

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Aceclofenac

Agente Antiinflamatorio No Esteroideo (AINE). Compuesto derivado del ácido fenilacético, relacionado a diclofenac. Código ATC: M01AB16

Mecanismo de acción

Aceclofenac es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa) la que interviene en la producción de leucotrienos y prostaglandinas. De esta manera interviene en la inhibición del proceso inflamatorio. El *aceclofenac* demostró que tiene potentes propiedades antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

Dosificación

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg / dos veces al día (por la mañana y por la noche). Los comprimidos deben ingerirse enteros con una cantidad suficiente de líquido, puede administrarse junto a alimentos.

Niños

No existen datos clínicos del uso en niños.

Pacientes con insuficiencia hepática

Algunas evidencias indican que debe reducirse la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas a 100 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos disponibles que indiquen que deba ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Farmacocinética

Absorción: luego de la administración oral se absorbe rápida y completamente en forma de fármaco inalterado.

Distribución: se une a proteínas en un 99% o más. *Aceclofenac* penetra en el líquido sinovial, donde sus concentraciones alcanzan aproximadamente el 57 % de las del plasma.

Metabolismo: el principal metabolito de *aceclofenac* es el 4'-hidroxiaceclofenac. Los metabolitos menores son: 5-hidroxiaceclofenac, diclofenac, 4'-hidroxiciclofenac y 5-hidroxiciclofenac.

Excreción: aproximadamente las dos terceras partes de la dosis administrada se excreta por la orina, fundamentalmente en forma de hidroximetabolito.

Vida media: aproximadamente 4 h.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: se notificaron casos de vasculitis leucocitoclástica e hipotensión.

Efectos dermatológicos: se reportó prurito en los brazos en un paciente que recibió una dosis simple de *aceclofenac* de 100 mg para el tratamiento del dolor severo postepisiotomía. Éste desapareció a la hora de administrado el fármaco y no requirió tratamiento. Además se describió eritema y prurito que requirió discontinuación del tratamiento en 1 de 20 pacientes que recibieron 75 mg/3 veces al día durante 6 días.

Efectos gastrointestinales: se notificó malestar gástrico o gastralgia leve a moderada, en algunos casos se requirió la administración de antiácidos o discontinuación de la terapia. Se reportaron náuseas moderadas, pirosis y sensación de pesadez en el estómago; esto podría relacionarse con la dosis, ya que los pacientes en este estudio estaban recibiendo 75 mg/3 veces al día. Además se notificaron casos de hemorragia digestiva alta y úlcera perforada.

Efectos hematológicos: se reportaron casos de púrpura y trombocitopenia.

Efectos hepáticos: se reportaron casos de hepatitis e ictericia.

Efectos renales: se notificaron casos de anuria e insuficiencia renal aguda.

Otros: se notificaron casos de hemoptisis, edema facial, angioedema y disnea.

La aparición de reacciones adversas se puede minimizar si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Embarazo y lactancia

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. **Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, aceclofenac no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario.**

Tercer trimestre de la gestación

En esta etapa, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, *aceclofenac* está **contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.**

No debe administrarse *aceclofenac* durante la lactancia. No se dispone de información sobre la secreción de *aceclofenac* en la leche materna. No se observó transferencia notable de *aceclofenac* marcado (¹⁴C) a la leche de la rata durante la lactancia.

Advertencia y precauciones

- Monitorear los signos y síntomas relacionados a los efectos adversos gastrointestinales asociados con la administración de *aceclofenac* tales como: hemorragias, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que podrían aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Asimismo, se debe tener precaución en la administración de corticoides orales y de antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

Se debe tener precaución en pacientes con:

- antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que se podría exacerbar la patología.

- antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca ya que se han notificado retención de líquidos y edema cuando se administran AINEs.
- condiciones de perfusión renal comprometida, pacientes con insuficiencia renal moderada, insuficiencia cardíaca, ancianos, tratamiento con diuréticos o convalecientes de intervenciones quirúrgicas. Puede ser adecuado administrar la menor dosis efectiva y monitorizar regularmente la función renal. Los efectos sobre la función renal revierten con la supresión del tratamiento con *aceclofenac*.
- insuficiencia hepática severa, deberán llevar una adecuada monitorización de los parámetros analíticos de la función hepática e iniciar el tratamiento con 100 mg una vez al día.
- parámetros alterados de la función hepática y ante la aparición de sintomatología u otras manifestaciones (ej: eosinofilia, rash, etc.) que sugieran una enfermedad hepática; debe suspenderse la administración de *aceclofenac*. Puede aparecer hepatitis sin que se hayan producido síntomas prodrómicos, por lo que se recomienda establecer controles trimestrales de la función hepática en los tratamientos de larga duración.
- síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otro signo de hipersensibilidad, debe suspenderse el tratamiento ya que se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara.
- infección pre-existente.
- antecedentes de trastornos de la coagulación.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *aceclofenac* o diclofenac y/o a cualquier otro componente del producto.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionadas con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal o perforación activa o recidivante (2 o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Durante el tercer trimestre de gestación.
- Lactancia.
- Mujeres que planean un embarazo.
- Pacientes en los cuales la aspirina o los AINEs desencadenan ataques de asma, rinitis aguda o urticaria, o a pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos.

Indicaciones Terapéuticas

Usos terapéuticos aprobados por la ANMAT

- Para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos tales como lumbalgia, odontalgia, periartrosis escapulohumeral y reumatismo extraarticular, así como para el tratamiento crónico de la osteoartritis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante. También está indicado para procesos dolorosos de etiología diversa como dolor musculoesquelético (por ejemplo, dolor lumbar), dolor de origen urológico, dolor dental y dolor posquirúrgico (por ejemplo, postepisiotomía, postextracción dental).

Usos terapéuticos aprobados por la FDA

No tiene usos terapéuticos aprobados.

Eficacia comparativa

Aceclofenac demostró que tiene actividad analgésica y antiinflamatoria potente, similar a diclofenac e indometacina y tolerancia tan buena o mejor que otros AINEs similares; no

obstante, falta demostrar ventajas farmacoterapéuticas significativas sobre otros fármacos, incluyendo diclofenac.

Un número significativo de ensayos de eficacia y eficacia comparativa, llevados a cabo por la industria farmacéutica, muestra superior tolerancia de *aceclofenac* respecto de otros fármacos.

Aceclofenac no debería incluirse en los Formularios Terapéuticos hospitalarios hasta que se demuestre una mejor relación costo/beneficio.

Paracetamol

Dolor postoperatorio

***Aceclofenac* es superior al paracetamol en el tratamiento del dolor postepisiotomía.** En un estudio paralelo, randomizado, doble ciego, 40 pacientes con dolor severo asociado a episiotomía, recibieron dosis únicas de *aceclofenac* 100 mg o paracetamol 650 mg. La intensidad del dolor fue monitoreado a las 0 (basal); 0,5; 1; 2; 3; 4; 5 y 6 horas después de la administración. En cada intervalo, los pacientes estimaron la intensidad del dolor en una escala tipo Huskisson (0= sin dolor; 1= dolor leve; 2=dolor moderado; 3= dolor severo). No hubo diferencias significativas en los tratamientos a la 0,5, 1 y 2 horas, se observaron cambios significativos respecto del basal con ambos fármacos. Sin embargo, a las 3, 4 y 5 horas el *aceclofenac* fue significativamente superior al paracetamol, pero no hubo diferencia significativa estadística a las 6 horas. El único efecto adverso notificado con *aceclofenac* fue prurito en los brazos el cual ocurrió en un paciente, esto se resolvió espontáneamente dentro de la hora y no requirió tratamiento.

En otro estudio doble ciego, 60 mujeres con dolor postepisiotomía recibieron dosis únicas de 100 mg de *aceclofenac* (n = 30) o paracetamol 650 mg (n = 30). La intensidad del dolor se evaluó mediante una prueba analógica visual antes del tratamiento y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, y 6 horas después de recibir uno de los fármacos. Los pacientes tratados con *aceclofenac* mostraron una reducción del dolor marcada y progresiva, con una diferencia significativa respecto al valor basal a la 1 y 2 horas de observación. En los pacientes que recibieron paracetamol, el tiempo del efecto analgésico fue similar, pero la eficacia analgésica fue mucho menor. La reducción en la intensidad del dolor con paracetamol fue significativamente más bajo que el nivel basal a las 2 horas, pero en ningún momento hubo una diferencia significativa respecto al valor basal, evaluado por el médico. La eficacia de *aceclofenac* según lo evaluado por un médico fue "excelente" en 11 casos (37,9%), regular en 17 (58,6%), e insatisfactorio en 1 (3,4%); en pacientes tratados con paracetamol, la evaluación fue "favorable" en el 13 casos (43,3%) e "insatisfactoria" en 17 (56,7%). No se observaron efectos adversos relacionados con las drogas, en ambos grupos.

