

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(Supl. I): 35-43

Ibuprofeno intravenoso. Experiencia clínica en Estados Unidos

J. Fiorda-Diaz¹, A. Zuleta-Alarcón¹, A. Martínez Ruiz², A. Abad Gurumeta³, L. M. Torres Morera⁴
y S. D. Bergese^{1,5}

¹Departamento de Anestesiología. The Ohio State University Wexner Medical Center. Columbus, Ohio, EE. UU. ²Departamento de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). ³Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁴Departamento de Anestesiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Universidad de Cádiz. ⁵Departamento de Neurocirugía. The Ohio State University Wexner Medical Center. Columbus, Ohio, EE. UU.

Fiorda-Diaz J, Zuleta-Alarcón A, Martínez Ruiz A, Abad Gurumeta A, Torres Morera LM y Bergese SD. *Ibuprofeno intravenoso. Experiencia clínica en Estados Unidos.* Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):35-43.

ABSTRACT

Surgical procedures are frequently associated with postoperative pain. In fact, 1/3 of patients undergoing surgery in the United States will develop moderate to extreme pain after surgery. Several pharmacological combinations have been described looking for synergistic effects between drugs of different mechanisms of action. Opioids are the most common drugs used in to treat moderate to extreme postoperative pain. Nevertheless, adverse events associated with their acute and chronic uses are very common among the general population. Therefore, during the last decades, concomitant use of other medications such as NSAIDs have been promoted with satisfactory results, achieving lower narcotic requirements and decreasing adverse events. The FDA approval of intravenous of ibuprofen and diclofenac has encouraged the development of research studies aimed to find new therapies for better pain management. In order to analyze the effectivity and safety of intravenous ibuprofen as part of a multimodal analgesic therapy, we performed a review of the clinical experience with intravenous ibuprofen in the United States.

Key words: Ibuprofen, intravenous ibuprofen, postoperative pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, fever.

RESUMEN

Los procedimientos quirúrgicos son generalmente asociados con dolor durante el tiempo de hospitalización. En los Estados Unidos, alrededor de 1/3 de los pacientes presentarán dolor postquirúrgico de moderado a extremo. Diversas terapias analgésicas se han descrito para tratar el dolor postoperatorio utilizando, en su mayoría, combinaciones farmacológicas con el fin de promover el sinergismo entre medicamentos con distintos mecanismos de acción. Los opioides son, sin duda, uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor moderado a extremo. Sin embargo, los efectos adversos asociados a su uso agudo y crónico son de importante prevalencia en la población general. Por esta razón, el uso concomitante de otros medicamentos como los AINE continúa promoviéndose desde hace varias décadas con resultados satisfactorios, logrando disminuir las dosis y efectos adversos asociados a los narcóticos. La aprobación por parte de la FDA para el uso de otras formas de administración, diferentes a la oral, de moléculas como el ibuprofeno y el diclofenaco, ha fomentado sin duda la investigación de terapias alternativas en el tratamiento del dolor. Con el objetivo de analizar la efectividad y seguridad de la terapia analgésica multimodal utilizando ibuprofeno intravenoso, se realizó una revisión de la experiencia clínica con este medicamento en los Estados Unidos.

Palabras clave: Ibuprofeno, ibuprofeno intravenoso, dolor postoperatorio, anti-inflamatorios no esteroideos, fiebre.

INTRODUCCIÓN

Considerando que alrededor de un 30 % de los pacientes sometidos a cirugía electiva y ambulatoria en los Estados

Unidos (EUA) refiere dolor severo o de alta intensidad durante el periodo postoperatorio, no es sorprendente que más de la mitad de los pacientes programados para cirugía clasifiquen el dolor postoperatorio como su principal inquietud (1). En general, se considera que los procedimientos quirúrgicos se asocian con mayor riesgo de presentar dolor durante la estancia hospitalaria (2). En España, se reportó una prevalencia de dolor de diferente intensidad en el 54,7 % de los pacientes hospitalizados en áreas médico-quirúrgicas, de los cuales un 42 % se asoció a procedimientos (3).

La etiología múltiple del dolor agudo y postoperatorio hace necesario el uso concomitante de diferentes tipos de medicamentos con distintos mecanismos de acción. En este sentido, numerosos estudios clínicos que describen diferentes técnicas para el abordaje del dolor postoperatorio se han desarrollado en los últimos años, al igual que muchos otros que aún continúan en evolución.

La eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido comprobada en el periodo postoperatorio, permitiendo la disminución de los requerimientos de opioides y sus efectos adversos (EA) más comunes, tales como náuseas y vómito postoperatorio (4).

