

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(Supl. I): 21-26

Ibuprofeno intravenoso en el tratamiento del dolor postoperatorio

E. Calderón, M. E. Calderón¹, J. Estudillo, F. Arroyo-Fernández, L. Kantor y L. M. Torres

Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Universidad de Cádiz. ¹Medicina Familiar. Centro de Salud Algeciras-Norte. Cádiz

Calderón E, Calderón ME, Estudillo J, Arroyo-Fernández F, Kantor L y Torres LM. *Ibuprofeno intravenoso en el tratamiento del dolor postoperatorio. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):21-26.*

ABSTRACT

Acute pain is a significant problem of hospitalized patients in the postoperative period up to 88 % of patients present moderate to severe pain. Intravenous opioids are most often used in controlling postoperative pain, which are associated with the risk of complications and adverse effects. Intravenous ibuprofen has been approved by the FDA for the treatment of mild to moderate pain associated with opioids in moderate to severe pain. Also it has been approved like antipyretic. The review of published studies in adults and pediatric patients, concluded that intravenous administration of ibuprofen in association with opioids, improved postoperative pain control, patient comfort and reduces opioid requirements postoperatively. The intravenous ibuprofen is well tolerated by intravenous route, and is not related to alterations of homeostasis or increased perioperative bleeding or impaired renal function in short treatments such as postoperative pain, always lower studies 5 days. Postoperatively, the recommended dose is 400-800 mg of ibuprofen intravenous every 6 hours. Intravenous ibuprofen is an interesting option within the concept of multimodal postoperative analgesia.

Key words: Ibuprofen, intravenous ibuprofen, postoperative pain, post-operative analgesia, anti-inflammatory drugs, multimodal analgesia.

RESUMEN

El dolor agudo es un problema muy significativo de los pacientes hospitalizados; en el periodo postoperatorio hasta un 88 % de los pacientes presentan dolor moderado-severo. Los opioides intravenosos son los analgésicos más utilizados en el control del dolor postoperatorio, los cuales se asocian con el riesgo de complicaciones y efectos adversos. El ibuprofeno intravenoso ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor leve-moderado y asociado a opioides en dolor moderado-severo. También ha sido aprobado como antitérmico. La revisión de los estudios publicados en adultos y en pacientes pediátricos concluyen que la administración de ibuprofeno intravenoso en asociación con opioides mejora el control del dolor postoperatorio, el bienestar del paciente y disminuye las necesidades de opioides en el postoperatorio. El ibuprofeno intravenoso resulta ser un fármaco bien tolerado por esta vía y no se relaciona con alteraciones de la homeostasia o aumento del sangrado perioperatorio, ni alteraciones de la función renal en tratamientos cortos, como puede ser el dolor postoperatorio, en estudios siempre inferiores a 5 días de duración. En el postoperatorio, la dosis recomendada es 400-800 mg de ibuprofeno i.v. cada 6 horas. El ibuprofeno intravenoso es una opción interesante dentro del concepto de analgesia multimodal postoperatoria.

Palabras clave: Ibuprofeno, ibuprofeno intravenoso, dolor postoperatorio, analgesia postoperatoria, antiinflamatorios no esteroideos, analgesia multimodal.

INTRODUCCIÓN

El dolor agudo es un problema muy significativo de los pacientes hospitalizados, ya sea por enfermedad aguda, trauma o procedimientos quirúrgicos. En el periodo

postoperatorio, hasta un 88 % de los pacientes presentan dolor moderado-severo. En 2009, la FDA aprobó el uso del ibuprofeno intravenoso para el tratamiento del dolor leve-moderado como único agente analgésico y como anti-pirético en pacientes adultos (1). En el ámbito hospitalario, los pacientes postoperados tienen una mayor incidencia de presentar dolor durante el periodo de ingreso, por lo que continúa siendo necesaria la investigación en tratamiento del dolor postoperatorio en búsqueda de opciones terapéuticas más eficaces (2).

