

REVISIÓN

Ibuprofeno intravenoso: experiencia clínica en el tratamiento del dolor postoperatorio

Intravenous ibuprofen: clinic experience in the treatment of postoperative pain

A. Zuleta-Alarcón¹, J. Fiorda-Díaz¹, A. Martínez Ruiz², A. Abad Gurumeta³, L. M. Torres Morera⁴, S. D. Bergese^{1,5}

¹Departamento de Anestesiología. The Ohio State University Wexner Medical Center. Columbus, Ohio. EUA.

²Departamento de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizkaia.

Universidad del País Vasco (UPVIEHU). 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. EUA

Revisión publicada en: *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2016; 23(2): 78-87.

Autor para correspondencia: lm.torres@me.com

RESUMEN

El dolor postoperatorio de intensidad alta o extrema tiene una incidencia publicada cercana al 30 % de los pacientes quirúrgicos, siendo su principal preocupación, incluso más relevante que los resultados satisfactorios o no que pudiera tener el procedimiento en la resolución de su enfermedad. Los AINE son los fármacos más prescritos en el mundo para el tratamiento del dolor agudo y crónico de diferentes causas. El ibuprofeno es un analgésico ampliamente utilizado en la prevención y tratamiento del dolor. Recientemente, su forma intravenosa ha sido aprobada por la FDA (www.accessdata.fda.gov) para el tratamiento del dolor leve a moderado y moderado a severo complementario a la analgesia opiode. Adicionalmente, ha sido aprobado para la reducción de la fiebre. Dado su potencial como adyuvante en la analgesia multimodal, se realizó una revisión acerca del uso perioperatorio del ibuprofeno intravenoso, analizando la literatura disponible en inglés y español en PubMed y Ovid MEDLINE hasta diciembre 2015. Se incluyeron datos farmacocinéticos y farmacodinámicos provenientes de pacientes de diferentes edades, así como estudios clínicos, incluyendo aquellos en los que se cuantificó el uso de opiodes en el periodo postoperatorio, analizando la sinergia entre ambos tipos de analgésicos. El ibuprofeno intravenoso ofrece ventajas sobre la presentación oral, siendo una alternativa a la limitada disponibilidad de AINE endovenosos como parte de la analgesia multimodal perioperatoria.

Palabras clave: Ibuprofeno, ibuprofeno intravenoso, dolor postoperatorio, cuidados perioperatorios, antiinflamatorios no esteroideos.

ABSTRACT

About 30 % of surgical patients report high or extreme intensity postoperative pain as their main concern, which is even more relevant than satisfactory surgery results. NSAIDs are the most commonly prescribed drugs worldwide for the treatment of acute and chronic pain. Ibuprofen is widely used in prevention and treatment of pain. Recently, intravenous ibuprofen has been approved by the FDA (www.accessdata.fda.gov) for the management of mild-moderate pain and management of moderate-severe pain complementary to opioid analgesia. Additionally, has been approved for fever reduction. Given its potential as adjuvant therapy in multimodal analgesia, a review of the perioperative use of intravenous ibuprofen was conducted by analyzing literature available in English and Spanish in PubMed and Ovid MEDLINE through December 2015. The review included pharmacokinetic and pharmacodynamic data from patients of different ages as well as clinical studies where the use of opioids was quantified in the postoperative period and the synergy between these two types of drugs was analyzed. Intravenous ibuprofen offers advantages over oral presentation and is an alternative to the limited availability of intravenous NSAIDs as part of multimodal perioperative analgesia.

Keywords: Ibuprofen, intravenous ibuprofen, postoperative pain, perioperative care, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

INTRODUCCIÓN

Las alternativas terapéuticas para el dolor postoperatorio han variado considerablemente en los últimos años. En este sentido se han desarrollado importantes avances, ya sea por la creación de nuevas técnicas, nuevos fármacos, o por el lanzamiento comercial de nuevas vías de administración de fármacos existentes.

Aproximadamente el 60 % de los pacientes refieren que su principal preocupación ante un evento quirúrgico es el dolor postoperatorio (1). Alrededor de 60 millones de cirugías electivas y ambulatorias son realizadas anualmente en hospitales públicos en los Estados Unidos de América (EUA) (2,3) y se considera que poco más del 30 % de los pacientes padecerán dolor postoperatorio de intensidad alta o muy alta (1). En Francia, cerca del 4 % de los pacientes en postoperatorio reportan dolor severo en reposo y el 26,9 % en movimiento (4). En general, los pacientes postquirúrgicos tienen un mayor riesgo de presentar dolor durante su estancia hospitalaria (5), por lo tanto no es sorprendente que la investigación en este campo continúe en pleno desarrollo, buscando brindar nuevas alternativas para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Los opioides son los fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor perioperatorio. En Europa, cerca de la mitad de los centros encuestados por Benhamou y cols. refieren el uso de opioides intravenosos como la primera línea analgésica en cirugía mayor (6). Sin embargo, en repetidas ocasiones la concentración plasmática terapéutica de los opioides se superpone a la asociada con efectos adversos relacionados con su uso, tales como náusea, vómito, depresión respiratoria y reacciones alérgicas que pudieran poner en peligro la vida de los pacientes. En este sentido, la sinergia farmacológica entre opioides y otros analgésicos comúnmente utilizados en los pacientes quirúrgicos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ayudan a disminuir las dosis de ambos fármacos y, como consecuencia, sus efectos deletéreos (7).

