

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129871- -00009-0000

Fecha: 2012-11-20 16:37:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios 51

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TU
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
DENOMINADA **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE COMPRENDE CICLOBENZAPRINA Y
ACECLOFENAC EN ASOCIACIÓN** EXPEDIENTE
No. 08-129871

CODIGO : 01 - 01 - 08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor de edad, domiciliada en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **INCREMENTHA P.D & I PESQUISA, DESENVOLVIMIENTO E INOVACÃO DE FARMACOS E MEDICAMENTOS LTDA**, existente y organizada conforme a las leyes del Brasil, con domicilio en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, por medio del presente escrito y como complemento me permito adjuntar lo siguiente:

- 1 **BORENSTEIN D G** et al; Cyclobenzaprine and naproxen alone in the treatment of acute low back pain and muscle spasm; Clinical Therapeutics, Excerpta Medica; Princeton, NJ, US; Vol. 12, N°2 (1);pgs. 125-131
- 1.2 **LEGRAND**; Expert Opin. Pharmacother., 5(6), pgs. 1347 – 1357 (2004).
- 1.3 **KOBERLE G**, et al., Multicenter open study of the use of aceclofenac 100mg, twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas. Vol 55, No. 1-2, 1998, pgs. 63-69.
- 1.4 **EL-GHOBAREY A. F.** et al., Study of the efficacy and tolerability of bistaflam (aceclofenac) in the treatment of inflammatory and/or painful processes of musculoskeletal and joint diseases. Journal of Clinical Research, 1999, Vol. 2 N°155-163, pgs 155 -163.

Los documentos en mención se aportan debidamente traducidos.

2. De conformidad con lo expuesto, solicito al mismo continuar con el trámite de registro de la patente de la referencia.

Calle 93B No. 12-48 P. 4 • Bogotá D.C., 1100221 Colombia
Tel: (571) 601 9660 - 621 5810 • Fax: (571) 611 4209 - 635 1914
e-mail: tum@tumnet.com • Website:www.tumnet.com

De la Señora Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. 54.493 del C. S. de la J.

4290210261011/YCS
COLO 5614 0301 40310

XP 000651836

CLINICAL THERAPEUTICS/VOL 12, NO. 2, 1990

p125-131-② p03-60

Cyclobenzaprine and Naproxen versus Naproxen Alone in the Treatment of Acute Low Back Pain and Muscle Spasm

David G. Borenstein, M.D., Susan Lacks, M.D.,
and Sam W. Wiesel, M.D.*

Division of Rheumatology and *Department of Orthopaedic Surgery,
The George Washington University Medical Center, The George Washington
University, Washington, D.C.

ABSTRACT

Two groups of 20 patients each, with mild to moderate acute low back pain with associated muscle spasm of ten days' duration or less, were treated with a combination of cyclobenzaprine and naproxen or naproxen alone in a randomized, 14-day open-label trial. Cyclobenzaprine was added to the naproxen regimen as an adjunct to rest and physical therapy for relief of muscle spasm associated with acute, painful, musculoskeletal conditions. The clinical characteristics of each study group, including the number of worker's compensation patients, were comparable. Combination therapy was associated with less objective muscle spasm and tenderness and greater motion of the lumbosacral spine ($P < 0.05$). There were trends toward faster resolution of functional deficits and pain with combined therapy. Combination therapy was associated with more side effects, due primarily to drowsiness from the cyclobenzaprine. The results of this study demonstrated that patients with

muscle spasm associated with acute low back strain benefited from the use of combination therapy consisting of a nonsteroidal anti-inflammatory agent (naproxen) and a muscle relaxant (cyclobenzaprine).

INTRODUCTION

Acute low back pain associated with muscle spasm is a common disorder. Treatment has included controlled physical activity, physical therapy, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).¹ Although muscle relaxants have been incorporated into the drug regimen, few studies^{2,3} have investigated the role of these agents in the management of patients with acute or chronic low back pain. In a double-blind multicenter trial, Basmajian⁴ reported that the combination of diflunisal and cyclobenzaprine was superior to single-drug therapy and placebo on the fourth day of a ten-day course of treatment for patients with acute back pain and muscle spasm.

To further document the utility of adding a muscle relaxant to an NSAID in the management of acute low back pain with muscle spasm, we conducted a prospective, randomized, open-label study comparing naproxen plus cyclobenzaprine to naproxen alone.

PATIENTS AND METHODS

Male and female patients between the ages of 18 and 60 years, with acute muscle spasm associated with mild to moderate back pain of ten days' duration or less, were eligible for entry into the study. Patients with work-related low back injuries were eligible.

Patients were excluded for any of the following reasons: initial pain characterized as severe; hypersensitivity to the study drugs; history of peptic ulceration; history of bleeding disorders, significant hypertension, or renal or hepatic disease; arrhythmia, heart block, congestive heart failure, or recent myocardial infarction; hyperthyroidism; marked obesity; neurologic symptoms, including sciatica; fracture; herniated intervertebral disk; intra-abdominal or pelvic conditions associated with referred low back pain; tumors or infections of the meninges or spinal cord; metabolic or toxic neuropathies; history of lumbosacral surgery; severe concurrent illness; treatment with anticoagulants, diuretics, corticosteroids, hydantoin, sulfonamides, sulfonylurea, lithium, probenecid, methotrexate, monoamine oxidase inhibitors, central nervous system depressants, anticholinergic drugs, other muscle relaxants, NSAIDs, or narcotic drugs; lactation or pregnancy; any mental or emotional disorders; or chronic low back pain.

Eligible patients were entered into the study if they agreed to follow the study

protocol and to sign the informed consent form. The study was approved by the Institutional Review Board of the George Washington University Medical Center.

Study Design

Patients who had low back muscle strain of short duration were referred to an orthopedist (Dr. Wiesel) or rheumatologist (Dr. Borenstein) by physicians at the George Washington University Medical Center. Patients were randomly assigned to one of two study groups before evaluation. A medical history was taken and physical examination performed to determine eligibility for the study.

Eligible patients were instructed on the appropriate use of the study drugs. Initially, 500 mg of naproxen* was given, followed by 250 mg every six hours thereafter; 10 mg of cyclobenzaprine† was given every eight hours to patients randomized to combination therapy. Patients kept a log of the times at which they took the study medications. They were informed about common side effects of the medications (eg, gastrointestinal effects with naproxen and drowsiness with cyclobenzaprine). They also were told not to take any additional medications and to limit their physical activity for three days, subsequently increasing activity as tolerated. Warm showers or baths twice daily were permitted.

Data on functional capacity and the degree of muscle spasm and tenderness were collected during the physical examination at the initial evaluation and three

*Trademark: Naprosyn® (Syntex Laboratories, Inc, Palo Alto, California).

†Trademark: Flexeril® (Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvania).

follow-up visits on days 3, 7, and 14. In addition, the degrees of range of motion of the lumbosacral spine, straight-leg raising test, Schober's test, and the degree of difficulty in arising from a supine position were assessed. Radiographic studies and laboratory tests were performed if a diagnosis other than acute muscle strain of the lumbosacral spine was suspected.

The degree of muscle spasm was rated on a four-point scale (0 = none; 1 = mild, with subjective complaint of tightness without objective evidence of muscle spasm; 2 = moderate, with loss of reversal of lumbar lordosis with flexion and paravertebral firmness; and 3 = severe, with loss of lordosis associated with abnormal gait). The spasm score was calculated as the sum of the grades determined at each visit. Tenderness to palpation was rated on a four-point scale (0 = no pain; 1 = patient stated there is pain; 2 = patient stated there is pain and winces; and 3 = patient stated there is pain and withdraws). The tenderness score was the sum of the number of points obtained during the four visits.

Patients were instructed on the use of pain scales and a functional capacity determination. Patients and physicians used two pain scales. The first was a numerical scale ranging from 0 to 20. On day 1, patients were told to arbitrarily assign 10 to their level of pain; decreases in pain were given numbers below 10 and increasing pain, numbers above 10. The second scale was descriptive, with choices ranging from no pain to severe pain. Mild pain was defined as not too troublesome but needing relief; moderate, very troublesome and needing relief; and severe, extremely troublesome and needing urgent relief. A value from 0 to 3 was assigned to each descriptor. Pa-

tients completed the pain scales daily, and the physicians completed the ratings at each scheduled visit. These values were used to calculate the patient and physician numerical and descriptive pain scores.

The patients also completed a daily functional capacity scale, which ranged from 0 to 3 (0 = usual activities performed without discomfort or difficulty; 1 = usual activities performed with slight discomfort or difficulty; 2 = usual activities performed with great difficulty; and 3 = usual activities could not be performed). The functional capacity score was the total number of points accumulated during the study period.

Patients completed a final assessment of treatment at the end of the 14-day trial or when symptoms resolved and the study medications were no longer required. At the end of the study, each patient rated the overall efficacy of the study medications as excellent to poor, on a scale from 4 to 0. Each patient also graded any remaining limitation of function from none to incapacitating on a scale of 0 to 4, as well as any side effects associated with the drugs.

Statistical Analysis

The Z test for categorical data or Wilcoxon rank sum test for continuous data was used to compare the demographic characteristics of the patients in the two treatment groups at baseline. Between-group outcome measures were compared using the Wilcoxon rank sum test.

RESULTS

The study population comprised 40 patients with acute low back muscle strain associated with muscle spasm. The main

clinical characteristics of the two treatment groups are shown in Table I; the groups were comparable with respect to age, sex, duration of pain before therapy, and proportion of patients with worker's compensation.

When compared with naproxen as monotherapy in the treatment of acute low back strain, the combination of naproxen and cyclobenzaprine resulted in significantly less objective muscle spasm and tenderness ($P<0.05$), as determined by the physician's examination (Table II). Maximum motion of the lumbosacral spine, determined by Schober's test, was significantly greater with combination therapy ($P<0.05$). In addition, with the combined therapy, there were impressive trends toward faster resolution of functional deficits and pain: days to maximum flexion/extension, to resolution of pain, and to sit without pain were all lower after combined therapy, as were the functional capacity scores.

Other measures of functional capacity (including range of motion of the lumbosacral spine) did not differ significantly between the study groups. The total pain scores, as determined by the patients daily and physicians during scheduled visits, were not significantly different.

The overall outcome of treatment in the two groups was similar. The degree of muscle spasm and tenderness was significantly less in patients who received the combination therapy. Although the degree of functional limitation at the conclusion of the study was not statistically different, more patients receiving naproxen alone continued to be symptomatic at the end of the 14-day study period.

The only measure that was more favorable in patients given naproxen alone was side effects (Table III). There were more side effects ($P<0.05$) in the combination group; the most common was

Table I. Clinical characteristics of patients receiving naproxen alone or naproxen plus cyclobenzaprine.

Characteristic	Naproxen	Naproxen plus Cyclobenzaprine
Number of patients	20	20
Age		
Mean	32	37
Range	20-51	26-57
Sex		
Male	13	15
Female	7	5
Duration of pain before treatment (days)		
Mean	2.5	3
Range	1-7	1-10
Number of patients receiving worker's compensation	8	9

drowsiness associated with cyclobenzaprine use.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Acute low back pain secondary to muscle strain and associated spasm is a common clinical condition. Muscle strain results from overuse or overstretching of a muscle. An involuntary contraction occurs in the damaged muscle in response to the injury and, in an attempt to limit motion in the damaged area, surrounding undamaged muscles also contract. The inflammatory process is initiated to heal

damaged muscle fibers. As healing progresses, abnormal muscle contraction is diminished and normal motion returns to the damaged area.

There are several treatments to diminish symptoms associated with the healing process. Therapy for muscle strain of the lumbosacral spine includes controlled physical activity, NSAIDs, muscle relaxants, and physical therapy.³ Although muscle relaxants are prescribed frequently, there are relatively few studies² to support their use in patients with muscle strain. Cyclobenzaprine has been reported to be useful in patients with chronic muscle spasm in intractable pain

Table II. Treatment outcome in patients receiving naproxen alone or naproxen plus cyclobenzaprine.

Outcome	Naproxen (n = 20)	Naproxen plus Cyclobenzaprine (n = 20)
Spasm score‡	3	2*
Tenderness score§	3	2.5*
Schober's test		
Maximum score	5	5
Range (cm)	2.0-7.0	4.5-6.0*
Days to maximum anterior flexion/extension	14	7†
Days to resolution of pain		
Patient rating	12.5	8.5†
Physician rating	14	7†
Days to sit without pain	7	5†
Functional capacity	15	9†

* $P < 0.05$.

† $P < 0.10$.

‡Degree of muscle spasm: 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate, with loss of reversal of lumbar lordosis; and 3 = severe, with loss of lordosis with abnormal gait

§Degree of tenderness on palpation: 0 = no pain; 1 = patient stated there is pain; 2 = patient stated there is pain and winces; 3 = patient stated there is pain and withdraws.

||Functional capacity: 0 = usual activities performed without discomfort or difficulty, 1 = usual activities performed with slight discomfort or difficulty; 2 = usual activities performed with great difficulty; and 3 = usual activities could not be performed.

CLINICAL THERAPEUTICS

Table III. Side effects in patients receiving naproxen alone or naproxen plus cyclobenzaprine.

Side Effect	Naproxen (n = 20)	Naproxen plus Cyclobenzaprine (n = 20)
Drowsiness	0	3
Dyspepsia	1	2
Nervousness	0	2
Abdominal pain	1	0
Constipation	1	0
Headaches	0	1
Dizziness	0	1
Diarrhea	0	1
Dyspepsia and drowsiness	0	1
Dyspepsia and diarrhea	1	0
Dyspepsia and dizziness	0	1
Total	4	12*

* $P < 0.05$ vs naproxen.

syndromes⁶ and in osteoarthritis of the cervical and lumbar spines.⁷ In both studies, patients who took cyclobenzaprine showed statistically significant greater global improvement compared with placebo.

Basmajian⁴ reported the results of a double-blind, 18-center study of 175 patients in which diflunisal versus cyclobenzaprine and the two drugs combined versus placebo were compared. All patients had acute painful spasms of the back of two days' duration or less. Although almost all patients recovered by the tenth day of the study, a statistically significant number of patients had greater clinical improvement with combination therapy. No significant adverse effects attributable to cyclobenzaprine were noted.

The present randomized, open-label study demonstrated a similar beneficial effect of combination therapy compared with NSAID monotherapy. Patients who received the combination therapy had a statistically significantly greater improvement in spasm and tenderness and a greater range of motion during the 14-day study ($P < 0.05$). In addition, there were trends toward more rapid resolution of functional deficits and pain and better functional outcome with combination therapy. Almost twice as many patients remained symptomatic at day 14 in the group receiving naproxen alone.

Side effects were greater with combination therapy. The most common complaint was drowsiness associated with cyclobenzaprine, which was reported by three patients. No side effects, including

drowsiness, were incapacitating, and no patient discontinued the drug because of side effects.

In conclusion, the combination of naproxen and cyclobenzaprine was more effective than naproxen alone in the management of acute muscle spasm associated with acute low back strain. Patients experienced a more rapid decrease

in pain and tenderness as well as greater range of motion with combination therapy.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by a grant from Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvania.

REFERENCES

1. Deyo RA. Conservative therapy for low back pain: Distinguishing useful from useless therapy. *JAMA* 1983; 250:1057-1062.
2. Elenbass JK. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37:1313-1323.
3. DeLee JC, Rockwood CA. Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.
4. Basmajian JV. Acute back pain and spasm: A controlled multicenter trial of combined analgesic and antispasm agents. *Spine* 1989; 14:438-439.
5. Borenstein D, Wiesel S. *Low back pain: Medical diagnosis and comprehensive management*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 451-495.
6. Brown BR, Womble J. Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm. *JAMA* 1978; 240:1151-1152.
7. Bercel NA. Cyclobenzaprine in the treatment of skeletal muscle spasm in osteoarthritis of the cervical and lumbar spine. *Curr Ther Res* 1977; 22:462-468.

XP 000651836

CLINICAL THERAPEUTICS/VOL 12, No. 2, 1990

**Ciclobenzaprina y Naproxeno versus solo
Naproxeno en el tratamiento del dolor
lumbar agudo y los espasmos musculares**

***David G. Borenstein, M.D., Susan Lacks, M.D.,
y Sam W. Wiesel, M.D. ****

División de Reumatología y *Departamento de Cirugía Ortopédica, The George Washington
University Medical Center, The George Washington University, Washington, D.C.

Traducido

RESUMEN

Dos grupos de 20 pacientes cada uno, con dolor lumbar agudo de suave a moderado con espasmos musculares asociados y 10 días de duración o menos, fueron tratados con una combinación de ciclobenzaprina y naproxeno a solo naproxeno en una prueba aleatoria abierta durante 14 días. Se añadió ciclobenzaprina al régimen de naproxeno como adjunto para descansar y terapia física para aliviar los espasmos musculares asociados con condiciones musculoesqueléticas agudas dolorosas. Las características clínicas de cada grupo de estudio, incluyendo el número de pacientes en indemnización laboral, resultaron comparables. Se asoció la terapia combinada con espasmos musculares y sensibilidad menos objetivos y con mayor movilidad de la columna lumbosacra ($P<0,05$). Hubo tendencias enfocadas a una resolución más rápida de los déficits funcionales y dolor con la terapia combinada. A la terapia combinada se asociaron más efectos colaterales, primordialmente, adormecimiento por la ciclobenzaprina. Los resultados de este estudio demostraron que los pacientes con espasmos musculares asociados con lesión lumbar aguda se beneficiaron del uso de la terapia combinada consistente en un agente inflamatorio no esteroide (naproxeno) y un relajante muscular (ciclobenzaprina).

INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar agudo asociado con espasmos musculares es una afección común. El tratamiento ha incluido actividad física controlada, terapia física, analgésicos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs)¹. Aun cuando al régimen de medicamentos se han incorporado los relajantes musculares, pocos estudios²⁻³ han investigado el papel de estos agentes en el manejo de pacientes con dolor lumbar crónico o agudo. En una prueba multicéntrica doble ciega, Basmajian² reportó que la combinación de diflunisal y ciclobenzaprina fue superior al empleo de una terapia con un solo medicamento y un placebo en el cuarto día de los diez programados para tratamiento, en pacientes con dolor agudo de la espalda y espasmos musculares.

Para documentar la utilidad de añadir un relajante muscular a un NSAID en el manejo del dolor lumbar agudo con espasmos musculares, efectuamos un estudio abierto aleatorio prospectivo para comparar el naproxeno más la ciclobenzaprina con el naproxeno solo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes hombres y mujeres en edades entre los 18 y 60 años, con espasmos musculares agudos asociados con dolor de espalda de suave a moderado durante 10 días o menos, fueron seleccionados para entrar en el estudio. Los pacientes con lesiones lumbares relacionadas con el trabajo fueron seleccionados.

Otros pacientes fueron excluidos por algunas de las siguientes razones: dolor inicial caracterizado como severo; hipersensibilidad a las drogas del estudio; historial de ulceraciones pépticas; historial de desórdenes de sangrado, hipertensión significativa, o enfermedad renal o hepática; arritmia, bloqueo car-díaco, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto al miocardio reciente; hiper-tiroidismo; obesidad marcada; síntomas neurológicos incluyendo ciática; fracturas; disco intervertebral herniado; condiciones intra-abdominales o pélvicas asociadas al dolor lumbar referido anteriormente; tumores o infección de las meninges o médula espinal; neuropatías metabólicas o tóxicas; historial de cirugía lumbosacra; enfermedad concurrente severa; tratamiento con anticoagulantes, diuréticos, corticosteroides, hidantoína, sulfonamidas, sulfonilurea, litio, probenecid, metotrexate, inhibidores de la monoamina oxidasa, depresivos del sistema nervioso central, drogas anticolinérgicas, otros relajantes musculares, NSAIDs o narcóticos; lactancia o gestación; cualquier desorden mental o emocional; o dolor lumbar crónico.

Los pacientes seleccionados entraron al estudio si estaban de acuerdo en seguir el protocolo del estudio y firmar un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Institutional Review Board del Centro Médico de la George Washington University.

Diseño del estudio

Los pacientes que tenían lesión muscular lumbar de corta duración fueron referidos al ortopedista (el Dr. Wiesel) o al reumatólogo (el Dr. Borenstein) por los médicos del George Washington University Medical Center. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio antes de la evaluación. Se abrió historia médica y se realizó un examen físico para determinar la elegibilidad para el estudio.

Se instruyó a los pacientes escogidos sobre el uso apropiado de los medicamentos del estudio. Inicialmente, se les dio 500 mg de naproxeno*, seguido de 250 mg Cada seis horas de ahí en adelante; se suministró 10 mg de ciclobenzaprina† cada 8 horas a los pacientes asignados, en forma aleatoria a la terapia combinada. Los pacientes mantenían un registro de los momentos en los que tomaban los medicamentos del estudio. Se les informó sobre los efectos colaterales comunes de los medicamentos (por ejemplo, efectos gastrointestinales con el naproxeno y adormecimiento con la ciclobenzaprina). También se les pidió no tomar medicamentos adicionales y limitar su actividad física durante tres días, la cual se incrementaría posteriormente en la medida en que fuera tolerable. Se permitieron duchas o baños de agua tibia dos veces al día.

Se recolectó información sobre la capacidad funcional y el grado del espasmo muscular y de la sensibilidad durante el examen físico al inicio de la evaluación y tres

*Marca Naprosyn® (Syntex Laboratories, Inc, Palo Alto, California).

†Marca: Flexeril® (Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvania).

visitas de seguimiento los días 3, 7 y 14. Adicionalmente, se evaluaron los grados del rango de movilidad de la columna lumbosacra, de la prueba de levantamiento de la pierna recta, la prueba Schöber y el grado de dificultad al levantarse desde la posición supina. Se efectuaron estudios radiográficos y pruebas de laboratorio en caso de sospechar un diagnóstico distinto a lesión muscular agudo de la columna lumbosacra.

El grado de espasmos musculares se clasificó en una escala de 4 puntos (0 = ninguno; 1 = leve, con queja subjetiva respecto del agarrotamiento, sin evidencia objetiva de espasmo muscular; 2 = moderado, con pérdida de giro de la lordosis lumbar con flexión y firmeza paravertebral; y 3 = severo, con pérdida de lordosis asociada con andar anormal). El puntaje de espasmo se calculó como la suma de los grados determinados en cada visita. La sensibilidad a la palpación se clasificó en una escala de 4 puntos (0 = no hay dolor; 1 = paciente declara que hay dolor; 2 = paciente declara que hay dolor y estremecimientos; y 3 = paciente declara que hay dolor y retracciones). El puntaje de sensibilidad corresponde a la suma del número de puntos obtenidos durante las 4 visitas.

