

IBUPROFENO INTRAVENOSO

(Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento de Asturias)

NOVIEMBRE 2017

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	2
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	2
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	2
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	3
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	4
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	4
4.1 Mecanismo de acción.....	4
4.2 Indicaciones formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	4
4.3 Posología, forma de administración y preparación.....	5
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	5
4.5 Farmacocinética.....	6
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	6
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	6
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	7
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	17
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	18
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	18
5.3.b Comparaciones indirectas.....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	18
5.4.1 Guías de Práctica Clínica.....	18
5.4.2 Evaluación previas por organismos independientes.....	18
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	19
6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos.....	19
6.2 Ensayos clínicos comparativos.....	19
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	21
7. ÁREA ECONÓMICA.....	22
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	22
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.....	23
8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	23
8.2 Decisión.....	23
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	24

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ibuprofeno intravenoso

Indicación clínica solicitada: Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor postoperatorio.

Autores / Revisores: Pilar Ardura Rodríguez, Eduardo Valero Matas, Natalia Rilla Villar y Pedro L. Martín García

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias.

Fecha recepción de la solicitud: febrero 2017.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Ibuprofeno intravenoso

Nombre comercial: Solibu®, Ibuprofeno B. Braun®

Laboratorio: G.E.S., Genéricos Españoles Laboratorio S. A.

Grupo terapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos

Código ATC: M01AE01

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalario

Información de registro: Procedimiento AEMPS Nacional

Presentaciones y precio				
	Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad (PVL + 4 % IVA)
Ibuprofeno B. Braun®	Solución para perfusión intravenosa 400 mg	10	716602	3,95 €
Ibuprofeno B. Braun®	Solución para perfusión intravenosa 600 mg	10	606813	4,89 €
Solibu®	Solución para perfusión intravenosa 400 mg	20	710258	3,95 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Principales manifestaciones clínicas	<p>El Subcomité de Taxonomía de la International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión.</p> <p>En esta definición del dolor propuesta por la IASP se reconoce explícitamente la existencia de dos componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nociceptivo o sensorial. Constituye la sensación dolorosa y se debe a la

	<p>transmisión de los impulsos lesivos por las vías nerviosas hasta el córtex cerebral.</p> <p>- Afectivo o reactivo. Da lugar al sufrimiento asociado al dolor. Según la causa, el momento y la experiencia del enfermo puede variar ampliamente dada su relación con numerosos factores psicológicos que pueden modificar la sensación del dolor.</p> <p>La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de ambos componentes. La contribución relativa de uno u otro va a variar según cada dolor y cada persona. En el dolor postoperatorio domina el elemento nociceptivo, mientras que el neoplásico tiene una base afectiva más importante¹.</p> <p>DOLOR POSTOPERATORIO</p> <p>El dolor postoperatorio se genera tanto por mecanismos directos como la sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica, como indirectos, por liberación de sustancias químicas con capacidad alógena en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Entre estas sustancias podemos incluir iones (H⁺ y K⁺), neurotransmisores (serotonina, noradrenalina), mediadores (bradicinina, prostaglandinas, citocinas) y péptidos (sustancia P), entre otras. Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor, mientras otras actúan de forma sinérgica sobre el nociceptor o células de su entorno modulando su sensibilidad nociceptiva. Los impulsos nociceptivos, al alcanzar los centros nerviosos, van a dar lugar a respuestas de carácter segmentario, suprasedgmentario y cortical. Estas respuestas definen la reacción del organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas posquirúrgicos ligados a la presencia del dolor².</p>
Incidencia y prevalencia	<p>Aproximadamente el 60 % de los pacientes refieren que su principal preocupación ante un evento quirúrgico es el dolor postoperatorio³. Alrededor de 60 millones de cirugías electivas y ambulatorias son realizadas anualmente en hospitales públicos en los Estados Unidos de América y se considera que poco más del 30 % de los pacientes padecerán dolor postoperatorio de intensidad alta o muy alta^{4,5}. En diversos estudios de prevalencia realizados en España podemos observar, que las frecuencias registradas de aparición de dolor clínicamente significativo en las primeras veinticuatro a cuarenta y ocho horas varían entre el 11% -66%, dominando los valores superiores al 30%^{6,7,8,9,10}.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

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 mayor¹¹. Sin embargo, en repetidas ocasiones la concentración plasmática terapéutica de los opioides está asociado 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 adversos¹².

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 preventiva¹³.

Tras analizar una gran cantidad de ensayos clínicos, estudios observacionales y otras publicaciones científicas, la FDA 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 obtenidos¹⁴.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

En general, no existen grandes diferencias en las propiedades analgésicas entre AINEs (la elección depende de la toxicidad, ruta de administración, duración de la analgesia y coste).

Características comparadas con otros medicamentos similares

	Ibuprofeno	Dexketoprofeno	Ketorolaco	Diclofenaco	Metamizol	Paracetamol
Presentación	Bolsa sol. Perfusión 100 ml 400, 600 mg	Ampolla 50mg/2ml	Ampolla 30mg/1ml	Ampolla 75mg/3ml	Ampolla 2g/5ml	Vial 1g/100ml
Vías de administración	IV	IM, IV, Bolus	IM, IV, Bolus	IM	IM, IV	IV
Actividad	Analgésico / Antiinflamatorio / Antipirético	Analgésico / Antiinflamatorio	Analgésico / Antiinflamatorio	Analgésico / Antiinflamatorio	Analgésico / Antipirético	Analgésico / Antipirético
Rapidez de acción (efecto máximo)	40'	30' – 45'	30' – 50'	120'	60'	45'
Duración de acción	6 – 8 h	8 – 12 h	6 – 8 h	12 h	8 h	4 – 6 h
Coste (PVL + IVA) unidad	3,95 (400 mg) 4,89 (600 mg)	0,51*	0,45*	0,13*	0,24*	0,82*

* PVL + IVA más bajo de las distintas especialidades comerciales

Por sus características de analgésico / antiinflamatorio y posibilidad de administración IM, IV y en bolus, los principales fármacos con que comparar Ibuprofeno son Dexketoprofeno y Ketorolaco.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Ibuprofeno es un AINE que ha demostrado su eficacia a través de la inhibición de síntesis de prostaglandinas. En humanos, ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, inflamación y fiebre. Además, el ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS^{15,16,17}: Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado y la fiebre en adultos, cuando la administración por vía intravenosa está clínicamente justificada, no siendo posibles otras vías de administración. Febrero 2016.