Diclofenac

Dolor de rodilla

***Aceclofenac* tendría similar eficacia y tolerabilidad que el diclofenac en el tratamiento de la gonalgia (dolor de rodilla).** En un estudio doble ciego, controlado, 40 pacientes con dolor de rodilla agudo o crónico recibieron *aceclofenac* 75 mg (n = 20) o diclofenac 50 mg (n = 20) 3 veces al día durante 6 días. La eficacia terapéutica fue calificada sobre la base de la intensidad del dolor en reposo, con el movimiento, y la palpación en el momento basal y después de 1, 3, 4, 5, y 6 días de tratamiento. En los pacientes tratados con *aceclofenac*, la intensidad del dolor en reposo disminuyó progresivamente y fue significativamente menor que el de base en el 5º y 6º día de tratamiento (p < de 0,01). En el grupo de diclofenac la reducción fue similar, pero la reducción significativa se observó después del 3º día. El dolor con el movimiento disminuyó muy significativamente en comparación con el basal después del 3º día, con *aceclofenac* y después del 4º día con diclofenac. El dolor a la palpación disminuyó significativamente comparado con el basal después del 3º día, con *aceclofenac* y después del sexto día, con diclofenac. La función articular mejoró en el 71% de los casos tratados con *aceclofenac* y en el 53% de los casos tratados con diclofenac, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. En el grupo de *aceclofenac*, la eficacia fue muy buena o buena en el 70% de los casos, leve en el 20% y nula en el 5%; en el grupo de diclofenac, fue muy buena o buena en el 37% de los casos, leve en el 42% y nula en el 16%. La tolerancia fue buena o muy buena en el 75% de los casos tratados con *aceclofenac* y en el 74% de los casos tratados con diclofenac.

Osteoartritis

En un estudio controlado, randomizado, doble ciego, 59 pacientes con dolor osteoartítico recibieron diclofenac 50 mg tres veces al día o *aceclofenac* 100 mg dos veces al día. **Ambos tratamientos mejoraron significativamente los síntomas clínicos comparado con el basal, pero ninguno de los medicamentos fue significativamente superior al otro en términos de eficacia o tolerabilidad.**

En un estudio doble ciego, randomizado y multicéntrico, 261 pacientes con artrosis de rodilla recibieron *aceclofenac* 100 mg dos veces al día (n = 138) o diclofenac 50 mg 3 veces al día (n = 123) durante 12 semanas. Las evaluaciones de eficacia se realizaron en el momento de la inclusión en el ensayo y a las 2, 4, 8 y 12 semanas. Los parámetros de laboratorio se controlaron a 2, 4 y 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue el dolor articular en reposo y las variables adicionales fueron sensibilidad articular, derrame articular, eritema y dolor con el movimiento. Al final del estudio (12 semanas), el 75% y 70% de los pacientes que recibieron *aceclofenac* y diclofenac, respectivamente, tuvieron una mejoría en la intensidad del dolor. Mientras que se observó una mejoría significativa en todos los parámetros (dolor articular, hinchazón, eritema, dolor en el movimiento, la capacidad

funcional y la evaluación general), no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en los cambios desde el inicio hasta el punto final. Sin embargo, hubo una mejoría objetiva en la flexión de la rodilla y la evidencia subjetiva (la evaluación del paciente de la intensidad del dolor) que *aceclofenac* fue más eficaz que el diclofenac. **El inicio de acción de *aceclofenac* fue más rápido que el de diclofenac, *aceclofenac* se asoció con una mejor tolerancia gastrointestinal que el diclofenac.**

Indometacina

Espondilitis anquilosante

***Aceclofenac* e indometacina produjeron una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en medidas de eficacia, pero no hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos.**