Se instruyó a los pacientes sobre el uso de escalas de dolor y un esquema de determinación de capacidades funcionales. Los pacientes y médicos usaron dos escalas de dolor. La primera era una escala numérica que oscilaba entre 0 y 20. En el día 1, se les dijo a los pacientes que asignaran de forma arbitraria 10 a su nivel de dolor; al disminuir el dolor asignaría números menores a 10 y al incrementarse asignaría números mayores. La segunda escala era descriptiva, con alternativas que abarcaban de nada de dolor a dolor severo. El dolor leve se definió como no problemático pero que requería aliviarse; el moderado, como muy problemático que requería alivio; y el severo, como extremadamente problemático y que necesita aliviarse con urgencia. Se asignó un valor de 0 a 3 a cada descripción. Los pacientes completaron las escalas de dolor cada día y los médicos completaron los puntajes en cada visita programada. Estos valores se usaron para calcular los puntajes de dolor, descriptivos y numéricos, del paciente y del médico.

Los pacientes también completaron una escala diaria de capacidad funcional que oscila entre 0 y 3 (0 = actividades usuales desarrolladas sin incomodidad o dificultad; 1 = actividades usuales realizadas con algo de incomodidad o dificultad; 2 = actividades usuales realizadas con gran dificultad; y 3 = no puede realizar las actividades usuales). El puntaje de la capacidad funcional fue el número total de puntos acumulados durante el periodo de estudio.

Los pacientes completaron una evaluación final del tratamiento al final de la prueba de 14 días o cuando se solucionaron los síntomas y no fue necesario continuar tomando los medicamentos del estudio. Al final del estudio, cada paciente calificó la eficacia global de los medicamentos del estudio desde excelente a deficiente en una escala desde 4 a 0. Cada paciente calificó también cualquier limitación a la función que hubiese quedado desde ninguna hasta incapacitante en una escala de 0 a 4, así como también cualquier efecto colateral producido por los medicamentos.

Análisis estadístico

La prueba Z para datos categóricos o Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para datos continuos se empleó para comparar las características demográficas de los pacientes en los dos grupos de tratamiento en la línea base. Las mediciones resultantes entre-grupos se compararon empleando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

RESULTADOS

La población de estudio consistía de 40 pacientes con lesión muscular lumbar aguda asociada con espasmos musculares. Las principales

características clínicas de los dos grupos de tratamiento se muestran en la Tabla I; los grupos resultaron comparables con respecto a edad, género, duración del dolor antes de la terapia y proporción de los pacientes con indemnización laboral.

Al comparar la combinación de naproxeno y ciclobenzaprina con el naproxeno como monoterapia en el tratamiento de una lesión lumbar aguda, ésta dio como resultado espasmos musculares y sensibilidad objetiva significativamente menor ($P<0,05$), según lo determinó el examen del médico (Tabla II). La movilidad máxima de la columna lumbosacra, determinada mediante la prueba Schöber, resultó ser significativamente mayor con la terapia combinada ($P<0,05$). Adicionalmente, con la terapia combinada, hubo una impresionante tendencia a resolver los déficits funcionales y el dolor más rápidamente: los días hasta lograr la flexión/extensión máxima, resolver el dolor y sentarse sin dolor, disminuyeron todos después de terapia combinada, así como los puntajes de capacidad funcional.

Otras mediciones de capacidad funcional (incluyendo el rango de movilidad de la columna lumbosacra) no difirió significativamente entre los grupos del estudio. Los puntajes totales de dolor, según lo establecieron los pacientes diariamente y los médicos durante las visitas programadas no fueron significativamente diferentes.

El resultado global del tratamiento en los dos grupos fue similar. El grado de espasmos musculares y la sensibilidad fue significativamente menor en los pacientes que recibieron la terapia combinada. Aunque el grado de limitación funcional a la terminación del estudio no fue estadísticamente diferente, hubo más pacientes recibiendo solo naproxeno con síntomas al final del periodo de 14 días del estudio.

La única medición que resultó más favorable en aquellos que recibieron solo naproxeno fue la de los efectos colaterales (Tabla III). Hubo más efectos colaterales ($P<0,05$) en el grupo del tratamiento combinado; el efecto más común fue

Tabla I. Características clínicas de los pacientes que reciben solo naproxeno o naproxeno más ciclobenzaprina.

Característica	Naproxeno	Naproxeno más ciclobenzaprina
Número de pacientes	20	20
Edad		
Media	32	37
Rango	20-51	26-57
Género		
Masculino	13	15
Femenino	7	5
Duración del dolor antes del tratamiento (en días)		
Media	2,5	3
Rango	1-7	1-10
Número de pacientes recibiendo indemnización laboral	8	9

el adormecimiento asociado con el uso de la ciclobenzaprina.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Una condición clínica común es el dolor lumbar agudo como consecuencia de la lesión muscular y el espasmo asociado. La lesión muscular resulta del sobreuso o sobre-estiramiento del músculo. Una involuntaria contracción ocurre en el músculo dañado como respuesta a la lesión y, en un intento por limitar la movilidad en el área dañada, los músculos sanos circundantes también se contraen. El proceso inflamatorio se inicia con el fin de sanar las fibras musculares dañadas. A medida que la sanación progresa, la contracción anormal del músculo disminuye y el movimiento normal regresa al área dañada.

Hay muchos tratamientos para disminuir los síntomas asociados con el proceso de curación. La terapia para las lesiones musculares sobre la columna lumbosacra incluye la actividad física controlada, los NSAIDs, los relajantes musculares y la terapia física⁵. Aunque los relajantes musculares se prescriben con frecuencia, hay relativamente pocos estudios² que apoyen su uso en pacientes con lesiones musculares. Se ha reportado que la ciclobenzaprina es útil en pacientes con espasmos musculares crónico en síndromes

Tabla II. Resultado del tratamiento en pacientes que recibieron solo naproxeno o naproxeno más ciclobenzaprina.

Resultado	Naproxeno (n = 20)	Naproxeno más ciclobenzaprina (n = 20)
Puntaje de espasmos‡	3	2*
Puntaje de sensibilidad§	3	2,5*
Prueba Schöber		
Puntaje máximo	5	5
Rango (cm.)	2,0 - 7,0	4,5 - 6,0*
Días a la máxima flexión/ extensión anterior	14	7†
Días hasta resolver el dolor		
Rango del paciente	12,5	8,5†
Rango del Médico	14	7†
Días para sentarse sin dolor	7	5†
Capacidad funcional	15	9†

* P<0,05.

† P<0,10.

‡ Grado de espasmo muscular: 0=ninguno; 1=leve; 2=moderado, con pérdida de giro de la lordosis lumbar; y 3=severo, con pérdida de la lordosis con andar anormal

§ Grado de sensibilidad al palpar: 0 = no hay dolor; 1 = paciente declara que hay dolor; 2 = paciente declara que hay dolor y estremecimientos; y 3 = paciente declara que hay dolor y retracciones.

|| Capacidad funcional 0 = actividades usuales desarrolladas sin incomodidad o dificultad; 1 = actividades usuales realizadas con algo de incomodidad o dificultad; 2 = actividades usuales realizadas con gran dificultad; y 3 = no puede realizar las actividades usuales.

Tabla III. Efectos colaterales en pacientes que recibieron solo naproxeno o naproxeno más ciclobenzaprina.

Efecto colateral	Naproxeno (n = 20)	Naproxeno más ciclobenzaprina (n = 20)
Adormecimiento	0	3
Dispepsia	1	2
Nerviosismo	0	2
Dolor abdominal	1	0
Estreñimiento	1	0
Dolor de cabeza	0	1
Mareos	0	1
Diarrea	0	1
Dispepsia y adormecimiento	0	1
Dispepsia y diarrea	1	0
Dispepsia y mareo	0	1
Total	4	12*

*P<0,05 vs. naproxeno.

de dolor intratable⁶ y en osteoartritis de la columna lumbar y cervical.⁷ En ambos estudios, los pacientes que tomaron ciclobenzaprina mostró una significativamente mayor recuperación global en comparación con el placebo.

Basmajian⁴ reportó los resultados de un estudio doble ciego en 18 centros con 175 pacientes en el cual se comparó el diflunisal con la ciclobenzaprina y las dos drogas combinadas contra el placebo. Todos los pacientes tuvieron espasmos agudos dolorosos de la espalda, de dos días de duración o menos. Aunque casi todos los pacientes se recuperaron para el décimo día del estudio, un número estadísticamente significativo de pacientes tuvieron una mayor mejoría clínica con la terapia combinada. No hubo efectos adversos significativos atribuibles a la ciclobenzaprina.

El presente estudio aleatorio abierto demostró un efecto beneficioso similar de la terapia combinada en comparación con la monoterapia del NSAID. Los pacientes que recibieron la terapia combinada mostraron una mejoría estadística y significativamente mayor de los espasmos y la sensibilidad y un mayor rango de movilidad durante el estudio de 14 días (P<0,05). Además, las tendencias mostraron una resolución de los déficits funcionales y dolor más rápida y un mejo resultado funcional con la terapia combinada. Casi el doble de pacientes continuaron sintomáticos en el día 14, e el grupo que recibió solo naproxeno.

Los efectos colaterales fueron mayores con la terapia combinada. La queja más común fue por adormecimiento asociado con la ciclobenzaprina y fue reportada por tres pacientes. Ninguno de los efectos colaterales, incluyendo

el adormecimiento, resultó incapacitante; y ningún paciente suspendió el medicamento debido a los efectos colaterales.

En conclusión, la combinación de naproxeno y ciclobenzaprina fue más efectiva que el naproxeno solo para el manejo de espasmos musculares agudos asociados con la lesión lumbar aguda. Los pacientes experimentaron una reducción del dolor y de la sensibilidad más rápida, así como también un mayor rango de movilidad con la terapia combinada.

RECONOCIMIENTOS

Este estudio fue apoyado con la subvención de Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvania.

REFERENCIAS

1. Deyo RA. Conservative therapy for low back pain: Distinguishing useful from use- less therapy. *JAMA* 1983; 250:1057- 1062.
2. Elenbass JK. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37:1313-1323.
3. DeLee JC, Rockwood CA. Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.
4. Basmajian JV. Acute back pain and spasm: A controlled multicenter trial of combined analgesic and antispasm agents. *Spine* 1989; 14:438-439.
5. Borenstein D, Wiesel S. *Low back pain: ** Medical diagnosis and comprehertsive management*. Philadelphia: WB Saun- ders, 1989; 451-495.
6. Brown BR, Womble J. Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm. *JAMA* 1978; 240:1151- 1152.
7. Bercel NA. Cyclobenzaprine in the treatment of skeletal máscle spasm in osteoar- thritis of the cervical and lumbar spine. *Curr Ther Res* 1977; 22:402-468.

Expert Opinion

1. Overview of the market
2. Chemistry
3. Pharmacodynamics
4. Pharmacokinetics and metabolism
5. Clinical efficacy
6. Safety and tolerability
7. Gastrointestinal safety and tolerability
8. Compliance
9. Cost-effectiveness
10. Expert opinion

Aceclofenac in the management of inflammatory pain

Erik Legrand

Service Rhumatologie, CHU Angers, 4 rue Larrey 49933, Angers Cedex 9, France

Aceclofenac (Almirall Prodesfarma SA) is an oral NSAID that is effective in the treatment of painful inflammatory diseases and has been used to treat > 75 million patients worldwide. It has proved as effective as diclofenac, naproxen and piroxicam in patients with osteoarthritis, diclofenac, ketorolac, tenoxicam and indomethacin in patients with rheumatoid arthritis and tenoxicam, naproxen and indomethacin in patients with ankylosing spondylitis. It also provides effective analgesia in other indications, such as dental or gynaecological pain, lower back pain and ear, nose and throat indications. Aceclofenac appears to be particularly well-tolerated amongst the NSAIDs, with a lower incidence of gastrointestinal adverse effects. This good tolerability profile results in a reduced withdrawal rate and hence greater compliance with treatment.

Keywords: aceclofenac, arthritis, gastrointestinal, NSAIDs, pain

Expert Opin. Pharmacother. (2004) 5(6):1347-1357

1. Overview of the market

Osteoarthritis, rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis are a group of related, but distinct, disorders of the cartilage of osteoarticular joints.

Osteoarthritis is a degenerative, progressive disorder that predominantly affects the large weight-bearing joints, although other joints can be involved. The clinical characteristics include morning stiffness of short duration, stiffness or 'gelling' on rest, pain on use, joint inflammation and bone deformity. Radiographical changes in the joints may include irregular narrowing of the joint space, subchondral sclerosis and cyst and osteophyte formation. Osteoarthritis is extremely common in the elderly, with an prevalence of 85% in the 75- to 90-year-old population and many patients consider it to be a normal part of the ageing process. Unfortunately, the reduction in mobility caused by osteoarthritis can lead to social isolation, as well as secondary morbidity. In western societies, population changes in age-profile and obesity predict an increasing incidence of osteoarthritis.

RA is less common than osteoarthritis, although no less debilitating. Although RA shares a number of characteristics with osteoarthritis, it is a systemic, rather than a local disease. Swelling and stiffness typically affect the joints of the neck, shoulders, elbows, wrists and especially the proximal joints of the hands. Hips, knees, ankles and toes can also be affected. Unlike osteoarthritis, joints tend to be affected symmetrically and morning stiffness tends to be of longer duration in RA than in osteoarthritis. Systemic symptoms are also common in RA and include fatigue, malaise, subcutaneous nodules (in ~ 20% of patients) and fever.

Ankylosing spondylitis is characterised by inflammation, predominantly of the spine, but in some cases, also of the large peripheral joints. Systemic symptoms can include fever, fatigue and anorexia and in some cases pericarditis and pleuritis may occur.

Taken together, these various forms of rheumatic disorder are responsible for a prodigious burden of morbidity. It is estimated that there are ~ 100 million people suffering from arthritis or other rheumatic disorders across Europe, ~ 14% of the

For reprint orders, please
contact:
reprints@ashley-pub.com

Ashley Publications
www.ashley-pub.com



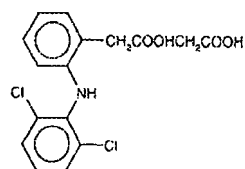


Figure 1. The chemical structure of acetoclofenac.

population [1]. Approximately 50% of these are below the age of retirement, although many retire early due to disability or illness.

Since the introduction of acetylsalicylic acid in the nineteenth century, NSAIDs have become widely used in the treatment of these illnesses for their pain-relieving and anti-inflammatory properties. Given the large and growing numbers of patients affected, NSAID use, both prescription and over-the-counter, is now very common. Although the efficacy of new drugs is well-established, their widespread use has prompted concerns over safety, particularly gastrointestinal (GI), safety and the development and introduction of new NSAIDs has attempted to avoid these problems. The mechanism of action of NSAIDs involves the inhibition of cyclooxygenase, a key enzyme in the inflammation cascade. Cyclooxygenase exists as two isoenzymes:

- COX-1: a constitutive enzyme responsible for the formation of prostacyclin and protective and repair functions in the gastric mucosa.
- COX-2: an inducible enzyme responsible for the generation of inflammatory mediators in response to inflammatory stimuli.

The two isoforms of the enzyme have quite different biological properties and functions. Inhibition of COX-1 is responsible for the potentially serious adverse effects of the NSAIDs.

NSAIDs have varying degrees of specificity for the two isoforms of cyclooxygenase but in recent years there has been a concerted effort to develop COX-2 specific agents in an attempt to avoid the GI tolerability problems that can be manifest during long-term use of NSAIDs.

2. Chemistry

Acetoclofenac is a phenylacetic acid derivative NSAID with a chemical designation of [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-phenyl]-lactoxyacetic acid]. The chemical structure is shown in Figure 1.

3. Pharmacodynamics

In vitro studies have shown that acetoclofenac inhibits mediators of inflammatory activity, including prostaglandin (PG) E_2 , IL-1 β , IL-6 and TNF [2]. Interference with the expression of cell adhesion molecules has also been observed in human neutrophils [3].

Acetoclofenac has also shown stimulatory effects on glycosaminoglycan synthesis in human osteoarthritic cartilage [4] and chondroprotective effects mediated by the suppression of metalloprotease production and proteoglycan release in rabbit articular chondrocytes and human rheumatoid synovial cells [5,6].

Studies using human whole blood assays have shown that acetoclofenac and its metabolite 4'-hydroxyacetoclofenac inhibit COX-2 (IC_{50} = 0.77 and 36 μ M, respectively) but have relatively little effect on COX-1 (IC_{50} = > 100 μ M) [7]. These IC_{50} values represent the concentration required to cause a 50% inhibition of COX; the higher the IC_{50} value, the less the inhibitory effect of the compound. Diclofenac, another metabolite of acetoclofenac, inhibits both COX-1 and COX-2 (IC_{50} = 0.6 and 0.04 μ M, respectively). *In vivo* COX-2:COX-1 selectivity has also been demonstrated for acetoclofenac, but not for some other NSAIDs, such as piroxicam, indomethacin, tenoxicam or ketoprofen [8].

In *in vivo* studies in rodents, acetoclofenac alleviated pain and fever and had a lower ulcerogenic potential than naproxen or indomethacin and a similar or lower ulcerogenic potential than diclofenac [9,10].

4. Pharmacokinetics and metabolism

Acetoclofenac is rapidly and completely absorbed following oral administration [2]. Peak plasma concentrations are achieved relatively rapidly (1.25 – 2 h) and the volume of distribution is ~ 25 l. There is no accumulation with regular dosing, with similar maximum plasma concentrations (C_{max}) and time to C_{max} after single and multiple doses. Acetoclofenac is highly bound to plasma proteins (> 99%).

The C_{max} , absorption half-life and volume of distribution of acetoclofenac is not affected by age and therefore dose reductions are generally not necessary in elderly patients [11]. Dosage reductions are recommended in patients with hepatic impairment. The presence of food reduces the rate, but not the extent, of absorption of acetoclofenac [12].

Acetoclofenac is metabolised mainly to 4'-hydroxyacetoclofenac, as well as a number of minor metabolites including diclofenac, 5-hydroxyacetoclofenac, 5-hydroxydiclofenac and 4'-hydroxydiclofenac [13]. The main route of elimination is via the urine (70 – 80%), mainly as the glucuronides of acetoclofenac and its metabolites. The elimination half-life is ~ 4 h.

No important drug interactions have been identified with acetoclofenac; those that have been observed are similar to those seen with other NSAIDs. These include interactions with anticoagulants, cyclosporin, diuretics, quinolone antibiotics, lithium, digoxin and methotrexate.

5. Clinical efficacy

5.1 Osteoarthritis

Osteoarthritis is a progressive degenerative condition characterised by joint pain, tenderness, inflammation and restriction

Table 1. Double-blind, controlled studies assessing the efficacy of aceclofenac in patients with osteoarthritis.

N; type of osteoarthritis	Treatment	Duration	Rating instruments	Results	Ref.
397; knee	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	12 weeks	Investigator assessment of joint pain at rest Joint tenderness, joint effusion, erythema, pain on movement Stiffness, night pain, pain intensity at rest, weight-bearing pain by patient	Similar significant improvement in both groups in investigators' assessments. Patients' assessments: pain relief significantly better with AC	[17]
59; knee and hip	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	28 days	Pain VAS (Huskisson's)	Similar significant improvement in pain severity in both groups	[18]
335; knee	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	6 months	LOSI Knee function (extension and flexion)	Similar significant improvements in LOSI and pain in both groups	[19]
240; knee	AC 100 mg b.i.d. PI 20 mg/day	2 months	LOSI Knee function (subjective score) Knee function (goniometer) Pain VAS	Similar significant improvements in both groups on the LOSI and pain	[20]
205; knee	AC 100 mg b.i.d. PI 20 mg/day	3 months	Pain VAS SIG Functional capacity (flexion or extension of knee)	Similar significant improvements in pain, severity and knee extension and flexion in both groups	[21]
374; knee	AC 100 mg b.i.d. NA 500 mg b.i.d.	12 weeks	Investigator assessment of pain Knee flexion (goniometer) Patient assessment of pain intensity, nocturnal pain, pain at rest	Similar significant improvements in pain, joint swelling, joint stiffness and knee function in both groups	[22]

AC: Aceclofenac; DI: Diclofenac; LOSI: Lequesne Osteoarthritis Severity Index; N: Number of patients; NA: Naproxen; PI: Piroxicam; SIG: Severity index of gonarthritis; VAS: Visual analogue scale.

in movement. It occurs most commonly in the elderly and the condition is almost universal in those > 80 years of age [14,15]. Amongst Europeans > 65 years of age, it is estimated that at least 50% have radiological signs and 12.5% have a clinical diagnosis of osteoarthritis [16].

Aceclofenac has been proved to be at least as effective as other NSAIDs, including diclofenac, piroxicam and naproxen, in reducing the pain and severity of symptoms and improving functional capacity in patients with osteoarthritis (Table 1) [17-22].

Two large double-blind studies have compared aceclofenac with diclofenac, both of which were carried out in patients with osteoarthritis of the knee. In the first study (n = 397), there was a significant (p = 0.0001) improvement in pain intensity from baseline in both groups after 12 weeks, as assessed by the investigator on a five-point pain score scale, with 75 and 70% in the aceclofenac and the diclofenac group, respectively, showing improvement [17]. The other investigator assessments, including joint tenderness, swelling, pain on movement, functional capacity and overall assessment, also revealed a similar significant improvement with both treatments. However, there was a trend towards greater improvement in complete knee movement and reduced pain on movement with aceclofenac and patients with initial flexion deformity experienced a significantly greater improvement in knee flexion with aceclofenac than with diclofenac. The patients' subjective assessment of pain relief also revealed

a significant advantage for aceclofenac, with 71% of patients reporting an improvement in pain intensity compared with 59% in the diclofenac group (p = 0.005) [18]. In the second study (n = 335), both treatments resulted in a similar significant improvement in the Lequesne Osteoarthritis Severity Index (LOSI) and pain evaluated on a Visual Analogue Scale (VAS) after 15 days versus baseline (p < 0.001) [19,18]. From 100% baseline values, the OSI was reduced at the end of the study to 55 and 57% with aceclofenac and diclofenac, respectively, and the pain VAS score to 54% in both groups. Significant improvements were also observed in knee function and knee flexion; these effects were maintained over the 6-month study.

Aceclofenac has also been compared with piroxicam in two large double-blind studies in patients with osteoarthritis of the knee. In a 2-month study, similar significant improvements versus baseline in pain intensity and functional capacity of the knee, as assessed by the OSI, were seen with aceclofenac and piroxicam in 240 patients (p < 0.001) [20]. This was supported by significant improvement in the patients' assessment of pain intensity using a VAS (p < 0.001) and the investigators' assessments of knee function, extension and flexion (p < 0.01). However, the improvement in knee flexion was more rapid with aceclofenac than with piroxicam, with significant effects occurring after 2 weeks of aceclofenac treatment, but only after 1 month of piroxicam treatment. Similar results were reported in the other study (n = 205), with significant

Table 2. Double-blind, controlled studies assessing the efficacy of acetclofenac in patients with rheumatoid arthritis.

