasificación de los acontecimientos adversos (AA) según aparato e incidencia, recogidos en los primeros y últimos 20 días

Sistema	Número AA (RAM)	% total AA (RAM)	% total pacientes	Número pacientes	Número días	Tasa AA* (RAM)
<i>Primeros 20 días</i>						
Gastrointestinal	231 (194)	65,8 (55,3)	5,4 (4,5)	4.273	20	98,7 (82,9)
Nervioso	25 (14)	8,2 (5,6)	0,6 (0,3)	4.273	20	10,7 (6)
Cardiovascular	15 (8)	4,3 (2,3)	0,4 (0,2)	4.273	20	6,4 (3,4)
Otros	34 (9)	11,1 (3)	0,8 (0,2)	4.273	20	14,5 (3,8)
<i>Últimos 20 días</i>						
Gastrointestinal	33 (22)	9,4 (6,3)	4,4 (2,9)	758	20	79,45 (53)
Nervioso	0 (0)	0	0	758	20	0,0
Cardiovascular	2 (2)	0,6 (0,6)	0,3 (0,3)	758	20	4,8 (4,8)
Otros	11 (1)	3,1 (0,3)	1,4 (0,1)	758	20	26,5 (2,4)

RAM: reacciones adversas del medicamento.

*Tasa por 100 pacientes/año.

Los intervalos de confianza (IC) del 95% para los AA del sistema gastrointestinales, nervioso y cardiovascular y otros, recogidos los primeros 20 días de tratamiento, son: 6,07-7,70, 0,18-0,58, 0,31-0,78, y 0,84-1,54, respectivamente. Los IC del 95% para los AA correspondientes a los sistemas anteriores, recogidos durante los últimos 20 días de tratamiento, son: 2,72-5,52, 0-0,38, no puede calcularse y 0,77-2,58, respectivamente.

TABLA 4. Acontecimientos adversos (AA) registrados por categoría de edad

	Menores de 30 años, n (%)	Entre 30 y 55 años, n (%)	Mayores de 55 años, n (%)
AA	5 (2,4)	122 (7,3)	147 (6,7)
No AA	200 (97,6)	1.536 (92,7)	2.057 (93,3)

TABLA 5. Acontecimientos adversos (AA) registrados según factores de riesgo

	N	AA	% AA	% pacientes
Artritis reumatoide	240	23	6,6	10
Artrosis	2.190	205	58,4	9,36
Espondilitis anquilopoyética	108	14	4,0	12,96
Otros procesos reumáticos	1.221	123	35,0	10,07
Lesiones traumáticas	1.041	42	12,0	4,03
Úlcera	31	5	1,4	16,13
Hernia de hiato	121	19	5,4	15,70
AA	3	0	0	0
AINE	257	20	5,7	7,78
Esteroides	95	8	2,3	8,42
Antisecretorios	400	81	23,1	20,25

TABLA 6. Reacciones adversas del medicamento (RAM) gastrointestinales más relevantes, recogidas durante todo el estudio

RAM gastrointestinales	N	% total RAM	% total pacientes
Dispepsia	141	56,4	3,3
Pirosis	18	7,2	0,4
Náuseas	15	6	0,4
Diarrea	12	4,8	0,3
Dolor abdominal	6	2,4	2,2
Vómitos	4	1,6	0,1
Estomatitis	1	0,4	0,02
Melena	1	0,4	0,02

AA ocurridos en el estudio y el 0,6% sobre el total de pacientes (tabla 3). El 83,3% de los AA de origen nervioso se dio en pacientes crónicos, frente al 16,6% en pacientes con patrón agudo.

Del conjunto de AA del sistema nervioso, el 44,4% se consideró probablemente relacionado con el tratamiento del estudio, mientras que el 16,6% fue catalogado como posiblemente relacionados con el fármaco y en el 5,5% no fue comunicado el grado de relación con el ibuprofeno de liberación retardada. En cuanto a la gravedad de los AA del sistema nervioso, se observó que el 94,4%¹⁷ presentó una intensidad moderada. Al finalizar el estudio, el 72,2% de los pacientes que presentaron algún AA relacionado con el sistema nervioso se consideraron recuperados y el 11,1% se encontraba en proceso de recuperación. Se desconoció el resultado en el 16,66% de la población que presentó algún AA relacionado con el sistema nervioso.