Hace poco más de 6 años, previo a la aprobación de la *Food and Drug Administration (FDA)* para el uso del ibuprofeno intravenoso (i.v.) como antipirético y analgésico-antiinflamatorio, el ketorolaco (Toradol®) continuaba siendo la única alternativa analgésica-antiinflamatoria i.v. (5). Recientemente, en el 2014, fue aprobado el diclofenaco. (Dyloject™) para su uso único o combinado con opioides en el dolor moderado a severo (6,7). Aun así, es importante resaltar que la FDA conserva la advertencia sobre la asociación que existe entre el uso de los AINE y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular aguda (8).

Con el objetivo de revisar la experiencia clínica del ibuprofeno i.v. en EUA, se realizó una búsqueda de la literatura disponible en PubMed hasta el 21 de febrero de 2016. La búsqueda fue limitada a artículos en inglés y en español utilizando los siguientes términos: "ibuprofeno intravenoso y dolor" ("Pain"[Mesh] AND intravenous ibuprofen) como palabra clave y término MeSH, respectivamente. De los 79 artículos encontrados, se incluyeron 11 estudios clínicos evaluando el uso del ibuprofeno para el tratamiento del dolor y la fiebre.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Fiebre

Por décadas, el ibuprofeno oral ha sido utilizado para el control de la fiebre y los síntomas asociados. Recientemente, con el advenimiento del ibuprofeno i.v. se desarrollaron

múltiples estudios para evaluar su rol en el tratamiento de esta sintomatología.

En 2010, Morris y cols. llevaron a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia del ibuprofeno i.v. en el manejo de temperaturas $\geq 101,0$ °F en comparación con placebo. La eficacia del medicamento se basó en el porcentaje de pacientes con temperaturas $< 101,0$ °F cuatro horas posteriores al inicio del medicamento en estudio. Se consideró tratamiento fallido a temperaturas $\geq 103,0$ °F después de 2 horas de administración del fármaco en estudio. La farmacocinética del medicamento se evaluó en los primeros 98 participantes. Pacientes hospitalizados con acceso i.v. y temperaturas $\geq 101,0$ °F durante 7 días previos al consentimiento fueron aleatorizados a recibir placebo, ibuprofeno i.v. 100 mg, 200 mg o 400 mg cada 4 horas para un total de 6 dosis. La aleatorización fue estratificada por condición clínica para incluir pacientes críticos y no críticos en una proporción ≥ 33 % para cada grupo. Los parámetros de seguridad, signos vitales, temperatura (T°) y valores de laboratorio fueron monitorizados durante 120 h (9).

Los autores demostraron una diferencia significativa en cuanto al número de pacientes que alcanzaron T° $< 101,0$ °F en los grupos dosificados con ibuprofeno i.v. en comparación con placebo, incluso en enfermos críticos. Sin embargo, la disminución en la temperatura y la concentración plasmática del medicamento fue menor para cada una de las dosis en el grupo de pacientes críticamente enfermos. Se observó una disminución significativa de la T° en la mayoría de los pacientes después de 4 horas posteriores a la administración del fármaco en el grupo que recibió ibuprofeno i.v. 400 mg, 200 mg y 100 mg (77, 70 y 61 %, respectivamente vs. 32 % en el grupo placebo). Sólo la dosis de 400 mg fue efectiva en alcanzar temperatura normal durante las primeras 24 horas de tratamiento. La incidencia de EA y efectos adversos severos (EAS) fue similar entre grupos, a excepción de la bacteriemia que se presentó en mayor medida en los grupos que recibieron 100 mg y 200 mg de ibuprofeno i.v. ($p = 0,045$). A juicio del investigador, este evento no se relacionó con la administración del fármaco. En general, el ibuprofeno i.v. tuvo una tolerancia adecuada, pues no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de sangrado, complicaciones renales o mortalidad (9).

