

Evaluación de la eficacia antipirética y seguridad de dos formulaciones pediátricas de ibuprofeno

J. Díez Domingo^a, M.V. Planelles Cantarino^b, F. Moreno Madrid^c, J. Uberos Fernández^d, J. Moreno Martín^e, A. Molina Carballo^f, J. Antelo Cortizas^g, S. Armenteros González^h, R. Domínguez Granados^h y E. Moreno Carretero^h

^aCentro de Salud de Nazaret. Valencia. ^bServicio de Urgencias de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. Servicios de Pediatría. ^cHospital General Básico de Baza, ^dHospital General Básico de Motril, ^eHospital Virgen de las Nieves y ^fHospital Clínico San Cecilio. Granada. ^gServicio de Pediatría Hospital Xeral Cies de Vigo. Pontevedra. ^hDepartamento Médico. Laboratorios Knoll, S.A. Madrid.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 436-440)

Objetivos

Comparar la eficacia y evaluar la bioequivalencia clínica de dos presentaciones de ibuprofeno para niños, suspensión y gránulos efervescentes, en el tratamiento de la fiebre.

Métodos

Ensayo clínico abierto, de distribución aleatoria y multicéntrico. Se administró a niños con pesos superiores a 25 kg, que acudieron con temperatura axilar superior a 38 °C a servicios de urgencias hospitalarios, una dosis de ibuprofeno en suspensión de 7 mg/kg, o una dosis de gránulos efervescentes con la siguiente posología: 200 mg en niños con pesos entre 25 y 40 kg, o 400 mg si pesaban entre 35 y 40 kg y tenían una temperatura axilar superior a 39 °C, así como en los niños de más de 40 kg. Se tomó la temperatura axilar antes del tratamiento y a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min, y se registraron posibles efectos adversos.

Resultados

Se incluyeron 103 pacientes, 51 recibieron gránulos y 52 suspensión. La temperatura media se redujo en los dos grupos a lo largo del estudio ($p < 0,005$), sin diferencias entre ellos. Las diferencias medias de temperatura en cada momento del estudio se situó dentro del intervalo de bioequivalencia ($\pm 0,5$ °C). En un caso se alcanzó una temperatura axilar de 35,9 °C, siendo el único acontecimiento adverso ocurrido.

Conclusiones

Ambas formulaciones se mostraron eficaces en la reducción de la temperatura y pueden considerarse bioequivalentes clínicamente.

Palabras clave:

Ibuprofeno. Bioequivalencia. Fiebre.

EVALUATION OF THE ANTIPYRETIC SAFETY AND ACCURACY OF TWO PEDIATRIC IBUPROFEN FORMULATIONS

Objectives

To compare the efficacy and to evaluate the clinical bioequivalence of two different formulations of ibuprofen (suspension and effervescent granules) in febrile children.

Methods

An open, randomized, multicenter study. Febrile children (axillary temperature > 38 °C) weighing more than 25 kg, admitted into the emergency departments of the participating hospitals were randomly assigned to either of the two treatment groups: ibuprofen suspension (7 mg/kg) or effervescent granules at the following dosages: 200 mg in children weighing 25-40 kg or 400 mg in children weighing 35-40 kg and with an axillary temperature above 39 °C. This latter dose of 400 mg was also given to children weighing more than 40 kg.

The investigators took axillary temperature before treatment and 30, 60, 90, 120, 180 and 240 min after administration of the corresponding dose. Possible adverse events were noted.

Results

A total of 103 patients were included in the study; 51 received the effervescent granules and 52 received the sus-

Trabajo financiado por Laboratorios Knoll, S.A. (BR002).

Correspondencia: Dr. J. Díez Domingo. Centro de Salud Nazaret. Parque, 7. 46024 Valencia. Correo electrónico: diez_jav@gva.es

Recibido en marzo de 2000.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2000.

pension formulation. The mean temperature was reduced in both groups during the study ($p < 0.005$). No differences were found between the formulations. The mean differences of temperatures at each point of the study were within the clinical bioequivalence interval (± 0.5 °C). Only one patient had an axillary temperature of 35.9 °C. This was the only adverse event recorded in the study.