Los AINE son medicamentos de uso común para el tratamiento del dolor y la fiebre en todo el mundo. La cascada inflamatoria generada por el estímulo quirúrgico en el momento de la incisión puede ser bloqueada farmacológicamente con el uso preoperatorio de AINE y otros fármacos, intervención conocida como analgesia preventiva (8,9). Hasta hace poco más de 5 años, el ketorolaco era el único AINE aprobado para uso intravenoso (i.v.) en los EUA. La introducción del ibuprofeno i.v. (Caldolor®) aprobado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético por la *Food and Drug Administration (FDA)* en el 2009, ha supuesto una alternativa para el tratamiento del dolor postoperatorio (8).

Sin embargo, tras analizar una gran cantidad de ensayos clínicos, estudios observacionales y otras publicaciones científicas,

la *FDA* aún mantiene la advertencia de riesgo cardiovascular serio sobre los AINE. En julio de 2015 se publicó en su página web un comunicado que confirma la exigencia de reformar la información sobre el riesgo cardiovascular (infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular aguda) de los AINE que figura actualmente en las fichas técnicas de los medicamentos sin prescripción médica o de venta libre, de tal manera que reflejen los resultados obtenidos (10).

La investigación y hallazgos clínicos fueron discutidos durante el Comité Asesor sobre Artritis y el Comité Asesor sobre Seguridad de Medicamentos y Manejo del Riesgo en febrero de 2014. En conclusión, la reforma solicitada por este Comité incluye informar al paciente sobre la relación entre el tiempo de consumo, dosis del medicamento y riesgo cardiovascular; el riesgo es mayor para pacientes con o sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; tampoco se ha logrado aclarar un mayor o menor riesgo entre los diferentes AINE. Por otra parte, los pacientes con historia de infarto del miocardio tratados con AINE durante el primer año post-infarto tienen mayor riesgo de muerte que aquéllos que no recibieron AINE. Por último, el uso de AINE lleva a mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca (10).

La inhibición no específica de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) es lo que proporciona los efectos terapéuticos del ibuprofeno. El ketorolaco posee mayor afinidad por la isoforma COX-1 que por la COX-2 (con una relación de 330:1), mientras que el ibuprofeno comparte similar grado de afinidad por ambas isoformas con mayor tendencia hacia la inhibición de la COX-1 (cociente aproximado de 2.5:1) (8).

El ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil) propanoico o ibuprofeno (Figura 1) fue desarrollado hace más de 50 años con el fin de obtener un nuevo analgésico, diferente a la aspirina, que tuviera menos efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal. Debido a su seguridad terapéutica, la *FDA* aprobó su uso como analgésico, antipirético y antiinflamatorio sin prescripción médica en el año 1984 (11).

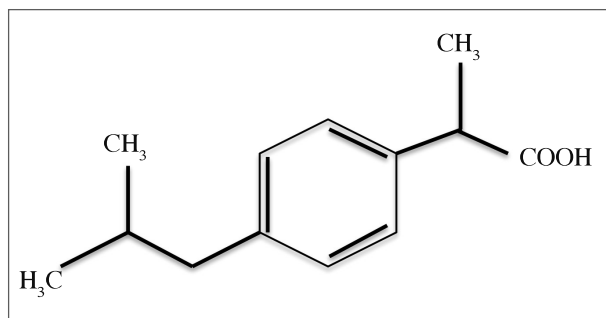


Fig. 1. MÁcido (RS)-2-(4-isobutilfenil) propanoico o ibuprofeno. Adaptación de (8).

La farmacocinética y farmacodinamia del ibuprofeno i.v. es bien conocida. El isómero [-]R de la molécula carece de actividad terapéutica. Sin embargo, un 60 % aproximadamente es convertido *in vivo* en el isómero activo [+]S. Por lo tanto, la molécula está compuesta por una mezcla racémica de ambos isómeros [-]R y [+]S; el primero funciona como “reservorio” y el segundo como fármaco activo (12,13).

La Tabla I refleja los valores farmacocinéticos del ibuprofeno i.v. (Caldolor®) obtenidos en voluntarios sanos. En pacientes pediátricos, Caldolor® posee una vida media de eliminación más corta comparada con la obtenida en pacientes adultos. Por otra parte, la edad incrementa proporcionalmente el volumen de distribución. La unión a proteínas es saturable y, bajo una concentración plasmática de 20 µg/ml, es > 99 % (12).