Los opioides intravenosos son los analgésicos más utilizados en el tratamiento del dolor perioperatorio; en prácticamente la mitad de los centros europeos los opioides intravenosos son utilizados como primera línea analgésica (3). El ibuprofeno oral es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de uso común con propiedades antipiréticas, anti-inflamatorias, analgésicas, y es uno de los pilares en el tratamiento del dolor agudo y la fiebre. Además, es un fármaco de muy fácil acceso por parte de la población. Sin embargo, el uso del ibuprofeno en el entorno hospitalario o postoperatorio ha estado muy limitado por la falta de una formulación parenteral disponible comercialmente. Diversas propiedades lipofílicas de este fármaco han hecho difícil obtener una formulación intravenosa. Recientemente se ha desarrollado ibuprofeno intravenoso (Caldolor®; Cumberland Pharmaceuticals, Nashville, TN, EE.UU.). Ha sido aprobado para su uso en Norteamérica y, hasta entonces, estaba disponible sólo en forma parenteral como una sal de lisina (Neoprofen®) y una solución intravenosa (Pedeo®) sólo para el tratamiento del conducto arterial permeable en neonatos (4,5).

Aunque esta revisión se centra en su uso en el dolor postoperatorio, el ibuprofeno intravenoso puede ser útil para tratar cualquier dolor agudo, incluyendo cefaleas, dolores y lesiones músculo-esqueléticas, quemaduras o cualquier otro tipo de lesiones dolorosas (6). Se están desarrollando otros estudios, incluyendo el efecto del ibuprofeno i.v. para el tratamiento de mialgias tras terapia electroconvulsiva, exacerbación aguda de migraña, herniorrafía y estudios en pacientes pediátricos; también en pacientes pediátricos algunas publicaciones avalan su uso contra la fiebre y el dolor (7).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción y la farmacología del ibuprofeno por vía intravenosa no difieren de su mecanismo por vía oral. Contiene actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Funciona a través de la inhibición reversible de la COX-1 y COX-2. Éstas son enzimas que reducen la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina-endoperóxido, incluyendo tromboxano y prostaciclina. Las isoformas de la enzima COX 1, 2 y 3 se encuentran a lo

largo de todo el cuerpo y desempeñan un papel fundamental a la hora de las transducciones fisiológicas del dolor, de la inflamación y de la fiebre, así como en numerosos procesos fisiológicos en los que se incluyen la coagulación y la quimioprotección de la mucosa gastrointestinal (8). La separación de las funciones de COX-1 y COX-2 no es del todo sencilla, ya que normalmente la responsable de los efectos terapéuticos y adversos de los AINE, incluyendo ibuprofeno, implica mezcla en la actividad de ambas. El ibuprofeno se considera como un inhibidor no específico de las enzimas COX, con un ratio de inhibición de 2,5:1, aproximadamente, en la COX1 y COX 2.

Las enzimas COX-1 y COX-2 tienen diferentes patrones de expresión tisular y diferentes mecanismos regulatorios transcripcionales. La COX-1 es constitutiva en la mayoría de los tejidos y está involucrada en un gran número de funciones homeostáticas, entre las que se incluyen la protección de la mucosa gástrica y la activación de las plaquetas a través de la generación de tromboxano A2. La inhibición de la COX-1 por los AINE no selectivos previene esta acción y reduce la agregación plaquetaria, prolongando de este modo el tiempo de hemorragia (2).

Las propiedades analgésica y antiinflamatoria de los AINE se basan en la inhibición de las prostaglandina, PGE2, a través de la inhibición inespecífica de la ciclooxigenasa, a nivel periférico y central; el efecto analgésico del ibuprofeno surge de una combinación entre su efecto analgésico central, que es pobremente entendido, y su efecto antiinflamatorio, que surge de la inhibición de la COX-2 en la periferia, particularmente en los músculos esqueléticos.

Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 son responsables de la inflamación, incluyendo la formación de edema y la infiltración de leucocitos a través de la promoción del flujo sanguíneo. La inhibición por las enzimas COX reduce el edema y suprime la respuesta inmunológica asociada con la inflamación.

Curiosamente, en modelos animales la inhibición de las enzimas de la COX antes de la aparición de la sepsis mitiga las anomalías fisiológicas vistas en la sepsis y la reduce de la mortalidad.

Además, un ensayo controlado aleatorio de administración del ibuprofeno en la sepsis demostró una mejora en la disfunción de órganos en pacientes con hipotermia, pero no mejoró la supervivencia (9).