Conclusions

Both ibuprofen formulations were effective in reducing fever and may be considered clinically bioequivalent.

Key words:

Ibuprofen. Bioequivalence. Fever.

INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno se utiliza en España para el tratamiento de la fiebre, el dolor y procesos inflamatorios leves en niños desde 1992. En todo el mundo se han utilizado millones de dosis en niños y se ha demostrado ampliamente su eficacia y seguridad¹⁻⁸.

En España la presentación infantil es una suspensión, con una concentración de 20 mg/ml. La dosis recomendada es de 7 mg/kg por toma, por lo cual los niños de más de 25 kg deben ingerir volúmenes superiores a 8 ml cada toma, lo cual puede resultar incómodo y dificultar el cumplimiento del tratamiento.

Para facilitar el tratamiento en estos niños se requieren otras presentaciones de ibuprofeno, que se muestren bioequivalentes a la actual. A partir de cierto peso, las dosis pediátricas de otros fármacos se mantienen fijas, dejándose de calcular la dosis por peso, por lo que resulta interesante que una nueva presentación se indicara en dosis fijas para un rango de peso corporal.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y demostrar la bioequivalencia de dos presentaciones de ibuprofeno, la suspensión, ya utilizada ampliamente, y una nueva formulación en gránulos efervescentes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

En el estudio participaron niños con pesos superiores a 25 kg, que presentaban temperaturas corporales superiores a 38,0 °C por procesos infecciosos de diversa etiología, y que no habían recibido tratamiento antipirético en las 6 h previas.

Se excluyeron los pacientes con enfermedades graves, hipersensibilidad a alimentos o a fármacos, con trastornos gastrointestinales o enfermedades crónicas y niños que hubieran requerido tratamiento antitérmico continuo durante los 5 días anteriores al estudio.

Diseño del estudio

Ensayo clínico abierto, aleatorio, realizado en servicios de urgencia de 6 hospitales en un período de 10 meses. El estudio fue aprobado por los comités de ética de in-

vestigación clínica de los seis centros participantes, y se solicitó consentimiento escrito a los padres o tutores. Se recogió información de la edad, el sexo, la somatometría y los datos clínicos de la enfermedad. Los pacientes recibieron ibuprofeno en gránulos o en suspensión según una tabla de aleatorización por bloques generada por ordenador. El enmascaramiento se realizó mediante sobres opacos que se abrían al entrar el paciente en el estudio.

La dosis usada de ibuprofeno en suspensión fue de 7 mg/kg. Al utilizar gránulos efervescentes se administraron 200 mg a los niños de peso entre 25 y menos de 34 kg; a los niños de peso comprendido entre 34 y menos de 40 kg dependiendo de la temperatura corporal se administró 200 mg (en caso de temperatura < 39 °C) o 400 mg (en caso de temperatura > 39 °C). Finalmente, a los niños de 40 kg o más de peso se les administraron 400 mg.

La temperatura axilar se midió con un termómetro digital (Omron, HC-103) antes de la administración del ibuprofeno y a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min. A los 180 min los niños podían retirarse del estudio si la temperatura axilar era inferior a 37,5 °C. Se recogieron los posibles efectos adversos tras la medicación.

Análisis estadístico

Se precisaba la inclusión de 38 niños por rama de tratamiento (76 pacientes en total) para detectar una diferencia, en cualquier momento del estudio de 0,5 °C, con un error alfa de 0,05 y una potencia del 80%. Para compensar las posibles pérdidas de pacientes este número se incrementó hasta los 103 pacientes finalmente incluidos.

Se realizaron dos análisis: uno para evaluar la eficacia y seguridad comparativas (gránulos frente a suspensión) y el otro para establecer la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

Para el análisis de eficacia se realizó un análisis factorial de variancia de medidas repetidas.

Se consideró bioequivalencia entre ambas formulaciones cuando la diferencia de las medias (en valor absoluto) estuviese comprendida entre $\pm 0,5$ °C. Para dicho análisis se utilizó la prueba de la t de Student para dos muestras independientes utilizando la estrategia de la doble prueba t unilateral considerando significativos valores de $p \leq 0,05$. Adicionalmente se construyeron intervalos de confianza para las diferencias de las medias al 95% como una regla de decisión complementaria.