Los pacientes ($n = 308$) que cumplieron con los criterios de Nueva York para la espondilitis anquilosante, fueron asignados aleatoriamente para recibir *aceclofenac* 100 mg dos veces al día ó 25 mg de indometacina en la mañana y al mediodía y 50 mg por la noche durante 3 meses. Las variables primarias de eficacia incluyeron: dolor, rigidez matinal, prueba de Schober modificado, flexión lateral, movimiento de la columna y la evaluación global del paciente. **Los efectos adversos fueron similares entre los tratamientos, sin embargo, la incidencia de efectos sobre el sistema nervioso central fue significativamente ($p < 0,001$) mayor en el grupo de indometacina debido al dolor de cabeza. *Aceclofenac* es efectivo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y ofrece una alternativa a la indometacina para su tratamiento.**

Artritis reumatoidea

***Aceclofenac* parece ser tan efectivo y al menos bien tolerado como indometacina en el tratamiento de la artritis reumatoidea.** En un estudio doble ciego, multicéntrico, 219 pacientes fueron aleatorizados para recibir *aceclofenac* 100 mg ($n = 109$) o indometacina 50 mg ($n = 110$) dos veces al día durante 12 semanas. Al final de las semanas 2, 4, 8, y 12 se realizaron las siguientes evaluaciones clínicas: número de articulaciones inflamadas y dolorosas, duración de la rigidez matinal, fuerza de presión (agarre), clase funcional según la Asociación Americana de Reumatismo (ARA, sigla en inglés) y evaluación global del investigador y del paciente. Hubo una clara y significativa mejoría ($p < 0,05$) con ambos fármacos a lo largo del tratamiento, la mejoría sintomática se observó a las 2 semanas de comenzado el estudio. Mientras que una media de 24 articulaciones fue dolorosa y el 16,5 estaba inflamada al inicio del estudio en el grupo de *aceclofenac*, sólo 8 y 4 articulaciones (media), respectivamente se vieron afectadas al final del período de estudio. El número de articulaciones afectadas en el grupo de indometacina disminuyó de 21 a 10 en el caso de articulaciones dolorosas y de 16 a 7 en el caso de articulaciones inflamadas. La fuerza de presión (agarre) en ambas manos fue significativamente ($p < 0,05$) y comparativamente mejorada en ambos grupos, de 8 y 10 mm Hg, respectivamente. La intensidad del dolor en reposo se redujo en el 65,3% de los pacientes tratados con *aceclofenac* y en el 67,1% de los pacientes tratados con indometacina, la reducción del dolor tendió a ser mayor en el grupo de *aceclofenac* que en el grupo de indometacina. La mejoría en la clase funcional de ARA se observó en el 27% de los pacientes en cada grupo, mientras que permaneció sin cambios en el 71% de los pacientes en ambos grupos y se observó el deterioro en 2 pacientes en cada grupo. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, los pacientes en el grupo de *aceclofenac* reportaron una mayor incidencia de acidez, mientras que los pacientes en el grupo de indometacina reportaron una mayor incidencia de náuseas y vértigo. **En general, significativamente más pacientes que recibían indometacina reportaron efectos adversos comparados con los que recibían *aceclofenac*.**

ketoprofeno

Artritis reumatoidea

***Aceclofenac* fue comparable a ketoprofeno en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea ($n=55$); no obstante, *aceclofenac* produjo una actividad antiinflamatoria demostrable luego de 30 días de tratamiento, comparado a 60 días para ketoprofeno.** Los pacientes recibieron *aceclofenac* 100 mg ($n=28$) o ketoprofeno 50 mg/3 veces al día ($n=27$) por 6 meses. **Ambos fármacos fueron bien tolerados.**

Naproxeno

Espondilitis anquilosante

***Aceclofenac* 100 mg/dos veces al día proporcionó alivio en los síntomas asociados con espondilitis anquilosante (ej.: dolor, dolor en posición de descanso, dolor en movimiento) comparable a naproxeno 500 mg/2 veces al día. La diferencia entre los tratamientos no fue estadísticamente significativa. La incidencia de efectos adversos fue mayor en pacientes tratados con naproxeno ($n=22$) que *aceclofenac* ($n=15$).** El estudio fue randomizado, multicéntrico, doble ciego, en el cual se enrolaron 130 pacientes por un periodo de tratamiento de 3 meses.