FARMACOCINÉTICA

El ibuprofeno es una mezcla racémica de isómeros R[-] y S[+]. El isómero S[+] es responsable de la actividad clínica en base a estudios *in vivo* e *in vitro*.

El isómero R[-] se interconvierte lenta e incompletamente en el isómero S[+], especie activa en adultos. Los niveles de fármacos activos son mantenidos por el depósito del

isómero R [-] circulante. El ibuprofeno se ajusta mejor a un modelo farmacocinético comparimental lineal o de primer orden. La administración de 5 a 10 mg/kg de solución oral de ibuprofeno alcanza la concentración máxima (Tmax) en un rango de 0,75 a 1,5 horas. La eliminación de vida media es aproximadamente a las 1,6 horas.

El AUC (área bajo la curva) del ibuprofeno en plasma es dosis dependiente, debido a la unión a proteínas, que depende de la concentración, donde la duplicación de la dosis de 5 a 10 mg/kg resulta en un aumento de 1,6 veces la exposición. El ibuprofeno va ligado > 99 % a proteínas; la unión al ibuprofeno es saturable y en concentraciones superiores a 20 mg/ml se convierte en no lineal. El volumen estimado de distribución del ibuprofeno oral es de 0,11 a 0,21 l/kg. La edad y la fiebre pueden modificar estas propiedades.

La vida media terminal de ibuprofeno i.v. es ligeramente superior a 2 horas (media = 2,26 horas) y consecuente en todos los rangos de dosificación (10,11).

Los parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno por vía intravenosa se detallan en la Tabla I (10).

El tiempo de infusión influye en gran medida en la concentración máxima (Cmax) y tmax, que suele darse inmediatamente después de acabar su administración. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Morris y cols. en 120 pacientes hospitalizados que tenían una temperatura superior a 38,3 °C, fueron elegidos aleatoriamente para administrar ibuprofeno i.v. a dosis de 400, 200, 100 mg o placebo, cada 4 horas durante 24 horas de una perfusión de 30 minutos. Se evaluaron tanto la primera dosis como la cinética de estado estable; el 44 % de estos pacientes se encontraban en estado crítico y todos ellos tenían fiebre.

En todos los puntos de tiempo evaluados, las concentraciones del ibuprofeno medias fueron bastante menores en los sujetos en estado crítico en comparación a los no críticos. Aunque la influencia de la fiebre específicamente dentro de estos subgrupos no se puede evaluar, los cambios en el volumen de distribución en un paciente que fuera enfermo crítico pueden influir en alcanzar una menor Cmax y AUC.

TABLA I
FARMACOCINÉTICA

Parámetros	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg
n.º de pacientes	31	30	31	12
AUC (µg.h/ml)	22,33 (12,75)	32,62 (17,39)	70,64 (31,93)	195,7 (37,3)
Cmax (µg/ml)	12,17 (6,78)	18,93 (10,50)	39,76 (17,75)	120,3 (13,5)
T1/2 (h)	2,47 (1,15)	2,11 (1,05)	2,26 (0,95)	2,0 (0,5)

Por ello, a la hora de la dosificación, esto puede implicar la necesidad de una dosis mayor que 400 mg en los enfermos críticos si no se logra la respuesta clínica deseada. Clínicamente, 800 mg han demostrado tener eficacia en quemados en estado crítico, sin embargo, los perfiles farmacocinéticos no han sido aún presentados (12).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico es el componente activo del ibuprofeno por vía intravenosa y se encuentra asociado con arginina para su estabilización. En la Figura 1 se expresa su formulación (13). En el tratamiento del dolor, la dosis recomendada es 400-800 mg de ibuprofeno i.v. cada 6 horas. La dosis máxima diaria es de 3.200 mg. El prospecto del producto aconseja un tiempo de infusión de no menos de 30 minutos para ibuprofeno intravenoso. Sin embargo, infusiones más rápidas, de 5-7 minutos de ibuprofeno i.v., han sido estudiadas con éxito en voluntarios sanos y se ha utilizado en varios estudios clínicos. Un estudio multicéntrico de 2015 refiere que el ibuprofeno intravenoso se puede infundir durante 5 a 10 minutos en la inducción de la anestesia de forma segura.