FDA¹⁸: En adultos para el tratamiento del dolor moderado y asociado a analgésicos opiodes para el control del dolor de moderado a severo. Reducción de la fiebre en adultos. Junio 2009.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Solibu® 400 mg:

Adultos

La dosis diaria recomendada es de 1200 mg de ibuprofeno. Administrar 400 mg IV cada 6 horas según sea necesario (siempre y cuando la enfermedad no progrese y el paciente continúe tolerando el tratamiento) hasta un máximo de 3 días.

Población pediátrica

La seguridad de Solibu en la población pediátrica no ha sido establecida.

Ibuprofeno B. Braun® 400 mg:

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg de ibuprofeno, cada 6-8 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria recomendada es de 1200 mg que no se debe sobrepasar y no debe emplearse durante más de 3 días.

Población pediátrica

Este medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno B. Braun no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Ibuprofeno B. Braun® 600 mg:

Adultos

La dosis recomendada es 600 mg de ibuprofeno cada 6-8 horas. La dosis diaria recomendada es de 1200-1600 mg en dosis múltiples. No debe excederse la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples. Debe utilizarse la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible según las necesidades de cada paciente. Después de observar la respuesta inicial al tratamiento, la dosis y la frecuencia de administración deben ajustarse según las necesidades de cada paciente.

Población pediátrica

Este medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes. Ibuprofeno B. Braun no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste especial de la dosis.

Insuficiencia Renal

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia leve o moderada.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Se administra por vía intravenosa, por lo tanto, no hay proceso de absorción y la biodisponibilidad de ibuprofeno es total.

Distribución

El volumen estimado de distribución es de 0,11 a 0,21 L/kg.

Ibuprofeno se halla ampliamente unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

Metabolismo o Biotransformación

El ibuprofeno se metaboliza en el hígado en dos metabolitos inactivos, y éstos junto con el ibuprofeno no metabolizado, son excretados por el riñón ya sea como tal, o en forma de conjugados.

Eliminación

La excreción por el riñón es rápida y completa. La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

Linealidad/ No linealidad

Ibuprofeno muestra linealidad en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo tras una administración única (en un intervalo de 200 a 800 mg).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Existe una correlación entre los niveles plasmáticos de ibuprofeno, sus propiedades farmacodinámicas y su perfil de seguridad global. La farmacocinética de ibuprofeno es estereoselectiva después de una administración intravenosa y oral.

El mecanismo de acción y la farmacología de ibuprofeno intravenoso no difieren del mecanismo de ibuprofeno oral.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La autorización del registro y comercialización de Solibu® e Ibuprofeno B. Braun® se ha realizado a través de la AEMPS, no se dispone del informe EPAR de la EMEA.

Con fecha 01-06-2017 se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos: "intravenous ibuprofen", "postoperative pain", "anti-inflammatory drugs", y el filtro "clinical trial". Además se realizó otra búsqueda con los términos: "intravenous ibuprofen", "fever", "anti-inflammatory drugs", y el filtro "clinical trial". Para realizar la evaluación hemos seleccionado los siguientes ensayos clínicos:

- Cinco ensayos en dolor postoperatorio: Ahiskalioglu MD. et al.¹⁹, Southworth S. et al.²⁰, Moss JR. et al.²¹, Singla N. et al.²², Kroll PB. et al.²³
- Dos ensayos en fiebre: Morris PE. et al.²⁴, Khalil SN. et al.²⁵

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

DOLOR

Ahiskalioglu et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. Medicine (2017) 96:8

-Nº de pacientes: 60 pacientes de entre 18 y 65 años con colecistectomía laparoscópica programada.

-Diseño: Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. Es un estudio diseñado para evaluar los efectos del ibuprofeno 400 mg IV preventivo en consumo postoperatorio de opioides durante 24 horas y dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Aleatorización 1:1. El grupo de control (n = 30) recibió 100 ml de solución salina 30 minutos antes de la cirugía, mientras que grupo de ibuprofeno (n = 30) recibió 400 mg de ibuprofeno IV en 100 ml de solución salina. Se aplicó el mismo protocolo de anestesia general en ambos grupos, y todas las operaciones fueron realizadas por el mismo cirujano usando la misma técnica. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de paracetamol IV antes del final de cirugía, y esto se repitió cada 6 horas después de la operación. La analgesia postoperatoria fue evaluada utilizando una escala analógica de dolor visual (VAS) con movimientos activos y pasivos. Veinticuatro horas de consumo de fentanilo postoperatorio con analgesia controlada por el paciente y se registraron requisitos adicionales de analgesia.

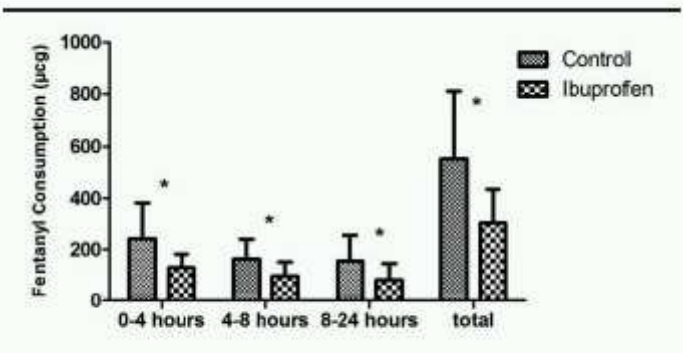
-Criterios de inclusión: Pacientes 18 y 65 años con colecistectomía laparoscópica programada.