El efecto farmacológico del ibuprofeno i.v. no difiere del ibuprofeno oral. La inhibición en la producción de prostaglandina E₂ y prostaglandina I₂ mediante el bloqueo reversible y competitivo de las isoformas constitutiva e inducible de la COX (COX-1 y COX-2, respectivamente) produce el efecto antipirético y antiinflamatorio del ibuprofeno, evitando la activación de procesos pro-inflamatorios e infiltración leucocitaria (7,8,12,13).

Sumado a ello, la infiltración leucocitaria es también afectada por la inhibición y modulación en la activación de factores nucleares de transcripción, como el factor nuclear kappa B, asociado a la actividad neutrofílica (13).

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible en PubMed hasta diciembre de 2015. La búsqueda se limitó a los artículos

publicados en español e inglés, utilizando términos y palabras clave como “ibuprofeno intravenoso y dolor” (*intravenous ibuprofen and pain*). Se complementó la búsqueda en Ovid y MEDLINE con literatura publicada desde 1964 hasta diciembre de 2015 utilizando “ibuprofen”, “perioperative.mp.”, “perioperative care” y “perioperative period” como términos de búsqueda. Se tomaron artículos relacionados con estudios realizados en seres humanos donde se investigó y reportó el uso de ibuprofeno i.v. para el tratamiento del dolor y/o fiebre.

RESULTADOS

Se incluyeron informes de casos, revisiones y artículos originales que abordan el uso de ibuprofeno i.v., así como también publicaciones que hacen referencia a los artículos y citas similares.

Fueron analizados 79 estudios que involucraban el uso perioperatorio de AINE. Se excluyeron los artículos que sólo evaluaron medicamentos como opioides, paracetamol, otros no-AINE o AINE diferentes al ibuprofeno i.v., al igual que aquéllos donde se describió el uso concomitante de anestesia regional.

Tras estos criterios de selección, 21 artículos fueron recopilados, de los cuales sólo 13 describieron ensayos clínicos aleatorizados (Tabla II). El resto comprendía artículos de revisión o fichas farmacéuticas con información concerniente al ibuprofeno.

DISCUSIÓN

Ibuprofeno intravenoso: eficacia clínica en pacientes adultos

Múltiples estudios muestran el potencial del ibuprofeno i.v. en el tratamiento del dolor postoperatorio y la fiebre. Estudios clínicos fase I-IV no sólo han permitido evaluar la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento, sino también su seguridad terapéutica y eficacia. A continuación exponemos una revisión de estos estudios de acuerdo a su indicación clínica.

Dolor

Inicialmente Southworth y cols. estudiaron la eficacia analgésica y tolerabilidad de 400 mg y 800 mg de ibuprofeno i.v. en comparación con placebo en 406 pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos o abdominales. Los pacientes aleatorizados en una tasa 1:1:1 recibieron una infusión de 30 minutos del medicamento en estudio al cierre de la herida quirúrgica y cada 6 horas posteriormente. De igual forma que

TABLA I

PARÁMETROS FARMACOLÓGICOS DEL IBUPROFENO INTRAVENOSO

	400 mg* CALDOLOR Media (CV %)	800 mg* CALDOLOR Media (CV %)
Número de pacientes	12	12
ABC (mcg·h/ml)	109,3 (26,4)	192,8 (18,5)
Cmax (mcg/ml)	39,2 (15,5)	72,6 (13,2)
KEL (1/h)	0,32 (17,9)	0,29 (12,8)
T1/2 (h)	2,22 (20,1)	2,44 (12,9)

ABC: área bajo la curva. Cmax: concentración plasmática pico. CV: coeficiente de variación. KEL: eliminación de primer orden (tasa constante). T1/2: vida media de eliminación. *: infusión en 60 minutos. Adaptación de (12).