La concentración final durante la mezcla debe ser de 4 mg/ml, o menos, para impedir flebitis. El ibuprofeno por vía intravenosa es estable en solución salina normal, dextrosa 5 % y solución de Ringer-lactato como disolventes. Una vez diluido, el ibuprofeno intravenoso se mantiene estable durante 7 días a temperatura ambiente (14).

UTILIZACIÓN CLÍNICA EN DOLOR POSTOPERATORIO

El ibuprofeno intravenoso está indicado para el control del dolor leve-moderado como agente único, y para el control del dolor moderado-severo como coadyuvante de los derivados opiáceos. Los estudios revisados evalúan, principalmente, la asociación del ibuprofeno i.v. asociado con cloruro mórfico para el control del dolor postoperatorio en

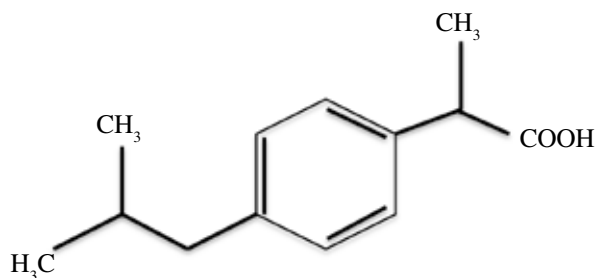


Fig. 1. Ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico.

las cirugías que cursan con dolor postoperatorio severo, con el fin de disminuir los requerimientos de opioides en el postoperatorio y, con ello, evitar o disminuir en la medida de lo posible los efectos adversos.

Southworth y cols. estudiaron en 406 pacientes la eficacia analgésica y tolerabilidad de 400 mg y 800 mg de ibuprofeno i.v. en comparación con placebo sometidos a cirugía ortopédica o abdominal. Los pacientes incluidos en el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, recibieron una infusión de 30 minutos del fármaco al inicio del cierre de la herida quirúrgica, y cada 6 horas, hasta un máximo de 120 h.

En todos los pacientes se asoció la utilización de cloruro mórfico en la modalidad de la analgesia controlada por el paciente (PCA). El buprofeno i.v. a dosis de 800 mg disminuyó de forma significativa el consumo de morfina en un 22 %, y el dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas postoperatorias. En los pacientes que recibieron 400 mg también se observó una disminución del dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas postoperatorias. En relación con los eventos adversos, no se apreciaron cambios significativos con ibuprofeno respecto al placebo, solamente los mareos fueron más frecuentes en el grupo 800 mg de ibuprofeno i.v. (15). El tratamiento con ibuprofeno i.v. como coadyuvante de los opioides supuso un descenso en el consumo de estos estadísticamente significativo, así como un mejor control del dolor. Estos resultados fueron más destacables con la dosificación de 800 mg/6 h que con la menor (400 mg/6 h). Al igual que en el estudio previo, Kroll y cols., en 319 pacientes sometidas a histerectomía por vía abdominal, también presentaron una disminución significativa del dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas postoperatorias tras la administración de 800 mg de ibuprofeno, comenzando con la primera dosis al finalizar la intervención quirúrgica y posteriormente cada 6 horas. Además, en las pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. disminuyó significativamente el consumo de morfina en un 19 % con respecto a placebo, e iniciaron más precozmente la deambulación en las primeras 24 h del postoperatorio (16).

Metwalli y cols., en pacientes sometidos a cirugía de reconstrucción vía artroscópica, el tratamiento combinado de ibuprofeno 400 mg y tramadol 70 mg i.v., administrado durante la inducción anestésica, redujo de forma significativa la estancia en la unidad de recuperación postanestésica y el consumo de morfina, aumentando de forma significativa la satisfacción de los pacientes en cuanto al tratamiento postoperatorio del dolor. Comparado con 800 mg de ibuprofeno i.v. o tramadol 100 mg i.v., el tratamiento combinado no mostró diferencia significativa de los valores en la EVA, obtenidos entre las 2 y 8 horas postoperatorias destacando que los mismos fueron menores en el grupo que recibió tramadol en comparación con ibuprofeno, aunque esta diferencia no fue significativa. En el grupo que recibió

tramadol, la incidencia de náusea fue significativamente mayor que en los otros dos grupos (17).