En el 2011, Promes y cols. mostraron que el ibuprofeno i.v. también es efectivo y seguro en el tratamiento de fiebre en pacientes con quemaduras térmicas. Sesenta y un sujetos con quemaduras de segundo o tercer grado (compromiso de > 10 % de la superficie corporal total) y fiebre (T° $> 100,4$ °F), fueron aleatorizados en un rango 2:1 a recibir 800 mg de ibuprofeno i.v. o placebo cada 6 horas por 5 días. Durante las primeras 24 horas de estudio se restringió el uso de otros agentes o medidas antipiréticas, al igual que el uso de otros AINE. No hubo ninguna restric-

ción a las terapias analgésicas no esteroideas. El objetivo principal de este estudio fue la evaluación de la eficacia del ibuprofeno i.v. en la reducción de la fiebre (T^b objetivo 37 °C) durante las primeras 24 horas de tratamiento (10). Se encontró una disminución del área bajo la curva (ABC)- T^b en los pacientes tratados con 800 mg de ibuprofeno i.v. ($p = 0,008$) durante las primeras 24 h. Esta diferencia significativa no se mantuvo durante las 120 horas de estudio. De forma similar, no se encontró diferencia significativa en el tiempo necesario para alcanzar una temperatura corporal normal, fallos en tratamiento, dolor, ni en la incidencia de EA o EAS (10).

Dolor

En la última década, múltiples estudios han sido desarrollados para evaluar la efectividad y tolerancia del ibuprofeno i.v. en el tratamiento del dolor. En el 2009, Southworth y cols. realizaron un estudio como parte de la aplicación del nuevo fármaco presentada a la FDA. Este estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo se realizó en pacientes sometidos a cirugía abdominal u ortopédica. Procedimientos ginecológicos, cirugía abdominal exploratoria, vesical e intestinal fueron incluidas, al igual que procedimientos ortopédicos como reconstrucción o reemplazo de hombro, rodilla o cadera. Un total de 406 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir placebo, ibuprofeno i.v. 400 mg u 800 mg cada 6 horas durante 48 horas (8 dosis en total). A discreción del investigador, este protocolo postoperatorio podía ser extendido por un total de 120 horas. Todos los pacientes recibieron morfina 1-2 mg cada 5 min como parte de la analgesia controlada por paciente (PCA, por sus siglas en inglés) o administrada a necesidad por el personal médico (11).

En los pacientes "por intención de tratar" (*intention to treat <ITT>*), se produjo una disminución significativa del consumo medio de morfina en las primeras 24 horas en el grupo que recibió una dosis de 800 mg de ibuprofeno i.v. ($p = 0,030$), al igual que los pacientes que recibieron ≥ 4 dosis de ibuprofeno/placebo cada 6 horas (± 1 h) (efectividad-evaluable, EE) ($p = 0,026$). En comparación con placebo, 800 mg de ibuprofeno i.v. redujo el dolor de forma significativa en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que 400 mg de ibuprofeno i.v. presentó una reducción significativa del dolor en movimiento entre las 6 y 24 horas postoperatorias. De los 406 pacientes incluidos, el 91 % reportaron EA, siendo los más comunes náusea, vómito y estreñimiento. Una disminución en la aparición de EA gastrointestinales se observó en los pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. en comparación con placebo (náuseas, entre otros). No hubo diferencia significativa en los laboratorios o parámetros clínicos, sin embargo el grupo que recibió 800 mg de ibupro-

feno i.v. presentó mayor incidencia de mareo ($p = 0,011$). Hematoma perineal, dolor de tobillo (400 mg), infección perioperatoria y elevación de enzimas hepáticas (800 mg) fueron descritos aisladamente con relación incierta al medicamento (11).

Singla y cols. evaluaron si la administración perioperatoria del ibuprofeno i.v. podría disminuir de forma significativa el dolor y el consumo de opiáceos (morfina) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. En este estudio, 185 pacientes fueron aleatorizados para recibir 800 mg de ibuprofeno i.v. cada 6 horas vs. placebo, comenzando durante la inducción anestésica. Todos los pacientes recibieron terapia analgésica complementaria con 1-2 mg de morfina administrada a necesidad o cada 5 min por PCA. Durante las primeras 6-28 horas se determinó la eficacia del ibuprofeno i.v. utilizando la escala visual análoga, tanto en movimiento (EVADM) como en reposo (EVADR). El reemplazo de rodilla fue la cirugía más común (50 % de los pacientes), seguida de reemplazo de cadera (22 %), reconstrucción de rodilla (19 %) y reconstrucción de cadera (9 %). El ibuprofeno i.v. redujo de forma significativa los valores del área bajo la curva (ABC) de EVADM ($p < 0,001$), EVADR ($p < 0,001$), y de la escala verbal del dolor (EVD) ($p < 0,001$), así como también el consumo medio de morfina ($p < 0,001$). No se encontró diferencia significativa entre grupos en el número de pacientes que presentó por lo menos un EA o EAS. El ibuprofeno i.v. se asoció con una mayor incidencia de vómito ($p = 0,031$), mientras que la dispepsia fue más común en el grupo placebo ($p = 0,045$) (12).