TABLA II

IBUPROFENO INTRAVENOSO: ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio	Población	N.º	Diseño	Objetivo	Métodos	Resultados
Southworth y cols. (14)	Adultos. Cirugía abdominal u ortopédica electiva	406	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Eficacia y tolerabilidad en el manejo de dolor POP y disminución de consumo de opioides	Aleatorizados 1:1:1 a 400 mg, 800 mg de ibuprofeno o placebo/6 horas hasta 48 h (8 dosis). Inicio intraoperatorio. Morfina PCA y/o a necesidad	800 mg: reducción significativa en el consumo de morfina, dolor POP en reposo y en movimiento durante las primeras 24 h. 400 mg: reducción significativa en dolor en reposo y movimiento durante 6-24 h POP
Morris y cols. (15)	Adultos hospitalizados con $T \geq 101,0^{\circ}\text{C}$. 44 % enfermos críticos	120	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo	Eficacia. Porcentaje de sujetos con $T^{\circ} < 101,0^{\circ}\text{F}$ 4 horas posterior a dosis unida de IBIV o placebo	Aleatorizados a recibir 100 mg, 200 mg, 400 mg de ibuprofeno o placebo cada 4 h durante 24 horas (6 dosis)	Reducción significativa en T° con IBIV en pacientes enfermos y críticamente enfermos ($p < 0,05$). IBIV 400 mg mantiene normotermia durante las 24 h de tratamiento
Singla N y cols. (16)	Adultos. Cirugía electiva de rodilla o cadera	185	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Seguridad y eficacia	Aleatorización 1:1 a 800 mg IBIV o placebo/6 h por 28 horas. Inicio preoperatorio. Morfina PCA y/o a necesidad	Reducción de 31,8 % en ABC-EVAR media, 25,8 % ABC-EVAM media, 20,2 % ABC-EVA media y 30,9 % consumo de morfina medio ($p < 0,001$)
Krudsood S y cols. (17)	Pacientes > 17 años hospitalizados para el tratamiento de malaria no complicada por <i>plasmodium falciparum</i>	60	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Eficacia y tolerabilidad/ Eficacia medida como área sobre $T^{\circ} > 98,6^{\circ}\text{F}$ vs. tiempo (ABC-T) dentro de 2 h de tratamiento	Aleatorización 1:1 a IBIV 400 mg o placebo/6 h por 72 h o 120 h	En comparación con placebo IBIV produjo reducción significativa en el ABC-T en las primeras 24 h ($p = 0,002$). Reducción significativa en AUC-T 0-4 h y 0-72 h ($p < 0,0001$ y $p = 0,0176$, respectivamente)
Kroll PB y cols. (18)	Adultos. Histerectomía abdominal	319	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Seguridad y eficacia	Aleatorización 1:1 a IBIV 800 mg o placebo/6 h durante 5 días. Inicio intraoperatorio. Morfina PCA y/o a necesidad	IBIV redujo significativamente el consumo de morfina en las 24 h postquirúrgicas, ABC-EVAR, ABC-EVAM y el tiempo de deambulaci3n
Promes JT y cols. (19)	Adultos con quemaduras de 2º y/o 3º grado en > 10 % de SCT	61	Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Eficacia y seguridad	Aleatorización 2:1 a 800 mg IBIV/6 h por 5 días. Restricci3n de antipiréticos durante las primeras 24 h. Analgesia libre	Reducci3n significativa del ABC-T en las primeras 24 h con IBIV en comparaci3n con placebo ($p = 0,008$). No diferencia > 24 horas ni diferencia en cuanto a manejo del dolor

(Continúa en la página siguiente)

Estudio	Población	N.º	Diseño	Objetivo	Métodos	Resultados
Pavliv L y cols. (20)	Adultos sanos	12	Aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, diseño cruzado	PK, seguridad y tolerabilidad	Aleatorización 1:1 a 800 mg IBIV (infusión 5-7 min) + placebo oral o 800 mg ibuprofeno oral + placebo i.v. Después de 6 días régimen opuesto	Cmax de IBIV fue el doble que la oral y su tmax fue menor (6,5 min). La biodisponibilidad de la dosis oral fue del 100 % y ambas rutas de administración mostraron una $t_{1/2} = 2$ horas
Metwalli OS y cols. (21)	Adultos ASA I-II. Reconstrucción artroscópica	75	Prospectivo, aleatorizado, ciego	Eficacia	Aleatorización 1:1:1 a IBIV 800 mg de, 100 mg de tramadol o IBIV 400 mg + 70 mg de tramadol	IBIV + tramadol disminuyen de forma significativa el consumo de morfina y la estancia en la UCPA ($p < 0,001$). Además aumentan la satisfacción del paciente ($p < 0,005$)
Bayouth L y cols. (22)	Adultos hospitalizados por fracturas costales	21	Retrospectivo, casos y controles	Eficacia	Casos: pacientes con fracturas costales que recibieron IBIV 600-800 mg/6 h + narcóticos para el manejo del dolor. Controles: pacientes contemporáneos del registro de trauma que recibieron sólo narcóticos (por edad, sexo, número de costilla fracturadas, fecha de admisión e ISS)	Reducción significativa en el consumo de equivalentes de morfina de 3-7 días de hospitalización ($p < 0,05$) y nivel diario de dolor ($p < 0,05$). Reducción en el tiempo de hospitalización ($p = 0,32$)
Moss JR y cols. (23)	Niños de 6-17 años. Amigdalectomía con o sin remoción de adenoides	161	Prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo	Seguridad y eficacia	Aleatorización 1:1 a IBIV 10 mg/kg (no > 600 mg) o SSN	Reducción en la cantidad y dosis de fentanil POP. Al igual que el número de pacientes que requirieron rescates con fentanil y el número de rescates
Southworth SR y cols. (24)	Adultos incluidos en estudios de seguridad y eficacia de IBIV para el manejo del dolor o fiebre	1.752	Comparación y resumen de la incidencia de EA y EAS, cambios en signos vitales y parámetros de laboratorios entre IBIV y placebo	Seguridad	Análisis acumulativo de todos los estudios publicados y no publicados investigando IBIV (Caldolor®, Cumberland Pharmaceuticals Inc.)	Menor incidencia de EA en el grupo de IBIV. Similar incidencia en EAS y cambios en signos vitales y parámetros de laboratorio