N	Treatment	Duration	Rating instrument	Results	Ref.
169	AC 100 mg b.i.d. KE 50 mg t.i.d.	3 months	Pain VAS RI Grip strength Subjective assessment of morning pain Duration of morning stiffness Functional capacity according to Steinbrokers criteria	Similar significant improvements in RI, pain, grip strength, morning stiffness and pain, pain on movement, nocturnal pain and functional capacity	[24]
55	AC 100 mg b.i.d. KE 50 mg t.i.d.	6 months	RI Spontaneous morning pain, pain on movement, nocturnal pain (unspecified) Duration of morning stiffness Handgrip strength Functional capacity (unspecified)	AC faster acting than KE, AC more effective than KE in improving pain at rest, pain on movement and RI	[25]
343	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	6 months	Pain VAS RI Duration of morning stiffness Grip strength	Similar significant improvements in pain, RI, handgrip and morning stiffness	[26]
219	AC 100 mg b.i.d. IN 50 mg b.i.d.	12 weeks	Number of painful and swollen joints Duration of morning stiffness Grip strength ARA functional class Investigator and patient global assessment	Similar significant improvements in the number of painful and swollen joints, grip strength, duration of morning stiffness, pain intensity and functional class in both groups	[22]
237	AC 100 mg b.i.d. TX 20 mg/day	3 months	RI Grip strength Number of patients with morning stiffness Pain VAS	Similar significant improvements in RI, grip strength, morning stiffness and pain intensity in both groups	[28]

AC: Acetclofenac; ARA: American Rheumatism Association; DI: Diclofenac; IN: Indomethacin; KE: Ketoprofen; LOSI: Lequense Osteoarthritis Severity Index.
N: Number of patients; RI: Ritchie index; SIG: Severity index of gonarthritis; TX: Tenoxicam; VAS: Visual analogue scale.

improvements in pain (VAS), severity index for gonarthritis and knee flexion and extension in both groups ($p < 0.01$) [21].
Finally, acetclofenac proved as effective as naproxen in 374 patients, again with osteoarthritis of the knee [22]. Both treatments resulted in significant improvements in pain at rest, pain on movement and pain from pressure on the joint ($p < 0.05$), with an improvement in overall pain being reported in 76 – 86% of patients. This was accompanied by a reduction in joint swelling and stiffness and an improvement in knee function. Functional capacity was improved in 81 and 84% of acetclofenac- and naproxen-treated patients, respectively. An overall improvement of the condition was seen as early as week 2 in 56% of patients treated with acetclofenac and 48% treated with naproxen. At the end of the study, the investigators reported an overall improvement in 73 and 69% of patients in the acetclofenac and the naproxen group, respectively.

5.2 Rheumatoid arthritis

RA is a chronic condition characterised by inflammation of the peripheral joints of the feet, hands, wrists, ankles and elbows. It affects ~ 1% of the population in Europe, is two to three times more common in women than in men and tends to first manifest itself at ~ 30 years of age [23].
Double-blind studies have confirmed that the efficacy of acetclofenac in patients with RA is at least comparable to that

of ketoprofen, indomethacin, diclofenac and tenoxicam (Table 2) [24-28].
A relatively small, double-blind study indicated that acetclofenac was more effective and faster acting than ketoprofen in patients with RA [24,25]. However, a subsequent larger study failed to prove any clear superiority of acetclofenac over ketoprofen, although the improvement was again more rapid, with a significant reduction in the Ritchie Index (RI) (evaluation of joint tenderness) occurring after 15 days ($p < 0.001$) with acetclofenac, but not until 1 month with ketoprofen ($p < 0.05$) [19,25]. All other parameters, including pain (VAS), grip strength, morning stiffness and pain, pain on movement, nocturnal pain and functional capacity, were improved similarly with both treatments. A total of 4 patients in the acetclofenac group and 11 in the ketoprofen group, withdrew from the study prematurely due to inefficacy. Similar differences in favour of acetclofenac compared with other NSAIDs have been reported in terms of withdrawal due to adverse events and hence overall acceptability (see Section 6) [19,29].
A double-blind study in 343 patients showed that acetclofenac and diclofenac were equally effective in improving pain (VAS), morning stiffness, RI and handgrip [26]. The overall assessment of efficacy by the patient and investigator at the end of the study was good to very good in 70 and 76% of cases, treated with acetclofenac and 66 and 70% of cases

Table 3. Double-blind, controlled studies assessing the efficacy of aceclofenac in patients with rheumatoid arthritis.

N	Treatment	Duration (months)	Rating instruments	Results	Ref.
273	AC 100 mg b.i.d. TX 20 mg/day	3	Duration of morning stiffness Pain VAS Objective mobility assessment indices	Similar significant improvements in morning stiffness, pain, modified Schöber's test, C7-iliac crest distance, lateral flexion of the spine, thoracic expansion and occiput-wall distance	[30]
126	AC 100 mg b.i.d. NA 500 mg b.i.d.	3	Pain VAS Pain on movement Pain at rest Chest expansion Hand-to-floor distance Schöber's test Capacity to perform normal daily activities	Similar significant improvement in spontaneous pain, pain on movement and at rest, chest expansion, hand-to-floor distance, Schöber's test and normal daily activities	[31,32]
310	AC 100 mg b.i.d. IN 25 mg b.i.d. and 50 mg/day	3	Pain VAS Morning stiffness Modified Schöber's test C7-iliac crest line measurement Patient global assessment	Similar significant improvements in pain, morning stiffness, modified Schöber's test, C7-iliac crest distance and lateral spine flexion	[32]

AC: Aceclofenac; IN: Indomethacin; N: Number of patients; NA: Naproxen; TX: Tenoxicam; VAS: Visual analogue scale.

treated with diclofenac, respectively. Similarly, in a comparison with indomethacin in 219 patients, the improvements in the number of painful and swollen joints, grip strength, duration of morning stiffness, pain intensity and American Rheumatism Association (ARA) functional class were comparable with both treatments [22,27].

5.3 Ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis is characterised by inflammation of the spine and large peripheral joints. Patients suffer from cyclical back pain and morning stiffness, as well as systemic symptoms such as fever, fatigue, weight loss and anaemia. The prevalence in Europe is estimated to be 0.2 – 1%, and the condition is more common in men than in women and amongst those with a family history of the disorder.

Aceclofenac has been proved to be as effective as naproxen, tenoxicam and indomethacin in double-blind studies carried out in patients with ankylosing spondylitis (Table 3) [30-32].

When compared with tenoxicam in a 3-month, double-blind study in 273 patients, aceclofenac was as effective in improving morning stiffness, pain (VAS), the modified Schöber's test, the C7-iliac crest distance, lateral flexion of the spine, thoracic expansion and the occiput-wall distance [30]. Aceclofenac tended to be superior, with regard to occiput-wall distance, whilst there was a trend in favour of tenoxicam in lateral spinal flexion and thoracic expansion. Both drugs were rated as 'good' at the end of the study, with morning stiffness improving by 68 and 65% in the aceclofenac and tenoxicam groups, respectively, and the pain VAS score improving by 45% in both groups. There were no significant differences between the groups regarding the need for additional paracetamol.

In another 3-month, double-blind study that enrolled 126 patients, aceclofenac and naproxen both resulted in

similar improvements in spontaneous pain (VAS), pain on movement, pain at rest, chest expansion, hand-to-floor distance and the Schöber's test [31]. Most patients in both groups also improved their capacity to perform normal daily activities, with no significant differences between the two treatments. At the end of the study, the overall efficacy assessment by the physician and the patients was similar for the two groups.

Aceclofenac was also compared with indomethacin in a 3-month study that enrolled 310 patients [32]. Pain (VAS), morning stiffness, modified Schöber's test, C7-iliac crest distance and lateral spine flexion all improved significantly with both drugs, with no significant differences between the groups. The pain VAS score and morning stiffness improved by 37 and 51%, with aceclofenac and 41 and 46%, with indomethacin, respectively. Other variables including chest expansion, occiput-wall distance, Likert pain score, use of paracetamol rescue and the patient and physician global assessment also showed similar significant improvements from baseline.

5.4 Analgesic effects

A small, double-blind study (n = 12) compared the effects of aceclofenac and diclofenac on PGE₂ levels in the synovial fluid of patients suffering from acute knee pain with synovial effusion [33]. Both aceclofenac 75 mg t.i.d. and diclofenac 50 mg t.i.d. resulted in a progressive marked reduction in joint pain and an improvement in joint function during the 6-day study, although the effect was somewhat more rapid with aceclofenac. Only aceclofenac resulted in a significant reduction in synovial fluid levels of PGE₂ from baseline (113.0 – 66.8 pg/ml).

It is estimated that ~ 80% of the European population will experience back pain lasting for at least 1 day at some time during their lives [34]. In many of these, the problem with recur

and will be associated with considerable morbidity. Aceclofenac (150 mg b.i.d. i.m. for 2 days + 100 mg b.i.d. p.o. for 5 days) was also more effective than diclofenac (75 mg b.i.d. i.m. for days + 50 mg t.i.d. p.o. for 5 days) in 100 patients with acute lumbago, as assessed by the physicians' overall assessment of efficacy, alleviation of functional impairment and pain (VAS) [35]. The physician's assessment of efficacy was at least good in 85% of acetoclofenac-treated patients, compared with 76% of those given diclofenac ($p < 0.05$). In a larger, double-blind study, in 227 patients with acute lower back pain, acetoclofenac 100 mg b.i.d. and diclofenac 75 mg b.i.d. resulted in a similar significant improvement in pain at rest (VAS), with a trend towards a greater improvement with acetoclofenac [36]. After 8–10 days, the mean change in pain score at rest compared with baseline was 61.6 mm with acetoclofenac and 57.3 mm with diclofenac. The change in the mean pain score on movement versus baseline was also greater with acetoclofenac (61.4 mm) than with diclofenac (56.7 mm). Improvements in functional impairment and ability to perform routine daily activities were also greater in the acetoclofenac group. A total of six patients in the acetoclofenac group, but only one in the diclofenac group, withdrew prematurely due to early cure.

In two comparative studies, involving a total of 99 patients, acetoclofenac 100 mg was shown to be more effective than paracetamol 650 mg in the relief of postepisiotomy pain [37,38]. Single doses of acetoclofenac 100 or 150 mg have been shown to provide effective analgesia in patients with moderate-to-severe dental pain and those undergoing third molar extraction [39–41]. Other indications in which acetoclofenac has proved effective include dysmenorrhoea and musculoskeletal trauma such as contusions and sprains [42–44].

6. Safety and tolerability

6.1 General safety

Apart from those associated with the GI system, the most common adverse events seen with acetoclofenac are dizziness, vertigo, pruritus, rash and dermatitis. However, these events occur in only a small proportion of patients and the overall tolerability profile of acetoclofenac has been shown to be similar to that of placebo in patients with rheumatic disorders [45]. Elevated liver enzymes occur in ~2.5% of patients, which is a similar incidence to that observed with other NSAIDs, such as diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam and tenoxicam. Other non-GI adverse effects are very rare, typically occurring with frequencies of <1%.

A large, 12-month, prospective, community-based study complying with the Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) guidelines has been carried out in patients with osteoarthritis, RA or ankylosing spondylitis [29]. A total of 10,142 patients were enrolled, 7890 of whom were treated with acetoclofenac 100 mg b.i.d., and 2252 with diclofenac 75 mg b.i.d. The overall incidence of adverse events was significantly lower with acetoclofenac than with diclofenac ($p < 0.001$), as was the percentage of patients discontinuing the study due to

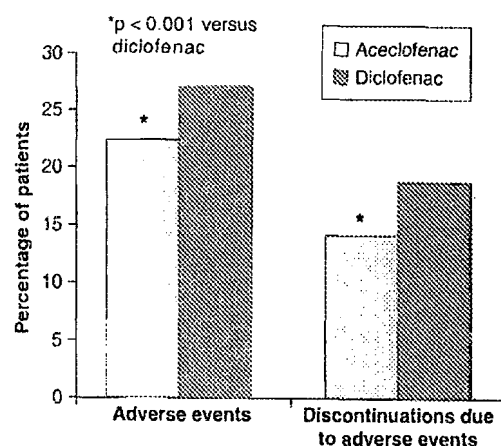


Figure 2. Individual incidence of overall adverse events and discontinuations due to adverse events with acetoclofenac and diclofenac in patients enrolled in the SAMM study [29]. SAMM: Safety Assessment of Marketed Medicines

adverse events ($p < 0.001$) (Figure 2). There were no reports of any serious hepatic adverse events in either group.

In double-blind, controlled studies, the overall incidence of adverse events was significantly lower with acetoclofenac than with naproxen (45 versus 55 events; $p = 0.025$) in 374 patients with osteoarthritis [22], and than with indomethacin (42 versus 75 events; $p = 0.006$) in 219 patients with RA [27]. In another comparison with naproxen, the overall tolerability of acetoclofenac was rated as significantly better by physicians and patients ($p < 0.05$) [32]. In another comparison with indomethacin, there was no difference in the overall incidence of adverse events, although CNS symptoms (mainly headache and dizziness) were significantly less common with acetoclofenac (2.6 versus 13.7%; $p < 0.001$) [32]. The percentage of patients discontinuing treatment due to adverse events was also significantly lower with acetoclofenac than with ketoprofen (2.3 versus 13.4%; $p < 0.01$) in 169 patients with RA [24] and than with diclofenac (8.2 versus 16.4%; $p < 0.05$) in 335 patients with osteoarthritis [19].

In a meta-analysis of 13 double-blind, randomised studies involving 3574 patients with osteoarthritis, RA or ankylosing spondylitis, those receiving acetoclofenac were 1.38 times (95% CI = 1.19–1.60; $p < 0.001$) more likely to be free of adverse events than those taking other NSAIDs (diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam, tenoxicam or ketoprofen) [46]. In addition, the number of withdrawals due to adverse events was also significantly lower with acetoclofenac than with the comparator NSAIDs (odds ratio 0.67; 95% CI = 0.52–0.86; $p = 0.002$).

In terms of hepatic safety, acetoclofenac may elevate circulating levels of hepatic enzymes; the incidence of such elevations is similar to that seen with diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam and tenoxicam [2].

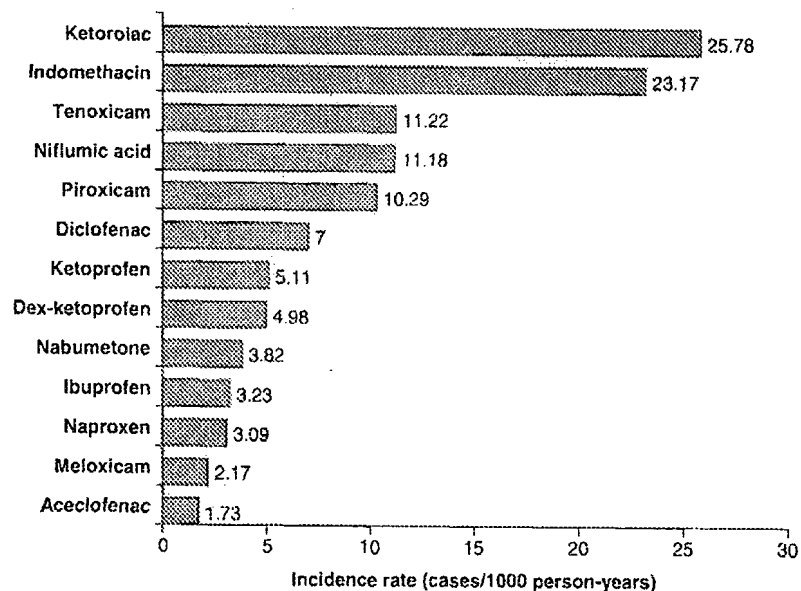


Figure 3. Incidence rate (cases per 1000 person-years) of upper gastrointestinal bleeding with NSAIDs [49].

7. Gastrointestinal safety and tolerability

GI adverse events, such as nausea, diarrhoea, flatulence, constipation, vomiting, bleeding and ulcers, are the most common tolerability problems with all NSAIDs. However, evidence indicates that aceclofenac has a particularly good GI tolerability profile.

In the previously discussed SAMM study [29], the most common adverse events in both groups were GI-associated. However, the overall incidence of GI adverse events was significantly lower with aceclofenac than with diclofenac (10.6 versus 15.2%; $p < 0.001$), as was the incidence of the four most common adverse events: dyspepsia (5.4 versus 6.7%; $p = 0.017$), abdominal pain (2.5 versus 4.4%; $p < 0.001$), diarrhoea (1.5 versus 3.6%; $p < 0.001$) and nausea (1.6 versus 2.4%; $p = 0.01$). In addition, the incidence of nausea, abdominal pain and diarrhoea leading to discontinuation was, respectively, 46, 65 and 41 lower with aceclofenac than with diclofenac ($p < 0.001$).

The effect of aceclofenac and diclofenac on the gastroduodenal mucosa has been specifically studied endoscopically in a double-blind, placebo-controlled study in 30 healthy volunteers [47]. Endoscopic findings were graded according to the modified Lanza score. Following administration of placebo, aceclofenac 150 mg/day or sodium diclofenac 75 mg/day for 2 weeks, there was significantly more gastropathy in the diclofenac group than in the aceclofenac and placebo groups ($p < 0.05$). No significant differences were observed between the aceclofenac and placebo groups. Gastric mucosal content of hexosamine, a factor that is known to have a protective effect on cells and gastroduodenal blood flow were also significantly reduced by diclofenac. It has been suggested that

impairment of mucosal microcirculation might play an important role in NSAID gastropathy. In contrast, aceclofenac significantly increased hexosamine content and had no effect on blood flow. Similarly, in a 10-day double-blind study in 12 healthy volunteers, diclofenac 50 mg t.i.d. resulted in a significant increase in GI blood loss (0.59 ml) whilst the increase with aceclofenac (0.29 ml) was not significant [48].

Superior GI tolerability of aceclofenac compared with diclofenac has also been reported in double-blind, controlled trials in patients with rheumatic disorders [17,19,26-36]. Similar advantages for aceclofenac in terms of GI adverse events are seen in double-blind studies with other NSAIDs. For example, in a comparison of aceclofenac and piroxicam in 205 patients with osteoarthritis, GI intolerance was reported by twice as many piroxicam-treated as aceclofenac-treated patients (14 versus 7) [21,22]. In another comparison with piroxicam ($n = 240$), there were twice as many reports of faecal blood loss in the piroxicam group than in the aceclofenac group [20]. A significantly higher incidence of withdrawals due to GI adverse events was reported with ketoprofen than with aceclofenac (9 versus 1; $p < 0.01$) in 169 patients with RA [24]. In the meta-analysis of 13 studies discussed in the previous section [46,48], patients taking aceclofenac were 1.52 times more likely to be free of GI adverse effects than those receiving comparator NSAIDs (95% CI = 1.29 – 1.80; $p < 0.001$) and the incidence of withdrawals due to GI effects was 52.5% lower (95% CI = 0.34 – 0.65; $p < 0.001$).

A specific, population-based analysis has recently been carried out to compare the incidence of upper GI bleeding between 13 various NSAIDs [49]. Data were collected over a 4-year period from 180,995 patients in a Spanish health

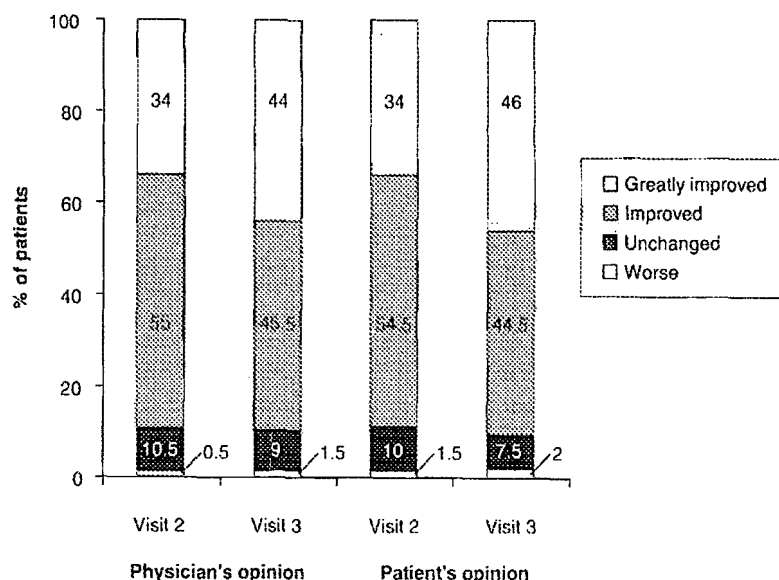


Figure 4. Evaluation of status by the physician and the patient amongst patients suffering from acute post-traumatic pain [50].

authority area. The incidence of upper GI bleeding varied markedly, ranging from 1.7 for acetoclofenac to 25.8/1000 person-years for ketorolac (Figure 3). Taking acetoclofenac as the reference to assess the relative risk for each NSAID, those with a relative risk of ≥ 4 (i.e., diclofenac, piroxicam, niflumic, tenoxicam, indomethacin and ketorolac) were considered to be statistically worse than acetoclofenac. Thus, acetoclofenac had the lowest risk of upper GI tract bleeding.

8. Compliance

As many patients with rheumatic disorders will require long-term therapy, it is essential that medications are well-tolerated, as well as effective, in order to ensure good compliance. Therefore, a pan-European observational cohort study has recently been conducted in order to determine whether the good tolerability profile of acetoclofenac is associated with good patient acceptability [50]. A total of 23,407 patients who were treated with acetoclofenac for pain, due to various inflammatory or degenerative rheumatic diseases, were asked to evaluate their treatment in terms of pain evolution, patient overall status and overall satisfaction with treatment. Physician evaluations were also performed for patient overall status and compliance. The patients considered acetoclofenac to be a highly effective treatment, with fast and prolonged analgesic effects. The patient overall status was considered improved or much improved in 84% of cases, > 94% of patients were compliant with treatment and 93.5% expressed overall satisfaction at the final visit (visit 3). These findings were similar irrespective of whether the pain was acute, semichronic or chronic.

However, the greatest treatment difference was seen amongst patients suffering from acute disease, such as post-traumatic pain (Figure 4).

