

Rev Soc Esp Dolor  
2016; 23(Supl. I): 31-34

## *Ibuprofeno intravenoso y combinaciones farmacológicas*

A. Abad Gurumeta, S. D. Bergese<sup>1,2</sup>, A. Zuleta-Alarcón<sup>2</sup>, J. Fiorida-Díaz<sup>2</sup>, A. Martínez Ruiz<sup>3</sup>,  
R. Casans Francés<sup>4</sup>, J. Ripollés Melchor<sup>5</sup> y J. M. Calvo Vecino<sup>6</sup>

*Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>1</sup>Departamento de Neurocirugía y <sup>2</sup>Departamento de Anestesiología. The Ohio State University Wexner Medical Center. Columbus, Ohio, EE. UU. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>5</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Profesor asociado Departamento de Farmacología Universidad Complutense de Madrid.*

Abad Gurumeta A, Bergese SD, Zuleta-Alarcón A, Fiorida-Díaz J, Martínez Ruiz A, Casans Francés R, Ripollés Melchor J y Calvo Vecino JM. *Ibuprofeno intravenoso y combinaciones farmacológicas. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):31-34.*

### ABSTRACT

Recent emergence of intravenous ibuprofen in clinical practice has permitted its use in combination with different kind of drugs adding a synergic effect, decreasing doses, and their adverse events. Currently, most used combinations of intravenous ibuprofen are either with acetaminophen or intravenous tramadol. Despite existing combinations for oral ibuprofen are well known, studies describing concomitant uses of intravenous ibuprofen with other acute pain control drugs are required.

**Key words:** Ibuprofen, intravenous ibuprofen, postoperative pain, perioperative care, NSAID, paracetamol, tramadol, opioides.

### RESUMEN

La reciente aparición del ibuprofeno intravenoso en la práctica clínica ha permitido su uso en combinación con otros fármacos de diferente clase, lo que permite un efecto sinérgico, disminuyendo las dosis de ambos fármacos y sus efectos adversos. Las combinaciones de ibuprofeno intravenoso con paracetamol o con tramadol intravenoso son las más utilizadas hasta el momento. Aunque son conocidas las combinaciones de ibuprofeno por vía oral con otros fármacos, se precisan estudios que analicen el uso

del ibuprofeno intravenoso con otros fármacos utilizados en el control del dolor agudo.

**Palabras clave:** Ibuprofeno, ibuprofeno intravenoso, dolor postoperatorio, cuidados perioperatorios, AINE, paracetamol, combinaciones farmacológicas, tramadol, opiáceos.

### INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Está ampliamente difundido su uso en la práctica clínica, siendo uno de los más administrados a pacientes por vía oral. La aparición recientemente del ibuprofeno intravenoso permite su uso hospitalario en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y una oportunidad para la combinación de uso con otros fármacos de diferente clase (1-4). Por otra parte, los efectos del ibuprofeno intravenoso combinado con otros fármacos son menos conocidos que por vía oral (1,2). Existen en la actualidad varios preparados comerciales orales que combinan ibuprofeno con otros fármacos analgésicos. Sin embargo, la literatura y los estudios clínicos evaluando la efectividad y efectos adversos de ibuprofeno intravenoso en combinación con otras terapias analgésicas endovenosas son limitados (4). El objetivo de este trabajo es analizar las combinaciones farmacológicas intravenosas de este fármaco estudiadas hasta el momento.

### COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS

Se define “analgésia combinada” a la estrategia de usar simultáneamente diferentes modalidades analgésicas en un mismo

paciente, con el fin de obtener un efecto sinérgico o aditivo de los efectos beneficiosos y una reducción de los adversos. El uso de combinaciones analgésicas está justificado por el origen, diferentes causas y modulación del dolor. Dentro de las combinaciones utilizadas en la analgesia combinada está el uso de fármacos con diferentes tipos de acción, bloqueos nerviosos asociados a medicación sistémica y el uso de terapias no farmacológicas combinadas.

Se han estudiado diferentes combinaciones de fármacos utilizando diferentes vías de administración. La vía intravenosa (i.v.) es la más frecuente en el uso del dolor postoperatorio, y se tiende a combinar fármacos de acción periférica (AINE principalmente) junto a fármacos de acción central (opioides). Habitualmente se intenta evitar la asociación de fármacos de la misma familia para evitar los efectos secundarios sin conseguir mejores resultados analgésicos. Hay una excepción a esta norma: la asociación del paracetamol (mínimo o nulo poder antiinflamatorio) con los AINE.