(Continúa en la página siguiente)

Estudio	Población	N.º	Diseño	Objetivo	Métodos	Resultados
Bergese SD y cols. (25)	Adultos hospitalizados con dolor o fiebre	150	Fase IV, multicéntrico, abierto de vigilancia	Seguridad y eficacia	Administración de IBIV 800 mg (infusión 5-10 min)/6 h hasta 24 h (4 dosis) para dolor o 400 mg (infusión 5-10 min)/4 h hasta 24 h (6 dosis)	Disminución en los valores de la EVA en un 29 % 15 min después de dosis. Reducción media de 27,1 ± 31,29 mm en EVA en 4 horas en comparación con línea de base. Reducción en T° en 1,5 °F durante las siguientes 4 h
Gan TJ y cols. (26)	Adultos hospitalizados para cirugía	300	Fase IV, multicéntrico, abierto de vigilancia	Seguridad y eficacia	Administración de IBIV 800 mg (infusión 5-10 min). Inicio preoperatorio	

IBIV: ibuprofeno intravenoso. EVA: escala visual análoga. EVAM: escala visual análoga with movement. EVAR: escala visual análoga at rest. ABC: área bajo la curva. T°: Temperatura. SCT: superficie corporal total. SSN: solución salina normal. PCA: patient controlled analgesia. ISS: injury severity score. POP: postoperatorio.

en todos los estudios descritos en esta revisión, los pacientes tuvieron acceso al uso de morfina u otro opioide intravenoso, ya sea como parte de la analgesia controlada por el paciente (PCA) o a requerimiento, administrada por el personal sanitario. El ibuprofeno i.v. a dosis de 800 mg disminuyó de forma significativa el consumo de morfina ($p = 0,030$) y el dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas. En los pacientes que recibieron 400 mg también se observó una disminución del dolor en reposo y en movimiento durante 6-24 horas posteriores al procedimiento (14).

Pacientes sometidas a histerectomía abdominal mostraron reducción del dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 24 horas postquirúrgicas ($p = 0,011$, $p = 0,010$, respectivamente) tras una infusión de 800 mg de ibuprofeno al final de la cirugía y cada 6 horas posteriormente. Sumado a esto, el uso de ibuprofeno i.v. estuvo asociado a una reducción en el inicio del tiempo de deambulación ($p = 0,009$) y en el consumo de morfina en un 19 % ($p \leq 0,001$) tras las 24 horas posteriores al procedimiento en comparación con placebo (18).

El ibuprofeno no sólo es una buena opción como parte de la terapia analgésica postoperatoria, sino que también es una buena herramienta en la analgesia multimodal preventiva. En 185 pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva, 800 mg de ibuprofeno i.v. administrados en la inducción anestésica y posteriormente cada 6 horas, redujeron el consumo de morfina en un 30,9 % ($p < 0,001$). Aunado a ello, en el postoperatorio inmediato, los pacientes que recibieron ibuprofeno reportaron valores menores tanto en la escala visual análoga (EVA) en movimiento y en reposo, como en la escala verbal (NRS) en comparación con placebo (16).

En 75 pacientes programados para reconstrucción artroscópica, la terapia combinada de ibuprofeno 400 mg y tramadol 70 mg administrada durante la inducción anestésica redujo de forma significativa la estancia en la unidad de cuidados postanestésicos (URPA) y el consumo de morfina ($p < 0,001$), aumentando de forma significativa la satisfacción de los pacientes en cuanto al tratamiento postoperatorio del dolor ($p < 0,005$) (21). Comparado con 800 mg de ibuprofeno i.v. o tramadol 100 mg, la terapia combinada 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 i.v., 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 ($p < 0,05$) (21).

El tiempo de infusión del ibuprofeno i.v. también ha sido estudiado buscando determinar su farmacocinética, seguridad y tolerabilidad. En 2011, Pavliv y cols. describieron que la concentración plasmática máxima (C_{max}) obtenida tras una infusión de 800 mg de ibuprofeno i.v., administrada en 5 a 7 minutos de duración, es dos veces mayor que la misma dosis administrada por vía oral. Por otra parte, el tiempo que se requirió para alcanzar dicha C_{max} (t_{max}) fue más corto para el ibuprofeno i.v. en comparación con el t_{max} del ibuprofeno oral (0,11 horas y 1,5 horas, respectivamente). En los 12 adultos sanos incluidos en este estudio, la biodisponibilidad del ibuprofeno oral fue del 100 % y, por lo tanto, no se observó diferencia significativa tanto en el área bajo la curva (ABC) correspondiente a la concentración como en hallazgos de efectos adversos (EA) (20).