Se calculó el riesgo de no padecer efectos adversos con la nueva presentación, debido a que sólo se produjo un acontecimiento adverso, mediante el riesgo relativo y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 103 pacientes (fig. 1). Recibieron gránulos efervescentes 51 casos y 52 pacientes la formulación de suspensión. No hubo diferencia entre

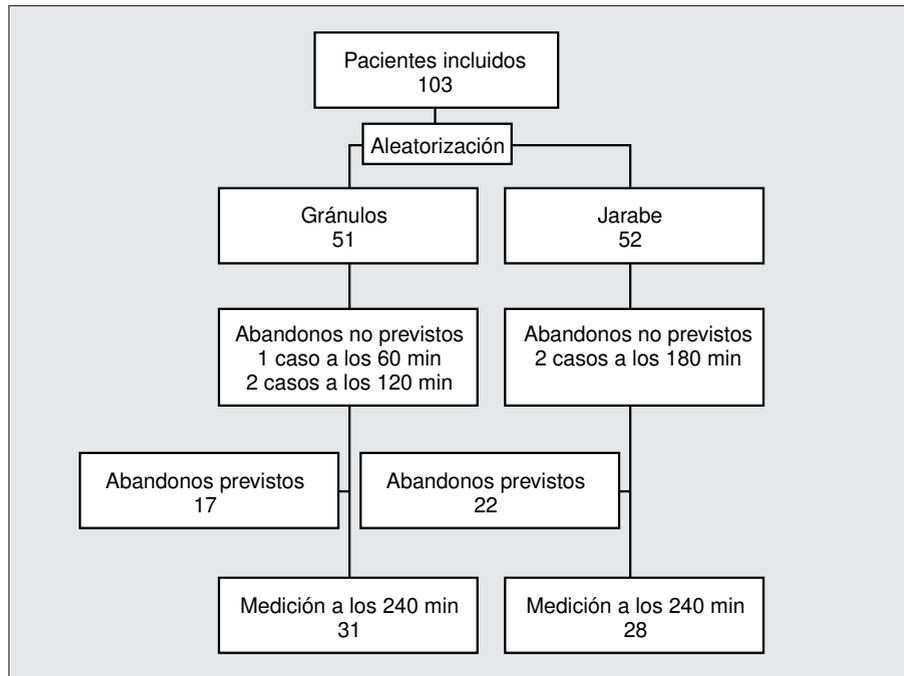


Figura 1. Desarrollo del estudio incluyendo evolución de los participantes y las pérdidas.

TABLA 1. Datos demográficos

	Grupo de tratamiento		Total	p
	Gránulos	Suspensión		
Número de casos	51	52	103	
Edad (años)				
\bar{x}	8,7	8,5	8,6	0,621
DE	2,4	2,6	2,5	
Mín-máx	5-14	4-16	4-16	
Peso (kilos)				
\bar{x}	34,0	32,6	33,3	0,439
DE	10,3	8,5	9,4	
Mín-máx	25-70	25-59	25-70	
Sexo				
Varón	29	28	57	0,758
Mujer	22	24	46	
Temperatura basal (°C)				
\bar{x}	38,68	38,74	38,72	0,175
Duración episodio febril (h)				
\bar{x}	26,0	32,4	29,2	0,300
DE	30,4	30,5	30,5	
Mín-máx	2-120	1-120	1-120	
Tratamiento antipirético previo				
Ninguno	22	32	54	0,174
Uno	7	5	12	
Dos	22	15	37	

DE: desviación estándar; mín-máx: rango.

grupos en cuanto a edad, sexo, temperatura basal, duración de la fiebre, utilización de medicación previa, ni en las características clínicas de los procesos (tabla 1).

Hubo cinco abandonos no previstos en el protocolo, un caso tras 60 min de seguimiento, que alcanzó normotermia, y cuatro después de los 180 min que presentaban

temperaturas superiores a 37,5 °C, aunque tres de ellos se encontraban normotérmicos en determinaciones previas.

El grupo tratado con gránulos recibió una dosis media de ibuprofeno de 7,8 mg/kg (rango, 5,7-11,8), y el tratado con suspensión de 7,0 mg/kg (rango, 6,3-7,3) ($p < 0,05$).