Las combinaciones farmacológicas con un objetivo sinérgico, analgésico y antiinflamatorio ya fueron previstas por la escalera de la OMS en sus inicios, y fueron añadiéndose diferentes familias farmacológicas durante su evolución. Las recomendaciones de asociación de AINE con opiáceos menores para disminuir las dosis de rescate con opiáceos mayores son bien conocidas y utilizadas en la práctica clínica en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Asimismo, el uso de AINE combinados con fármacos opiáceos más potentes disminuye las dosis globales de éstos y sus efectos adversos (1,2,5). Actualmente, tanto para el dolor oncológico como para el dolor postoperatorio en procedimientos quirúrgicos mayores, se administran combinaciones de fármacos de diferentes familias (6,7). La aparición del ibuprofeno intravenoso permite disponer de un fármaco con potencia analgésica y antiinflamatoria conocida como una nueva herramienta en la prevención de complicaciones asociadas al dolor postoperatorio mal controlado (4,8).

Con la teoría del ascensor analgésico (6) según el tipo de intensidad del dolor, también se incluyó la combinación de AINE y otros fármacos. El ibuprofeno intravenoso combinado con paracetamol y opiáceos podría tener un efecto sinérgico importante. Adicionalmente, las últimas indicaciones de tratamiento según la etiología del dolor siguen proponiendo el uso combinado de diferentes familias analgésicas, lo que pudiera influir en la prevención y la aparición del dolor crónico (7) donde, sin duda, el ibuprofeno intravenoso tendría un papel muy destacado en el manejo de la analgesia multimodal.

## IBUPROFENO Y PARACETAMOL

La administración de fármacos que actúan sobre el mismo proceso pero mediante diferentes mecanismos permite obtener un efecto aditivo y/o sinérgico. Es conocido

el efecto de los AINE que inhiben a las ciclo-oxigenasas COX-1 y COX-2 a nivel periférico y central (SNC). El paracetamol, por otra parte, inhibe la liberación de prostaglandinas en la médula espinal y actúa sobre el sistema serotoninérgico espinal en la inhibición del dolor. Parece que ambos, ibuprofeno y paracetamol, reducen la producción de óxido nítrico en el SNC (8).

Actualmente hay suficiente evidencia científica (8-10) para recomendar la combinación paracetamol-ibuprofeno en el tratamiento del dolor postoperatorio a corto plazo, considerando las contraindicaciones relativas para la administración de ibuprofeno, tales como úlcera gastrointestinal, alergia, problemas hemorrágicos y asma (3).

Siendo ibuprofeno y paracetamol dos de los fármacos más utilizados como analgésicos, existen pocos estudios que describan la combinación de ambos en un mismo formato fuera de la administración oral (9,10). Es más conocida la eficacia de ambos fármacos asociados que su efecto en monoterapia por separado (8). Ibuprofeno y paracetamol son rápidamente absorbidos tras la administración oral sin un significativo primer paso metabólico y sin interacciones farmacocinéticas entre ambos.

En pacientes sometidos a cirugía artroscópica con reconstrucción del ligamento cruzado anterior, ibuprofeno oral y la combinación de ibuprofeno y acetaminofén mostró ser superior en el manejo del dolor en las primeras 6 horas postoperatorias que el uso de acetaminofén por sí solo. Al evaluar la incidencia de efectos adversos, cambios función renal hemoglobina, no se encontró una diferencia significativa entre los grupos (11). Igualmente, en pacientes sometidos a cirugía, dos revisiones recientes de Cochrane indicaron que el uso de ibuprofeno y acetaminofén podría ser una terapia analgésica más efectiva con una incidencia similar o menor de efectos adversos (5,12).

Estudios como estos señalan el potencial de la terapia intravenosa combinada. La administración intravenosa aumenta al doble la concentración plasmática máxima del ibuprofeno y un 70 % la del paracetamol (10).

Además, la vía intravenosa permite la administración en pacientes con imposibilidad para deglutir, pacientes en dieta absoluta, con náuseas, vómito o con disminución de la motilidad gastrointestinal.

Estudios previos sugirieron la posibilidad de administrar de forma oral ibuprofeno y paracetamol administrándolos a dosis fijas, pero se precisaba ajustar dichas dosis sin que ello pudiera alterar la farmacocinética de ninguno de los dos (8).