TABLA 7. Reacciones adversas del medicamento (RAM) del sistema nervioso y cardiovasculares más relevantes

	N	% total RAM	% total pacientes
<i>RAM sistema nervioso</i>			
Mareo	4	1,6	0,1
Insomnio	2	0,8	0,05
Vértigo	2	0,8	0,05
Cefalea	3	1,2	0,07
<i>RAM sistema cardiovascular</i>			
Incremento PA	4	1,6	0,1
Hipertensión	1	0,4	0,02
Exacerbación de HTA	1	0,4	0,02
Palpitaciones	1	0,4	0,02

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Al analizar globalmente los RAM más relevantes referidos al sistema nervioso (tabla 7), se observó que los mareos y las cefaleas fueron los más frecuentes.

Acontecimientos adversos relacionados con el aparato cardiovascular. Hubo 10 AA relacionados con el sistema cardiovascular, lo que representó un 2,8% del total de AA ocurridos en el estudio y del 0,23% sobre el total de pacientes (tabla 3). El 86,6% de los AA cardiovasculares se dio en pacientes crónicos, frente al 13,3% en pacientes con patrón agudo.

Respecto al total de AA cardiovasculares, el 26,6% se consideró probablemente relacionado con la nueva formulación de ibuprofeno de liberación retardada, mientras que el 13,3% fue catalogado como posiblemente relacionado con el fármaco y en el 26,6% no fue comunicado el grado de relación con el fármaco del estudio. Todos los AA cardiovasculares fueron de intensidad moderada.

Al finalizar el estudio, se consideró que 66,6% de los pacientes que presentó algún AA cardiovascular se había recuperado, mientras que el 13,3% se encontraba en proceso de recuperación. Asimismo, se consideró desconocido el resultado en el 20% de la población que presentó algún AA cardiovascular.

Al analizar qué tipo de RAM cardiovasculares se produjeron, se observó que los RAM relacionados con un aumento de la presión arterial fueron los más frecuentes (1,15%) (tabla 7).

Acontecimientos adversos graves. Hubo 5 pacientes que presentaron un total de 10 AA graves, lo que supuso una incidencia respecto a la población de estudio del 0,12%. El 91% de los AA graves se produjo en pacientes que presentaban una sintomatología crónica, para la cual se prescribió la medicación del estudio.

En la tabla 8 se describen los 10 AA graves ocurridos durante el estudio. Se notificaron 2 AA graves

TABLA 8. Acontecimientos adversos (AA) graves y su relación causal con el tratamiento

AA graves	N	Relación causal	Resultado	Descrito en ficha técnica
Rectorragia	1	Sí	Recuperado	Sí
Melena	1	Sí	Recuperado	Sí
Hemorragia gastrointestinal	1	No	Recuperado	Sí
Linfoma	1	No	No recuperado	No
Cáncer de páncreas	1	No	No recuperado	No
Sepsis	1	No	Recuperado	No
Neumonía	1	No	Recuperado	No
Hepatitis colestásica	1	No	Recuperado	No
Tetraparesia	1	No	Desconocido	No
Nefropatía lúpica	1	No	Desconocido	No

TABLA 9. Acontecimientos adversos (AA) más relevantes causa de motivo de abandono

AA	N	% AA abandono	% total pacientes
Dispepsia	30	27,7	0,81
Náuseas	10	9,2	0,27
Pirosis	8	6,9	0,22
Diarrea	6	5,2	0,16
Vómitos	4	3,4	0,11
Vértigos	2	1,7	0,05
Mareos	2	1,7	0,05
Cefaleas	2	1,7	0,05

(rectorragia y melenas) consideradas por los investigadores clínicamente significativas. A pesar de ello, no se realizó ninguna exploración diagnóstica adicional ni seguimiento posterior para confirmar o descartar la relación causal de estos 2 AA con la medicación del estudio. El 80% de los AA graves no estuvo relacionado con el tratamiento. En cuanto al resultado, únicamente aquellos AA correspondientes a procesos cancerosos o autoinmunes no indicaron recuperación.