-Criterios de exclusión: Pacientes con clasificación ASA (Sociedad Americana de Anestesiología) 3 o superior, con alergias al agente material, con insuficiencia hepática o renal grave, con tratamiento a largo plazo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos, con una historia de hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica o enfermedad de intestino inflamatorio, diabetes u otras enfermedades neuropáticas, pacientes que pesan menos de 40 kg, pacientes incapaces de usar dispositivo controlado de analgesia (PCA), y aquellos que necesitan suspender el medicamento requerido en el estudio durante la cirugía por cualquier motivo fueron excluidos.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo control N = 30	IBUPROFENO IV N = 30
Variable principal: - Cantidad total de consumo de fentanilo (mcg) en el período postoperatorio de 24 horas (controlada por el paciente)	MEDIA 553.00 ± 257.04 p	303.33 ± 132.08 0,001

En las 24 horas postoperatorio el consumo de opioides fue significativamente mayor en el grupo de control en comparación con el grupo de ibuprofeno (553.00 ± 257.04 y 303.33 ± 132.08 mcg, respectivamente, P <0.001). El uso adicional de analgesia fue significativamente mayor en el grupo de control que en el grupo de ibuprofeno (14/30 versus 5/30, respectivamente, P <0.001).



* p<0,05 between groups
Figure 2. Fentanyl consumption of groups at postoperative time points.

VARIABLES SECUNDARIAS:**-Efectos secundarios: Náusea y Vómitos****Table 3****Incidence of adverse events.**

	Group C (n=30)	Group I (n=30)	P [*]
Sedation	2	1	0.554
Confusion	1	0	0.313
Dizziness	1	0	0.313
Headache	0	1	0.313
Flatulence	1	3	0.301
Nausea/vomiting	13	5	0.024[†]
Pruritus	2	4	0.389
Urinary retention	2	0	0.150
Dyspepsia	2	3	0.640
Infusion site pain	1	4	0.161
Bleeding	0	0	1.000

Values are given as number and percentage.

^{*} Chi-square test.[†] P < 0.05.

Las tasas de náuseas y vómitos fueron más altas en el control que en el grupo de ibuprofeno (13/30 frente a 5/30, respectivamente, P = 0.024). Otros efectos secundarios fueron similares entre los grupos.

- Analgesia postoperatoria fue evaluada utilizando una escala analógica de dolor visual (VAS) con movimientos activos y pasivos

Table 2**Comparison of VAS scores at postoperative time points.**

	Group C (n=30)	Group I (n=30)	P [*]
At rest, passive movement			
At PACU	5.03 ± 2.14	3.03 ± 1.65	0.001
30 min	4.47 ± 2.06	2.73 ± 1.26	<0.000
1 hour	3.97 ± 2.06	2.63 ± 0.89	0.002
2 hours	3.70 ± 1.66	2.67 ± 1.09	0.006
4 hours	3.20 ± 1.83	2.33 ± 0.99	0.026
8 hours	3.30 ± 1.90	1.57 ± 0.77	<0.001
12 hours	2.43 ± 1.77	1.07 ± 0.45	<0.001
24 hours	1.43 ± 1.17	0.70 ± 0.53	0.003
During active movement			
At PACU	6.47 ± 2.19	3.90 ± 1.84	<0.001
30 min	5.83 ± 1.98	3.30 ± 1.32	<0.001
1 hour	5.47 ± 2.03	3.30 ± 1.29	<0.001
2 hours	5.00 ± 2.13	3.63 ± 1.75	0.009
4 hours	4.80 ± 2.30	3.13 ± 1.74	0.002
8 hours	4.43 ± 2.24	1.87 ± 1.25	<0.001
12 hours	3.13 ± 2.10	1.40 ± 0.72	<0.001
24 hours	2.10 ± 1.73	1.13 ± 0.35	0.004

Values are presented as mean ± standard deviation. VAS=visual analogue pain scale. PACU=post-anesthetic care unit.

^{*} P < 0.05 and independent sample t test.

En comparación con el grupo de control, las puntuaciones de VAS en el grupo de ibuprofeno IV fueron estadísticamente menores en el postoperatorio 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas (P < 0.001).

Southworth *et al.* 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), 9 (8): 1922-35.

-Nº de pacientes: Se inscribieron un total de 406 pacientes (319 mujeres, 87 hombres, media [DE] edad, 45 [12] años; peso, 83.8 [19.1] kg

-Diseño: Estudio aleatorizado prospectivo, doble ciego controlado con placebo. Es un estudio diseñado para determinar si la administración postoperatoria de ibuprofeno intravenoso a dosis de 400 y 800 mg puede disminuir la analgesia con morfina durante las siguientes 24 horas de la cirugía. Los pacientes del estudio estaban programados para someterse a cirugía ortopédica o abdominal electiva, y se esperaba que requirieran hospitalización y analgesia postoperatoria con administración intravenosa morfina durante > 24 horas después de la cirugía. Cirugías ortopédicas de reemplazo o reconstrucción de la articulación de la rodilla, la cadera o el hombro; cirugías abdominales incluída la vesícula biliar, el intestino o el abdomen inferior, así como cirugía ginecológica (incluída la histerectomía).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir 400 mg, 800 mg de ibuprofeno o placebo/6 horas hasta 48 h (8 dosis). Inicio intraoperatorio. Morfina PCA y/o a necesidad.

-Criterios de inclusión: pacientes programados para someterse a cirugía ortopédica o abdominal electiva, y se esperaba que requirieran hospitalización y analgesia postoperatoria con administración intravenosa morfina durante > 24 horas después de la cirugía.

-Criterios de exclusión: : Pacientes <18 ó >70 años de edad; si no pudieron proporcionar el consentimiento informado o autoinforme fiable del dolor; pesó <30 kg; tenían un historial de alergia o hipersensibilidad al ibuprofeno, aspirina, AINE, o inhibidores de la ciclooxigenasa-2; estaban anémicos; tenía antecedentes de asma o insuficiencia cardíaca; Mujeres embarazadas o amamantando; personas con un mayor riesgo de hemorragia (incluído un recuento de plaquetas <30,000 células/ μ L), una historia de hemorragia gastrointestinal dentro de 6 semanas antes cirugía, o una historia de diátesis hemorrágica; con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min u oliguria definida como producción de orina <500 ml/24 h) o estaban en proceso de diálisis dentro de los 28 días previos a la cirugía. También fueron excluidos los pacientes a tratamiento con warfarina, litio o una combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y furosemida, o si recibieron analgésicos, relajantes musculares o sedantes dentro de las 24 horas antes de la administración del medicamento de estudio (que no sea paracetamol hasta 6 horas, o AINE hasta 12 horas, antes de la primera administración del fármaco del estudio).