Recientemente, Atkinson y cols. (10) demostraron que una dosis fija de 3 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de paracetamol no alteraba la farmacocinética de ninguno de los dos, tanto en la administración oral como en la intravenosa, siendo similares a su administración en monoterapia. Dicho estudio realizó cinco tratamientos aleatorizados, cuatro intravenosos y uno oral. Se estudiaron los siguientes

grupos: ibuprofeno 3 mg/ml con 10 mg/ml de paracetamol i.v., 10 mg/ml de paracetamol i.v., ibuprofeno 3 mg/ml, ibuprofeno 1,5 mg/ml con 5 mg/ml de paracetamol i.v. y la administración de ibuprofeno 150 mg comprimido junto a otro comprimido simultáneo de 500 mg de paracetamol. Un total de 30 voluntarios sanos fueron estudiados en dichos grupos de forma cruzada y aleatorizada. Se midieron de forma seriada los niveles de los fármacos, las concentraciones máximas y las áreas bajo las curvas concentración/tiempo plasmáticas, junto a su bioequivalencia. En los resultados se encontró que los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos combinados de forma intravenosa eran similares a los administrados en monoterapia. La disponibilidad de ambos fármacos administrados conjuntamente confirmó la equivalencia farmacocinética.

### **IBUPROFENO CON PARACETAMOL Y DEXAMETASONA**

El avance del manejo de la analgesia multimodal nos permite el uso de combinaciones de AINE, como el ibuprofeno con el paracetamol, y la adición de fármacos de otras familias, como los corticoides para la disminución de los opiáceos postoperatorios, la reducción de náuseas y vómitos o presentar una menor incidencia de dolor en la movilización de articulaciones o cirugía lumbar.

Recientemente, Nielsen y cols. (13) estudiaron la combinación de dexametasona 16 mg vs. placebo en pacientes que recibieron ibuprofeno, paracetamol y morfina (PCA) para el tratamiento del dolor posterior a cirugía lumbar. El consumo de opiáceos en el periodo postoperatorio fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el grupo tratado con dexametasona presentó una disminución en la incidencia de vómito y dolor agudo durante la movilización.

### **IBUPROFENO Y TRAMADOL**

Actualmente, el uso intravenoso de ibuprofeno y tramadol también ha sido estudiado como una opción terapéutica de combinación farmacológica (14).

La asociación de AINE y un opiáceo débil ha sido muy utilizada en la práctica clínica con el fin de disminuir las necesidades analgésicas. Por otra parte, se pueden evitar dosis mayores de opiáceos débiles con los consiguientes efectos secundarios, especialmente náuseas, vómito, prurito y mareo. En un estudio ciego, aleatorizado, se incluyeron 75 pacientes entre 19 y 46 años, ASA I y II, programados para cirugía artroscópica de rodilla. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: ibuprofeno 800 mg i.v., tramadol 100 mg i.v. y la combinación de 400 mg de ibuprofeno i.v. y 70 mg de tramadol i.v. Se demostró una disminución en el consumo de morfina en el grupo tratado

con ibuprofeno y tramadol combinados. El efecto sinérgico de ambos disminuyó las dosis de cada uno de ellos por separado, alcanzando mejor analgesia a la movilización del área intervenida (aunque sin diferencias entre grupos en reposo), así como también una mayor satisfacción de los pacientes (14).

### **IBUPROFENO Y MORFINA**

La administración concomitante de ibuprofeno intravenoso y morfina como parte de la analgesia controlada por el paciente ha demostrado disminuir el consumo postoperatorio del opioide y sus efectos adversos asociados. Singla y cols. publicaron una serie de 185 pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva. En este estudio, ambos grupos recibieron morfina intravenosa como parte de la analgesia controlada por el paciente (PCA). Ibuprofeno i.v. administrado 800 mg cada 6 horas demostró tanto una significativa disminución del dolor como en el consumo de morfina (30,9 % menos en comparación con placebo) durante las primeras 28 horas del postoperatorio, sin efectos adversos asociados (15). Southworth y cols. obtuvieron resultados similares en 406 pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal encontrando en el grupo tratado con ibuprofeno i.v. 800 mg una reducción del 22 % en el consumo de morfina intravenosa controlada por el paciente (16).

En pacientes con fractura costal traumática, Bayouth y cols. reportaron una disminución de los requerimientos diarios de narcóticos (media de  $19 \pm 16$  mg vs.  $32 \pm 24$  mg,  $p < 0,0001$ ) en el grupo que recibió ibuprofeno i.v. Adicionalmente, el nivel referido de dolor durante los primeros 7 días de hospitalización fue menor en los pacientes que recibieron ibuprofeno intravenoso ( $7 \pm 2$  vs.  $8 \pm 2$ ,  $p < 0,04$ ). La disminución en el consumo de opioide y los niveles de dolor en el grupo tratado con ibuprofeno i.v. pudieran verse reflejados en la disminución significativa del costo asociado al uso de medicamentos narcóticos (17).