La disminución en el t_{max} y el aumento de la C_{max} ofrecen la ventaja potencial de acelerar el inicio de acción y, por tanto, incrementar el efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético del medicamento. Basado en ello, 2 estudios multicéntricos descritos a continuación evaluaron recientemente la eficacia y la seguridad terapéutica de un tiempo de infusión corto (5-10 min) en el tratamiento de la fiebre y el dolor en pacientes hospitalizados.

En el primero de estos estudios se suministró 400 mg de ibuprofeno i.v. cada 4 horas para el tratamiento de la fiebre y 800 mg cada 6 horas para el dolor. De los 150 pacientes enrolados, 139 recibieron ibuprofeno para control del dolor y 97 recibieron sólo una dosis del medicamento. Durante las 6 horas posteriores a la administración de ibuprofeno, se constató una disminución en el nivel de dolor referido por los pacientes, especialmente por aquellos que presentaban dolor moderado o intenso al inicio del estudio. Es de notar que tras 15 minutos de finalizar la infusión del medicamento, se observó una reducción del 29 % en la EVA, así como también una reducción del dolor de hasta un 52 % con respecto al reportado en la línea de base. De igual manera, 4 horas posteriores a la administración del medicamento se presentó una disminución de la temperatura en 1,1 °C (desviación estándar 1,25). Los EA publicados en este estudio fueron similares a los observados con tiempos de infusión más largos, siendo el dolor en el sitio de infusión el más común (25).

El segundo buscó comprobar la seguridad de un tiempo de infusión de 5-10 minutos para el tratamiento del dolor postoperatorio en combinación con la administración preoperatoria de ibuprofeno i.v. Aunque el 22 % de los pacientes experimentaron algún EA, el 88 % lo consideró leve o moderado. El efecto adverso más común y el único relacionado con la administración del medicamento fue dolor en el sitio de infusión seguido por náusea, flatulencia, anemia y bradicardia. Aunque 9 de los 300 pacientes enrolados en el estudio presentaron efectos adversos severos (EAS), éstos no se relacionaron con ibuprofeno i.v. (26).

El uso de ibuprofeno i.v. se ha descrito no sólo para el control del dolor postoperatorio, sino también para el tratamiento del dolor agudo de otro origen. Un estudio retrospectivo de casos y controles mostró que el consumo diario medio de morfina, o equivalente de morfina, durante los primeros 3-7 días de hospitalización fue menor en el grupo que recibió ibuprofeno i.v. como parte de la terapia analgésica. La calificación de la intensidad del dolor fue menor durante los primeros 7 días de hospitalización en este mismo grupo. El costo total de la terapia analgésica fue significativamente mayor para los pacientes tratados con ibuprofeno i.v., aunque los pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. permanecieron hospitalizados un día menos, incluso aquellos pacientes que requirieron toracotomía, colocando el coste total de la hospitalización similar en ambos grupos ($p = 0,81$) (22).

Fiebre

Morris y cols. estudiaron la eficacia del ibuprofeno i.v. en la reducción de fiebre $\geq 38,3$ °C en 120 pacientes hospitalizados, calificados como pacientes críticamente enfermos (44 % del total) y no críticamente enfermos, los cuales fueron aleatorizados para recibir 6 dosis de 100 mg, 200 mg, 400 mg de ibuprofeno o placebo cada 4 horas. El tratamiento fue considerado efectivo si se alcanzaba una temperatura $\geq 38,3$ °C en las primeras 4 horas posteriores a la dosis inicial del medicamento. Los pacientes se estudiaron con el método "por intención de tratar" [*intention to treat (ITT)*], el 77 % de los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno i.v. respondieron de forma efectiva al tratamiento en comparación con placebo 32 % ($p = 0,0005$). De forma similar, el 70 y 61 % de los pacientes que recibieron 200 mg y 100 mg respectivamente, respondieron de forma efectiva al tratamiento ($p = 0,0264$). En cuanto al mantenimiento del estado afebril, sólo la dosis de 400 mg mantuvo la normotermia durante las primeras 24 horas. Los pacientes críticamente enfermos experimentaron una respuesta al tratamiento similar, aunque con una disminución en la temperatura de menor magnitud, comparado con los no críticos. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas obtenidas en los pacientes críticos fueron numéricamente inferiores a las que presentaron los pacientes no críticos (15).