Osteoartritis

Aceclofenac* y naproxeno proporcionaron eficacia comparable para el tratamiento de la osteoartritis, no obstante, se reportaron significativamente menos eventos adversos en el grupo *aceclofenac* que naproxeno.** Los pacientes ($n=374$) fueron randomizados para recibir *aceclofenac* 100 mg o naproxeno 500 mg, dos veces al día por 12 semanas. Los efectos adversos comúnmente reportados incluyeron dolor de estómago y náuseas; 11 pacientes (5 y 6 tratados con *aceclofenac* y naproxeno, respectivamente), se retiraron del ensayo. ***Aceclofenac

es efectivo para el tratamiento de la osteoartritis y parece tener menos efectos adversos que naproxeno.

Piroxicam

Osteoartritis

Aceclofenac y piroxicam mostraron eficacia comparable en pacientes con osteoartritis de rodilla, en un estudio doble ciego de 2 meses de duración. Los pacientes (n=240) fueron randomizados asignados para recibir *aceclofenac* 100 mg dos veces al día o piroxicam 20 mg/ día. Todas las mediciones de eficacia fueron significativamente mejoradas en comparación al basal ($p < 0,001$), pero no tuvieron diferencias estadísticas entre *aceclofenac* o piroxicam. Siete pacientes de cada grupo fueron retirados del ensayo debido a los efectos adversos. **Los efectos adversos gastrointestinales (GI) fueron reportados frecuentemente en cada grupo de tratamiento, sin embargo sólo 1 paciente que recibió piroxicam tuvo sangrado GI. En base a los resultados de este estudio de corto tiempo, *aceclofenac* es un tratamiento efectivo y seguro para la osteoartritis.**

Aceclofenac tuvo similar eficacia y tolerabilidad que piroxicam en el tratamiento de osteoartritis de rodilla. En un ensayo realizado por el laboratorio productor, controlado, doble ciego, 205 pacientes recibieron *aceclofenac* 100 mg/2 veces al día (n=103) o piroxicam 20 mg una vez al día (y placebo una vez al día para mantener el doble ciego) (n=102) por 3 meses. En ambos grupos, el dolor disminuyó significativamente con respecto al basal, con diferencias significativas observadas a los 15 días; el dolor disminuyó progresivamente a 1, 2 y 3 meses. Los rangos de flexión y extensión aumentaron progresivamente durante el periodo de tratamiento en ambos grupos. Mientras que ambas drogas fueron bien toleradas, *aceclofenac* fue percibido como mejor tolerado, especialmente en términos de efectos adversos gastrointestinales.

Tenoxicam

Espondilitis anquilosante

***Aceclofenac* y tenoxicam produjeron mejorías estadísticamente significativas en medidas de eficacia respecto al basal, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.**

En base a la puntuación de rigidez matutina y a la escala visual analógica (EVA), la evaluación global de cada tratamiento fue buena. Los pacientes (n = 273), que cumplieron con los criterios de Nueva York para la espondilitis anquilosante, fueron asignados aleatoriamente para recibir *aceclofenac* 100 mg dos veces al día o tenoxicam 20 mg al acostarse durante 3 meses. Las variables primarias de eficacia incluyeron dolor medido con EVA, rigidez matinal, la prueba de Schöber modificada, flexión lateral, movimiento de la columna vertebral, expansión torácica y la distancia occipucio-pared. Los efectos adversos fueron similares entre los tratamientos, el 2,2% de los pacientes tratados con *aceclofenac* y el 1,4% de los pacientes que tomaban tenoxicam se retiraron del estudio debido a efectos adversos.

***Aceclofenac* es efectivo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y ofrece una alternativa de tratamiento para esta enfermedad.**

Producto en el mercado Argentino: Urodulox® Laboratorio: Eurolab

Bibliografía

- ANMAT Disposición N°: 4792/11. 12/07/2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0707-11.pdf
- Bort R. et al. Metabolism of aceclofenac in humans. Drug Metab Dispos. 1996 Aug;24(8):834-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869816>
- Butlletí groc. Institut Català de Farmacologia Universitat Autònoma de Barcelona. Efectos indeseables de los analgésicos y antiinflamatorios de comercialización reciente. Aceclofenac. Vol 8 N°3, julio-septiembre 1995. Disponible en: http://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc_a1995m7-9v8n3iSPA.pdf
- Micromedex Inc-2012