These findings support those from the meta-analysis of 13 double-blind, randomised studies involving > 3500 patients with osteoarthritis, RA or ankylosing spondylitis [46]. Patients treated with acetoclofenac were significantly more likely to complete the treatment than those treated with diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam, tenoxicam or ketoprofen (odds ratio 1.37; 95% CI = 1.17 – 1.60; $p < 0.001$). When the data were analysed according to disease, this significant difference remained for osteoarthritis and RA, although not for ankylosing spondylitis. As discussed previously, the number of withdrawals due to adverse events and GI adverse events was significantly lower with acetoclofenac than with the comparator NSAIDs.

9. Cost-effectiveness

Although acetoclofenac is similar in terms of efficacy to other NSAIDs, its superior tolerability and compliance indicate that there may be economic consequences. A decision analytical model was therefore constructed using data from 12 double-blind randomised trials conducted in patients with osteoarthritis, RA or ankylosing spondylitis [51]. Despite substantial differences in drug acquisition costs (US\$0.18 – 0.73/day), there were no significant differences between acetoclofenac and the comparator NSAIDs (diclofenac, indomethacin, ketoprofen, naproxen and tenoxicam) in terms of total costs, although piroxicam was significantly less expensive overall and

iatrogenic costs were lower for aceclofenac than for comparators. This was attributable to the considerably lower iatrogenic costs associated with aceclofenac (i.e., costs related to treatment of adverse events and substitution treatment after NSAID discontinuation), even though the cost of acquisition was higher for aceclofenac than for the other NSAIDs. Although there are criticisms of this type of study [52] and some of the results appear anomalous, the study does suggest that the higher cost of aceclofenac is more than compensated for by its reduced iatrogenic effects.

10. Expert opinion

The NSAID market is undoubtedly crowded and competitive, with new compounds being introduced frequently and older drugs being almost as frequently withdrawn or relabelled. In order to prosper, medications in this area in particular need to offer specific and tangible benefits. Diclofenac is the gold-standard medication for inflammatory arthritic conditions, being both effective and inexpensive, although its tolerability lags behind the best of the newer drugs. Although a new drug in some markets, aceclofenac has been used in clinical practice for > 10 years. It is registered in > 60 countries worldwide and around 75 million patients have been treated, and in excess of 1 billion defined daily doses administered. Depending on the country, aceclofenac may be available as tablets, sachets, a cream and an injection.

It is within this context that the place of aceclofenac in therapy needs to be considered, not only in terms of its absolute efficacy, safety, tolerability and compliance, but also when measured against the therapeutic alternatives, particularly diclofenac.

The objective of drug treatment in osteoarthritis, RA and ankylosing spondylitis is to reduce inflammation, ameliorate pain and improve joint function and mobility. On this basis, it is clear from the foregoing analysis that the overall efficacy of aceclofenac is equivalent to that of diclofenac in osteoarthritis and RA, to naproxen in osteoarthritis and ankylosing spondylitis, to indomethacin in RA and ankylosing spondylitis and to piroxicam in osteoarthritis, to ketoprofen and tenoxicam in RA, and tenoxicam in ankylosing spondylitis. This is not unexpected as all of the NSAIDs are potent inhibitors of cyclooxygenase. Although there is a general lack of differential efficacy between all of the NSAIDs, this does not mean

that they are all equivalent to each other in terms of efficacy; variations in individual patient responses to NSAIDs require a degree of adaptation of therapy to find the best solution for each patient [53,54]. The differing efficacy and adverse effect profile of the various NSAIDs allow therapy to be better tailored to the individual needs of the patient.

Given their broadly equivalent efficacy, the key issues for NSAIDs are safety and tolerability, particularly their propensity to cause upper GI bleeding. In this respect, aceclofenac appears to have an advantage over the majority of other NSAIDs. A meta-analysis of 13 double-blind, randomised, controlled studies indicated that aceclofenac had the lowest incidence of upper GI bleeding of any of the agents included in the analysis [46]. In comparative studies, even where the rate of GI symptoms was equivalent, there were generally fewer withdrawals due to side effects with aceclofenac than with comparator agents. Endoscopic studies, although their applicability to the clinical situation has been questioned, confirm that aceclofenac causes less gastromucosal damage than diclofenac [47]. The large, community-based study SAMMs showed a statistically significant advantage for aceclofenac compared with a sustained release preparation of diclofenac [29]. A further postmarketing study comprising of > 180,000 patients also showed that aceclofenac had the lowest incidence of upper GI effects of any of the 13 NSAID medications included [49].

Upper GI bleeding, pain and discomfort are the predominant adverse effects of all NSAIDs and, as well as being potentially life-threatening, can frequently lead to interruption or cessation of treatment. The improved safety profile of aceclofenac in this respect contributes not only to better patient acceptability, but better compliance as well. Thus, when compared with other NSAIDs, patients treated with aceclofenac can expect not only fewer GI adverse effects, but to be able to tolerate their medication better and consequently benefit from better control of their symptoms.

Overall, short- and medium-term studies show that aceclofenac is as effective as other NSAIDs and in particular is comparable in this respect with the gold-standard diclofenac. In contrast, the GI tolerability of aceclofenac appears to be not only as good as the best of the alternative NSAIDs but also significantly better than the majority. This has been shown to result in better patient acceptability and hence better compliance [50].

Bibliography

1. JONES R: Manifesto for the Third Millennium. <i>The Patient's Network</i> (2000) 5: Number 3. 2. DOOLEY M, SPENCER CM, DUNN CJ: Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. <i>Drugs</i> (2001) 61: 1351-1378. 3. GONZALEZ-ALVARO I, CARMONA L, DIAZ-GONZALEZ F <i>et al.</i>: Aceclofenac, a	new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. <i>J. Rheumatol.</i> (1996) 23: 723-729. 4. DINGLE JT, PARKER M: NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. <i>Clin. Drug Invest.</i> (1997) 14: 353-362.	5. AKIMOTO H, YAMAZAKI R, HASHIMOTO S <i>et al.</i>: 4'-Hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. <i>Eur. J. Pharmacol.</i> (2000) 401: 429-436. 6. YAMAZAKI R, KAWAI S, MIZUSHIMA Y <i>et al.</i>: A major metabolite of aceclofenac,
--	--	--

- 4'-hydroxy acetclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm. Res.* (2000) 49:133-138.
7. HENROTIN Y, DE LEVAL X, MATHY-HARTET M *et al.*: In vitro effects of acetclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm. Res.* (2001) 50:391-399.
8. LINDBURY P, VOJNOVIC I, WARNER T: COX-2/COX-1 selectivity of acetclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. *Osteoarthr. Cartil.* (2000) 8(Suppl. B):S40-S41.
9. GRAU M, GUASCH J, MONTERO J *et al.*: Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent acetclofenac. *Arzneim-Forsch* (1991) 41:1265-1276.
10. ARAÑO A, ZAPATERO MI, BASI N, DUQUE A, GROPPER S: Comparison of the anti-inflammatory effect and gastrointestinal tolerability of acetclofenac and diclofenac. *Arzneim-Forsch* (1996) 46:398-400.
11. CREAMER J: A comparison of the pharmacokinetics of single and repeated doses of acetclofenac in young and elderly volunteers. *Br. J. Clin. Res.* (1992) 3:99-107.
12. CREMA A, CREMA F, PARNHAM MJ *et al.*: Effect of food on the bioavailability of acetclofenac tablets in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Res.* (1995) 7:155-160.
13. BORT R, PONSODA X, CARRASCO E *et al.*: Metabolism of acetclofenac in humans. *Drug Metab. Dispos.* (1996) 24:834-841.
14. OLIVIERA SA, FELSON DT, REED JI *et al.*: Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health management organisation. *Arthritis Rheum.* (1997) 38:1134-1141.
15. SANGHA O: Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology* (2000) 39(Suppl. 2):3-12.
16. PERROT S, MENKES CJ: Nonpharmacological approaches to pain in osteoarthritis. Available options. *Drugs* (1996) 52:21-26.
17. WARD DE, VEYS EM, BOWDLER JM, ROMA J: Comparison of acetclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* (1995) 14:656-662.
18. DIAZ C, RODRIGUEZ A, GELI C, LLOBET JM, TAPOUNET R: Comparison of acetclofenac and diclofenac in osteoarthritic pain. *Curr. Ther. Res.* (1988) 44:252-258.
19. DIAZ C, RODRIGUEZ DE LA SERNA A, GELI C, GRAS X *et al.*: Efficacy and tolerability of acetclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a multicentre study. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:17-22.
20. PEREZ BUSQUIER M, CALERO E, RODRIGUEZ M *et al.*: Comparison of acetclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* (1997) 16:154-159.
21. TORRI C, VIGNATI C, AGRIFOGLIO E *et al.*: Acetclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee: a double-blind controlled study. *Curr. Ther. Res.* (1994) 55:576-583.
22. KORNASOFF D, FRERICK H, BOWDLER J, MONTULL E: Acetclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* (1997) 16:32-38.
23. SYMMONS DP: Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* (2002) 16:707-722.
24. MARTIN-MOLA E, GIJÓN-BAÑOS J, ANSOLEAGA JJ: Acetclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* (1995) 15:111-116.
25. GIORGIANNI G, OTTAVIANI C, SOLIANO A, CAMPI N: Efficacy and tolerability of acetclofenac versus ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res.* (1992) 51:175-184.
26. PASERO G, MARCOLONGO R, SERNI U, PARNHAM MJ, FERRER F: A multicentre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of acetclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* (1995) 13:305-315.
27. KORNASOFF D, MAISENBACHER J, BOWDLER J, RABER A: The efficacy and tolerability of acetclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* (1996) 15:225-230.
28. PEREZ-RUIZ F, ALONSO-RUIZ A, ANSOLEAGA JJ: Comparative study of the efficacy and safety of acetclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* (1996) 15:473-477.
29. HUSKISSON EC, IRANI M, MURRAY F: A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of acetclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (2000) 17:1-7.
30. VILLA-ALCÁZAR LF, DE BUERGO MA, LENZA HR, FRUITÓS EM: Spanish Study Group on Acetclofenac In Ankylosing Spondylitis: Acetclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *J. Rheumatol.* (1996) 23:1194-1199.
31. PASERO G, RUJU G, MARCOLONGO R *et al.*: Acetclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr. Ther. Res.* (1994) 55:833-842.
32. BATLLE-GUALDA E, FIGUEROA M, IVORRA J, RABER A: The efficacy and tolerability of acetclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Acetclofenac-Indomethacin Study Group. *J. Rheumatol.* (1996) 23:1200-1206.
33. CECCHETTIN M, CERE A, TORRI C: Therapeutic efficacy of acetclofenac and diclofenac in acute knee arthroses. *Clin. Trials J.* (1988) 25:144-151.
34. ANDERSSON GB: Epidemiology of low back pain. *Acta Orth. Scand.* (1998) 69(Suppl.):28-31.
35. AGRIFOGLIO E, BENVENUTI M, GATTO P *et al.*: Acetclofenac: a new NSAID in the treatment of acute lumbago. Multicentre single-blind study versus diclofenac. *Acta Ther.* (1994) 20:33-45.
36. SCHATTENKIRCHNER M, MILACHOWSKI KA: A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of acetclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin. Rheumatol.* (2003) 22:127-135.
37. YSCLA A: Acetclofenac and paracetamol in episiotomal pain. *Drugs Exp. Clin. Res.* (1988) 14:491-494.
38. MOVILIA PG: Evaluation of the analgesic activity and tolerability of acetclofenac in the treatment of post-episiotomy pain. *Drugs Exp. Clin. Res.* (1989) 15:47-51.
39. BUBANI G: The analgesic activity and tolerability of acetclofenac in the treatment

of odontalgia: a double-blind placebo-controlled evaluation. *Clin. Trials J.* (1988) 25:244-253.

40. SAINZ-OLALLA F: Analgesic efficacy of aceclofenac: double-blind controlled study versus placebo in odontalgia. *Curr. Ther. Res.* (1988) 43:900-902.
41. PUIGVERT TORRENT A: Dose-response study of the analgesic activity of aceclofenac in odontalgia following extraction of the third molar. *Drug Invest.* (1990) 2:132-136.
42. DA FONSECA AM, BAGNOLI VR: A multicentre study of the efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Rev. Bras. Med.* (1999) 56:169-173.
43. KÖBERLE G, COUTO MAGALHAES AA, JANSEN PACCOLA CA *et al.*: Multicentre, open study of the use of aceclofenac 100 mg, twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas. *Rev. Bras. Med.* (1998) 55:63-69.
44. ISHIDA A, ADAMES MK: Study of the efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of post-traumatic acute process in orthopaedics and traumatology. *Rev. Bras. Med.* (1997) 54:687-693.
45. CALIN A, MURRAY FE: Aceclofenac: side effects and safety. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:13-16.
46. PERIS F, BIRD HA, SERNI U *et al.*: Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:37-45.
47. YANAGAWA A, ENDO T, KUSAKARI K, KUDO T, SHIMADA J, MIZUSHIMA Y: Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J. Rheumatol.* (1998) 8:249-259.
48. WASSIF W, BJARNASON I: A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br. J. Clin. Res.* (1992) 3:109-114.
49. LLORENTE MELERO MJ, TENIAS BURILLO JM, ZARAGOZA MARCET A: Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* (2002) 94:7-18.
50. LEMMEL E-M, LEEB B, DE BAST J, ASLANIDIS S: Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. *Curr. Med. Res. Opin.* (2002) 18:146-153.
51. PERIS F, MARTÍNEZ E, BADIA X, BROSA M: Iatrogenic cost factors incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs. *Pharmacoeconomics* (2001) 19:779-790.
52. EVANS C: The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies: practical applications and methodological limitations. *Pharmacoeconomics* (1997) 12:121-129.
53. LANE NE, THOMPSON JM: Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am. J. Med.* (1997) 103(Suppl. 6A):25-30.
54. CREAMER P, HOCHENBERG MC: Osteoarthritis. *Lancet* (1997) 350:503-509.

Affiliation

Professor Erik Legrand
Service Rhumatologie, CHU Angers,
4 rue Larrey 49933, Angers Cedex 9, France
Tel: +33 2 41 35 35 72;
Fax: +33 2 41 35 37 00;
E-mail: erlegrand@chu-angers.fr

Dictamen Pericial

- 1. Generalidades del mercado
- 2. Química
- 3. Farmacodinámica
- 1. Farmacocinética y metabolismo
- 5. Eficacia clínica
- 6. Seguridad y tolerancia
- 7. Seguridad y tolerancia gastrointestinal
- 8. Conformidades
- 9. Costo - efectividad
- 10. Dictamen Pericial

Aceclofenaco en el manejo de dolor por inflamación

Erik Legrand
Service Rhumatologie. CHU Angers. 4 rue Larney 49933. Angers Cedex 9, France

El Aceclofenaco (Almirali Prodesfarma SA) es un NSAID (abreviatura en inglés para Medicamento Antiinflamatorio no Esteroideo) oral que es efectivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dolorosas y ha sido empleado para tratar a más de 75 millones de pacientes en todo el mundo. Ha probado ser tan efectivo como el diclofenaco, el naproxeno y el piroxicam en pacientes con osteoartritis, como el diclofenaco, el ketorolac, el tenoxicam y la indometacina en pacientes con artritis reumatoide y como el tenoxicam, el naproxeno y la indometacina en pacientes con espondilitis anquilosante. También es un efectivo analgésico en otras indicaciones tales como en dolor ginecológico o dental, dolor lumbar y de oído y en indicaciones nasales y de garganta. El aceclofenaco parecer ser particularmente bien tolerado entre las NSAIDs, con una baja incidencia de efectos gastrointestinales adversos. Su perfil de buena tolerancia reduce los índices de retiro del medicamento y, en consecuencia, mejora grandemente su aplicabilidad en el tratamiento.

Palabras clave: aceclofenaco, artritis, gastrointestinal, NSAIDs, dolor

Dictamen Pericial. Farmacoter. (2004) 5(6): 1347-1357

1. Generalidades del mercado

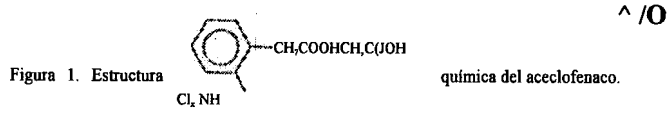
La osteoartritis, la artritis reumatoide (RA, por su sigla en inglés) y la espondilitis anquilosante son un grupo relacionado pero bien diferenciado de desórdenes del cartilago de las coyunturas osteoarticulares.

La osteoartritis es una afección degenerativa progresiva que afecta predominantemente las articulaciones grandes que sostienen peso aunque también puede afectar a otras. Las características clínicas incluyen anquilosamiento matinal de corta duración, rigidez en inactividad, dolor al usarse, inflamación de la articulación y deformidad ósea. Algunos cambios radiográficos en las articulaciones pueden incluir el angostamiento irregular del espacio de la coyuntura, esclerosis subcondral y formación de quistes y osteofitos. La osteoartritis es extremadamente común en la tercera edad, con el 85% en la población entre los 75 y 90 años de edad; muchos pacientes la consideran parte del proceso normal de envejecimiento. Desafortunadamente, la reducción en la movilidad causada por la osteoartritis puede ocasionar aislamiento social, así como también morbilidad secundaria. En las sociedades occidentales, los cambios de la población en cuanto a perfil de la edad y obesidad predicen una incidencia creciente de la osteoartritis.

La RA es menos común que la osteoartritis, aunque no menos debilitante. Aun cuando la RA comparte un cierto número de características con la osteoartritis, ésta es una enfermedad de carácter sistémico más que local. La hinchazón y la rigidez afectan, típicamente, las articulaciones del cuello, hombros, codos, muñecas y especialmente las articulaciones proximales de las manos. La cadera, las rodillas, tobillos y dedos de los pies también pueden afectarse. A diferencia de la osteoartritis, las articulaciones tienden a afectarse simétricamente y el anquilosamiento matinal tiende a durar más. En la RA son también comunes los síntomas sistémicos que incluyen fatiga, malestar general, nódulos subcutáneos (en aproximadamente el 20% de los pacientes) y fiebre.

La espondilitis anquilosante se caracteriza por la inflamación predominantemente de la columna, aunque en algunos casos también se da en las grandes articulaciones periféricas. Los síntomas sistémicos pueden incluir fiebre, fatiga y anorexia; y en algunos casos puede presentarse pericarditis y pleuritis.

En conjunto, estas diferentes formas de desorden reumático son responsables de una enorme carga de morbilidad. Se estima que hay alrededor de 100 millones de personas que sufren de artritis y otros desórdenes reumáticos en toda Europa, el 14% de la



población [1]. Aproximadamente el 50% de estos están por debajo de la edad de pensión, aunque muchos se pensionan en forma temprana debido a su incapacidad o enfermedad.

Desde la aparición del ácido acetilsalicílico en el siglo 19, los NSAIDs se han venido usando ampliamente en el tratamiento de estas enfermedades por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Dado el gran y creciente número de pacientes afectados, el uso de los NSAID, tanto prescritos como de venta libre, es muy común hoy día. Aunque la eficacia de las nuevas drogas se ha establecido ya bastante bien, su uso generalizado a generado preocupación respecto de la seguridad, particularmente de caracter gastrointestinal (GI); y el desarrollo y lanzamiento de nuevos NSAIDs ha procurado evitar estos problemas. El mecanismo de acción de los NSAIDs involucra la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima clave en la cascada de la inflamación. La ciclooxigenasa existe como dos isoenzimas:

- COX-1: una enzima constitutiva responsable por la formación de la prostaciclina y por las funciones de protección y reparación en la mucosa gástrica.
- COX-2: enzima inducible responsable de generar mediadores de la inflamación en respuesta al estímulo inflamatorio.

Las dos isoformas de la enzima tienen funciones y propiedades biológica bien diferentes. La inhibición de la COX-1 es responsable por efectos adversos potencialmente serios de los NSAIDs

Los NSAIDs tienen grados variables de especificidad para las dos isoformas de ciclooxigenasa, aunque en años recientes ha existido un esfuerzo concertado para desarrollar agentes específicos de COX-2 en un intento por evitar los problemas de tolerabilidad GI que pueden manifestarse durante el uso prolongado de los NSAIDs.

2. Química

El aceclofenaco es un NSAID derivado del ácido fenilacético con una designación química de [2-[(2,6 diclorofenil)amina]-fenilacetoxiacetilo. La estructura química se muestra en la Figura 1.

3. Farmacodinamia

Estudios *in vitro* han mostrado que el aceclofenaco inhibe a los mediadores de la actividad inflamatoria, incluyendo la prostaglandina (PG) E₂, IL-1B, IL-6 y TNF [2]. La interferencia con la expresión de moléculas de adhesión a la célula ha sido también observada en neutrófilos humanos [3].

El aceclofenaco igualmente ha mostrado efectos estimulantes obre la síntesis de glicosaminoglicanos en cartilagos osteoartíticos humanos [4] y efectos condroprotectores intercedidos por la supresión en la producción de metaloproteasas y la liberación de proteoglicanos in condrocitos articulares en conejos y en células sinoviales reumatoides humanas [5-6].

Estudios en los que se han empleado muestras de sangre completa humana han mostrado que el aceclofenaco y su metabolito 4'-hidroxiaceclofenaco inhiben la COX-2 (IC₅₀=0,77 y 36 µM, respectivamente) pero tiene relativamente mínimo efecto en la COX-1 (IC₅₀ = > 100 µM) [7]. Estos valores IC₅₀ representan la concentración requerida para inhibir el COX en un 50%; entre mayor sea el valor IC₅₀ menor será el efecto inhibitorio del compuesto. El diclofenaco, otro metabolito del aceclofenaco, inhibee tanto la COX-1 como la COX-2 (IC₅₀=0.6 y 0.04 µM, respectivamente). La selectividad *in vivo* COX-1:COX-2 ha sido también demostrada para el aceclofenaco, aun cuando no lo ha sido para otros NSAIDs tales como el piroxicam, la indometacina, el tenoxicam o el ketoprofeno [8].

En los estudios *in vivo* en roedores, el aceclofenaco alivió el dolor y la fiebre, y mostro un potencial ulcerogénico menor que el naproxeno o la indometacina y similar o menor que el diclofenaco [9-10].

4. Farmacocinética y metabolismo

El aceclofenaco se absorbe rápida y completamente una vez se administra vía oral [2]. Se alcanzan las concentraciones tope de plasma relativamente rápido (1.25 - 2 h) y el volumen de distribución es de alrededor de 25 lt. No se presenta acumulación con las dosificación regular y se logran concentraciones máximas de plasma similares (C_{max}) y tiempos para alcanzar dichas concentraciones C_{max} similares después de dosis únicas y múltiples. El aceclofenaco está altamente ligado a las proteínas del plasma (>99%).