### **CONCLUSIONES**

Existen todavía pocos trabajos que describan la combinación de ibuprofeno intravenoso con otros fármacos administrados por la misma vía. Aunque la literatura es amplia en la vía oral, parece una buena elección el uso de combinaciones farmacológicas de ibuprofeno y paracetamol intravenoso, especialmente en el tratamiento del dolor, incluyendo dolor agudo postoperatorio. Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de ambos no se ven alteradas, permitiendo un incremento potencial del efecto analgésico y la disminución en las dosis.

Los efectos combinados del ibuprofeno y tramadol intravenoso han demostrado ser útiles en pacientes sometidos

a cirugía artroscópica ambulatoria, permitiendo una disminución en el consumo de morfina. Por la experiencia previa de la escalera analgésica de la OMS y del tratamiento según el ascensor analgésico, podría ser útil a su vez la asociación de los AINE, como el ibuprofeno, con otros opioides menores o mayores, disminuyendo los requerimientos de estos últimos y sus efectos adversos. Dada la limitada evidencia clínica, es necesario el desarrollo de nuevos estudios aleatorizados, doble ciego, donde se evalúe la terapia combinada con ibuprofeno i.v. en diferentes ámbitos médico-quirúrgicos.

### CONFLICTO DE INTERESES

A. Abad Gurumeta y A. Martínez Ruiz han realizado consultorías médicas para GES Genéricos Españoles S.A./ Genfarma Laboratorio S.L.

S. D. Bergese participó en el estudio “The shortened infusion time of intravenous ibuprofen part 1: A multicenter, open-label, surveillance trial to evaluate safety and efficacy” y “The shortened infusion time of intravenous ibuprofen, part 2: A multicenter, open-label, surgical surveillance trial to evaluate safety” con Cumberland® Pharmaceuticals, por lo cual recibió financiación de esta institución.

A. Zuleta Alarcón, J. Fiorda Díaz, R. Casans Francés, J. Ripollés Melchor y J. M. Calvo Vecino no tienen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:  
Alfredo Abad Gurumeta  
alfredoabadgurumeta@gmail.com

### BIBLIOGRAFÍA

- Bergese SD, Candotti K, Ayad SS, Soghomonyan S, Gan TJ, Intravenous Ibuprofen Surveillance Trial Investigational Sites. The shortened infusion time of intravenous ibuprofen part 1: A multicenter, open-label, surveillance trial to evaluate safety and efficacy. *Clinical therapeutics* 2015;37(2): 360-7.
- Gan TJ, Candotti K, Turan A, Bovanendran A, Philip BK, Viscusi ER, et al. The shortened infusion time of intravenous ibuprofen, part 2: A multicenter, open-label, surgical surveillance trial to evaluate safety. *Clinical therapeutics* 2015;37(2):368-75.
- Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain management* 2012;2(1):47-54.
- Scott LJ. Intravenous ibuprofen: In adults for pain and fever. *Drugs* 2012;72(8):1099-109.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD010210.
- Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9(5):289-90.
- Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7: p. CD008307.
- Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: A scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol* 2015;68(1):3-12.
- Gupta A, Voralu K. A single center, randomized, open-label trial to compare the safety and efficacy of Caldolor used singly and in combination with Ofirmev in total knee or hip arthroplasty surgery patients. Presented at: International Anesthesia Research Society (IARS) 2015 Annual Meeting and International Science Symposium; March 21-24, 2015; Honolulu, HI. Presentation Abstract S-224.
- Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: Oral agents to injectables. *Pain Medicine* 2013;14(S1):S11-S17.
- Dahl V, Dybvik T, Steen T, Aune AK, Rosenlund EK, Raeder JC. Ibuprofen vs. acetaminophen vs. ibuprofen and acetaminophen after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(6):471-5.
- Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: Translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc* 2013;144(8):898-908.
- Nielsen RV, Siegel H, Fomsgaard JS, Andersen JD, Martuservicius R, Mathiesen O, et al. Preoperative dexamethasone reduces acute but not sustained pain after lumbar disk surgery: A randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2015;156(12):2538-44.
- Metwalli OS, Abotaleb UI, Nasr HM. Comparative study between intravenous ibuprofen, intravenous tramadol alone and in combination after arthroscopic reconstruction surgery. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology* 2013;6(2):171.
- Singla N, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double blind placebo controlled trial of intravenous ibuprofen (IV ibuprofen) for treatment of pain in post operative orthopedic adult patients. *Pain Medicine* 2010;11(8):1284-93.
- Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clinical therapeutics* 2009;31(9):1922-35.
- Bayouth L, Safcsak K, Cheatham ML, Smith CP, Birrer KL, Promes JT. Early intravenous ibuprofen decreases narcotic requirement and length of stay after traumatic rib fracture. *The American Surgeon* 2013;79(11):1207-12.