En pacientes con malaria por falciparum no complicada, una dosis de 400 mg de ibuprofeno cada 6 horas es efectiva en el control de la fiebre ($> 38,0$ °C). El ibuprofeno i.v. administrado a lo largo de 3 días produce una reducción en el área sobre la curva vs. tiempo de temperaturas superiores a 37 °C en comparación con el placebo. Esta reducción se observó durante las primeras 4, 24 y 72 horas de tratamiento ($p < 0,0001$, $p = 0,002$, $p = 0,0176$, respectivamente). Adicionalmente en este grupo de pacientes, ibuprofeno i.v. no causó diferencia significativa en la incidencia de EA, incluyendo sangrado GI en comparación con placebo. Sin embargo, el tiempo requerido para la eliminación del parásito fue mayor en los pacientes tratados con ibuprofeno i.v. que el requerido por el grupo control (media de 37,3 y 23,7 horas, respectivamente) (17).

En pacientes febriles (> 38 °C) con quemaduras de segundo y/o tercer grado, 800 mg de ibuprofeno i.v. administrados cada 6 horas como terapia única antipirética produjo una disminución significativa de la temperatura (0-24 h) en comparación con placebo ($p = 0,008$). Para evaluar el efecto antipirético del medicamento en esta población, los pacientes no recibieron otros medicamentos con propiedades antipiréticas durante las primeras 24 horas de estudio ni AINE durante los siguientes 4 días. Aunque en este estudio los pacientes recibieron la dosis máxima recomendada de ibuprofeno (3.200 mg/día) durante 5 días, los autores no observaron entre grupos diferencia significativa en cuanto a la incidencia de EAS y EA. No obstante, el incremento absoluto de 0,3 en el valor de creatinina fue más frecuente en el grupo tratado con ibuprofeno i.v. ($p > 0,05$) (19).

Ibuprofeno intravenoso: eficacia clínica en pacientes pediátricos

Dolor

El uso del ibuprofeno se incluye en las recomendaciones para el tratamiento del dolor asociado a amigdalectomía en niños. En esta población específica, los AINE no han sido significativamente asociados a sangrado postoperatorio que requiera reintervención quirúrgica, manteniendo la potencial disminución en el consumo de opioides, lo que a su vez reduciría la probabilidad de aparición de sus EA. En el 2014, Moss y cols. mostraron que el ibuprofeno i.v. administrado durante la inducción anestésica es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes pediátricos sometidos a amigdalectomía. Un importante número de pacientes en el grupo control recibieron más de una dosis postoperatoria de fentanil, requiriendo igualmente dosis de rescate durante su estancia en la URPA. Por lo tanto, la dosis administrada de fentanil en el postoperatorio y el número de dosis rescate fue mayor en dicho grupo. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos durante el tiempo de hospitalización. Entre las 0-48 horas y 24-48 horas post alta hospitalaria, el grupo de pacientes tratados con ibuprofeno i.v. presentó significativamente menor emesis que el grupo control (23).

Efectos adversos (tolerabilidad)

Southworth y cols. no encontraron diferencia significativa en la incidencia de EAS entre los pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. y los que recibieron placebo. Sin embargo, los pacientes tratados con 800 mg de ibuprofeno mostraron mayor incidencia de mareo que los tratados con placebo [12/138 (9 %) vs. 2/134 (1 %); $p = 0,011$]. Paradójicamente, los pacientes tratados con ibuprofeno (400 y 800 mg) experimentaron menos EA gastrointestinales que los tratados con placebo ($p = 0,05$ y $p = 0,009$, respectivamente) (14). En un estudio similar realizado por Singla y cols., los pacientes tratados con una dosis de 800 mg experimentaron mayores episodios de vómito que los tratados con placebo ($p = 0,031$), mientras que los últimos presentaron mayor dispepsia ($p = 0,045$) (16).

En pacientes sometidas a histerectomía abdominal no se observó diferencia significativa en la incidencia de EA o EAS. Entre los EA reportados con mayor frecuencia están: náusea, flatulencias, prurito, aumento de la temperatura corporal, estreñimiento, vómito y cefalea (18).

Morris y cols. no encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos, como sangrado o insuficiencia renal, durante los 28 días posteriores a la intervención. Sin embargo, los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg de ibuprofeno presentaron mayor bacteriemia que los tratados con ibuprofeno 400

mg o placebo ($p = 0,045$). Ninguno de los investigadores reportó relación entre el estudio y el desarrollo de bacteriemia (15).

La seguridad terapéutica del ibuprofeno i.v. como parte de la terapia multimodal analgésica fue analizada recientemente por Southworth y cols. La edad media de los pacientes analizados fue similar entre grupos y la mayoría de estudios incluyeron pacientes de 18-65 años. El 67 % de los pacientes fueron mujeres y el procedimiento más común fue la histerectomía. En general, la mayoría de los pacientes recibieron entre 400-1.200 mg o 2.400-4.800 mg de ibuprofeno y fueron tratados durante 2-6 días. Al evaluar 1.752 pacientes adultos incluidos en 10 estudios clínicos, los autores encontraron una menor incidencia de EA en 1.149 pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. para el control del dolor o fiebre. Del total analizado, 81 pacientes (5 %) presentaron un EAS (24).