En contraste con el estudio anterior, Kroll y cols. examinaron la respuesta a la administración postoperatoria de ibuprofeno con respecto a la disminución en los requerimientos de opioides, el alivio del dolor y su tolerabilidad en pacientes sometidas a histerectomía abdominal electiva. Un total de 319 pacientes fueron aleatorizadas para recibir ibuprofeno i.v. 800 mg vs. placebo. La primera dosis se administró durante el cierre de la herida quirúrgica y subsecuentemente cada 6 horas durante 48 horas o 120 h de ser considerado por el médico tratante. Al igual que en estudios anteriores, se administró morfina como terapia analgésica a necesidad. Durante las primeras 24 horas de tratamiento, el grupo de ibuprofeno i.v. presentó una reducción del 19 % en el consumo de morfina (43,5 mg vs. 54,0 mg, $p < 0,001$). La disminución en el dolor no sólo se vio reflejada en la disminución significativa de los valores de EVADR y EVADM durante las primeras 24 horas de tratamiento, sino también en la reducción del tiempo para deambular. Los EA presentados con mayor frecuencia fueron náusea, flatulencia, prurito, estreñimiento, vómito, pirexia, cefalea, elevación del conteo de glóbulos blancos y elevación de la temperatura. No se encontró una diferencia significativa en el número de pacientes que experimento EA o EAS entre ambos grupos (13).

La eficacia terapéutica del ibuprofeno i.v. en el tratamiento del dolor agudo y fiebre incrementa al aumentar la concentración plasmática máxima (Cmax), efecto que puede obtenerse acortando el tiempo de infusión de la droga. Bergese SD, Gan TJ y cols. (14,15) realizaron 2 ensayos clínicos abiertos, multicéntricos, estudiando la eficacia y seguridad terapéutica del ibuprofeno i.v. (Caldolor®) administrado entre 5 y 10 min a diferencia de los 30 min de infusión comúnmente descritos.

El primer ensayo clínico se realizó en 150 pacientes hospitalizados con fiebre (temperatura > 101 °F) o dolor (EVA > 3) en 13 centros hospitalarios en los EUA. Pacientes con catéter i.v. periférico inadecuado, < 18 años, y alergia a los AINE fueron excluidos de este estudio. Hemorragia activa, embarazo y pacientes programados para cirugía cardíaca fueron otros de los criterios de exclusión. Se utilizó solución salina normal y una dilución < 4 mg/ml. EA considerados de moderada intensidad se reportaron en 40 pacientes, siendo dolor en el sitio de infusión el más común (24 pacientes), lo que ocasionó incluso la suspensión de la infusión de la droga en 4 pacientes. Otros EA descritos fueron flatulencias, náuseas, sonidos respiratorios anormales e hiperglicemia. El hallazgo clínico de mayor importancia fue una disminución de un 29 % en la EVA durante los primeros 15 minutos después de la infusión, y de un 52 % en las 6 horas posteriores, en comparación con el EVA reportado previo a la administración del medicamento. En los pacientes con fiebre, se observó una disminución de la temperatura de 1,1 °C (desviación estándar DE 1,25) 4 horas posteriores al tiempo de infusión. Los autores concluyeron que un tiempo de infusión de 5-10 min del ibuprofeno i.v. es tolerable y eficaz en pacientes con dolor quirúrgico, no quirúrgico y fiebre (14).

El segundo de los ensayos clínicos fue diseñado igualmente buscando reafirmar la tolerabilidad y eficacia de la administración intravenosa del ibuprofeno durante la inducción anestésica y en el postoperatorio. En esta oportunidad participaron 21 hospitales en los EUA con un total de 300 pacientes quirúrgicos incluidos. Los criterios de exclusión fueron similares al anterior, y ambos contaron con la aprobación previa de los órganos institucionales correspondientes. El ibuprofeno i.v. 800 mg fue administrado cada 6 horas, comenzando la primera dosis durante la inducción de la anestesia y utilizando dosis subsecuentes de ser requerido por el paciente. El uso de otros AINE durante la participación en este ensayo no fue permitido. Igualmente, la intensidad del dolor se evaluó utilizando la EVA (0-100 mm). Las cirugías más comunes realizadas entre los 300 pacientes fueron herniorrafía, histerectomía y colecistectomía. En el análisis posterior se encontró que 252 pacientes recibieron una sola dosis preoperatoria de ibuprofeno i.v., mientras que el resto recibió dosis pre y postoperatorias. Los EA fueron similares a los descritos anteriormente, siendo el dolor en el sitio de infusión el

más común (14 % de los pacientes). El promedio de la EVA después de 6 horas de la infusión varió desde 26,3 hasta 33,4 mm. A partir de los resultados obtenidos en este ensayo clínico, los autores comprobaron la tolerabilidad de una infusión en corto tiempo de ibuprofeno i.v., recomendando su uso durante la fase preoperatoria y continuando su administración postoperatoria como parte del tratamiento analgésico multimodal (15).