Abandonos

El 12,7% de los pacientes indicó que abandonaba el estudio. De éstos, el 19,7% lo hizo tras presentar algún tipo de AA, lo cual representó que el 2,5% de la población total del estudio abandonó por AA. Al analizar estos abandonos, se observó que en el 86,79% tuvieron relación posible o probable con el fármaco en estudio.

En la tabla 9 se resumen los AA más frecuentes de los pacientes que abandonaron por esa causa. De ellos, la dispepsia fue la causa más común (27,7%). Entre el resto de los abandonos, el 37,59% se debió al deseo explícito del paciente, el 13,69% a falta de eficacia, el 4,2% fue por pérdida de seguimiento y el 23,36 a otros motivos no especificados.

Discusión

Una de las principales preocupaciones de la utilización de los AINE es la incidencia de efectos adversos gastrointestinales y sus complicaciones. La participación de dichos fármacos en la lesión de la mucosa gástrica se debe a 2 mecanismos diferentes, uno tópico y otro de naturaleza sistémica. El primero de ellos se basa en la naturaleza ácida de los AINE, que promueve la acumulación de moléculas ionizadas en el interior de las células que constituyen el epitelio gástrico, lesionándolo. El mecanismo sistémico es el más relevante, ya que, al inhibir la acción de la ciclooxigenasa, se promueve el descenso de las PG y de su acción gastroprotectora, ocasionando daños gastrointestinales²⁵.

La incidencia de RAM gastrointestinales relacionados con la administración de AINE es variable, ya que no sólo depende del tipo de AINE empleado sino también del tipo de pacientes, la dosis y la duración del tratamiento²⁶⁻³⁰.

El ibuprofeno, empleado en dosis de 1.200 mg/día y en tratamientos de corta duración, es un AINE muy bien tolerado, con una tasa de RAM gastrointestinales similar a la del placebo²⁸. De hecho, la tolerabilidad gastrointestinal del ibuprofeno en las condiciones mencionadas es tan buena como la del paracetamol y significativamente mejor que la de la aspirina²⁹. Al analizar varios estudios³⁰, se observó que, en pacientes tratados con AINE, la incidencia anual de RAM gastrointestinales estaba entre el 2,5-4,5% y que podían ser graves en un porcentaje entre el 1-1,5%³¹. Sin embargo, el uso de AINE en pacientes crónicos implica tratamientos prolongados y el empleo de dosis terapéuticas mayores, lo cual conduce a una peor tolerancia del fármaco y a un aumento de las complicaciones habituales. De hecho, los pacientes diagnosticados de problemas reumáticos son los consumidores más frecuentes de AINE, por lo que presentan un riesgo potencial mayor de presentar RAM³¹. Estudios clínicos realizados en grupos de pacientes artríticos, con tratamientos prolongados de varias semanas y dosis diarias de 1.600 mg de ibuprofeno, revelan una incidencia de RAM próxima al 10%, la mayoría de ellos de carácter gastrointestinal²¹.

Estos resultados se reflejan igualmente en el presente estudio, donde la incidencia de RAM, tanto gastrointestinales como de otro tipo, fue mayor en los pacientes crónicos que en los que presentaron un patrón agudo de la enfermedad, por el que se prescribió la nueva formulación de ibuprofeno de liberación retardada.

Es un hecho conocido que aunque los estudios observacionales tienen limitaciones, en ocasiones pueden ser metodológicamente criticables, pero no por ello dejan de ser útiles, ya que aportan información sobre la realidad del fármaco del estudio en la

práctica clínica real, tal como se demuestra en recientes publicaciones^{32,33}. Si bien en el presente estudio se observó una tasa de AA ligeramente inferior a la referida en estudios aleatorios²¹, resultó ser del mismo orden a la de otros estudios observacionales similares²⁷. Cabe destacar que los resultados en relación con el tipo de AA ocurridos fueron muy parecidos a los observados en otros estudios^{21,28}, sobre todo con AA de tipo gastrointestinal, clásicamente asociados a la administración de AINE.

La frecuencia de AA y de RAM registrada en este estudio es parecida a la observada en otros, al igual que la tasa por año registrada de RAM (130,26 y 110,75 en los primeros y últimos 20 días de tratamiento, respectivamente). Cuando la tasa de RAM se comparó con la publicada para estudios de corta duración (3 o 4 semanas) en los que se utilizó ibuprofeno para el tratamiento de procesos agudos (extracciones dentales y artrosis de rodilla, entre otros), se observaron valores similares^{34,35}. En uno de estos estudios de corta duración, la tasa de RAM a las 3 semanas fue de 135,6³⁴, mientras que en un segundo de 4 semanas de duración fue de 130³⁵.