El EA más común reportado en el grupo de ibuprofeno fue dolor en el sitio de infusión, mientras que el grupo control experimentó mayor náusea, vómito, estreñimiento y flatulencias (24). Al enfocar el análisis en eventos renales y hematológicos (variaciones en la hemoglobina, hematocrito y plaquetas) no se encontró diferencia significativa. Aunque el 3 % de los pacientes tratados con ibuprofeno i.v. presentaron valores de BUN > 30 mg/dl comparado con < 1 % en los que recibieron placebo, esta diferencia no fue significativa (24).

La proporción de EAS y la mortalidad fue similar entre grupos. Ninguna de las muertes publicadas fue relacionada con procedimientos concernientes a la investigación destacando que la totalidad de ellas ocurrieron en estudios donde participaron pacientes con quemaduras severas o críticamente enfermos (24).

CONCLUSIÓN

La aprobación del ibuprofeno oral para venta sin prescripción médica y su uso para el tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada ha brindado información valiosa, tanto en lo que concierne a la seguridad terapéutica del compuesto como en su asociación con ciertos EA. La limitación en el uso perioperatorio de ciertos AINE, como el ketorolaco, sirvió de plataforma para la búsqueda de nuevas alternativas parenterales en el tratamiento del dolor postoperatorio.

La tolerabilidad del ibuprofeno i.v. ha sido demostrada en numerosos estudios, no sólo involucrando pacientes sometidos a cirugía sino también pacientes que requirieron tratamiento del dolor agudo por causas médicas. En este sentido, han sido estudiados diferentes esquemas de dosificación coincidiendo incluso en que no existen diferencias significativas en la aparición de EA y EAS entre esquemas de dosis bajas y aquellos donde se utilizaron dosis altas.

Utilizando la misma dosis de ibuprofeno i.v. y oral, se ha demostrado que el primero alcanza el doble de la concentración plasmática 10 veces más rápido que el segundo, acortando así el tiempo de inicio del efecto terapéutico. El tiempo de infusión parece no ser significativo en la aparición de EAS. Sin embargo, el dolor en el sitio de infusión parece ser el EA más común durante su uso.

Por último, los resultados obtenidos en estudios donde se describió el uso de ibuprofeno i.v. en pacientes pediátricos y pacientes en estado crítico no difieren significativamente de aquellos obtenidos en adultos sanos. La disminución en el uso concomitante de opioides (morfina o fentanil) en pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. disminuye la aparición de efectos adversos asociados (depresión respiratoria, reacciones anafilácticas, entre otros) que pudieran incluso prolongar la estadía intrahospitalaria.

CONFLICTO DE INTERESES

A.Z.A., J.F.D., A.M.R., A.A.G. y L.M.T. no recibieron financiación para la realización de este artículo y declaran no tener ningún conflicto de intereses que haya podido influenciar la redacción del mismo.

S.D.B. 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.

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. DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E
2. Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, Golosinskiy A, Schwartzman A. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Report* 2010(29):1-20, 4.
3. Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report* 2009(11):1-25.
4. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P, Pain, Regional Anesthesia Committee of the French A, et al. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137(2):441-51. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.026
5. Strohbecker 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. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.08.012
6. 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(1-2):134-41. DOI: 10.1016/j.pain.2007.06.028
7. 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. DOI: 10.2147/JPR.S6993
8. Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain management* 2012;2(1):47-54. DOI: 10.2217/pmt.11.68
9. Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control: A review. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl 2:15-26. DOI: 10.2165/1158411-S0-000000000-00000
10. Health UDo, 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.
11. Rainsford KD. Fifty years of ibuprofen: Advancing pain and fever management. *Int J Clin Pract Suppl* 2013(178):1-2. DOI: 10.1111/ijcp.12050
12. Cumberland Pharmaceuticals Inc Nashville T, inventorPrescribing Information for Caldolor. United States; 2015.
13. Scott LJ. Intravenous Ibuprofen. *Drugs* 2012;72(8):1099-109. DOI: 10.2165/11209470-000000000-00000
14. 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. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.08.026
15. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. Research 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.
16. 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 Medicine* 2010;11(8):1284-93. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00896.x
17. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Pothipak N, Duangdee C, Warrell DA, et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated plasmodium falciparum malaria but prolongs parasitemia. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1):51-5. DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0621
18. 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. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00402.x
19. 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. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182037300
20. Pavliv L, Voss B, Rock A. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a rapid infusion of i.v. ibuprofen in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(1):47-51. DOI: 10.2146/ajhp100120
21. 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.
22. 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.
23. 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. DOI: 10.1111/pan.12381
24. Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults. *Journal of pain research* 2015;8:753.
25. Bergese SD, Candiotti K, Ayad SS, Soghomonyan S, Gan TJ. Investigational TIIST. 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. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.004
26. 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. *Clinical therapeutics* 2015;37(2):368-75. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.006