Como respuesta al estímulo quirúrgico ocurren numerosas respuestas fisiológicas locales y sistémicas con la finalidad de limitar el daño y restituir la homeostasis. Factores inmunológicos e inflamatorios caracterizan esta respuesta que, sin duda, puede verse influenciada por la técnica anestésica. Le y cols. estudiaron la respuesta al estrés quirúrgico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Se diseñó un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo-control para evaluar la respuesta al estrés quirúrgico y la recuperación, utilizando una dosis preoperatoria de ibuprofeno i.v. 800 mg. Los valores plasmáticos de cortisol, proteína C reactiva, citoquinas (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN γ), epinefrina y norepinefrina fueron titulados previo al uso de cualquier medicamento, al final de la cirugía y en la unidad de cuidados postanestésicos. Se realizaron evaluaciones clínicas para determinar el estado general en la recuperación del paciente utilizando el cuestionario QoR40 (del inglés *quality of recovery*). Adicionalmente, se evaluó el nivel de fatiga y el estado de ánimo preoperatoriamente, en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), y en los días postquirúrgicos 1 y 3. Durante el primer día del postoperatorio, se encontró una diferencia significativa en el QoR40 entre ambos grupos (174,8 \pm 4,1 en el grupo placebo y 193,2 \pm 2,2). Un aumento en el cortisol plasmático se observó en ambos grupos sin diferencia significativa durante la cirugía. Sin embargo, el grupo tratado con ibuprofeno i.v. presentó niveles de cortisol más bajos en la URPA. A pesar de que en ambos grupos se observaron variaciones similares en los niveles de norepinefrina y epinefrina en las distintas etapas, éstos fueron más bajos en el grupo tratado con ibuprofeno i.v. La administración de ibuprofeno i.v. antes de la cirugía puede mejorar la evolución clínica postquirúrgica disminuyendo la respuesta inflamatoria a la lesión quirúrgica de los tejidos (16).

Como es de notar, el uso del ibuprofeno i.v. como anti-pirético y concomitante terapia analgésica postoperatoria ha sido descrito en numerosos estudios clínicos (Tablas I y II). Sin embargo, pocos datos se han registrado acerca del ibuprofeno i.v. fuera del ambiente quirúrgico. Bayouth y cols. estudiaron retrospectivamente pacientes adultos con fracturas de costilla que acudieron a centros de trauma de primer nivel. Los criterios utilizados para incluir pacientes en esta revisión fueron hospitalización con, al menos, una fractura de costilla, administración de opioides como parte de la terapia analgésica, con o sin el uso concomitante de ibuprofeno i.v. Los criterios de exclusión fueron: hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI),