La temperatura media se redujo de manera significativa tras la administración de ibuprofeno ($p < 0,0005$), no influyendo en ésta el tipo de tratamiento ($p = 0,44$) (fig. 2).

El análisis de bioequivalencia mostró que las diferencias de las medias para cada momento del estudio se situaban dentro del intervalo de equivalencia de $\pm 0,5$ °C. La significación estadística en cada uno de los momentos del estudio fue $p < 0,0005$ (tabla 2).

En cuanto a los datos de seguridad, únicamente se observó un caso de hipotermia en una niña de 8 años que recibió una dosis de ibuprofeno en gránulos de 9,6 mg/kg, y que a los 240 min presentó una temperatura de 35,9 °C. No se declaró ningún otro efecto adverso. El riesgo relativo de no padecer efectos adversos en el grupo de gránulos fue de 0,98 (IC 95 %, 0,94-1,02).

DISCUSIÓN

La eficacia del ibuprofeno está demostrada en múltiples ensayos clínicos. En dosis de 6-7 mg/kg reduce la temperatura de forma similar o mejor que el paracetamol en dosis de 10 a 15 mg/kg^{5,8}, y la disminución de la temperatura es más rápida y sostenida⁷, aportando, además, una recuperación mejor de la confortabilidad⁸.

En este estudio ambas formulaciones de ibuprofeno se mostraron eficaces en la reducción de la temperatura corporal. La dosis de ibuprofeno utilizada fue superior en la presentación de gránulos. Sin embargo, la mayor parte de

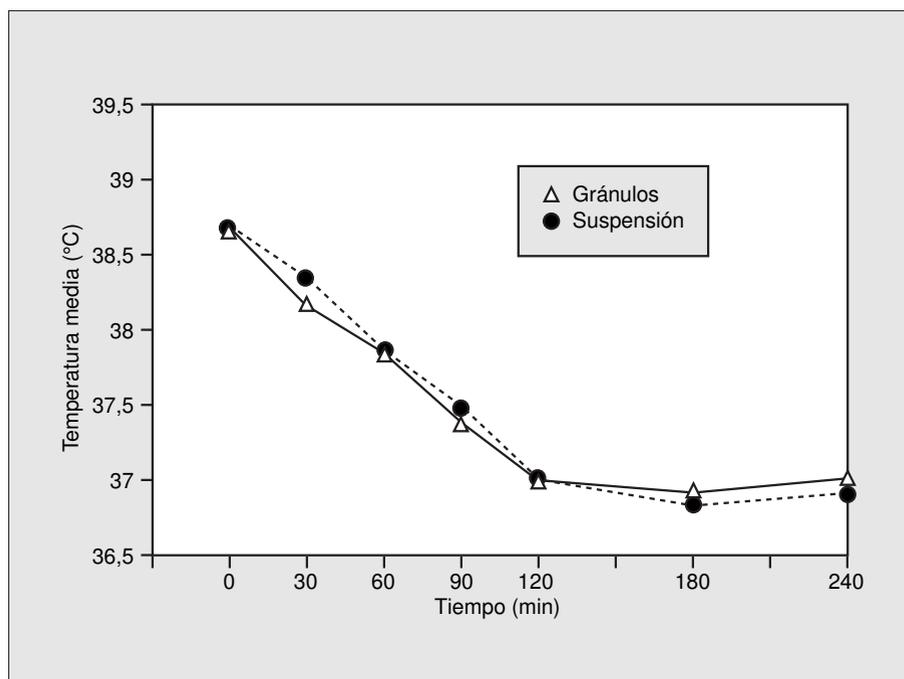


Figura 2. *Ibuprofeno gránulos frente a suspensión. Evolución de las temperaturas medias a lo largo del estudio.*

los niños recibieron dosis en rangos terapéuticos situados entre 7 y 10 mg/kg. En España se recomienda la utilización de 20 mg/kg/día, o 7 mg/kg/dosis. En otros países se recomienda la utilización de 10 mg/kg dosis si la fiebre supera los 39,2 °C, con un máximo de 40 mg/kg/día⁹. Incluso en los casos que recibieron mayor dosis de la formulación en gránulos, no se hubiera alcanzado la dosis terapéutica máxima con la administración cada 8 h, y sólo en un caso si se hubiera dado cada 6 h.