En otro ensayo aleatorizado, Singla y cols. estudiaron ibuprofeno 800 mg i.v. frente a placebo; se administró preoperatoriamente a 185 pacientes intervenidos de cirugía ortopédica. Hubo una reducción significativa en la puntuación media del dolor en las escala verbal (NRS) y analógico visual (VAS) en movimiento y reposo en comparación con placebo durante las primeras 28 horas postoperatorias, y en el consumo de morfina en un 30,9 % en el grupo que recibió ibuprofeno. En este estudio se postula el posible efecto analgésico preventivo de ibuprofeno en el periodo postoperatorio, dentro del contexto de una analgesia multimodal (18).

Un estudio multicéntrico, randomizado, doble-cego y controlado con placebo estudió la seguridad y eficacia de una dosis única de ibuprofeno intravenoso en pacientes pediátricos sometidos a tonsilectomía. Se incluyeron 161 pacientes entre 6 y 17 años; se evaluó si la administración preoperatoria de ibuprofeno i.v. permitía reducir las necesidades del fentanilo en el postoperatorio; fentanilo 0,5 mcg/kg fue administrado cuando la puntuación de la EVA fue superior a 3. En este estudio comparativo de ibuprofeno frente a placebo, el ibuprofeno i.v. se administró 10 mg/kg preoperatoriamente en dosis única. Hubo una disminución significativa de las necesidades de fentanilo postoperatorio. No se apreciaron diferencias en el tiempo de demanda de la primera dosis de rescate ni de la cantidad de pacientes que los precisaron. La administración de ibuprofeno no modificó la incidencia de sangrados postoperatorios que precisaron reexploración o reintervención, ni modificó la cuantía del sangrado intraoperatorio. En las primeras 48 horas tras el alta hospitalaria, el grupo de pacientes tratados con ibuprofeno i.v. presentó significativamente menor emesis que el grupo control (19).

EFFECTOS ADVERSOS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Los datos globales indican un perfil de seguridad y de tolerabilidad similar en el ibuprofeno, tanto por vía intravenosa como oral. En líneas generales, el ibuprofeno es un fármaco bien tolerado. Sus efectos adversos más frecuentes en el postoperatorio, de forma aislada, son los mareos, cefalea, náuseas, vómitos, flatulencia, hemorragia y retención urinaria. Para el tratamiento de la fiebre fueron la anemia y eosinofilia (20).

En tratamientos con ibuprofeno oral se han presentado eventos cardiovasculares trombóticos, efectos gastrointestinales, hemorragias, hipertensión, efectos renales, reacciones anafilácticas y broncoespasmo. La mayoría de estos efectos secundarios no han sido observados en los estudios con ibuprofeno por vía intravenosa en el postoperatorio, aunque pueden presentarse.

En el análisis de eventos renales y hematológicos, variaciones en la hemoglobina, hematocrito y plaquetas, no se encontró diferencia significativa de ibuprofeno con respecto a placebo. Aunque el 3 % de los pacientes tratados con ibuprofeno i.v. presentaron valores de BUN > 30 mg/dl comparados con < 1 % de los que recibieron placebo, esta diferencia no fue significativa.

La proporción de efectos adversos y la mortalidad fue similar al grupo control, donde participaron pacientes con quemaduras severas o críticamente enfermos (21). Por otra parte, no se apreció variación significativa en los resultados de 455 pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. o placebo para el tratamiento de la sepsis (22).

El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con asma, reacciones alérgicas a aspirina y otros AINE, y en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. El ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal o úlcera, enfermedades hepáticas y renales, hipertensión, insuficiencia cardíaca y pacientes de edad avanzada (7).

En la Tabla II se recogen las interacciones farmacológicas del ibuprofeno (23).

CONCLUSIONES

El buprofeno i.v. está aprobado por la FDA para el tratamiento de dolor leve-moderado y para la gestión del dolor moderado-grave como un complemento a los analgésicos opioides. También está aprobado para la reducción de la

TABLA II
INTERACCIONES DEL IBUPROFENO i.v.