La vida media de la absorción C_{max} y el volumen de distribución del aceclofenaco no se afectan con la edad; en consecuencia, por lo general se hace innecesario reducir la dosificación en pacientes de la tercera edad [11]. Se recomienda reducir la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. La presencia de alimentos reduce el índice, aunque no el alcance, de la absorción de aceclofenaco [12].

El aceclofenaco es metabolizado principalmente a 4'-hidroxi-aceclofenaco, asi como a un número de metabolitos menores incluyendo diclofenaco, 5-hidroxiaceclofenaco, 5-hidroxiclofenaco y 4-hidroxiclofenaco [13]. La principal vía de eliminación es la urinaria (70-80%), esencialmente como glucoronidos de aceclofenaco y sus metabolitos. La duración de la eliminación es de aproximadamente 4 horas.

No se han identificado interacciones importantes de medicamentos con el aceclofenaco; aquellas que se han observado son similares a las de otros NSAID. Estas incluyen las interacciones con anticoagulantes, ciclosporina, diuréticos, antibióticos quinolonas, litio, digoxina y metotrexato.

5. Eficacia clínica

5.1 Osteoartritis

La osteoartritis es una condición degenerativa progresiva caracterizada por el dolor de las articulaciones, sensibilidad, inflamación y restricción.

Tabla 1.1. Estudios controlados doble ciegos para valorar la eficacia del aceclofenaco en pacientes con osteoartritis.

N: tipo de osteoartritis	Tratamiento	Duración	Instrumentos de categorización	Resultados	Ref.
397; rodilla	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	12 semanas	Investigador valora dolor de la articulación Sensibilidad de la articulación, derrame en la rodilla, eritema, dolor al mover Anquilosamiento, dolor nocturno, intensidad del dolor en inactividad, dolor al sostener peso	Mejora significativa similar en ambos grupos según la valoración de los investigadores. Valoración de los pacientes: alivio del dolor es significativamente mejor con AC	[17]
59; rodilla y cadera	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	28 días	VAS del dolor (de Huskinsson)	Mejora significativa similar en cuanto a la severidad del dolor en ambos grupos.	[18]
335; rodilla	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	6 meses	LOSI Función de la rodilla (extensión y flexión)	Mejora significativa similar en cuanto al LOSI y al dolor en ambos grupos.	[19]
240; rodilla	AC 100 mg b.i.d. PI 20 mg/día	2 meses	LOSI Función de la rodilla (puntaje subjetivo) Función de la rodilla (goniómetro) VAS del dolor	Mejora significativa similar en cuanto al LOSI y al dolor en ambos grupos.	[20]
205; rodilla	AC 100 mg b.i.d. PI 20 mg/día	3 meses	VAS del dolor SIG Capacidad funcional (flexión o extensión de la rodilla)	Mejoras significativas similares en cuanto a dolor, severidad y extensión y flexión de la rodilla en ambos grupos.	[21]
374; rodilla	AC 100 mg b.i.d. NA 500 mg b.i.d	12 semanas	Investigador valora dolor Flexión de la rodilla (goniómetro) Paciente valora intensidad del dolor, dolor nocturno, dolor en inactividad.	Mejoras significativas similares en dolor, hinchazón de la articulación, anquilosamiento y función de la rodilla en ambos grupos.	[22]

AC: Aceclofenaco; DI: Diclofenaco; LOSI: Índice Lequense de Severidad de la Osteoartritis; N: Número de pacientes; NA: Naproxeno; PI: Piroxicam; SIG: Índice de Severidad de la gonartritis; VAS: Escala análoga visual.

del movimiento. Sucede más comúnmente en la tercera edad y la condición es casi universal en aquellos con más de 80 años de edad [14-15]. Se estima que entre los europeos mayores de 65 años, al menos el 50% tienen signos radiológicos y el 12,5% tienen diagnóstico clínico de osteoartritis [16].

Se ha probado que el aceclofenaco es al menos tan efectivo como otros NSAIDs, incluyendo el diclofenaco, el piroxicam y el naproxeno, para disminuir el dolor y la severidad de los síntomas y para mejorar la capacidad funcional en pacientes con osteoartritis (Tabla 1) [17-22]

Dos grandes estudios doble ciegos compararon el aceclofenaco con el diclofenaco; ambos se llevaron a cabo en pacientes con osteoartritis en la rodilla. En el primer estudio (n=397), el 75 y 70% en el grupo de aceclofenaco y en el de diclofenaco, respectivamente, hubo una mejora significativa (p=0.0001) en la intensidad del dolor desde el punto de partida en ambos grupos después de 12 semanas, según lo valoró el investigador en una escala de dolor de cinco puntos. Las otras valoraciones del investigador, que incluían sensibilidad de la articulación, hinchazón, capacidad funcional y valoración general, también reveló una mejora significativa similar con ambos tratamientos. Sin embargo, había una tendencia a una mayor mejora del movimiento completo de la rodilla y a la reducción del dolor al movimiento con aceclofenaco que con el diclofenaco La valoración subjetiva de los pacientes respecto del alivio del dolor también revelaron una ventaja significativa del aceclofenaco, donde el 71% de los pacientes reportaron mejoras en la intensidad del dolor en comparación con el 59% en el grupo del diclofenaco (p=0,005) [18]. En el segundo estudio (n=335), ambos tratamientos dieron como resultado una mejora significativa similar en el Índice Lequesne de Severidad de la Osteoartritis (LOSI, por su sigla en inglés) y en el dolor evaluado según la Escala Análoga Visual (VAS, por su sigla en inglés) después de 15 días frente a la línea base (p<0001 ([19, 18]. De los valores base del 100% el OSI se redujo al final del estudio al 55 y 57% para aceclofenaco y diclofenaco, respectivamente; y el grado de dolor VAS disminuyó al 54% en ambos grupos. También se observaron mejoras significativas en la función y la flexión de la rodilla; estos efectos se mantuvieron durante todos los 6 meses de estudio.

El aceclofenaco ha sido también comparado con el piroxicam en dos grandes estudios doble ciegos en pacientes con osteoartritis en la rodilla. En un estudio de 2 meses, se observaron mejoras significativas similares frente a la línea base de intensidad del dolor y capacidad funcional de la rodilla, según la valoración de la OSI, con aceclofenaco y piroxicam en 240 pacientes (p<0,001) [20]. Esto fue apoyado por una mejora significativa en la valoración de intensidad de dolor de los pacientes empleando una VAS (p<0,001) y la valoración del investigador respecto a la función, extensión y flexión de la rodilla (p<0,01). Sin embargo, la mejora en la flexión de la rodilla ocurrió más rápidamente con aceclofenaco que con piroxicam; efectos significativos ocurrieron después de 2 semanas con el tratamiento con aceclofenaco, pero sólo 1 mes después con el tratamiento con piroxicam. Se reportaron resultados similares en otro estudio (n=205); mejoras significativas

Tabla 2. Estudios controlados doble ciegos para valorar la eficacia del aceclofenaco en pacientes con artritis reumatoide.

N	Tratamiento	Duración	Instrumentos de categorización	Resultados	Ref.
169	AC 100 mg b.i.d. KE 50 mg t.i.d.	3 meses	VAS del dolor RI Fuerza de agarre Valoración subjetiva del dolor matinal Duración del anquilosamiento matinal Capacidad funcional de acuerdo con el criterio Steinbrokers	Mejoras significativas similares en RI, dolor, fuerza de agarre, anquilosamiento matinal y dolor, dolor al mover, dolor nocturno y capacidad funcional	[24]
55	AC 100 mg b.i.d. KE 50 mg t.i.d.	6 meses	RI Dolor matinal espontáneo, dolor al mover, dolor nocturno (no especificado) Duración del anquilosamiento matinal Fuerza de agarre manual Capacidad funcional (no especificado)	AC actúa más rápido que el KE; el AC es más efectivo que el KE para mejorar el dolor en inactividad, en movimiento y el RI.	[25]
343	AC 100 mg b.i.d. DI 50 mg t.i.d.	6 meses	VAS del dolor RI Duración del anquilosamiento matinal Fuerza de agarre	Mejora significativa similar en el dolor, RI, agarre manual y anquilosamiento matinal	[26]
219	AC 100 mg b.i.d. IN 50 mg b.i.d	12 semanas	Número de articulaciones inflamadas y dolorosas Duración del anquilosamiento matinal Fuerza de agarre Clase funcional ARA Valoración global del investigador y del paciente	Mejoras significativas similares en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, fortaleza de agarre, duración del anquilosamiento matinal, intensidad del dolor y clase funcional en ambos grupos	[27]
237	AC 100 mg b.i.d. TX 20 mg/día		RI Fuerza de agarre Número de pacientes con anquilosamiento matinal VAS del dolor	Mejoras significativas similares en RI, fortaleza de agarre, anquilosamiento matinal e intensidad del dolor en ambos grupos	[28]

AC: Aceclofenaco; ARA: En español, Asociación Americana de Reumatismo; DI: Diclofenaco; IN: Indometacina; KH: Ketoprofeno; LOSI: Índice Lequense de Severidad de la Osteoartritis; N: Número de pacientes; RI: Índice Ritchie; SIG: Índice de Severidad de Gonartritis; TX: Tenoxicam; VAS: Escala análoga visual

se pudieron observar en el dolor (VAS), índice de severidad de gonartritis y flexión y extensión de la rodilla en ambos grupos (p<0,01) [21]. Finalmente, el aceclofenaco probó ser tan efectivo como el naproxeno en 374 pacientes, nuevamente con osteoartritis en la rodilla [22]. Ambos tratamientos ofrecieron mejoras significativas en el dolor en inactividad, dolor al mover y dolor al aplicar presión a la articulación (p<0,05); entre el 76 y el 86% reportaron mejoras en el dolor generalizado. Esto se acompañó de una reducción en la inflamación y anquilosamiento de la articulación y de mejoras en la función de la rodilla. La capacidad funcional aumentó en un 81 y 84% de los pacientes tratados con aceclofenaco y naproxeno, respectivamente. Se observó una mejora generalizada de la condición a tan solo 2 semanas de tratamiento en el 56% de las personas a las que se administró aceclofenac y al 48% de las personas tratadas con naproxeno. Al final del estudio, los investigadores reportaron una mejora generalizada en 73 y 69% de los pacientes del grupo de aceclofenaco y de naproxeno, respectivamente.

5.2 Artritis reumatoide

La RA es una condición crónica caracterizada por la inflamación de las articulaciones periféricas de los pies, manos, muñecas, tobillos y codos. Afecta a alrededor del 1% de la población en Europa; es dos o tres veces más común en mujeres que en hombres y tiende a manifestarse por primera vez alrededor de los 30 años de edad [23].

Los estudios doble ciegos han confirmado que la eficacia del aceclofenaco en pacientes con RA es al menos comparable con la del ketoprofeno, la infometacina, el diclofenaco y el tenoxicam (Tabla 2) [24-28].

Un estudio doble ciego relativamente pequeño indicó que el aceclofenaco era más efectivo y actuaba más rápido que el ketoprofeno en pacientes con RA [24-25]. Sin embargo, un estudio posterior más grande no pudo demostrar la clara superioridad del aceclofenaco sobre el ketoprofeno, aunque la mejora se logro, nuevamente, más rápido, mostrando una significativa reducción en el Índice Ritchie (RI) (evaluación de la sensibilidad de la articulación) después de 15 días (p<0,001) con el aceclofenaco, aunque con el ketoprofeno no se alcanzó hasta un mes después (p<0,05 [19-25]. Todos los otros parámetros, incluyendo el dolor (VAS), fuerza de agarre, anquilosamiento matinal y dolor, dolor al mover, dolor nocturno y capacidad funcional mejoraron en forma similar con ambos tratamientos. Un total de 4 pacientes del grupo de aceclofenaco y 11 del de ketoprofeno fueron retirados del estudio

en forma prematura debido a la ineficacia. Se han reportado diferencias similares en favor del aceclofenaco en comparación con otras NSAIDs en términos de retiro debido a eventos adversos y, por consiguiente, a la aceptación generalizada (ver Sección 6) [19-29].

Un estudio doble ciego realizado a 343 pacientes mostró que el aceclofenaco y el diclofenaco eran igualmente efectivos para mejorar el dolor (VAS), el anquilosamiento matinal, el RI y el agarre manual [26]. La valoración general de la eficacia por parte del investigador y del paciente al final del estudio resultó buena a muy buena en 70 y 76% de los casos tratados con aceclofenaco y 66 y 70% de los casos

Dictament Pericial. Farmacoterapia (2004) 5(6)

Tabla 3 Estudios controlados doble ciegos para valorar la eficacia del aceclofenaco en pacientes con artritis reumatoide.

N	Tratamiento	Duración (meses)	Instrumentos de categorización	Resultados	Ref.
273	AC 100 mg b.i.d. TX 20 mg/día	3	Duración del anquilosamiento matinal VAS del dolor Índices de valoración objetiva de la movilidad	Mejoras significativas similares en anquilosamiento matinal, dolor, prueba Schöber modificada, distancia de cresta de la C7-iliaca, flexión lateral de la columna, expansión torácica y distancia occipucio-pared.	[30]
126	AC 100 mg b.i.d. NA 500 mg b.i.d	3	VAS del dolor Dolor al mover Dolor en inmovilidad Expansión del pecho Distancia mano-piso Prueba Schöber Capacidad para desempeñar actividades normales diarias	Mejoras significativas similares en dolor espontáneo, dolor al mover y en inactividad, expansión del pecho, distancia mano-piso. Prueba Schöber y actividades normales diarias	[31-32]
310	AC 100 mg b.i.d. IN 25 mg b.i.d y 50 mg/día	3	VAS del dolor Anquilosamiento Matinal Prueba Schöber modificada Medición de la línea de cresta de la C7-iliaca Valoración global del paciente	Mejoras significativas similares en dolor, anquilosamiento matinal y prueba Schöber modificada. Distancia de cresta de la C7-iliaca y flexión lateral de la columna	[32]

AC: Aceclofenaco; IN: Indometacina; N: Número de pacientes; NA: Naproxeno; TX: Tenoxicam; VAS: Escala análoga visual

tratados con diclofenaco, respectivamente. En forma similar, al compararlo con la indometacina en 219 pacientes, las mejoras en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, la fuerza de agarre, la duración del anquilosamiento matinal, la intensidad del dolor y la clase funcional de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA por su sigla en inglés resultaron comparables en ambos tratamientos [22-27].

5.3 Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante se caracteriza por la inflamación de la columna y en las grandes articulaciones periféricas. Los pacientes sufren de dolor de espalda cíclico y de anquilosamiento matinal, así como de síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, pérdida de peso y anemia. La prevalencia en Europa se estima en 0.2 a 1% y la condición es más común en hombres que en mujeres y entre aquellos con casos de la enfermedad en la historia familiar.

Estudios doble ciegos realizados en pacientes con espondilitis anquilosante han comprobado que el aceclofenaco es tan efectivo como el naproxeno, el tenoxicam y la indometacina.

Al compararlo con el tenoxicam en un estudio doble ciego realizado a 273 durante 3 meses, el aceclofenaco fue tan efectivo para mejorar el anquilosamiento matinal, el dolor (VAS), la prueba Schöber modificada, la distancia de cresta de la C7-iliaca, la flexión lateral de la columna, la expansión torácica y la distancia occipucio-pared [30]. El aceclofenaco tendió a ser superior en relación a la distancia occipucio-pared, mientras que se dió una tendencia en favor del tenoxicam en cuanto a la flexión lateral de la columna y la expansión torácica. Ambos medicamentos fueron clasificados como 'buenos' al final del estudio; mostraron mejoras en el anquilosamiento matinal de un 68 y 65% en los grupos de aceclofenaco y tenoxicam, respectivamente y el puntaje VAS de dolor mejoró en ambos grupos un 45%. No se presentaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la necesidad de recibir paracetamol adicionalmente.

En otro estudio doble ciego de 3 meses de duración y con 126 pacientes, el aceclofenaco y el naproxeno mostraron mejoras similares respecto del dolor espontáneo (VAS), dolor al mover, dolor en inmovilidad, expansión del pecho, distancia mano-piso y prueba Schöber [31]. La mayoría de los pacientes en ambos grupos mejoraron también su capacidad de desempeñar actividades normales diarias, sin que se presentaran diferencias significativas entre ambos tratamientos. Al final del estudio, la valoración general de la eficacia realizada por el médico y los pacientes fue similar en los dos grupos.

El aceclofenaco se comparó con la indometacina en un estudio de 3 meses que incluyó a 310 pacientes [32]. Con ambos medicamentos hubo mejoras significativas en cuanto a dolor (VAS), anquilosamiento matinal, prueba Schöber modificada, distancia de cresta de la C7-iliaca y flexión lateral de la columna, sin que se presentaran grandes diferencias entre los dos grupos. el puntaje VAS de dolor y el anquilosamiento matinal mejoraron en un 37 y 51% con el aceclofenaco y en un 41 y 46% con la indometacina, respectivamente. Otras variables que incluyen la expansión del pecho, la distancia occipucio-pared, el puntaje Likert de dolor, el uso de rescate de paracetamol y la valoración global del paciente y del médico también mostraron mejoras significativas desde la línea base.

5.4 Efectos analgésicos

Un estudio doble ciego pequeño (n=12) comparó los efectos del aceclofenaco y el diclofenaco en los niveles PGE₂ del fluido sinovial de pacientes que sufren de dolor agudo de la rodilla con efusión sinovial [33]. Tanto el aceclofenaco 75 mg t.i.d. y el diclofenaco 50 mg t.i.d. dieron como resultado una marcada reducción progresiva del dolor de la articulación y mejoras en la función de la articulación durante 6 días de estudio, aunque el efecto se dio de alguna forma más rápido con el aceclofenaco. Sólo el aceclofenaco dio como resultado una reducción significativa de los niveles de fluido sinovial de PGE₂ desde la línea base (113,0-66,8 pg/ml)

Se estima que alrededor del 80% de la población en Europa experimentarán dolor en la espalda durante al menos 1 día en algún momento de sus vidas [34]. En muchos de ellos, el problema se volverá a presentar

y se asociará a morbilidad considerable. El aceclofenaco (150 mg b.i.d. i.m. durante 2 días + 100 mg b.i.d. p.o. por 5 días) resultó también más efectivo que el diclofenaco (75 mg b.i.d. i.m. por días + 50 mg t.i.d. p.o. durante 5 días) en 100 pacientes con dolor agudo de lumbago, según lo determinó la valoración general de la eficacia, alivio de la disfunción funcional y dolor (VAS) realizada por el médico [35]. La valoración de la eficacia realizada por el médico resultó buena o mejor en 85% de los pacientes tratados con aceclofenaco en comparación con el 76% de aquellos a los que se suministró diclofenaco ($p<0,05$). En un estudio doble ciego más grande realizado a 227 pacientes con dolor lumbar agudo, el aceclofenaco 100 mg b.i.d. y el diclofenaco 75 mg b.i.d. dió como resultado una mejora significativa similar en cuanto a dolor en reposo (VAS), con una tendencia a tener una mayor mejoría con el aceclofenaco [36]. Después de 8 a 10 días, el cambio medio en el puntaje del dolor en reposo en comparación con la línea base fue de 61,6 mm con aceclofenaco y de 57,3 con el diclofenaco. El cambio en la media del puntaje de dolor al moverla versus la línea base fue también mayor con el aceclofenaco (61,4 mm) que con el diclofenaco (56,7 mm). Las mejoras en la discapacidad funcional y la habilidad para realizar actividades diarias rutinarias fueron también mayores en el grupo de aceclofenaco. Un total de seis pacientes en el grupo de aceclofenaco y 1 en el grupo de diclofenaco se retiraron prematuramente del estudio debido a que se curaron en forma temprana.

En dos estudios comparativos que involucraron un total de 99 pacientes, el aceclofenaco 100 mg se mostró más efectivo que el paracetamol 650 mg para aliviar el dolor pos episiotomía [37-38]. Las dosis únicas de aceclofenaco de 100 o 150 mg han mostrado ser más efectivos para brindar analgesia en pacientes con dolor dental de moderado a severo y en pacientes con procesos de extracción del tercer molar [39-41]. Otras indicaciones en las cuales el aceclofenaco ha mostrado ser más efectivo incluyendo la dismenorrea y el trauma muscular esquelético tal como contusiones y luxaciones [42-44].

6. Seguridad y tolerancia

6.1 Seguridad general

Los eventos adversos más comunes vistos con el aceclofenaco, distintos de aquellos asociados con el sistema CI, son mareo, vértigo, prurito, sarpullido y dermatitis. Sin embargo, estos eventos ocurren en sólo una pequeña porción de pacientes y el perfil de tolerancia general del aceclofenaco ha mostrado ser similar a aquel del placebo en pacientes con desórdenes reumáticos [45]. En alrededor de 2,5% de los pacientes se presentaron elevadas enzimas hepáticas, lo cual es una incidencia similar a aquella observada con otros NSAIDs como el diclofenaco, la indometacina, el naproxeno, el piroxicam y el tenoxicam. Otros efectos adversos no GI son muy poco comunes, con frecuencias de ocurrencia típicamente < 1%.

Un gran estudio prospectivo de 12 meses basado en la comunidad y que cumple con las normas de la Valoración de Seguridad de los Medicamentos Comercializados (SAMM, por su sigla en inglés) se ha llevado a cabo en pacientes con osteoartritis, RA o espondilitis anquilosante [29]. Un total de 10.142 pacientes participaron en el estudio de los cuales 7890 fueron tratados con aceclofenaco 100 mg b.i.d. y 2252 con diclofenaco 75 mg b.i.d. La incidencia general de los eventos adversos fue significativamente menor con aceclofenaco que con diclofenaco ($p<0,001$), como lo fue el porcentaje de pacientes que descontinuaron el estudio debido a

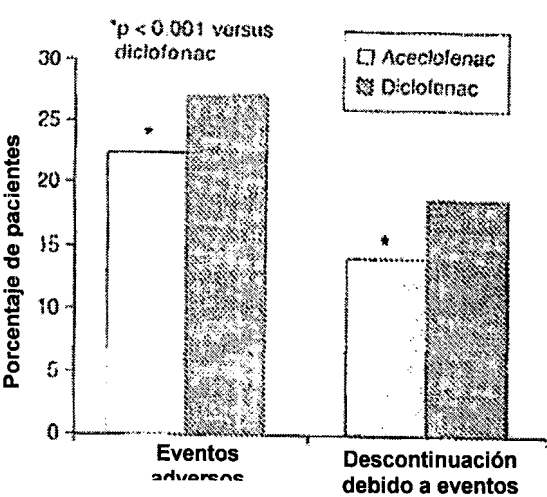


Figura 2. Incidencia individual de los eventos adversos generales y descontinuaciones debido a eventos adversos con aceclofenaco y diclofenaco en pacientes que participaron en el estudio SAMM [29]. SAMM. Safety Assessment of Marketed Medicines

eventos adversos ($p<0,001$) (Figura 2). No hubo reportes de serios eventos hepáticos adversos en ninguno de los grupos.