-Tipo de análisis: ITT

Resultados

		Ibuprofeno 400 mg c. 6h + morfina 1-2 mg c.5min	Ibuprofeno 800 mg c. 6h + morfina 1-2 mg c.5min	Placebo + morfina 1-2 mg c.5min
		N= 111	N=116	N=115
Variable principal : Cantidad de morfina administrada durante las primeras 24 horas después de la cirugía.	Media (DE)	208.5 (13.6)	190.6 (13.1)	223.0 (13.8)
	Valor de P	0.458	0.030	-
	En el análisis de eficacia, el consumo medio de morfina se redujo significativamente durante las primeras 24 horas en los pacientes que recibieron ibuprofeno 800 mg IV cada 6h (en un 22% frente a placebo; P = 0.030).			
Variables secundarias: Cambios medios en la intensidad del dolor en reposo y con movimiento, tal como se evaluó mediante el autoinforme del paciente con una escala análoga visual.	El uso de ibuprofeno 800 mg IV cada 6h fue asociado con reducciones significativas en el dolor en reposo y con movimiento en 3 períodos de tiempo (1-24, 6-24, 12- 24 horas) en comparación con el placebo. Ibuprofeno 400 mg IV cada 6h se asoció con reducciones significativas en el dolor en reposo y con movimiento durante las 6 a 24 horas y períodos de tiempo de 12 a 24 horas en comparación con el placebo.			

Table III. Patients' self-assessment of pain at rest and with movement (intent-to-treat population).

Score	Morphine PCA + Ibuprofen 400 mg IV (n = 134)	Morphine PCA + Ibuprofen 800 mg IV (n = 138)	Morphine PCA + Placebo (n = 134)
Pain at rest (VAS*-AUC, mm-h)			
1-24 hours			
Mean (SD)	81.7 (41.7)	73.9 (39.6)	91.0 (46.0)
Median	82.1	70.6	88.1
LS mean (SE) [†]	88.5 (4.6)	82.3 (4.4)	97.3 (4.7)
<i>P</i> [‡]	0.057	0.001	-
6-24 hours			
Mean (SD)	55.6 (32.6)	49.8 (31.4)	65.3 (37.1)
Median	55.6	48.0	65.0
LS mean (SE) [†]	59.6 (3.7)	54.9 (3.6)	68.8 (3.8)
<i>P</i> [‡]	0.013	<0.001	-
12-24 hours			
Mean (SD)	34.3 (21.3)	30.6 (21.5)	41.7 (24.7)
Median	34.0	29.3	41.1
LS mean (SE) [†]	35.5 (2.5)	32.6 (2.4)	42.5 (2.6)
<i>P</i> [‡]	0.005	<0.001	-
Pain with movement (VAS*-AUC, mm-h)			
1-24 hours			
Mean (SD)	111.9 (40.7)	106.3 (43.9)	123.3 (46.0)
Median	113.1	107.5	124.8
LS mean (SE) [†]	116.4 (4.9)	112.6 (4.7)	127.7 (5.0)
<i>P</i> [‡]	0.021	0.002	-
6-24 hours			
Mean (SD)	80.0 (32.7)	76.2 (35.5)	91.5 (37.6)
Median	80.0	76.2	91.5
LS mean (SE) [†]	81.9 (4.0)	79.4 (3.9)	93.4 (4.1)
<i>P</i> [‡]	0.004	<0.001	-
12-24 hours			
Mean (SD)	51.0 (22.2)	47.9 (24.0)	59.2 (25.3)
Median	50.7	47.9	59.1
LS mean (SE) [†]	50.6 (2.7)	48.6 (2.6)	58.8 (2.8)
<i>P</i> [‡]	0.003	<0.001	-

PCA = patient-controlled analgesia.

*As measured using a visual analog scale (VAS) (scale: 0 = no pain to 100 = intense pain).

[†]Least squares (LS) means adjusted for age group, weight group, randomization center, and study group.[‡]Versus placebo, based on a linear 4-way ANOVA model with fixed effects for age group, weight group, randomization center, and study group.**Moss JR et al. 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 May;24(5):483-9.****-Nº de pacientes:** 161 pacientes pediátricos de 6 a 17 años.**-Diseño:** Estudio aleatorizado prospectivo multicéntrico doble enmascaramiento controlado con placebo. Es un estudio diseñado para determinar si la administración preoperatorio de ibuprofeno intravenoso puede disminuir significativamente el número de dosis de fentanilo i.v. postoperatorias cuando se compara con placebo. En amigdalectomías quirúrgicas en pacientes pediátricos.**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los 161 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1) Ibuprofeno dosis única de 10 mgrs/kg de peso sin pasar de 600 mgrs. (N= 82), o 2) Suero salino (N=79) ambos en infusión intravenosa a pasar en 10 minutos en el momento de la inducción anestésica.**-Criterios de inclusión:** Niños de entre 6 y 17 años de edad programados para tonsilectomía.**-Criterios de exclusión:** : Inadecuado acceso intravenoso, pacientes con discapacidad cognitiva significativa, asma activa (clínicamente significativa), historia de alergia o hipersensibilidad a cualquier componente del ibuprofeno I.V. (o productos relacionados) o fentanilo, historia de diátesis hemorrágica congénita o cualquier sangrado activo clínicamente significativo, o cualquier niño con síndrome de apnea obstructiva del sueño (índice de apnea hipopnea mayor o igual a 5). Los paciente fueron excluidos del reclutamiento si habían tomado paracetamol, AINE, narcóticos, anestésicos locales o cualquier analgésico en menos de 4 horas antes de la administración de los fármacos del estudio.**-Tipo de análisis:** ITT

Resultados

		INTENCIÓN DE TRATAR		EFICACIA EVALUABLE	
		PLACEBO	IBUPROFENO I.V.	PLACEBO	IBUPROFENO I.V.
		N= 79	N=82	N=65	N=73
Variable principal : Número de dosis de rescate de fentanilo en la unidad de cuidados postanestésicos.	Media (DE)	1,7 (1,2)	1,5 (1,32)	1,9 (1,06)	1,6 (1,30)
	Mediana	2.0	1.0	2.0	1.0
	Valor de P		0,11		0,021
	En el análisis de eficacia, los pacientes que recibieron una dosis única de ibuprofeno i.v. en el momento de la inducción de la anestesia requirieron significativamente menos dosis y menos cantidad de fentanilo postoperatorio comparado con los que recibieron placebo.				
Variables secundarias.: Tiempo hasta el primer rescate analgésico (h)		0,6(0,06)	0,6 (0,05)	0,5 (0,06)	0,6 (0,05)
	Mediana	0,4		0,4	0,4
	Valor de P		0,554		0,15
No hubo significación estadística en los objetivos secundarios, incluyendo, escalas de dolor (figure 2), uso de analgésicos y tiempo hasta el primer rescate. Tampoco en el tiempo hasta la ingesta o tiempo hasta el alta.					