1)	El AAS reduce la unión a proteínas plasmática. El uso concomitante con AAS, AINE, inhibidores de la COX-II, no se recomienda debido al incremento potencial de reacciones adversas con inhibición aditiva de la COX
2)	Potencia el riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se usa junto con anticoagulantes
3)	Puede reducir el efecto hipertensivo de inhibidores de la ECA
4)	En algunos pacientes, los efectos natriuréticos de furosemda y tiazidas pueden reducirse. Cuando se administra junto con diuréticos, vigilar de cerca para detectar signos de insuficiencia renal y la eficacia diurética
5)	Aumenta las concentraciones plasmáticas de litio y reduce el aclaramiento renal del litio
6)	Aumenta la toxicidad del metotrexato

fiebre. Como conclusiones, tras la revisión de los estudios publicados podemos decir que la administración del ibuprofeno i.v. en asociación con derivados opiáceos, como la morfina, mejora el control del dolor postoperatorio, el bienestar del paciente y disminuye las necesidades de opioides en el postoperatorio.

La asociación de ibuprofeno a un opioide no se relaciona con la mala tolerancia de estos ni con la aparición de efectos indeseables nuevos; implica, incluso, una disminución de algunos efectos secundarios propios de los opiáceos por descenso de sus requerimientos.

El ibuprofeno intravenoso resulta ser un fármaco bien tolerado por esta vía, y no se relaciona con alteraciones de la homeostasia o aumento del sangrado perioperatorio, ni alteraciones de la función renal en tratamientos cortos, como puede ser el dolor postoperatorio, en estudios siempre inferiores a 5 días de duración.

Por todo ello, el ibuprofeno intravenoso podría ser empleado como coadyuvante en el tratamiento del dolor postoperatorio de intensidad moderada-severa, disminuyendo las necesidades de opiáceos para un control del dolor óptimo. El ibuprofeno i.v. es una opción dentro del concepto de la analgesia multimodal postoperatoria.

CONFLICTO DE INTERESES

M. E. Calderón, J. Estudillo, F. Arroyo Fernández y L. Kantor no recibieron financiación para la realización de este artículo y no declaran ningún conflicto de intereses que haya podido influenciar la redacción del mismo.

E. Calderón y L. M. Torres han realizado consultorías médicas para GES Genéricos Españoles S.A./Genfarma Laboratorio S.L.

CORRESPONDENCIA:

Luis Miguel Torres
lm.torres@me.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Advancing Pain Research, Care and Education; Institute of Medicine. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education and research. Washington DC: National Academies Press (US); 2011.
2. Torres LM, Cabrera J, Martínez J, Calderón E, Fernández S, Chaves J. El inhibidor específico COX-2 valdecoxib proporciona analgesia postoperatoria efectiva en las intervenciones de hernia inguinal. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004;51:576-82.
3. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): A practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain* 2008;136(2):134-41.

4. Ibuprofen: Martindale – The Complete Drug Reference; 2009.
5. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub3.
6. 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. *Am Surg* 2013;79(11):1207-12.
7. Scott LJ. Intravenous ibuprofen: In adults for pain and fever. *Drugs* 2012;72:1099-109.
8. Torres LM, Calderón E, Guerrero I. Perfil farmacológico y clínico del ibuprofeno. *Rev Soc Esp Dolor* 1998;5:299-305.
9. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:699-707.
10. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: The first injectable product for the treatment of pain and fever. *J Pain Res* 2010;3:67-79.
11. Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: Implications of time of infusion in the treatment of pain and fever. *Drugs* 2012;72:327-37.
12. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Aron 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. *Critical Care* 2010;14:R125. doi:10.1186/cc90.
13. Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain management* 2012;2(1):47-54.
14. Gan TJ, Candiotti K, Turan A, Buvanendran 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. *Clin Ther* 2015;37(2):368-75.
15. 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. *Clin Ther* 2009;31(9):1922-35.
16. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract* 2011;11(1):23-32.
17. 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.
18. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain Med* 2010;11(8):1284-93.
19. 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. *Paediatr Anaesth* 2014;24(5):483-9.
20. 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.
21. Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults. *J Pain Res* 2015;8:753.
22. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
23. Caldolor™ (ibuprofen) [package insert]. Nashville, TN: Cumberland Pharmaceuticals Inc. 2009. http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0223481b1.pdf