En estudios controlados doble ciegos, la incidencia general de eventos adversos fue significativamente menor con aceclofenaco que con naproxeno (45 contra 55 eventos; $p=0,025$) en 374 pacientes con osteoartritis [22] y que con la indometacina (42 versus 75 eventos; $p=0,006$) en 219 pacientes con RA [27]. En otra comparación con naproxeno, la tolerancia general del aceclofenaco fue especificada como significativamente mejor tanto por los médicos como por los pacientes ($p<0,05$) [32]. En otra comparación con la indometacina, no hubo diferencia en la incidencia general de eventos adversos, aunque los síntomas CMS (principalmente dolor de cabeza y mareo) fueron significativamente menos comunes con aceclofenaco (26 versus 13,7%; $p<0,001$) [32]. El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue significativamente menor con aceclofenaco que con ketoprofeno (2,3 versus 13,4%; $p<0,01$) en 169 pacientes con RA [24] y que con el diclofenaco (8,2 versus 16,4%; $p<0,05$) en 335 pacientes con osteoartritis [19].

En un meta-análisis de 13 estudios aleatorios doble ciegos que involucraron a 3574 pacientes con osteoartritis, RA o espondilitis anquilosante, aquellos que recibieron aceclofenaco fueron 1,38 veces mas propensos (95% CI=1,19 - 1,60; $p<0,001$) a estar libres de eventos adversos que aquellos que tomaron otros NSAIDs (diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, tenoxicam o ketoprofeno) [46]. Adicionalmente, el número de retiros debido a 1352 eventos adversos fue también significativamente menor con el aceclofenaco que con los NSAIDs de comparación (índice de probabilidad 0,67; 95% CI = 0,52 - 0,86; $p=0,002$).

En términos de seguridad hepática, el aceclofenaco puede elevar los niveles de circulación de las enzimas hepáticas; la incidencia de dichas elevaciones es similar a aquel visto con diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam y tenoxicam [2].

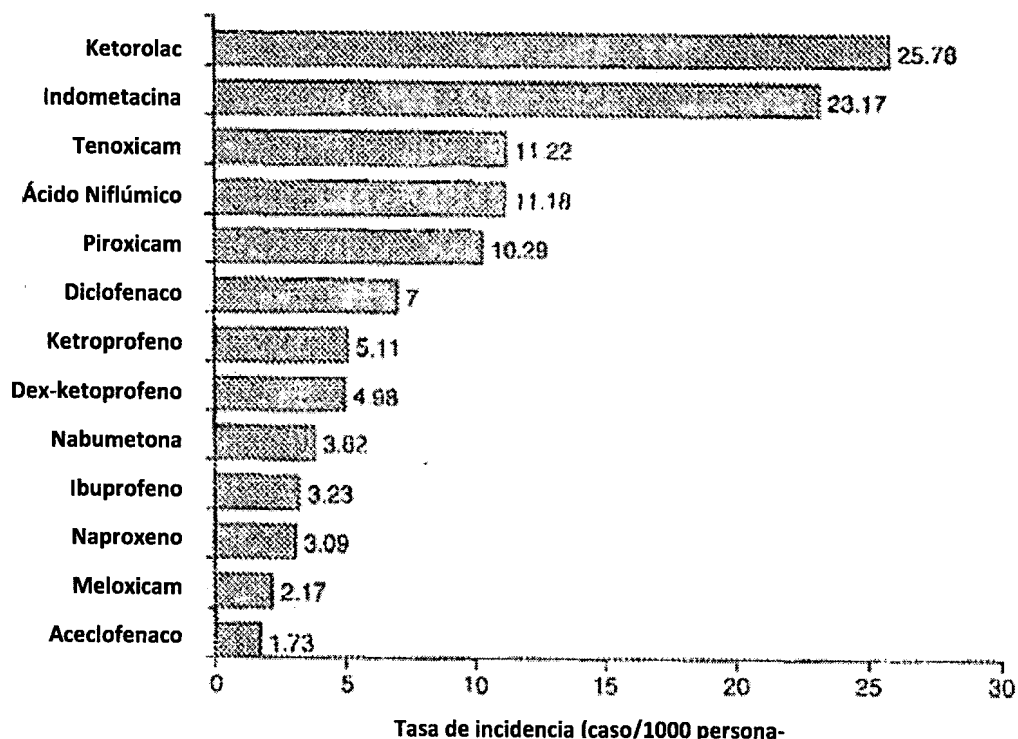


Figura 3. Tasa de incidencia (casos por 1000 persona-años) de sangrado gastrointestinal superior con los NSAIDs [49].

7. Seguridad y tolerancia gastrointestinal

Los problemas de tolerancia más comunes con todos los NSAIDs son los eventos adversos gastrointestinales (GI) tales como náusea, diarrea, flatulencia, estreñimiento, vómito, sangrado y úlceras. Sin embargo, hay evidencia que indica que el aceclofenaco tiene un perfil de tolerancia GI particularmente bueno.

En el estudio SAMM mencionado con anterioridad [29], los eventos adversos más comunes en ambos grupos estaban asociados con temas gastrointestinales. Sin embargo, la incidencia general de los eventos adversos GI fue significativamente menor con aceclofenaco que con el diclofenaco (10,6 contra 15,2%; $p < 0,001$), tal como lo fue la incidencia de los cuatro eventos adversos más comunes: dispepsia (5,4 contra 6,7%; $p = 0,017$), dolor abdominal (2,5 contra 4,4%; $p < 0,001$), diarrea (1,5 contra 3,6%; $p < 0,001$) y náusea (1,6 contra 2,4%; $p = 0,01$). Además, la incidencia de las náuseas, dolor abdominal y diarrea que condujeron a la suspensión de la participación fue 46, 65 y 41% menor, respectivamente, con el aceclofenaco que con el diclofenaco ($p < 0,001$).

El efecto del aceclofenaco y el diclofenaco sobre la mucosa gastroduodenal ha sido específicamente estudiada endoscópicamente en un estudio doble ciego controlado por placebo en 30 voluntarios saludables [47]. Los resultados endoscópicos fueron clasificados de acuerdo con el puntaje Lanza modificado. A continuación de la administración del placebo, de aceclofenaco 150 mg/día o de diclofenaco de sodio 75 mg/día por 2 semanas, hubo significativamente más gastropatía en el grupo del diclofenaco que en los grupos de aceclofenaco o de placebo ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de aceclofenaco y de placebo. El contenido de hexosamina en la mucosa gástrica, un factor que se conoce tiene un efecto de protección sobre las células y el flujo de sangre gastroduodenal también se vió significativamente reducido por el diclofenaco. Se ha sugerido que la disfunción en la microcirculación de mucosa puede jugar un papel importante en la gastropatía de los NSAID. En contraste, el aceclofenaco incrementó significativamente el contenido de hexosamina y no tuvo efecto alguno en el flujo de sangre. En forma similar, en un estudio doble ciego de 10 días realizado a 12 voluntarios saludables, el diclofenaco 50 mg t.i.d. dio como resultado un incremento significativo en la pérdida de sangre GI (0,59 ml) en tanto que el incremento con aceclofenaco (0,29 ml) no fue significativo [48].

La superior tolerancia GI del aceclofenaco en comparación con el diclofenaco has sido también reportada en pruebas controladas doble ciegas en pacientes con desórdenes reumáticos [17, 19, 26-36]. Ventajas similares para aceclofenaco en términos de eventos adversos de GI se ven en estudios doble ciegos con otros

NSAIDs. Por ejemplo, en una comparación con aceclofenaco y piroxicam en 205 pacientes con osteoartritis, se importó la intolerancia GI del número de pacientes tratados con piroxicam que resultó ser dos veces más la de los pacientes tratados con aceclofenaco (14 contra 7) [21-22]. En otra comparación con piroxicam ($n = 240$), hubo dos veces más reportes de pérdida de sangre fecal en el grupo de piroxicam que en el grupo del aceclofenaco [20]. Se reportó una incidencia significativamente mayor de retiros del estudio debido a eventos GI adversos con ketoprofeno que con aceclofenaco (9 contra 1; $p < 0,01$) en 169 pacientes con RA [24]. En un meta análisis de 13 estudios mencionados en la sección anterior [46-48], los pacientes que tomaron aceclofenaco fueron 1,52 veces mas propensos a no tener eventos GI adversos que aquellos que tomaron el NSAID de comparación (95% CI=1,29 - 1,80; $p < 0,001$) y la incidencia de retiros debido a efectos GI fue un 52,5% más bajo (95% CI=0,34 - 0,65; $p < 0,001$).

Un análisis específico poblacional se ha efectuado recientemente con el fin de comparar la incidencia del sangrado GI superior en 13 NSAIDs diferentes [49]. Los datos se recolectaron durante un periodo de 4 años de 180.995 pacientes en un área bajo la autoridad

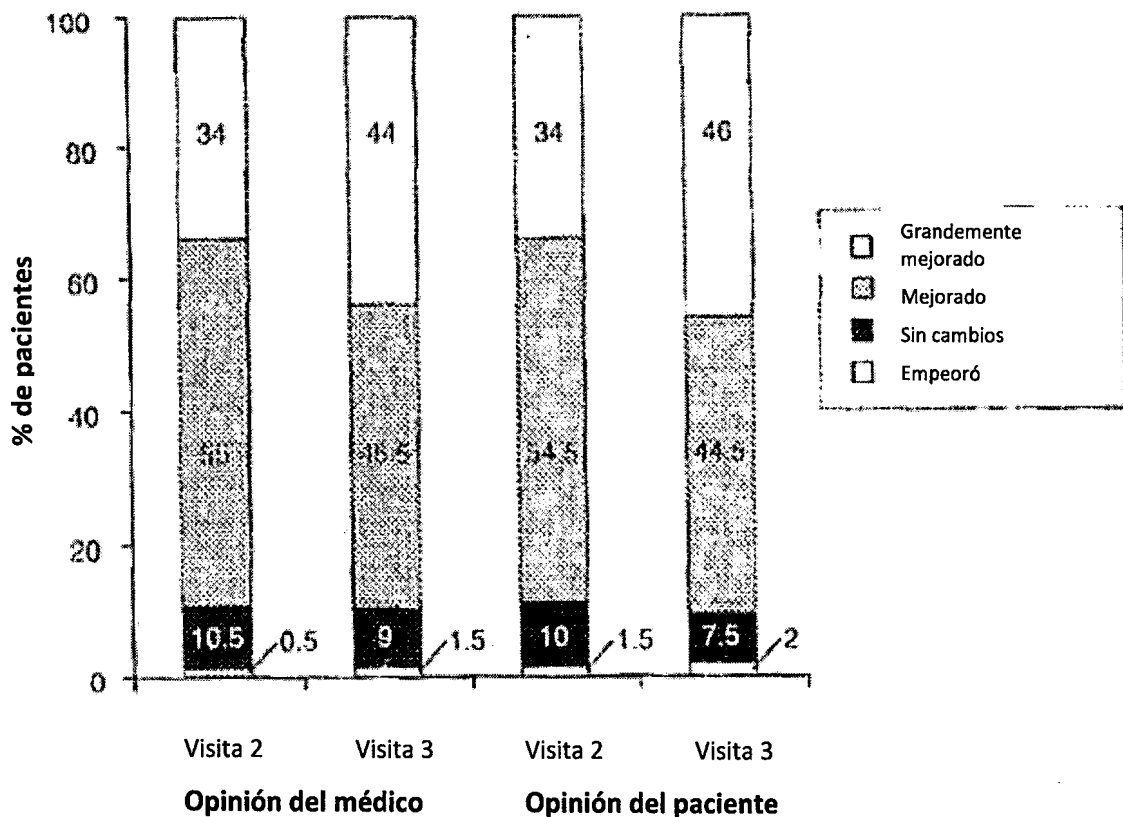


Figura 4. Evaluación de la condición por parte del médico y del paciente entre pacientes que sufren de un dolor post traumático agudo [50].

española de salubridad. La incidencia del sangrado GI superior varió marcadamente, oscilando entre 1,7 para el aceclofenaco a 25,8/1000 persona-años para el ketorolac (Figura 3). Tomando como base el aceclofenaco como referencia para valorar el riesgo relativo de cada NSAID, aquellos con un riesgo relativo mayor o igual 4 (esto es, diclofenaco, piroxicam, ácido niflúmico, tenoxicam, indometacina y ketorolac) se consideraron estadísticamente peor que el aceclofenaco. Así pues, el aceclofenaco mostró el riesgo más bajo de sangrado GI del tracto superior.

8. Conformidades

Debido a que muchos pacientes con desórdenes reumáticos requerirán terapia de largo plazo, es esencial que los medicamentos puedan ser bien tolerados así como efectivos con el fin de garantizar que cumplan bien. Como resultado, recientemente se llevó a cabo un estudio cohorte observacional pan-europeo con el fin de determinar si el perfil de buena tolerancia del aceclofenaco se asocia a una buena aceptación de los pacientes [50]. A un total de 23.407 pacientes que tomaron aceclofenaco para tratar el dolor ocasionado por varias enfermedades inflamatorias o reumáticas degenerativas se les pidió evaluar su tratamiento en términos de evolución del dolor, condición general del paciente y satisfacción generalizada respecto del tratamiento. Los médicos también llevaron a cabo evaluaciones respecto de la condición general del paciente y cumplimiento del tratamiento. Los pacientes consideraron que el aceclofenaco brindaba un tratamiento altamente efectivo con efectos analgésicos rápidos y prolongados. Se consideró que la condición general del paciente había mejorado o sobresalido en 84% de los casos, más del 94% de los pacientes habían cumplido con el tratamiento y el 93,5% habían expresado su satisfacción general en la visita final (visita 3). Estos resultados fueron similares sin importar si el dolor era agudo, semi crónico o crónico.

Sin embargo, la diferencia más grande del tratamiento se vió entre pacientes que sufrían una enfermedad aguda, tal como el dolor post-traumático (Figura 4).

Estos resultados respaldan a aquellos del meta análisis de 13 estudios aleatorios doble ciegos que incluyeron a más de 3500 pacientes con osteoartritis, RA o espondilitis anquilosante [46]. Los pacientes tratados con aceclofenaco estaban significativamente más propensos a completar el tratamiento que aquellos que fueron tratados con diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, tenoxicam o ketoprofeno (índice de probabilidad de 1,37; 95% CI= 1,17 - 1,60; $p<0,001$). Cuando se analizó la información de acuerdo con la enfermedad, esta diferencia significativa se mantuvo para la osteoartritis y la RA, aunque no para la espondilitis anquilosante. Tal como se discutió con anterioridad, el número de retiros debido a eventos adversos varios o GI fue significativamente menor con aceclofenaco que con el NSAID de comparación.

9. Costo - efectividad

Aunque el aceclofenaco es similar en términos de eficacia superior indican que podría haber consecuencias construyó entonces empleando información de 12 pruebas

Dickman Pericial Farmacoterap (2004) 5(6)

osteoartritis, RA o espondilitis anquilosante [51]. A pesar de las diferencias sustanciales en cuanto a los costos de adquisición del medicamento (US\$0,18 a 0,73 por día) no hubo diferencias significativas entre el aceclofenaco y los NSAIDs de comparación (diclofenaco, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y tenoxicam) en términos de costos totales, aunque el piroxicam fue significativamente menos costoso en general y

con otros NSAIDs, su tolerancia y cumplimiento económicas. Un modelo analítico de decisión se aleatorias doble ciegas realizadas en pacientes con

aleatorias doble ciegas realizadas en pacientes con

los costos iatrogénicos fueron más bajos para el aceclofenaco que para los de comparación. Esto se debió a los costos iatrogénicos considerablemente más bajos asociados con aceclofenco (esto es, los costos relacionados con el tratamiento de los eventos adversos y con el tratamiento de sustitución después de suspender el NSAID), aunque el costo de adquisición fue mayor para el aceclofenaco que para otros NSAIDs. Aun cuando ha habido críticas sobre este tipo de estudio [52] y algunos de los resultados parecían anómalos, el estudio sí sugiere que el mayor costo del aceclofenaco está más que compensado por sus efectos iatrogénicos reducidos.

10. Dictamen Pericial

El mercado e los NSAIDs está sin duda abarrotado y competido, con nuevos compuestos lanzados con frecuencia y viejos medicamentos que casi con la misma frecuencia se retiran o re etiquetan. Con el fin e prosperar, los medicamentos en esta área en particular necesitan ofrecer beneficios específicos y tangibles. El diclofenaco es el medicamento de referencia para las condiciones artríticas inflamatorias pues es tanto efectivo como económico, aunque su tolerancia está a la zaga de lo mejor de las nuevas drogas. Aunque el aceclofenaco es un medicamento nuevo en algunos mercados, ha sido usado en la práctica clínica durante más de 10 años. Está registrado en más de 60 países alrededor del mundo; alrededor de 75 millones de pacientes han sido tratados con este medicamento y se han administrado más de 1,000 millones de dosis diarias definidas. Dependiendo del país, el aceclofenaco puede conseguirse en tabletas, cojines, crema e inyecciones.

Es dentro de este contexto que debe considerarse el lugar del aceclofenaco en la terapia, no solamente en términos de su eficacia, seguridad, tolerancia y cumplimiento absolutos, sino también al ser medido frente a las alternativas terapéuticas, particularmente al diclofenaco.

El objetivo del tratamiento medicinal de la osteoartritis, la RA y la espondilitis anquilosante es reducir la inflamación, aliviar el dolor y mejorar la función y la movilidad de la articulación. Sobre esta base, es claro a partir del análisis anterior que la eficacia general del aceclofenaco es equivalente a la del diclofenaco en la osteoartritis y la RA; a la del naproxeno en la osteoartritis y la espondilitis anquilosante; a la indometacina en la RA y la espondilitis anquilosante y al piroxicam en la osteoartritis; al ketoprofeno y al tenoxicam en la RA y al tenoxicam en la espondilitis anquilosante. Esto no es inesperado debido a que todos los NSAIDs son potentes inhibidores de ciclooxigenasa. Aunque hay una ausencia general de eficacia diferencial entre todos los NSAIDs, ello no significa que todos sn equivalentes entre si en términos de eficacia; las variaciones en la respuesta individual del paciente a los NSAIDs requiere un grado de adaptación de la terapia para encontrar la mejor solución para cada paciente. [53-54]. La diversa eficacia y el perfil de efecto adverso de varios de los NSAIDs permiten que la terapia se adapte mejor a las necesidades individuales del paciente.

Dada su eficacia ampliamente equivalente, los asuntos clave de los NSAIDs son la seguridad y la tolerancia; particularmente su propensión a causar sangrado GI superior. En este sentido, el aceclofenaco muestra tener ventajas sobre la mayoría de los otros NSAIDs. Un meta análisis de 13 estudios controlados aleatorios doble ciegos indicó que el aceclofenaco tenía la menor incidencia de sangrado GI superior de cualquiera de los agentes incluidos en el análisis [46]. En estudios comparativos, aún donde el índice de síntomas GI era equivalente, hubo por lo general menos retiros con aceclofenaco debido a los efectos colaterales que con los agentes de comparación. Aunque la aplicabilidad de estudios endoscópicos a la situación clínica ha sido cuestionada, éstos confirman que el aceclofenaco causa menos daño gastromucosal que el diclofenaco [47]. Los grandes estudios SAMM mostraron una ventaja estadísticamente significativa para el aceclofenaco en comparación con una preparación de diclofenaco de liberación sostenida [29]. Un estudio pos mercadeo posterior que comprendía a más de 180.000 pacientes mostró también que el aceclofenaco tenía la menor incidencia de efectos GI superiores que cualquiera de los 13 medicamentos NSAID incluidos [49].

Los efectos adversos predominantes de todos los NSAIDs son el sangrado GI superior, el dolor y la incomodidad, así como también el hecho de amenazar potencialmente la vida lo cua puede frecuentemente llevar a la interrupción o finalización del tratamiento. El perfil de seguridad mejorado del aceclofenaco en este sentido contribuye no solo a mejorar la aceptación del paciente sino también el cumplimiento. Así pues, al compararse con otros NSAIDs, los pacientes tratados con aceclofenaco pueden esperar no solo menos efectos adversos de CI sino que pueden ser capaces de tolerar mejor su medicación y, en consecuencia, beneficiarse de un mejor control de sus síntomas.

En general, los estudios a corto y mediano plazo muestran que el aceclofenaco es tan efectivo como otros NSAIDs y, particularmente, es comparable en este sentido con el diclofenaco, modelo de excelencia. En contraste, la tolerancia GI del aceclofenaco parecer ser no solo tan buena como las mejores alternativas de NSAIDs sino significativamente mejor que la mayoría. Se ha demostrado que esto da como resultad una mejor aceptación del paciente y, por consiguiente, mejor cumplimiento [50]

Bibliografía

1. JONES R: Manifesto for the Third Millennium. *The Patient's Network* (2000) 5: Number 3.

2. DOOLGY M, SPENCER CM, DUNN CJ:
Aceclofenac A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* (2001) 61:1351-1378

3. GONZALEZ-AI, VARO I, CARMONA L, DI A2-CONZALEZ F *et al*: Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases Use expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. *J. Rheumatol.* (1996) 23:723-729.

4. DINGLE JT, PARKER M: NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. *Clin. Drug Invest.* (1997) 14:353-362.

5. AKIMOTO H, YAMAZAKI R, HASHIMOTO S *et al*:
4'-Hydroxyacetilfenac suppresses the interleukin-1-Induced production of pro-matrix metalloproteinase* and release of sulfated glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur. J. Pharmacol* (2000) 401:129-136.

G. YAMAZAKI R, KAWAIS, MIZUSHIMA Y *et al*: A major metabolite of aceclofenac.

388

4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of Interstitial pro- collagenase/proMMP 1 and pro-stromelysin by human rheumatoid synovial cells. *Intomm. Res* (2000) 49: 133-138.

7. HENROTIN Y, DE LEVAL X, MATHY-HARTET M *et al*: In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm. Res* (2001) 50: 391-399.

8. LINDBURY P, VOJNOVIC I, WARNERT COX 2/COX-1 selectivity- or aceclofenac In comparison with celecoxib and rofecoxib In the human whole blood assay. *Osteoarthritis. Car Hi* (2000) 8(Suppl. B):S40-S41.

9. CRAJ M, GUASCH J, MONTERO J *et al*: Pharmacology of the potent new nonsteroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Alzheim-Forsch* (1999) 41:1265-1276.