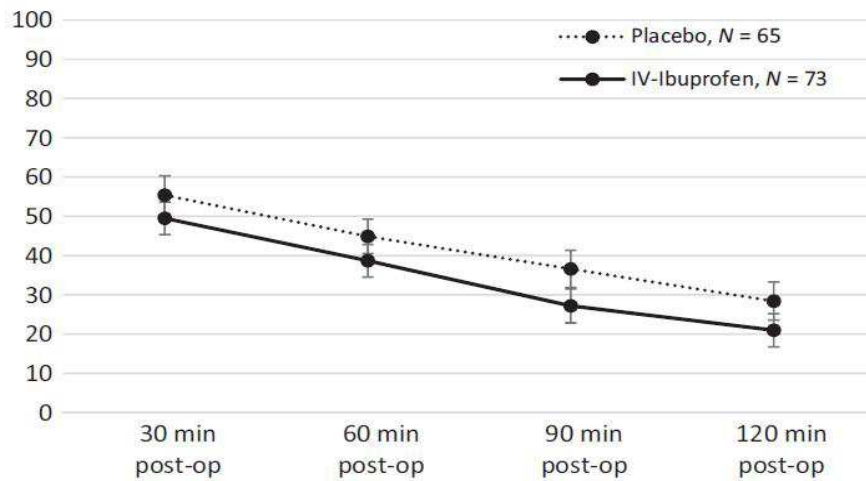
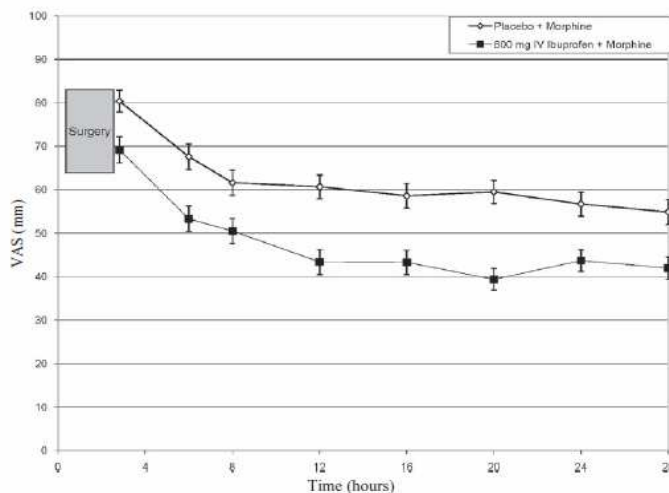


Figure 2 Postoperative pain reduction over time. The patient self-reported pain scores during the 2 h postsurgery period were plotted for the IV-ibuprofen and placebo treatment groups.

Singla N et Al. 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: 1284–1293**-Nº de pacientes:** 185 adultos.**-Diseño:** Estudio aleatorizado multicéntrico doble enmascaramiento controlado con placebo. Para determinar si la administración pre y postoperatoria de ibuprofeno intravenoso puede significativamente disminuir el dolor y el uso de morfina comparado con placebo en adultos con una intervenciones quirúrgicas ortopédicas.**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 800 mg de ibuprofeno intravenoso (N = 99) o placebo cada 6 horas (N = 86) con la primera dosis administrada preoperatoriamente. Adicionalmente todos los pacientes tenían acceso a morfina intravenosa para rescate.**-Criterios de inclusión:** pacientes entre 18 y 80 años; programado para reemplazo electivo de cadera o rodilla, cirugía de reconstrucción o artroplastia con necesidad prevista de analgesia con morfina i.v. postoperatoria con uso previsto de más de 28 horas; con acceso intravenoso adecuado y estancia previa hospitalaria de más de 28 horas.**-Criterios de exclusión:** Entre otros: Ser incapaz de hacer una valoración precisa de la intensidad del dolor para aliviar el dolor; uso de analgésicos, relajantes musculares, AINEs y sedantes menos de 12 horas antes de la administración del material del ensayo clínico (con las siguientes excepciones: acetaminofeno (paracetamol) se puede administrar hasta 6 horas antes de la cirugía, el tramadol se puede administrar hasta la medianoche de la noche anterior a la cirugía, los relajantes musculares de la unión neuromuscular utilizados para la intubación y / o la administración de anestesia para el procedimiento quirúrgico); pacientes que tomen Warfarina, Litio o combinaciones de IECA y furosemida; pacientes con anemia (activa, anemia clínicamente significativa), y/o historia o evidencia de asma o de fallo cardiaco; historia de alergia a algún componente del ibuprofeno intravenoso, aspirina (o productos relacionados con la aspirina), AINEs o inhibidores de la COX 2; embarazadas o lactantes.**Resultados**

Variable principal	Área bajo la curva	Placebo+morfina (N=86)	800 mg+morfina (N=99)
Media del dolor con movimiento, evaluado con una escala analógica visual por el área bajo la curva de las horas 6 a 28 tras la intervención quirúrgica.	Media(SD)	1307,8(388,7)	970,1 (422,2)
	Medias de los mínimos cuadrados (SE)	1326,1 (82,0)	1005,0 (81,5)
	Mediana	1304,6	946,2
	Diferencia de las medias de los mínimos cuadrados (IC 95%)		-321,1(-436,7,-205,4)
	Valor de P versus placebo		<0,001
25,8% de descenso en la media por el área bajo la curva de una escala visual analógica del dolor con el movimiento ($P < 0.001$)			

Figure 2 VASM scores, over time, post surgery-pain with movement was assessed by VAS at the first immediate post-operative opportunity (mean 2.81 hours) out to study hour 28 in the IV-ibuprofen and placebo treatment groups. Error bars denote SEM.