Por otra parte, cabe la posibilidad de que al haberse seleccionado los pacientes en los servicios de urgencias de los hospitales, la gravedad de los procesos febriles fuera superior a la de las enfermedades que suelen tratarse en los centros de atención primaria o que pueden controlarse con cualquier antitérmico sin necesidad de acudir a consultas médicas. Cabe por tanto esperar que la eficacia de ambas formas galénicas sea similar o superior en los procesos que no requieren asistencia en los servicios de urgencias hospitalarias.

El ensayo clínico fue abierto, pero ello no supone un sesgo, ya que la medida de la variable principal (temperatura axilar) era objetiva (se realizó con un termómetro digital) y la subjetividad del observador al leer el resultado era nula. La validez interna del estudio, por tanto, fue alta.

Respecto a la seguridad del ibuprofeno está apoyada por múltiples trabajos. En un ensayo clínico en el que se incluyeron 84.192 pacientes, el riesgo de hospitalización por hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o anafilaxia no difería entre recibir ibuprofeno o paracetamol. Otros efectos adversos leves se presentan con similar frecuencia en ambos fármacos¹. La frecuencia de presenta-

TABLA 2. *Análisis de bioequivalencia para la variable temperatura (°C)*

Tiempo (min)	Gránulos			Suspensión			Diferencia	IC 95% Diferencia	
	Número	\bar{x}	DE	Número	\bar{x}	DE			
Basal	51	38,7	0,5	52	38,7	0,5	-0,05		
30	51	38,2	0,7	52	38,4	0,6	-0,16	-0,4	0,1
60	51	37,8	0,6	52	37,8	0,6	-0,06	-0,3	0,2
90	50	37,3	0,6	52	37,4	0,7	-0,06	-0,3	0,2
120	50	37,0	0,6	52	37,0	0,5	0,00	-0,2	0,2
180	49	36,9	0,5	51	36,8	0,6	0,02	-0,2	0,3
240	31	37,0	0,7	28	36,9	0,7	0,11	-0,3	0,5

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

ción de efectos graves tras la ingesta accidental de ibuprofeno es similar a la de paracetamol³.

En el presente estudio, la formulación en gránulos fue muy bien tolerada por la práctica totalidad de los sujetos y tiene la ventaja de que permite tratar fácilmente a los niños con pesos superiores a 25 kg, en quines el volumen requerido de la suspensión (mayor de 8 ml/dosis) puede provocar que los niños la rechacen y se obtenga peor eficacia. Su utilización no supone salir de dosis terapéuticas. Los niños de 34 a 40 kg reciben, dependiendo del grado de fiebre, menor o mayor cantidad de ibuprofeno cuando éste se administra en forma de gránulos que la que recibirían con la solución. En casos de fiebre elevada, en niños de este peso, debe vigilarse la administración diaria total para no sobrepasar la dosis terapéutica.

En conclusión, ambas formulaciones de ibuprofeno (gránulos y suspensión) se mostraron eficaces en la re-

ducción de la temperatura corporal sin que en ningún momento del estudio aparecieran diferencias estadísticamente significativas.

Las diferencias en las temperaturas medias entre ambas formulaciones estuvieron en todos los momentos del estudio dentro del intervalo de equivalencia de $\pm 0,5$ °C, por lo que pueden considerarse bioequivalentes.

El perfil de seguridad de ambas formulaciones fue similar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-933.
2. Díez Domingo J, Planelles MV, Baldó JM, Ballester A, Núñez F, Jubert A et al. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccination: A randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
3. Veltri JC, Rollins DE. A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin and ibuprofen. *Am J Emer Med* 1988; 6: 104-107.
4. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 44: 22-25.
5. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
6. Wilson G, Guerra AJMS, Santos NT. Comparative study of the antipyretic effect of ibuprofen (oral suspension) and paracetamol (suppositories) in paediatrics. *J Int Med Res* 1984; 12: 46-49.
7. Kaufman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
8. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
9. Royal Pharmaceutical Society. The extra pharmacopoeia, 31.^a ed. Londres: Martindale, 1996; 50-51.