TABLA I
IBUPROFENO INTRAVENOSO. CONTROL Y TRATAMIENTO DEL DOLOR

<i>Estudio</i>	<i>Población</i>	<i>n.º</i>	<i>Diseño</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Métodos</i>	<i>Resultados</i>
Southworth S y cols. (11)	Cirugía abdominal u ortopédica. Pacientes > 18 años	406	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Consumo de morfina en las primeras 24 h POP. Eficacia y tolerabilidad	Aleatorización a 400 mg, 800 mg de ibuprofeno o placebo/6 horas hasta 48 h (8 dosis) (1:1:1). Tiempo de administración: cierre de herida quirúrgica	Ibuprofeno i.v. 800 mg: reducción de un 22 % en el consumo de morfina durante las primeras 24 h (p = 0,026). Reducción significativa de EVADR y EVADM 1-24 h POP. 400 mg: reducción significativa en EVADR y EVADM de 6-24 h POP
Singla N y cols. (12)	Cirugía electiva de rodilla o cadera (reemplazo, reconstrucción o artroplastia). Pacientes > 18 años	185	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Efectividad en el tratamiento de dolor 6-28 h POP determinado por EVADM. Seguridad y eficacia	Aleatorización a 800 mg ibuprofeno i.v. o placebo/6 h por 28 horas (1:1). Tiempo de administración: inducción anestésica	Reducción significativa (p < 0,001) de los valores medios de EVADM, EVADR, EVD y consumo de morfina (25,8, 31,8, 20,2 y 30,9 %, respectivamente)
Kroll PB y cols. (13)	Histerectomía abdominal. Pacientes > 18 años	319	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Consumo de morfina en las primeras 24 h POP. Eficacia y tolerabilidad	Aleatorización a ibuprofeno i.v. 800 mg o placebo/6 h durante 5 días (1:1). Tiempo de administración: cierre de herida quirúrgica	800 mg: reducción del 19 % en el consumo de morfina (p ≤ 0,001), ABC-EVAR (p = 0,011) y ABC-EVAM (p = 0,010) en las 24 h postquirúrgicas
Bayouth L y cols. (17)	Pacientes hospitalizados por fracturas costales	21	Casos y controles, retrospectivo	Reducción del dolor y consumo de opioides. Eficacia	Comparación de pacientes con fracturas costales que recibieron ibuprofeno i.v. 600-800 mg/6 h + narcóticos para el manejo del dolor (casos) con pacientes contemporáneos del registro de trauma que recibieron sólo narcóticos (controles)	Disminución en el requerimiento diario (p < 0,05) de equivalentes de morfina de 3-7 días de hospitalización. Reducción en los niveles diarios de dolor (p < 0,05). Reducción en el tiempo de hospitalización (p = 0,32)

(Continúa en la página siguiente)

<i>Estudio</i>	<i>Población</i>	<i>n.º</i>	<i>Diseño</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Métodos</i>	<i>Resultados</i>
Moss JR y cols. (18)	Amigdalectomía con o sin remoción de adenoides. Pacientes de 6-17 años	161	Prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo	Cantidad y número de dosis POP de fentanil. Seguridad y eficacia	Aleatorización a ibuprofeno i.v. 10 mg/kg (no > 600 mg) o SSN (1:1).	Reducción en la cantidad ($p = 0,021$) y número de dosis de rescate de fentanil (0,037)
Southworth SR y cols. (6)	Estudios de seguridad y eficacia de ibuprofeno i.v. para el manejo del dolor o fiebre. Pacientes > 18 años	1752	Análisis acumulativo de seguridad terapéutica	Seguridad	Análisis estadístico descriptivo de la población y variables de seguridad como EA, EAS, cambios en parámetros de laboratorio y signos vitales)	El ibuprofeno i.v. se asoció a menor incidencia de EA. Los EA más comunes son náusea, vómito, estreñimiento y flatulencias. El ibuprofeno i.v. se asoció a mayor incidencia de dolor en el sitio de infusión
Bergese SD y cols. (14)	Pacientes hospitalizados con dolor o fiebre. Pacientes > 18 años	150	Estudio de vigilancia, fase IV, multicéntrico	Seguridad y eficacia de ibuprofeno i.v. administrado de 5 a 10 min	Administración de ibuprofeno i.v. 800 mg/6 h hasta 24 h (4 dosis) para dolor. 400 mg/4 h hasta 24 h (6 dosis) para fiebre	Disminución de hasta un 52 % en los valores de EVAD (media 29 %). Reducción de la temperatura en 1,1 °C (DE 1,25) 4 horas posteriores a infusión. Incidencia de EA de 29 %, dolor en el sitio de infusión se presentó en el 15 %
Gan TJ y cols. (15)	Pacientes hospitalizados para cirugía. Pacientes > 18 años	300	Estudio de vigilancia, fase IV, multicéntrico	Seguridad y eficacia de ibuprofeno i.v. administrado de 5 a 10 min en pacientes quirúrgicos	Infusión de 5-10 min de ibuprofeno i.v. 800 mg. Inicio preoperatorio. Tiempo de administración: inducción anestésica	Incidencia de EA y EAS de 22 %, dolor en el sitio de infusión se presentó en el 11 %. Valores de EVAD medios de 26,3 a 33,4 mm

intubados o sin posibilidad de describir la intensidad del dolor, pacientes que recibieron algún otro AINE o bloqueo intercostal, farmacodependencia, trauma múltiple o grave asociado a mayor consumo de opioides y, por último, aquellos pacientes donde no se utilizó ibuprofeno i.v. durante las primeras 48 horas de hospitalización. La valoración de la intensidad del dolor fue realizada cada 4 horas utilizando una escala donde cero (0) es ausencia de dolor y diez (10) es el dolor de mayor intensidad posible. Se administró ibuprofeno i.v. a dosis de 600 mg u 800 mg cada 6 horas,

inmediatamente después del diagnóstico. La distribución de los pacientes en ambos grupos fue realizada basándose en diferentes factores, tales como género, edad, número de costillas fracturadas y severidad del trauma. A pesar de que la principal limitación de este estudio fue la muestra, los autores concluyeron que la reducción significativa en los requerimientos de opioides puede lograrse utilizando medicación coadyuvante como el ibuprofeno i.v., lo que se traduce en una disminución en el tiempo de hospitalización y mayor asertividad en el tratamiento del dolor (17).