Los datos de la bibliografía internacional³⁶ muestran que la utilización de medicación gastroprotectora en grupos de población en tratamiento con AINE, alcanzó el 16% en pacientes sin factores de riesgo asociados. Dicha cifra se incrementó hasta el 30% en pacientes con factores de riesgo asociados, como una edad > 75 años o alteraciones gastrointestinales previas³⁶. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que tomó medicación gastroprotectora fue relativamente bajo. El uso de protectores gástricos es recomendable en aquellos pacientes que reciban AINE y que presenten algún factor de riesgo asociado (mayores de 60 años, úlcera péptica, hernia de hiato, etc.)³⁷. En el presente estudio, se administró ibuprofeno siguiendo la práctica clínica habitual. Se desconoce si se prescribió gastroprotección concomitante sólo en aquellos pacientes con factores de riesgo.

Si bien el uso de protectores gástricos es recomendable durante la administración de AINE, ya que reducen la sintomatología de algunos de los efectos contraproducentes que el empleo prolongado de AINE ocasiona, en ocasiones pueden llegar a enmascarar problemas gastrointestinales graves al hacerlos asintomáticos. Así, algunos estudios internacionales revelan que pacientes que toman medicación gastroprotectora tienden a presentar el doble de complicaciones gastrointestinales graves que pacientes que no la toman^{31,36}. Esta controversia podría ser la causa del reducido uso de protectores gástricos en los sujetos participantes en el presente estudio.

No se observó un incremento del riesgo de úlcera péptica, una de las complicaciones asociadas al uso de altas dosis de ibuprofeno³⁸. La incidencia de úl-

cera péptica fue parecida a la observada para otros AINE.

Es conocida la influencia de los AINE sobre la regulación de la presión arterial. La tasa de incidencia de hipertensión y edemas periféricos durante el tratamiento con AINE es baja, aunque puede variar desde menos del 1% de los pacientes hasta, en algunos casos, más del 9%³⁹. Los datos aportados por el presente estudio confirmarían dicha información, ya que, aunque las complicaciones cardiovasculares tuvieron una incidencia escasa, inferior al 1% relatado en la bibliografía⁴⁰, éstas fueron principalmente aumentos de la presión arterial y edemas, ya descritos en la ficha técnica. Los RAM relacionados con el sistema nervioso tampoco fueron diferentes a los recogidos en la ficha técnica del producto, ya que se trató principalmente de mareos, insomnio y cefaleas.

Las complicaciones graves producidas por el tratamiento con AINE suelen ser gastrointestinales, en su mayoría hemorragias digestivas o úlceras²⁸, con una incidencia del 1 al 2%^{26,30}. El tipo de RAM graves ocurridos en el presente estudio, aunque de incidencia menor a la mencionada anteriormente, corresponde al tipo de complicaciones relatadas en la bibliografía, ya que todos los RAM graves ocurridos fueron de naturaleza gastrointestinal. Asimismo, al analizar los abandonos producidos por RAM, se observó, como era esperable, que eran mayoritariamente de naturaleza gastrointestinal.

Como conclusión, cabe señalar que los resultados de este estudio indican una favorable tolerabilidad del Neobrufen® Retard, tanto en pacientes crónicos como en agudos, y los RAM observados se correspondieron con los reflejados en la ficha técnica del producto.

Bibliografía

1. Busson M. The Proving of Ibuprofen. *Rheumatol Pract* 1982; Feb:25-8.
2. Esplugues JV, López-Jaramillo P. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 3.ª ed. Barcelona: Masson, 1997; p. 327-41.
3. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.
4. Kawai S, Nishida S, Kato M, Furumaya Y, Okamoto R, Koshino T, et al. Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells. *Eur J Pharmacol* 1998;347:87-94.
5. Adams SS, Warwick Buckler J. Ibuprofen and Flurbiprofen. *Clin Rheum Dis*. 1979;5:359-79.
6. Kantor TG. Ibuprofen, past, present, and future. *Am J Med* 1984;13:121-5.
7. Gusbi AM, Mulley BA, El Gabrum MA, Ehtuish EF, Basher HK. A preliminary clinical trial comparing standard ibuprofen tablets with new sustained-release ibuprofen capsules. *Pharm Res* 1997;14:178-9.