10. ARANO A, ZAPATERO MI, BASI N, DUQUH A, CHOPPER S; Comparison of the anti-inflammatory effect and gastrointestinal tolerability of aceclofenac and diclofenac. *Arzneim-Forsch* (1996) 46:398-400

11. CREAMER J: A comparison of the pharmacokinetics of single and repeated doses of aceclofenac In young and elderly volunteers. *Br. J. Clin. Res.* (1992) 3:99-107.

12. CREMA A, CREMA F, PARNHAM MJ *et al*: Effect of food on the bioavailability of aceclofenac tablets in healthy volunteers. *Eur. J Clin Res.* (1995) 7: 155-160.

13. SORT R, PONSODA X, CARRASCO E *et al*: Metabolism of aceclofenac In humans. *UrogMetab. Dispos.* (1996) 24:834-841. 11 OLIVIERA SA, KELSON DT, REEL J *et al*: Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health management organisation. *Arthritis Rheum.* (1997) 38:113-1141. 15. SANGHA O: Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology* (2000) 39(Suppl. 2): 3-12.

16. PERROT S, MENKES CJ: Nonpharmacological approaches to pain in osteoarthritis Available options. *AJ* (1996) 52:21-20.

17. WARD DE, VEYS EM, BOWDLER JM, ROMA J: Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* (1995) 14:656-662

18. DIAZ C, RODRIGUEZ A, GEU C, LLOBET JM, TAPONET R: Comparison of aceclofenac and diclofenac In osteoarthritic pain. *Cuti. Tiny. Res.* (1988) 44:252-258. 19. DIAZ C, RODRIGUEZ DE LA SERNA A, GEU C, GRAS X *et al*: Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac In the treatment of knee osteoarthritis: a multicentre study. *Eur. J Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:17-22.

20. PEREZ BUSQUER M, CALERO E, RODRIGUEZ M *et al*: Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* (1997) 16:154-159

21. TORRIC, VIGNATIC, AGRIFOGLIO E *et al*: Aceclofenac versus piroxicam In the management of osteoarthritis of the knee: a double blind continued study. *Cute Thtr. Res.* (1994) 55:576-583

22. KORNASOFF D, FRERICK H, BOWDLER J, MONTULL E: Aceclofenac Is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* (1997) 16:32-38. 23. SYMMONS DP: Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract. Res Clin. Rheumatol.* (2002) 16:707-722. 24. MARTIN-MOLA E, GILJON-BANOS J, ANSOLEAGA JJ: Aceclofenac in comparison to ketoprofen In the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* (1995) 15:111-116.

25. GIORGIANNI C, OTTAVIANI C, SOUANO A, CAMPI N: Efficacy and tolerability of aceclofenac versus ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res* (1992) 51:175-184

26. PASERO G, MARCOLONGO R, SERNI U, PARNHAM MJ, FERRER F: A multicentre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac In the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* (1995) 13:305-315.

27. KORNASOFF D, MAISENBACHER J, BOWDLER J, RABER A: The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin In patients with rheumatoid arthritis *Rheumatol Int.* (1996) 15: 225-230.

28. PEREZ-RUIZ F, ALONSO RUIZ A, ANSOLEAGA JJ: Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam In rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol* (1996) 15:473-477.

29. HUSKISSON EC, IRANI M, MURRAY F: A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac In patients with rheumatic disease *Eur. J. Rheumatol Inflamm.* (2000) 17:1-7.

30. VILJA-ALCAZAR LF, DE BUERCO MA, LENZA HR, FRUTOS EM: Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis: Aceclofenac Is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *J. Rheumatol.* (1996) 23:1194-1199.

31. PASERO G, RUJIC C, MARCOLONGO R *et al*: Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr. Ther. Res.* (1994) 55:833-842.

32. BATLLE-GUALDA E, FIGUEROA M, IVORRA J, RABER A: The efficacy and tolerability of aceclofenac In the treatment of patients with ankylosing spondylitis, a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J. Rheumatol.* (1996) 23: 1200-1206.

33. CECCHETTIN M, CEREJA P, TORRIG: Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac In acute knee arthroses. *Clin. Trials J.* (1988) 25:144-151.

34. ANDERSSON GBJ: Epidemiology of low back pain. *Acta Ortho. Scand.* (1998) 69(Suppl.):28-31.

35. ACRIFOGLIO E, BENVENUTI M, GATTO P *et al*: Aceclofenac: a new NSAID in the treatment of acute lumbago. Multicentre single-blind study versus diclofenac. *Acta Ther.* (1994) 20:33-45.

1356 *Open Opin Pharmacother.* (2004) 5(6)

36. SCHATTENKIRCHNER M, MACHOWSKI KA: A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac in patients with acute low back pain. *Clin. Rheumatol.* (2003) 22:127-135.

37. YSCLA A: Aceclofenac and paracetamol in episiotomy pain. *Drugs Exp. Clin. Res.* (1988) 14:491-494.

38. MOVILJA PC: Evaluation of the analgesic activity and tolerability of aceclofenac In the treatment of post-episiotomy pain.

Drugs Exp. Clin. Res. (1989) 15:47-51.

39. BUB AN I G: The analgesic activity and tolerability of aceclofenac In the treatment

40

40. of odontalgia: a double-blind placebo- controlled evaluation. *Clin. Trials J* (1988) 25:244-253.

40. SAJNZ-OLALI A F: Analgesic efficacy of aceclofenac: double-blind controlled study versus placebo in odontalgia. *Curr. Ther. Res.* (1988) 43:900-902.

41. PUIGVERT TORRENT A: Dose-response study of the analgesic activity of aceclofenac in odontalgia following extraction of the third molar. *Drug/mat.* (1990) 2:132-136.

42. DA FONSECA AM, BAGNOLI VR: A multicentre study of the efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Rev. Bras. Med.* (1999) 56:169-173.

43. KdBERU- C, COUTO MAGALHAES AA, JANSEN PACCOI-A OA et al.: Multicentre, open study of the use of aceclofenac 100 mg, twice a day, in the treatment of muscular- skeletal traumas. *Avr. Bra y Med.* (1998) 55:63-69.

44. ISHIDA A, ADAMES MK: Study of the efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of post-traumatic acute process in orthopaedics and traumatology. *Rev. Bras. Med.* (1997) 54:637-693.

45. CALIN A, MURRAY FE: Aceclofenac: side effects and safety. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:13-16.

46. PERIS F, BIRD HA, SKRNI U et al: Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorder*: a meta-analysis. *F. eur. J. Rheumatol. Inflamm.* (1996) 16:37-45.

47. YANACAWA A, ENDO T, KUSAKARI K, KUDO T, SHIMADA J, MIZUSHIMA Y: Endoscopic evaluation of aceclofenac- induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn. J. Rheumatol.* (1998) 8:249-259.

48. WASSIF W, BJARNASON L: A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br. J. Clin. Res.* (1992) 3:109-114. +19. LLORENTE MELERO MJ, TENÍAS BURILLO JM, ZARAGOZA MARCET A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig* (2002) 94:7-18.

50. LEMMEI EM, LEEB B, DE BAST J, ASLANIDISS; Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. *Cure. Med. Res. Opin.* (2002) 18:146-153.

51. PERIS F, MARTÍNEZ E, BADIÀ X, BROSA M: Iatrogenic cost factors: Incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs. *Pharmacoeconomics* (2001) 19:779-790.

52. EVANS C: The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies: practical applications and methodological limitations. *Pharmacoeconomics* (1997) 12:121-129.

53. LANE NE, THOMPSON JM: Management of osteoarthritis in the primary-care setting, an evidence-based approach to treatment. *Am. J. Med.* (1997) 103(Suppl. 6A):25-30.

54. CREAMER P, HOCHENBERG MC: Osteoarthritis *Eur. J. Med.* (1997) 350:503-509.

Affiliation

Professor Eric Legrami
Service Rheumatologie, CHU Angois.
*1 rue de la République 49933. Angers Cedex 9, France
Tel: +33 2 41 35 35 72;
fax: +33 2 41 35 37 00;
E-mail: eric.legrami@chu-angers.fr

Estudo multicêntrico do uso de aceclofenaco no tratamento de traumas músculo-esqueléticos

Multicenter, open study of the use of aceclofenac 100 mg, twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas

RESUMO

Em 12 centros nacionais foram tratados 120 pacientes portadores de entorses ou distensões com aceclofenaco por via oral, 100 mg, duas vezes ao dia. Após sete dias de tratamento 74,60% dos pacientes com entorse e 80,70% com contusão estavam assintomáticos e receberam alta. Em apenas dois pacientes o tratamento foi ineficaz e em 10% dos casos houve aparecimento de eventos adversos.

INTRODUÇÃO

O aceclofenaco, sintetizado há dez anos (Sainz Olalla, 1988), é um analgésico antiinflamatório não-esteróidal (AINEs), que tem demonstrado boa tolerância, tendo sido testado em casos de artrite reumatóide, artrose e outros processos dolorosos (Sainz Olalla, 1988; Movília, 1989; Peris e cols, 1996; Lederman, 1997 e Marques Neto, 1997).

O presente estudo é o primeiro a ser feito em casos de traumas músculo-esqueléticos no país e no exterior em nível de fase IV, o qual tem a finalidade de confirmar o valor terapêutico, encontrar eventos adversos, padrões de utilização da droga e descobrir novas indicações, adotando os princípios de GCP (Good Clinical Practice), na qual as pesquisas clínicas são desenhadas, implantadas e relatadas, envolvendo os eventos adversos, consentimento informado, o manuseio dos produtos investigacionais e dos documentos do estudo.

CASUÍSTICA

Foram avaliados 121 pacientes com traumas músculo-esqueléticos medica-

dos com aceclofenaco. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo E = pacientes com entorse e grupo C = pacientes com contusão.

No grupo E (entorse) foram incluídos 63 pacientes sendo, 21 (33,3%) do sexo feminino e 42 (66,6%) do sexo masculino e no grupo C (contusão) 58 pacientes, sendo 9 (15,5%) do sexo feminino e 49 (84,5%) do sexo masculino.

A idade em ambos os grupos variou de 14 a 73 anos (média de 32,7), sendo a etnia branca predominante em 56 (88,9%) dos pacientes no grupo E e 46 (79,3%) no grupo C.

Na avaliação inicial dos pacientes a frequência cardíaca, pressão arterial, altura e peso estavam dentro dos padrões considerados normais. Doze pacientes (10%) estavam em tratamento de outras patologias, portanto, faziam uso de outros medicamentos que foram mantidos até o final da avaliação.

No grupo E o predomínio da localização do trauma foi o tornozelo em 29 casos (46%) e o joelho foi o segundo local mais frequente em 14 casos (22,2%). No grupo C o joelho e a mão foram comprometidos em nove casos (15,5%) cada um (Tabela 1).

Gottfried Köberle

Hospital das Clínicas - Unicamp - SP

Antônio Augusto Couto Magalhães ¹

Hospital e Maternidade Celso Pierro - Puccamp - SP

Cleber Antônio Jansen Paccola ²

Hospital das Clínicas da FMUSP - Ribeirão Preto - SP

Edie Benedito Caetano

Clínica Nossa Senhora do Carmo - Sorocaba - SP

Fernando Baldy dos Reis

Hospital e Maternidade São Camilo - São Paulo - SP

Geraldo Rocha Motta Filho

Clínica São Gonçalo - São Gonçalo - RJ

Marcos E. Musafir

Hospital Municipal Lourenço Jorge - Rio de Janeiro - RJ

Ricardo Sprenger Falavinha

Hospital Novo Mundo - Curitiba - PR

Roberto Sérgio de Tavares Canto

Hospital e Maternidade Santa Clara - Uberlândia - MG

Romeu Krause Gonçalves ³

Clínica Ortopédica de Acidentados - Recife - PE

Sérgio Nogueira Drumond ⁴

Hospital Ortopédico - Belo Horizonte - MG

Walter Hamilton de Castro Targa ⁵

Centro Médico da Polícia Militar - São Paulo - SP

Colaboradores

Jorge Alberto de Castro Vêras ⁵

Luiz Cláudio de Moura França ⁴

Ricardo Ribeiro do Valle Filho ²

Túlio Vinícius do Couto Soares ³

Valmir Viam Sigríst ¹

Estatística

Paula Goldenstein Strassman

Sandra Regina Malagutti

TABELA 1
Localização

	Entorse N (%)	Contusão N(%)
Ombro	1 (1,59%)	4 (6,90%)
Quadril	1 (1,59%)	1 (1,72%)
Cervical	2 (3,17%)	1 (1,72%)
Coxa	1 (1,59%)	1 (1,72%)
Cotovelo	2 (3,17%)	5 (8,62%)
Joelho	14 (22,22%)	9 (15,52%)
Lombar	1 (1,59%)	1 (1,72%)
Antebraço	1 (1,59%)	3 (5,17%)
Tornozelo	29 (46,03%)	3 (5,17%)
Gradeado costal	0 (0,00%)	3 (5,17%)
Punho	1 (1,59%)	5 (8,62%)
Perna	0 (0,00%)	3 (5,17%)
Mão	0 (0,00%)	9 (15,52%)
Pé	7 (11,11%)	5 (8,62%)
Dedo da mão	3 (4,76%)	5 (8,62%)
Outros	0 (0,00%)	3 (5,17%)
Total	63 (100,00%)	58 (100,00%)

A causa da lesão no grupo E foi queda acidental em 24 casos (38,1%) e decorrente de prática esportiva em 23 casos (36,5%), sendo que no grupo C a queda acidental foi relatada em 25 casos (43%) e prática esportiva em 13 casos (22,4%).

Dentre as práticas esportivas, o futebol foi responsável por 21 casos (80,77%) no grupo E e em nove (75%) no grupo C.

Todos os pacientes foram avaliados em no máximo 72 horas da ocorrência do trauma, sendo que a média foi de 20 horas.

Quando indicado os pacientes realizavam fisioterapia ou imobilização do local lesado, sendo que a imobilização foi utilizada em 39 casos (61,9%) no grupo E e 30 (51,7%) no grupo C.

MÉTODOS

Foram avaliados 121 pacientes divididos em 12 centros nacionais ligados ao ensino e à pesquisa. Destes, apenas um paciente não preencheu os seguintes critérios de inclusão:

- a) Idade entre 18 e 80 anos;
- b) Portador de lesão tipo entorse ou con-

tusão tendo sido a menos de 72 horas e que não tenham sido submetidos a nenhuma cirurgia; e

- c) Mulheres quando em idade fértil deveriam apresentar exame de gravidez (sanguíneo ou urina) negativo.

Dentre os pacientes selecionados foram excluídos os que apresentassem os seguintes critérios:

- a) Patologias cardíacas, hepáticas, renais, neurológicas, hematológicas e/ou respiratórias;
- b) História prévia de broncoespasmo ou opressão precordial provocada por AINEs;
- c) Hipersensibilidade prévia a outros AINEs;
- d) Diagnóstico de úlcera gástrica no decorrer do último ano e/ou episódios anteriores de perfuração gástrica ou duodenal e/ou gastrectomia ou outra cirurgia;
- e) Fratura ou instabilidade articular decorrente do traumatismo no segmento em estudo;
- f) Mulheres grávidas ou lactantes;
- g) Participação em outros estudos clínicos nos últimos três meses.

O aceclofenaco foi utilizado, por via oral, sendo um comprimido de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias, e foram realizadas duas avaliações nos dias 7 e 14, podendo ter sido considerado curado na primeira avaliação (sétimo dia). Quando necessário, a área lesada poderia ser imobilizada e/ou o paciente poderia ser submetido à fisioterapia.

O paciente poderia suspender a medicação, em qualquer fase do tratamento.

Durante as duas visitas os pacientes foram avaliados quanto à eficácia e tolerabilidade ao aceclofenaco, assim como, exame físico geral e específico. A eficácia do aceclofenaco foi avaliada através dos seguintes critérios:

- 1) Evolução dos níveis de dor pela escala visual analógica de dor;
- 2) Evolução dos níveis de dor pela escala de dor semiquantitativa em quatro graus (sem dor, dor leve, moderada ou intensa);
- 3) Evolução da inflamação da área afetada pela avaliação de edema, hematoma e necrose, podendo ser classificado em ausente e presente (obrigatoriamente retirava-se a imobilização para avaliação);
- 4) Evolução da incapacidade funcional através da escala semiquantitativa em quatro graus (normal, impotência funcional leve, moderada e total);
- 5) Avaliação geral do tratamento pelo pesquisador e pelo paciente;
- 6) A tolerabilidade foi avaliada pelo aparecimento espontâneo de sintomas no paciente e pela observação do pesquisador.

Concomitante à avaliação da eficácia e da tolerabilidade foram relatados os eventos adversos quanto a sua origem e à relação com a droga em estudo.

RESULTADOS

Foram avaliados os resultados do tratamento, a tolerância ao medicamento e os efeitos adversos.

Em relação à eficácia do medicamento foram avaliadas a dor, a impotência funcional e a presença de edema e hematoma. As Tabelas 2, 3, 4 e 5 e o Gráfico 1 mostram a evolução desses itens entre o atendimento inicial (visita 1) e o retorno após uma semana (visita 2),

como ainda após duas semanas (visita 3) nos casos que tiveram que ser medicados por mais tempo.

A avaliação da tolerância pelo médico e pelo paciente ao medicamento nos retornos (visitas 2 e 3) está demonstrada nas Tabelas 6 e 7.

Eventos adversos ocorreram em dez casos (Tabela 8), sendo graves em apenas dois, um paciente apresentou gastrite por quatro dias e a droga foi suspensa. O outro teve queimadura es-tomacal e a dose foi reduzida. Em nenhum dos casos o evento foi considerado grave. Um terceiro paciente teve di-arréia por três dias, o evento foi considerado de intensidade moderada, mas a droga foi suspensa. Um outro paciente teve coriza por oito dias, que foi de intensidade leve, não foi atribuída à droga, mas a dosagem foi reduzida.

No grupo "entorse" 47 pacientes (74,60%) e no grupo "contusão" 46 (80,70%) receberam alta após a primeira semana, mesmo persistindo alguma dor leve.

Finalmente, o médico e o paciente avaliaram subjetivamente o resultado do tratamento. Observa-se nas Tabelas 9 e 10, que apenas dois pacientes, tanto na opinião do médico como na do pacien-

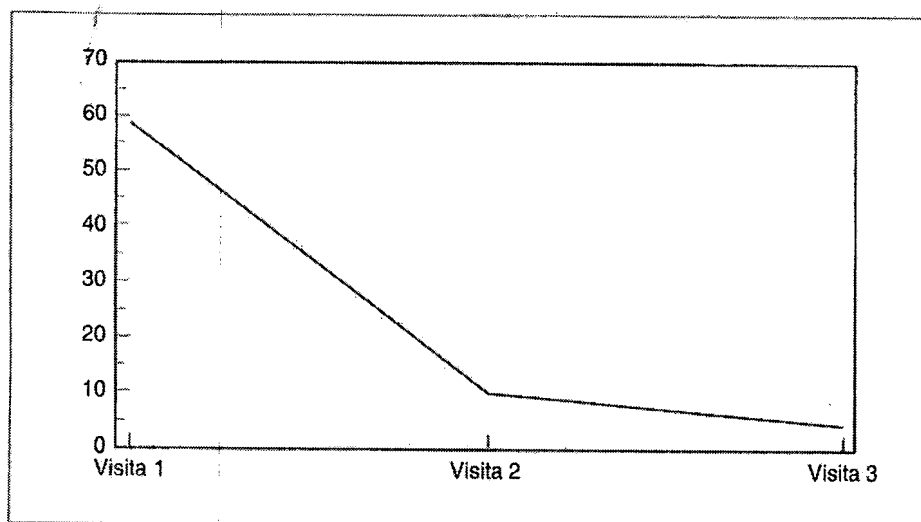


Gráfico 1 - Escala visual analógica da dor.

TABELA 2
Escala de edema semiquantitativa de três graus

	ENTORSE			CONTUSÃO		
	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Ausente	7 (11,11)	44 (69,84)	13 (92,86)	11 (18,97)	48 (84,21)	8 (88,89)
Moderado	38 (60,32)	17 (26,98)	1 (7,14)	39 (67,24)	9 (15,79)	1 (11,11)
Grande	18 (28,57)	2 (3,17)		8 (13,79)		
Total	63	63	14	58	57	9
	$X^2 = 47,66$		$P < 0,0001^*$	$X^2 = 49,94$		$P < 0,0001^*$

TABELA 3
Escala de dor semiquantitativa de quatro graus

	Entorse			Contusão		
	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Ausente		39 (61,90)	13 (92,86)		37 (64,91)	7 (77,78)
Leve	3 (4,76)	19 (30,16)	1 (7,14)	11 (18,97)	17 (29,82)	2 (22,22)
Moderada	35 (55,56)	4 (6,35)		25 (44,83)	2 (3,51)	
Intensa	25 (39,68)	1 (1,59)		21 (36,20)	1 (1,75)	
Total	63	63	14	58	57	9
	$X^2 = 97,43$		$P < 0,0001^*$	$X^2 = 76,06$		$P < 0,0001^*$

TABELA 4
Escala de impotência funcional semiquantitativa de quatro graus

	ENTORSE			CONTUSÃO		
	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Capacidade normal	0 (0,00)	41 (65,08)	13 (92,86)	2 (3,45)	42 (73,68)	9 (100,00)
Impotência leve	12 (19,05)	17 (26,93)	1 (7,14)	17 (29,31)	13 (22,81)	0 (0,00)
Impotência moderada	42 (66,67)	4 (6,35)	—	28 (48,28)	2 (3,51)	—
Impotência total	9 (14,29)	1 (1,59)	—	11 (18,97)	—	—
Total	63	63	63	58	57	9
	X² = 79,65		P < 0,0001*	X² = 70,43		P < 0,0001*

TABELA 5
Hematoma

	ENTORSE			CONTUSÃO		
	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 1 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Ausente	41 (65,08)	54 (85,71)	13 (92,86)	41 (71,93)	54 (94,74)	9 (100,00)
Presente	22 (34,92)	9 (14,29)	1 (7,14)	16 (34,92)	3 (5,26)	0 (0,00)
Total	63	63	14	57	57	9
	X² = 6,16		P = 0,0131*	X² = 9,09		P = 0,0025*

TABELA 6
Avaliação da tolerância pelo médico

	ENTORSE		CONTUSÃO	
	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Boa	49 (77,78)	1 (7,14)	44 (78,57)	3 (33,33)
Excelente	11 (17,46)	13 (92,96)	11 (19,64)	6 (66,67)
Regular	2 (3,17)	—	1 (1,79)	—
Má	1 (1,59)	—	—	—
Total	63	14	56	9
	X² = 30,35		X² = 8,91	
	P < 0,0001*		P = 0,0116*	

TABELA 7
Avaliação da tolerância pelo paciente

	ENTORSE		CONTUSÃO	
	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Excelente	55 (87,30)	13 (92,86)	45 (81,82)	6 (66,67)
Boa	5 (7,94)	0 (0,00)	9 (16,36)	3 (33,33)
Regular	1 (1,59)	1 (7,14)	1 (1,82)	0 (0,00)
Má	2 (3,17)	—	—	—
Total	63	14	55	9

te, não melhoraram e um paciente piorou no grupo E, não prosseguindo o tratamento. Dos 23 pacientes que necessitaram de uma segunda semana de tratamento (terceira visita), apenas um não apresentou melhora significativa.