TABLA II
IBUPROFENO INTRAVENOSO. CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

<i>Estudio</i>	<i>Población</i>	<i>n.º</i>	<i>Diseño</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Métodos</i>	<i>Resultados</i>
Morris y cols. (9)	Pacientes con cuidados críticos y pacientes no críticamente enfermos	120	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Determinar la eficacia del uso de ibuprofeno i.v. en la reducción de la temperatura (> 38,3 °C)	Aleatorización a placebo, 100 mg, 200 mg y 400 mg de ibuprofeno	Reducción de la fiebre a las 4 horas y 24 horas fue mayor en todos los grupos que recibieron ibuprofeno i.v. El grupo de 400 mg fue el más efectivo en mantener la temperatura durante las primeras 24 horas
Promes y cols. (10)	Pacientes con quemaduras termales severas	61	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Determinar la seguridad y eficacia del uso de ibuprofeno i.v. en el tratamiento de la fiebre	Aleatorización 2:1 para ibuprofeno i.v. 800 mg o placebo cada 6 horas durante 5 días	Reducción significativa de la temperatura en el grupo que recibió ibuprofeno 800 mg durante el tiempo de estudio. Dosis diarias máximas de 3.200 mg fueron bien toleradas

Ibuprofeno intravenoso. Uso en pacientes pediátricos

El ibuprofeno i.v. se encuentra entre las sugerencias de la terapia combinada para el tratamiento del dolor postquirúrgico en amigdalectomía. Moss y cols. realizaron un estudio aleatorio, multicéntrico, placebo-control, doble ciego, para comprobar la eficacia clínica del uso del ibuprofeno i.v. en niños entre 6 y 17 años sometidos a amigdalectomía. Un total de 6 centros hospitalarios participaron en los EUA. Se excluyeron pacientes cuyo catéter venoso periférico fuera inadecuado, al igual que aquellos con diagnóstico de disfunción cognitiva, asma (con repercusión clínica), alergia o hipersensibilidad al ibuprofeno y/o fentanil, al igual que pacientes con discrasias sanguíneas y riesgo de sangrado. Adicionalmente, pacientes con apnea obstructiva del sueño, o a los que se les administró acetaminofén, AINE, anestesia local o algún narcótico dentro de las 4 horas previas a la infusión de la droga en estudio, también fueron excluidos. Un total de 138 pacientes fueron aleatoriamente ubicados en el grupo placebo (65 pacientes) o en el grupo de ibuprofeno i.v. (73 pacientes). Durante la inducción de la anestesia, se administró ya sea solución salina normal (placebo) o ibuprofeno i.v. (10 mg/kg de peso, sin sobrepasar los 600 mg) durante 10 minutos. El ondansetrón (0,1 mg/kg de peso) fue administrado en ambos grupos al finalizar la cirugía. Una vez ubicado el paciente en la URPA, dosis analgésicas de fentanil (0,5 µg/kg de peso) fueron admi-

nistradas en pacientes con escala visual análoga > 30 mm. La hidrocodona/acetaminofén fue indicada para el tratamiento del dolor después del alta médica, al igual que el uso de acetaminofén e ibuprofeno por vía oral. El consumo de analgésicos, incidencia de náuseas y vómito, así como cualquier efecto adverso fue recopilado durante 48 horas posteriores al alta médica. No se encontró diferencia significativa en las pérdidas sanguíneas intraoperatorias o necesidad de re-intervención quirúrgica entre ambos grupos ($p = 0,662$). Por otra parte, el grupo que recibió ibuprofeno i.v. reportó menor uso de fentanil durante el postoperatorio, así como también menor incidencia significativa de náuseas y vómito postoperatorio durante las primeras 48 h (18).