Variables secundarias	Área bajo la curva	Placebo+morfina (N=86)	800 mg+morfina (N=99)
Media del dolor en reposo, evaluado con una escala analógica visual por el área bajo la curva de las horas 6 a 28 tras la intervención quirúrgica.	Media(SD)	910,9 (424,3)	620,8 (401,0)
	Medias de los mínimos cuadrados (SE)	997,0 (83,6)	728,0 (83,0)
	Mediana	905,1	566,0
	Diferencia de las medias de los mínimos cuadrados (IC 95%)		-269,0(-386,8,-2151,2)
	Valor de P versus placebo		<0,001
31,8% de descenso en la media por el área bajo la curva de una escala visual analógica del dolor en reposo ($P < 0.001$)			

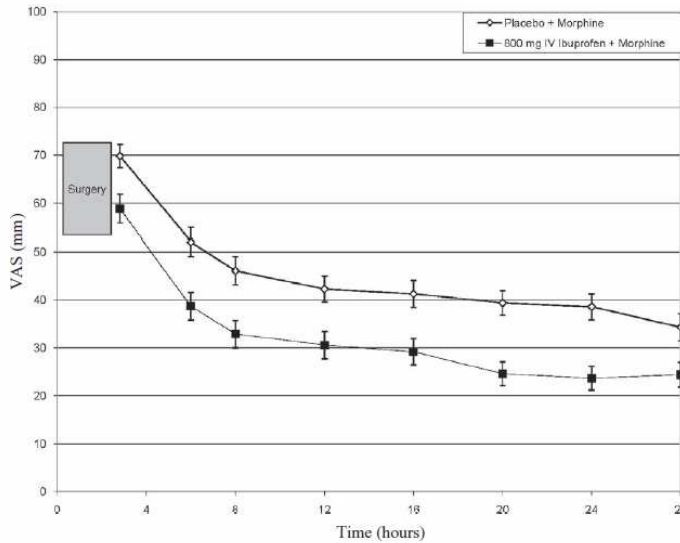


Figure 3 VASR scores, over time, post surgery-pain at rest was assessed by VAS at the first immediate post-operative opportunity (mean 2.81 hours) out to study hour 28 in the IV-ibuprofen and placebo treatment groups. Error bars denote SEM.

	Área bajo la curva	Placebo (N=80)	800 mg (N=99)
Dolor medido por escala de respuesta verbal (Periodo postoperatorio de 6 a 28 horas)	Media(SD)	49,5 (18,2)	39,5 (17,1)
	Medias de los mínimos cuadrados (SE)	51,8 (3,7)	43,2(3,6)
	Mediana	50,7	38
	Diferencia de las medias de los mínimos cuadrados (IC 95%)		-8,6(-13,6,-3,6)
	Valor de P versus placebo		<0,001
	20,2% de descenso en la media por el área bajo la curva de una escala de respuesta verbal de dolor ($P < 0.001$)		
Necesidades de morfina (mg de sulfato de morfina) (Periodo postoperatorio de 6 a 28 horas)	Necesidades de morfina	Placebo (N=86)	800 mg (N=99)
	N	85	97
	Media(SD)	59,5 (29,9)	41,1 (27,3)
	Medias de los mínimos cuadrados (SE)	51,8 (3,7)	43,2(3,6)
	Mediana	58,0	38,0
	Diferencia de las medias de los mínimos cuadrados (IC 95%)		-16,6(-24,7,-8,4)
	Valor de P versus placebo		<0,001
30,9% de descenso en la media de consumo de morfina ($P < 0.001$)			

Kroll PB et al. 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); Volume 11, 23-32.

-Nº de pacientes: 319 mujeres de entre 18 y 70 años que iban a ser sometidas a histerectomía abdominal total. Los procedimientos transvaginales y laparoscopia se excluyeron.

-Diseño: Estudio multicéntrico, aleatorizado, Doble ciego, controlado con placebo. Es un estudio diseñado para evaluar los efectos del ibuprofeno 800 mg IV para reducir el consumo de morfina en las 24 horas postoperatorio en pacientes sometidos a histerctomía abdominal.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Aleatorización 1:1 para recibir ibuprofeno IV 800 mg o placebo. Debido a la correlación directa entre las necesidades de morfina con la edad y el peso del paciente, antes de la aleatorización, los pacientes se estratificaron según dos grupos de edad (<45 y > 45 a 70 años de edad) y dos grupos de peso (<75 kg y >75 kg de peso). Dentro de cada estrato, los pacientes fueron aleatorizados a placebo o 800 mg dosis de IV-ibuprofeno. Intraoperativamente los pacientes podrían recibir morfina hasta aproximadamente 45 minutos antes del fin de la cirugía y fentanilo hasta el inicio de la medicación del estudio. La medicación del estudio se administró cada 6 horas para un total de ocho dosis durante las primeras 48 horas. Aquellos pacientes que recibieron las ocho dosis iniciales podrían continuar recibiendo medicación del estudio hasta el fin del tratamiento (día 5). Durante el periodo de tratamiento, los pacientes también tenían acceso a la morfina (1-2 mg cada 5 minutos) a través de analgesia controlada por el paciente o por solicitud del paciente.

-Criterios de inclusión: Mujeres de entre 18 y 70 años que iban a ser sometidas a histerectomía abdominal total.

-Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellas pacientes con historial de alergia o hipersensibilidad al ibuprofeno, aspirina, antiinflamatorios

no esteroides o inhibidores de la COX-2, o si tenían una historia de tolerancia o dependencia a narcóticos u opioides. Con anemia, si pesaban menos de 30 kg, tenía antecedentes de asma o insuficiencia cardíaca, o estaban lactando. También se excluyeron la pacientes que tenían un recuento de plaquetas menor que 30.000 por mm³, sangrado gastrointestinal dentro de los 6 semanas del estudio, historial de diátesis hemorrágica o aquellas con un historial reciente o mayor riesgo de hemorragia intracerebral. Pacientes con aclaramiento de creatinina renal menor a 70 ml / min, oliguria, o en diálisis dentro de los 28 días anteriores a la cirugía. Si tomaban warfarina, litio, furosemida, o si recibieron algún analgésico, relajante muscular, o medicamentos sedantes dentro 24 horas de administración de la medicación del estudio, excluyendo los sedantes o relajantes musculares utilizados durante el procedimiento quirúrgico.