8. Towheed TE, Hochberg MC. A systemic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. *J Rheumatol* 1997;24:349-57.
9. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and Acetaminophen in the relief of acute pain. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1026-30.
10. Kokki H, Hendolin H, Maunuksela EL, Vainio J, Nuutinen L. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomized double blind placebo controlled parallel group study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:467-72.
11. Sharma NK, Kindelan JD, Hutchinson D, Lancaster L. A study to compare ibuprofen effervescent granules with ibuprofen tablets in the treatment of acute dental pain. *Prim Dent Care* 1994;1:5-8.
12. Boureau F, Pelen F, Verriere F, Paliwoda A, Manfredi R, Farhan M, et al. Evaluation of ibuprofen *versus* paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model. *Clin Drug Invest* 1999;17:1-8.
13. Menke ER, Jackson CR, Bagby MD, Tracy TS. The effectiveness of prophylactic etodolac on postendodontic pain. *J Endod* 2000;26:712-5.
14. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
15. Henry D, Lim LLY, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
16. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raidford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:18-24.
17. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy* 1999;19:854-9.
18. Fernandes L, Jenkins R. Investigation into the duration of action of sustained release ibuprofen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1994;13:242-50.
19. Kendall MJ, Jubb R, Bird HA, Le Gallez P, Hill J, Taggart AJ, et al. A pharmacokinetic comparison of ibuprofen sustained release tablets given to young and elderly patients. *J Clin Pharm Ther* 1990;15:35-40.
20. Earl RT, Jenkins R, Munro AJ. A double-masked comparison of the efficacy of once-daily sustained-release ibuprofen and once-daily piroxicam for 24-hour control of arthralgia due to osteoarthritis in the elderly. *Curr Ther Res Clin Exp* 1996;57:811-21.
21. Baumgartner H, Schwarz HA, Blum W, Bruhin A, Gallachi G, Goldinger G, et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations. *Curr Med Res Opin* 1996;13:435-44.
22. Driessens M, Famaey JP, Orloff S, Chochrad I, Cleppe D, De Brabanter G, et al. Efficacy and tolerability of sustained release ibuprofen in the treatment of patients with chronic back pain. *Curr Ther Res* 1994;55:1283-92.
23. O'Connor TP, Anderson AMR, Lennox B, Muldoon C. A novel sustained release formulation of ibuprofen provides effective once daily therapy in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *BJCP* 1993;47:10-3.
24. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Tordoff K. Sustained-release ibuprofen as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:92-6.
25. Bannwarth B. Gastrointestinal tolerability of non-esteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 2000;59:17-23.
26. Singh G, Ramey DR, Molfeld D, Shi H, Hatorn HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of non-esteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
27. Adam W. Experiences with 800 mg ibuprofen retard in ambulatory patients with activated osteoarthritis and extra-articular rheumatic manifestations. *Z Rheumatol* 1991;50(Suppl 1):69-76.
28. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawasdena S, Ashraf E, et al. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the counter dose. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:897-906.
29. Rampal P, Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneider H, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the counter doses. *J Int Med Res* 2002;30:301-8.
30. Laine L. Gastrointestinal effects of non-selective NSAIDs and Cox-2 selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32 (Suppl 1):25-32.
31. Singh G, Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol Suppl* 1998;25:8-16.
32. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
33. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-86.
34. Adam W. Experiences with 800 mg ibuprofen retard in ambulatory patients with activated osteoarthritis and extra-articular rheumatic manifestations. *Z Rheumatol* 1991;50(Suppl 1):69-76.
35. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate *versus* ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzheimittelforschung* 1998;48: 469-74.
36. Smalley W, Stein C, Arbogast P, Eisen G, Ray W, Griffin M. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2002;46:2195-200.
37. Frishman WH. Effects of non-esteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89:18D-25D.
38. Wolfe MM. Risk factors associated with the development of gastrointestinal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;135:32-7.
39. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:485-502.
40. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002;287:64-71.