Ibuprofeno intravenoso. Tolerabilidad

Southworth y cols. publicaron en 2015 una interesante revisión que abarcó todos los ensayos clínicos publicados y no publicados realizados entre 2002 y 2014, donde se describía la seguridad terapéutica del uso del ibuprofeno i.v. Un total de 1.752 pacientes adultos formaron parte de 10 estudios clínicos (8 aleatorios-controlados y 2 ensayos abiertos), donde alrededor de un 70 % de los pacientes recibieron ibuprofeno i.v., y al resto se le administró placebo u otro AINE. Para la valoración de la intensidad del dolor, se utilizó la EVA. Las dosis de ibuprofeno i.v. varia-

ron entre 100 y 400 mg como antipirético, hasta 800 mg como analgésico-antiinflamatorio. La etiología del dolor a estudiar fue dividida en quirúrgico (987 pacientes) y no quirúrgico (100 pacientes). El resto de los pacientes (173 pacientes) recibieron ibuprofeno i.v. como antipirético. Poco más de 2/3 del total fueron mujeres, siendo histerectomía el procedimiento quirúrgico más común. Sólo 8 estudios recopilaron información relacionada con EA, totalizando 1.149 pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. y 452 que recibieron placebo u otro AINE. El EA más común en ambos grupos fueron las náuseas (26 % ibuprofeno i.v. vs. 47 % placebo), describiéndose otros tales como vómito, constipación y flatulencias. El dolor en el sitio de infusión fue el único EA más común en el grupo que recibió ibuprofeno i.v. comparado con placebo. No se encontró diferencia significativa entre los grupos con respecto a la aparición de eventos renales y hematológicos, al igual que en los análisis de mortalidad (6).

CONCLUSIÓN

Numerosos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, han demostrado la eficacia terapéutica del ibuprofeno intravenoso, no sólo en el tratamiento del dolor postquirúrgico sino también en el control de la fiebre. Las características farmacocinéticas de la forma intravenosa del ibuprofeno varían significativamente en comparación con la forma oral, ejerciendo una modificación importante sobre su efecto clínico.

El ibuprofeno intravenoso viene a ser una alternativa en el abordaje multimodal para brindar analgesia perioperatoria, ofreciendo un considerable incremento en la satisfacción del paciente y una disminución importante en los requerimientos de opioides, lo que conlleva a una reducción en la aparición de ciertos efectos adversos comúnmente asociados al uso de este tipo de medicamentos. Su seguridad terapéutica ha sido comprobada en individuos sanos y en pacientes críticos, utilizando incluso dosis máximas diarias sin efectos adversos importantes. A pesar de que pocos ensayos clínicos se han realizado hasta el momento en pacientes pediátricos, resultados similares y alentadores han sido descritos en esta población.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Zuleta-Alarcón y J. Fiorda-Diaz no recibieron financiación para la realización de este artículo y no declaran ningún conflicto de intereses que haya podido influenciar la redacción del mismo.

A. Martínez Ruiz ha realizado consultorías médicas para GES Genéricos Españoles S.A./Genfarma Laboratorio S.L.

A. Abad Gurumeta ha realizado consultorías médicas para

GES Genéricos Españoles S.A./Genfarma Laboratorio S.L. L. M. Torres pertenece al board nacional de Ibuprofeno i.v. de Gesfarma.

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.

CORRESPONDENCIA:

Juan Fiorda-Diaz
juan.fiorda@osumc.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-40, table of contents.
2. Strohbuecker B, Mayer H, Evers GC, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5):498-506.
3. Bolibar IE, Català E, Cadena R. Pain in the hospital: From prevalence to quality standards. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2005;52(3):131-40.
4. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: The first injectable product for the treatment of pain and fever. *Journal of pain research* 2010;3:67.
5. Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain management* 2012;2(1):47-54.
6. Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults. *J Pain Res* 2015;8:753-65.
7. Dyloject TM (Diclofenac Sodium) Injection [Package Insert]. Lake Forest IH, Inc.; 2014.
8. Health UD, Services H FDA Drug Safety Communication. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Accessed August 2015;25.
9. Morris PE, Promes JT, Guntupall iKK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Blood* 2010;9:29.
10. Promes JT, Safcsak K, Pavliv L, Voss B, Rock A. A prospective, multicenter, randomized, double-blind trial of IV ibuprofen for treatment of fever and pain in burn patients. *Journal of Burn Care & Research* 2011;32(1):79-90.
11. 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.
12. 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.

13. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (IV-Ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Practice* 2011;11(1):23-32.
14. 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.
15. Gan TJ, Candiotti 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.
16. Le V, Kurnutala L, SchianodiCola J, Ahmed K, Yarmush J, Daniel Eloy J, et al., Premedication with intravenous ibuprofen improves recovery characteristics and stress response in adults undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *Pain Med* 2016. pii: pnv113. [Epub ahead of print].
17. 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.
18. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(5):483-9.