DISCUSSÃO

Aceclofenaco é um antiinflamatório não-hormonal (AINH) relacionado ao diclofenaco e foi submetido a 56 investigações clínicas, sendo 24 estudos duplo-cegos em casos de artrose, artrite reumatóide e espondilite anquilosante e 14 destes eram estudos de fase III, incluindo mais de 3800 pacientes. A droga foi comparada com diclofenaco, naproxeno, piroxicam, cetoprofeno, tenoxicam e indometacina, mostrando ser pelo menos tão eficaz quanto os outros AINHs, causando menos reações adversas (Peris e cols., 1996). Tratando-se de afecções crônicas e de tratamentos relativamente prolongados de pelo menos um mês,

TABELA 8
Eventos adversos

	ENTORSE		CONTUSÃO	
	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Não presente	55 (87,30)	12 (85,71)	53 (92,98)	9 (100,00)
Presente	8 (12,70)	2 (14,27)	4 (7,02)	—
Total	63	14	57	9

TABELA 9
Pacientes em relação ao início do estudo (segundo o médico)

	ENTORSE		CONTUSÃO	
	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Muito melhor	57 (90,48)	14 (100,00)	53 (96,36)	9 (100,00)
Um pouco melhor	4 (6,35)	—	1 (1,82)	—
Nenhuma mudança	1 (1,59)	—	1 (1,82)	—
Um pouco pior	1 (1,59)	—	—	—
Total	63	14	55	9

TABELA 10
Paciente em relação ao início do estudo (segundo o paciente)

	ENTORSE		CONTUSÃO	
	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)	Visita 2 N (%)	Visita 3 N (%)
Muito melhor	50 (79,37)	14 (100,00)	47 (85,45)	8 (88,89)
Um pouco melhor	11 (17,46)	—	7 (12,73)	1 (11,11)
Nenhuma mudança	1 (1,59)	—	1 (1,82)	—
Um pouco pior	1 (1,59)	—	—	—
Total	63	14	55	9

considerou-se interessante avaliar a eficácia em um estudo controlado (fase IV e GCP) para uma afecção aguda, tal como um traumatismo músculo-esquelético (contusão e entorse) durante um período curto, de uma a duas semanas.

Os 121 pacientes pertenciam a dois grupos: entorse e contusão, no entanto, em relação aos objetivos do estudo, ou seja, avaliar a eficácia, tolerabilidade e incidência e gravidade dos eventos adversos, os dois grupos foram unidos. Predominou o sexo masculino em ambos os gru-

pos, fato esperado em tratando-se de traumatismo músculo-esquelético. É interessante notar que 46% dos entorses eram do tornozelo e 22% do joelho, enquanto as contusões atingiam predominantemente o joelho (15,5%) e a mão (15,5%). Em ambos os grupos a causa principal foi queda acidental, seguida do esporte, predominando aqui o futebol.

O protocolo do estudo previa a suspensão do medicamento antes do sétimo dia, caso os sintomas desaparecessem. Apesar de serem controlados os

comprimidos e contados em cada retorno, não foi possível conseguir que todos os pacientes devolvessem os comprimidos restantes, caso tivessem suspenso o tratamento antes de completar sete dias. A contagem dos comprimidos no retorno daria uma maior confiabilidade à avaliação da adesão ao tratamento.

Quanto à eficácia, observou-se que após sete dias 92,06% do grupo entorse e 94,73% do grupo contusão se apresentaram sem dor ou com dor leve; dos pacientes que necessitaram uma semana adicional 1 de 14 no grupo entorse e 2 de 7 no grupo contusão (respectivamente, 7,14% e 22,22%) tinham apenas dor leve, o restante não sentindo dor na avaliação final. A impotência funcional e o edema regrediram em porcentagens muito semelhantes.

Não foi possível avaliar em quanto tempo a medicação surtia efeito, mas observou-se que 74,6% dos pacientes com entorse e 80,7% com contusão tiveram alta após sete dias. A falta de eficácia no tratamento foi observada em apenas dois casos, sendo que um deles, não tendo melhorado na primeira semana não prosseguiu com o medicamento.

Esses índices de eficácia estão muito acima dos relatados pelos autores no tratamento de condições crônicas (Lederman, 1997; Ximenes, 1997; Marques Neto, 1997).

Observou-se uma incidência de 10% de efeitos adversos, sendo a metade relacionada com o trato digestivo. Este valor corresponde a uma incidência 50% menor do que nos casos crônicos (Ximenes, 1997). Mesmo assim, apenas dois pacientes interromperam a medicação, comparando favoravelmente com os casos crônicos com 7,69% (Ximenes, 1997).

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que em lesões traumáticas agudas o aceclofenaco age rapidamente, tem uma eficácia muito grande e é bem tolerado. No curto espaço de tempo que este tratamento foi

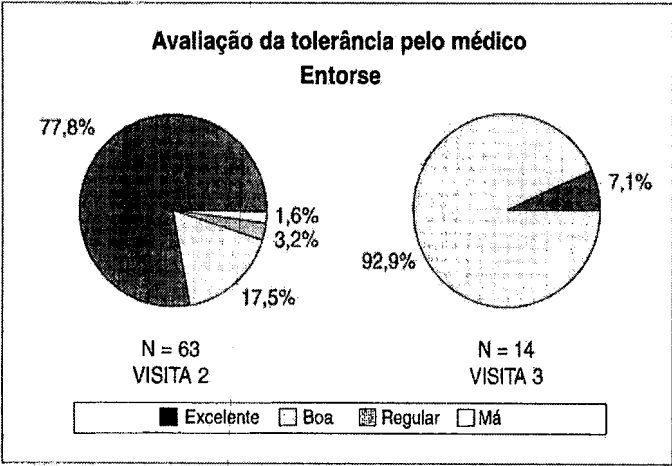


Gráfico 2

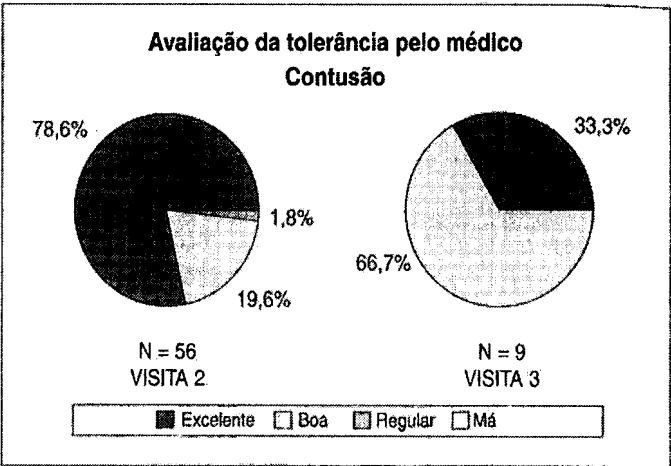


Gráfico 3

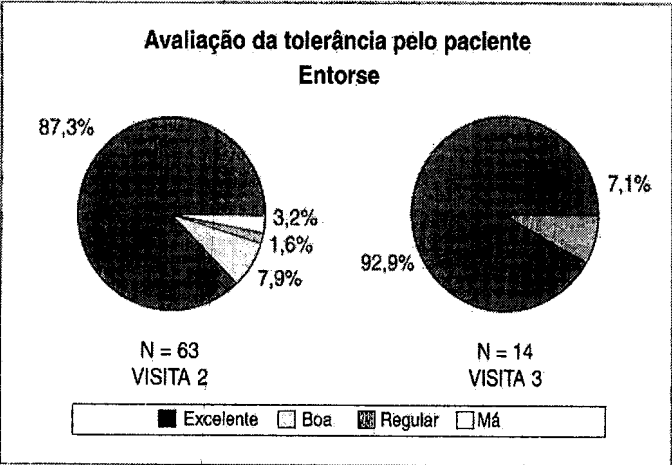


Gráfico 4

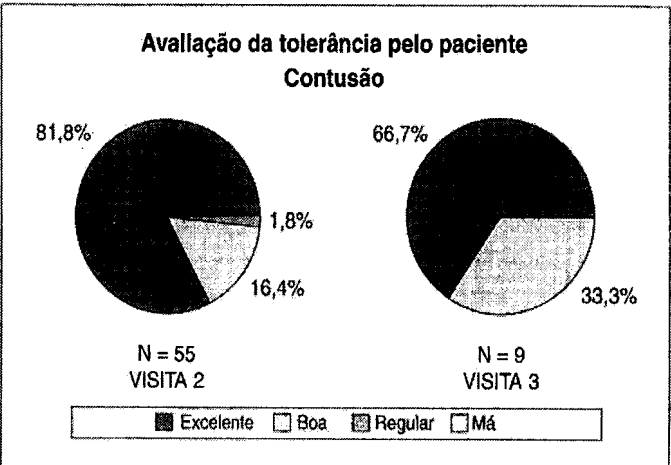


Gráfico 5

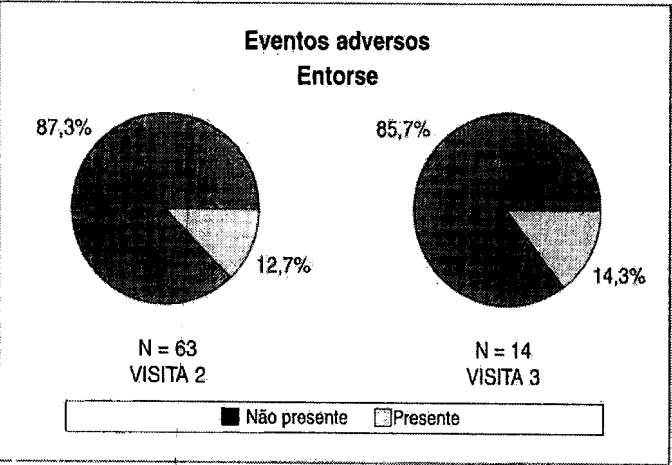


Gráfico 6

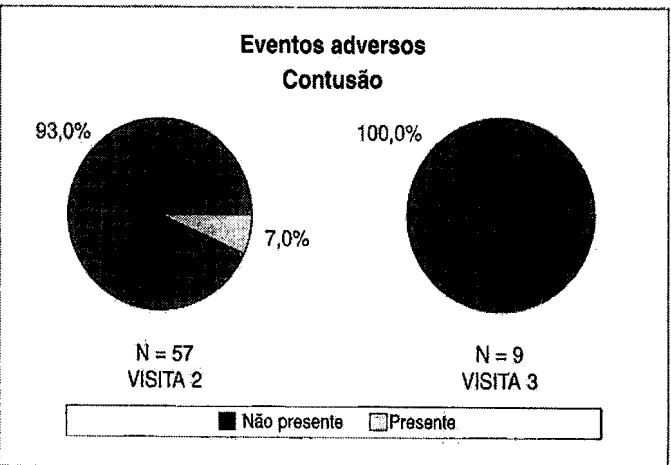


Gráfico 7

prescrito, o abandono causado por efeitos adversos especialmente com referência ao sistema digestivo, foi mínimo, sendo ao redor de 2%.

SUMMARY

In 12 centres 120 patients with articular sprain or contusion were treated

with aceclofenac, 100 mg b.i.d., orally. After 7 days of treatment 74,60% of the patients with sprains and 80,70% with contusions were assymptomatic and

were discharged. Only 2 patients had no benefit from the treatment and in 10% of the cases adverse effects appeared.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lederman, R.: Tratamento de 3.294 pacientes com osteoartrose usando a mesma medicação. Estudo multicêntrico: epidemiológico e evolutivo. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 71(2): 75-78; 1997.
2. Marques Neto, J.F.; Donadio, P.R.; Loures, M.A.A.R.; Issa, M.M.M.; Ribeiro, A.C.M.; Carvalho, M.A.P.; Baaklini, C.E.; Schincariol, N.B.: Avaliação multicêntrica da eficácia e tolerabilidade do aceclofenaco em osteoartrite do joelho: estudo de 97 pacientes. *Rev. Bras. Med.* 53(3): 150-157; 1997.
3. Movilla, P.G.: Evaluation of the analgesic activity and tolerability of Aceclofenac in the treatment of postepisiotomy pain. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 15: 47-51; 1989.
4. Peris, F.; Bird, H.A.; Serni, U.; Irani, M.S.; Gijon Baños, J.: Treatment Compliance and safety of Aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a metaanalysis. *European Journal Rheum.* 16:1, 37; 1996.
5. Sainsz Olalla, F.: Analgesic efficacy of aceclofenac double-blind controlled study vs. placebo in odontalgia. *Curr.Ther.Res.* 43: 900-902; 1988.
6. Vane J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-5.
7. Vane J.R. Towards a better aspirin. *Nature* 367:215-6; 1994.
8. Ximenes, A.C.; Samara, A.M.; Sato, E.I.; Cavaicanti, F.S.; Seda, H.; Brenol, J.C.T.; Radominski, S.C.; Chahade, W.H.: Estudo comparativo randomizado da eficácia e tolerabilidade de aceclofenaco versus diclofenaco no tratamento da osteoartrite. Trabalho multicêntrico no Brasil. *Rev. Bras. Med.* 54(5): 351-358; 1997.

48

EMBASE / Elsevier

COPY - Copyright 2007 Elsevier B.V., All rights reserved.

AN - EMB-1998130679

TI - Multicenter, open study of the use of aceclofenac 100 mg, twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas

AB - In 12 centres 120 patients with articular sprain or contusion were treated with aceclofenac, 100 mg b.i.d., orally. After 7 days of treatment 74,60% of the patients with sprains and 80, 70% with contusions were asymptomatic and were discharged. Only 2 patients had no benefit from the treatment and in 10% of the cases adverse effects appeared.

IV - adolescent; adult; aged; article; clinical trial; common cold: side effect; contusion: drug therapy; diarrhea: side effect; drug efficacy; drug tolerability; female; gastritis: side effect; good clinical practice; human; human tissue; major clinical study; male; multicenter study; musculoskeletal injury(#): diagnosis, drug therapy, epidemiology; oral drug administration; spain; sprain: drug therapy
- aceclofenac(#): adverse drug reaction, clinical trial, drug therapy, pharmacology; nonsteroid antiinflammatory agent(#): adverse drug reaction, clinical trial, drug therapy, pharmacology

PUB - Revista Brasileira de Medicina
- 1998
- br

AU - Koberle G; Magalhaes A A C; Pocco C A J; Caetano E B; Dos Reis F B; Filho G R M; Musafir M E; Falavinha R S; Canto R S D T; Goncalves R K; Drumond S N; Targa W H D C

AUAF - Hospital das Clinicas, Unicamp, Sao Paulo

IRN - ISSN 0034-7264 (print)

VOL - 55

NR - 1-2

PG - 63 - 69

DT - Journal, Article

TFT - Drug Literature Index; Adverse Reactions Titles; Internal Medicine

EMBASE / Elsevier

COPY - Copyright 2007 Elsevier B.V., All rights reserved.

AN - EMB-2000231751

TI - Study of the efficacy and tolerability of BRISTAFLAM(R) (aceclofenac) in the treatment of inflammatory and/or painful processes of musculoskeletal and joint diseases

AB - Objective: To assess the efficacy, tolerability and safety of BRISTAFLAM(R) in the treatment of inflammatory and/or painful musculoskeletal and joint diseases. Design: An open study of oral 100 mg twice daily BRISTAFLAM(R) in 963 patients for 30 days. Setting: 176 investigators dealing with musculoskeletal and joint diseases in six university medical centers in Egypt participated in the study. Subjects: Nine hundred and sixty three patients of whom 43% were males, ages ranged between 18-80 years with acute painful inflammatory or increase in intensity of chronic musculoskeletal or joint diseases were allocated to the study. Results: There were significant improvements in muscular and joint pain, in stiffness and in daily activity. Adverse events reported were mainly due to gastrointestinal affection, occurred in 9.79% and were a cause of withdrawal from the study in 1.5% of patients. Conclusion: In a short-term treatment for one month, BRISTAFLAM(R) was effective in painful joint and musculoskeletal diseases with wide margin of safety.

KW - adult; aged; arthritis(#): drug therapy; arthropathy(#): drug therapy; article; clinical trial; daily life activity; drug efficacy; drug safety; drug tolerability; dyspnea: side effect; edema: side effect; Egypt; epigastric pain: side effect; female; gastritis: side effect; hot flush: side effect; human; joint stiffness; major clinical study; male; multicenter study; muscle fatigue: side effect; nausea: side effect; rash: side effect; treatment outcome; vomiting: side effect
- aceclofenac(#): adverse drug reaction, clinical trial, drug therapy, oral drug administration; bristaflam; nonsteroid antiinflammatory agent: adverse drug reaction, clinical trial, drug therapy, oral drug administration

AW - bristaflam

PUB - Journal of Clinical Research

- 1999

- gb

AU - El-Ghobarey A F; El-Badawy S; Khaled A R

AUAF - 18 Elserganey Street, AbdouPasha, Abbasia, Cairo

IRN - ISSN 1369-5207 (print)

VOL - 2

NR - 155-163

PG - 155 - 163

DT - Journal, Article

TFT - Arthritis and Rheumatism; Drug Literature Index; Adverse Reactions Titles

INVESTIGACION CLINICA

Estudio multicéntrico del uso de aceclofenaco en el tratamiento de traumas músculo-esqueléticos

Multicenter open study of the use of aceclofenac100 mg twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas

Resumen

En 12 centros nacionales fueron tratados 120 pacientes portadores de torceduras o distensiones con aceclofenaco por via via oral, 100 mg. dos veces diarias. Después de siete días de tratamiento 74,60% de los pacientes con torceduras y 80,70%, c on contusión estaban asintomáticos y recibieron alta. En tan solo dos pacientes el tratamiento fue ineficaz y en el 10% de los casos hubo aparición de eventos adversos.

INTRODUCCION

El aceciofenaco, sintetizado hace mas de 10años (Sainzs-Olalla-1988) es 1 analgésico antiinflamatorio no esferoidal (AINEs) que ha demostrado buena tolerancia, aprobada en experimento en casos de artritis reumatoidea y otros procesos dolorosos (Sainz Olalla, 1988; Movilia, 1989; Peris y cols 1996; Lederman 1997 y Marques Neto, 1997). El presente estudio es el primero a ser realizado en casos de traumas músculo-esquelético en el pais y en el exterior en nivel de fase IV el cual tiene la finalidad de confirmar el valor terapéutico, encontrar eventos adversos, padrones de utilizaciones adoptando los principios-deGCP(Good Clinical Practice) en la cual las investigaciones clínicas son diseñadas, implantadas y relatadas, involucrando los eventos do o el manoseo de los productos de investigación y de los documentos del estudio.

medicados con aceclofenaco. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo E= pacientes con torcedura y grupo C = pacientes con contusión. En el grupo E (entorse) fueron incluidos 63 pacientes siendo,12 (66,6%)del sexo masculino y en el grupo C(contusión)58 pacientes siendo 9 (15,5% del sexo femenino y 49 (84,5%) del sexo masculino. La edad en ambos grupos varió de 14 a 73 años (promedio de 32,7 siendo la etnia blanca predominante en 56 (88,9%) de los pacientes en el grupo E y 46 (79,3%) en el grupo C. -En la evaluación inicial de los pacientes la frecuencia cardiaca, presión arterial, altura y peso estaban dentro de los patrones considerados normales. Doce pacientes (10%) estaban en tratatamiento de

Gottfried Köberle

“Hospital das Clínicas” Unicamp – SP

Antônio Augusto Couto Magalhães 1

Hospital y Maternidad Calso Pierro – Pucamp - SP Trad

Cleber Antônio Jansen Paccola ²

Hospital de las Clínicas de la FMUS – Ribeirão Preto - SP

Edie Benedito Caetano

Clínica Nossa Senhora do Carmo - Sorocaba - SP

Fernando Baldy dos Reis

Hospital y Maternidad São Camilo – São Paulo - SP

Geraldo Rocha Motta Filho

Clínica São Gonçalo – São Gonçalo - PJ

Marcos E. Musafir

Ricardo Spreger Falavinha

Hospital Novo Mundo – Curitiba - PR

Roberto Sérgio de Tavares

Hospital y Maternidad Santa Clara – Uberlândia - MG

Romen Krause Gonçalves ³

Clínica ortopédica de Accidentados – Recife - PE

Clínica ortopédica de Accidentados – Recife - PE

Sérgio Nogueira Drumond

Hospital Ortopédico – Belo Horizonte - MG

Walter Hamilton de Castro Targa ⁵

Centro Médico de la Policia Militar – São Paulo - SP

Colaboradores

Jorge Alberto de Castro Vêras ⁶

Luiz Cláudio de Moura França

CASUISTICA

Fueron evaluados 121 pacientes co traumas músculo-esqueléticos-↑

otras patologías por lo tanto hacían uso de otros medicamentos que fueron mantenidos hasta el final de la evaluación.

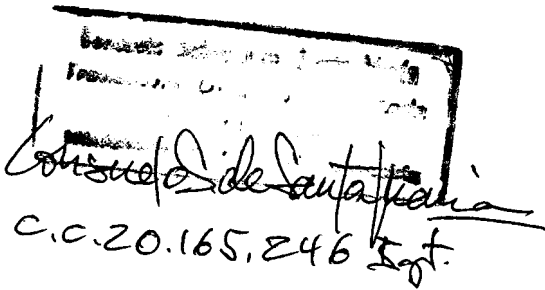
- En el grupo E el predominio de la localización del trauma del trauma fue el tobillo en 29 en 29 casos (46%) y la rodilla fue el segundo lugar mas frecuente en 14 casos (22.2%) En el grupo C la rodilla y la mano no estuvieron comprometidas en nueve casos (15,5%) cada uno (Tabla 1).

Ricardo Ribeiro do Valle Filho ²
Túlio Vinícios do Couto Soares ³
Valmir Viam Sigrist ¹

Estadística
Paula Goldenstein Strassman
Sandra Regina Malagutti

-----1-----

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL EN PORTUGUES QUE TENGO A LA VISTA. DOY FE.....


Consuelo de Santa Fe
C.C. 20.165.246 Sgt.