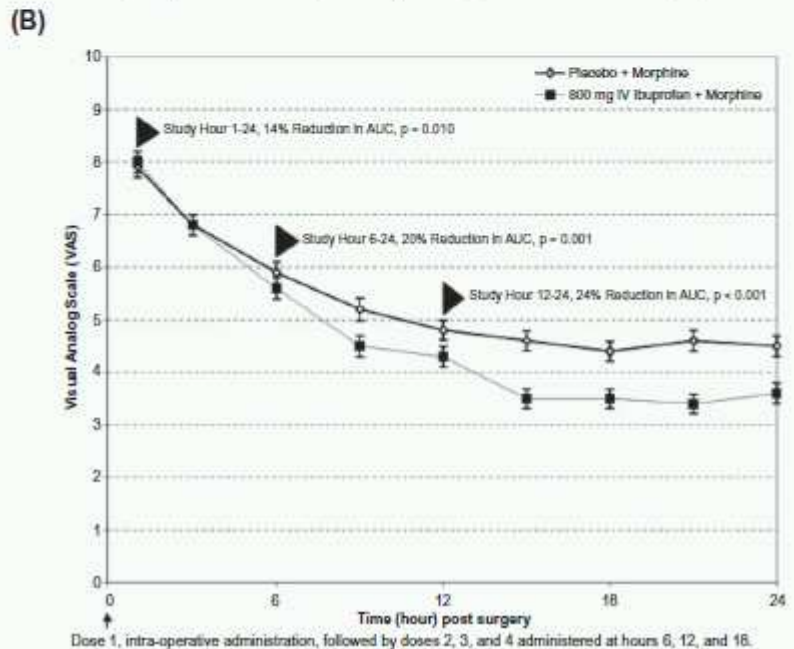
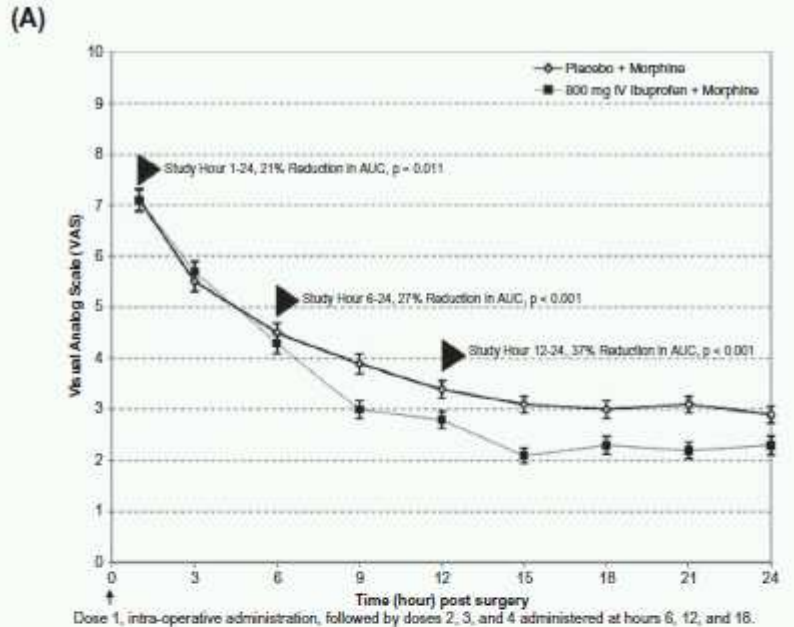
Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	Grupo control N = 153	IBUPROFENO IV 800 mg N = 166																											
Variable principal: - Cantidad total de consumo de morfina en el periodo postoperatorio de 24 horas (controlada por el paciente)	MEDIA 55,9 (20,6) MEDIANA 54,0 p	47,3 (25,6) 43,5 < 0,001																											
<p>Los pacientes que recibieron ibuprofeno IV requirieron significativamente menos morfina en las primeras 24 horas siguientes a la cirugía, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 2). Los pacientes que recibieron ibuprofeno usaron una mediana de 43,5 mg de morfina, mientras que los pacientes en el grupo placebo usó una mediana de 54,0 mg de morfina, representando una reducción del 19% en el uso promedio de morfina para aquellos que recibieron ibuprofeno (P <0.001).</p>																													
<p>Table 2. Morphine Requirements During the Immediate 24 Hours Following Surgery</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IV-Ibuprofen + Morphine PCA (n = 166)</th> <th>Placebo + Morphine PCA (n = 153)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morphine requirement</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD), mg</td> <td>47.3 (25.6)</td> <td>55.9 (20.6)</td> </tr> <tr> <td>Median, mg</td> <td>43.5</td> <td>54.0</td> </tr> <tr> <td>LS Means* (SE), mg</td> <td>48.7 (2.3)</td> <td>57.0 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>P-value[†]</td> <td>< 0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Transformed morphine requirement[‡]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LS Means (SE),* mg</td> <td>12.08 (0.4)</td> <td>13.6 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>P-value[†]</td> <td>< 0.001</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>* LS means are adjusted for age group, weight group, randomization center, and treatment group. [†] The analysis is based on a linear 4-way ANOVA model with fixed effects for age group, weight group, randomization center, and treatment group. The P-value is based on the difference in LS Means from the final ANOVA model. [‡] Data are transformed using the Box-Cox transformation. LS means are adjusted for age group, weight group, randomization center, and treatment group.</p>				IV-Ibuprofen + Morphine PCA (n = 166)	Placebo + Morphine PCA (n = 153)	Morphine requirement			Mean (SD), mg	47.3 (25.6)	55.9 (20.6)	Median, mg	43.5	54.0	LS Means* (SE), mg	48.7 (2.3)	57.0 (2.4)	P-value [†]	< 0.001	—	Transformed morphine requirement [‡]			LS Means (SE),* mg	12.08 (0.4)	13.6 (0.4)	P-value [†]	< 0.001	—
	IV-Ibuprofen + Morphine PCA (n = 166)	Placebo + Morphine PCA (n = 153)																											
Morphine requirement																													
Mean (SD), mg	47.3 (25.6)	55.9 (20.6)																											
Median, mg	43.5	54.0																											
LS Means* (SE), mg	48.7 (2.3)	57.0 (2.4)																											
P-value [†]	< 0.001	—																											
Transformed morphine requirement [‡]																													
LS Means (SE),* mg	12.08 (0.4)	13.6 (0.4)																											
P-value [†]	< 0.001	—																											

Variables secundarias:

- **Analgésia postoperatoria: evaluación del dolor en reposo y en movimiento (Medida por la Escala EVA del dolor).
Tiempo para la deambulación después de la cirugía**

En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los que recibieron ibuprofeno tuvieron puntuaciones más bajas en la evaluación del dolor, tanto en reposo como con movimiento, para los tres segmentos de tiempo evaluados (durante las primeras 24 horas, 6 a 24 horas, y 12 a 24 horas), según lo determinado por el AUC para la puntuación informada por el paciente. Además del efecto ahorrador de morfina, los pacientes que recibieron 800 mg IV-ibuprofeno experimentaron una reducción significativa del dolor medida por la escala EVA en reposo durante las primeras 24 horas (21%, $P = 0.011$), de 6 a 24 horas (27%, $P < 0.001$), y de 12 a 24 horas (37%, $P < 0.001$) y dolor con movimiento durante las primeras 24 horas (14%, $P = 0.010$), desde 6 a 24 horas (20%, $P = 0.001$), y de 12 hasta 24 horas (24%, $P < 0.001$) después de la cirugía.



- **Tiempo para la deambulación después de la cirugía**

El tiempo para la deambulación fue significativamente más corto en el grupo ibuprofeno IV que en el grupo placebo (23,4 horas vs. 25,3 horas, $P = 0.009$).

FIEBRE

Morris PE. et al. 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. Crit Care 2010; 14 (3): R125.

-**Nº de pacientes:** 120 fueron seleccionados para la fase doble ciego.

-**Diseño:** Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y paralelo. Es un estudio diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ibuprofeno IV en pacientes adultos con fiebre \geq a 38,3 °C.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los 120 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir: 1) Ibuprofeno IV 100 mg (31 pacientes) , 2) Ibuprofeno IV 200 mg (30 pacientes) 3) Ibuprofeno IV 400 mg (31 pacientes) ó 4) placebo (28 pacientes). Como placebo se administra una bolsa de suero fisiológico de 100 ml. Al menos el 33% de los pacientes asignados al azar debía estar gravemente enfermo y al menos el 33% no debía estar gravemente enfermo.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos \geq a 18 años, hospitalizados, que han desarrollado fiebre dentro de los 7 días previos, con fiebre \geq a 38,3 °C .

-**Criterios de exclusión:** Se excluyeron entre otros, a los pacientes con creatinina \geq a 3 mg/dL; los que habían recibido fármacos antipiréticos en el periodo de 4 horas antes de la administración; recuento basal de plaquetas $<$ a 30.000/mm³; alergia a ibuprofeno, AINEs o inhibidores de COX-2; embarazo; historia de traumatismo craneal o derrame cerebral 30 días antes; peso $<$ 40 kg.

-**Tipo de análisis:** ITT

Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	PLACEBO N=28	IBUPROFENO 100 MG N=31	IBUPROFENO 200 MG N=30	IBUPROFENO 400 MG N=31
Variable principal:				
-% de sujetos con temperatura $<$ a 38,3 °C 4 horas después de la administración de ibuprofeno 400 mg o placebo.	32%	61% (comparado con placebo P= 0,0264)	70% (Comparado con placebo P= 0,0043)	77% (Comparado con placebo P= 0,0005)
	Reducción significativa en todos los tratamientos con ibuprofeno IV en pacientes enfermos y críticamente enfermos (p $<$ 0,05).			

Khalil SN. et al. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. BMC Pediatric. 2017 Feb 1;17(1):42. doi: 10.1186/s12887-017-0795-y.

-**Nº de pacientes:** 103 .

-**Diseño:** Estudio aleatorizado, multicéntrico, paralelo y abierto. Es un estudio diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y concentraciones plasmáticas de ibuprofeno IV en pacientes pediátricos con fiebre.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Aleatorización 1:1. Fueron asignados aleatoriamente para recibir Ibuprofeno IV 10 mg/kg (sin exceder de 400 mg por dosis ó 2.400 mg al día) ó paracetamol 10 mg/kg vía oral o dosis equivalente vía rectal (sin exceder de 650 mg por dosis ó 3.900 mg al día). Las dosis se podían repetir si fuese necesario cada 4 h. y hasta 5 días.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos hospitalizados $<$ a 16 años, con fiebre \geq a 38.3 °C durante al menos 12 h. antes de recibir el tratamiento.

-**Criterios de exclusión:** Se excluyeron entre otros, a los pacientes con acceso intravenoso inadecuado; los que habían recibido fármacos antipiréticos en el periodo de 2 horas antes de la administración; con antecedentes de reacciones adversas ó alergia a AINEs; los que la T^a bajó a $<$ 38,3 °C desde la aleatorización a la administración de la dosis inicial.

-**Tipo de análisis:** ITT

Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	PARACETAMOL	IBUPROFENO IV
Variable principal:		
-Reducción de la temperatura medida por el área bajo la curva desde la primera administración a las 2 h.(AUC 0-2 h)	AUC (0-2h) N 50 MEDIA -0,9 p	46 -1,5 0,005
	Una dosis de ibuprofeno i.v. proporciona una reducción significativa de la temperatura en comparación con los pacientes que recibieron paracetamol oral ó rectal.	

Variables secundarias:

-Reducción de la temperatura medida por el área bajo la curva desde la primera administración a las 4 h.(AUC 0-4 h)

AUC (0-2h)

N 42
MEDIA -2,6
p

44
-4,4
<0,001

-Cambio de la temperatura respecto al tiempo

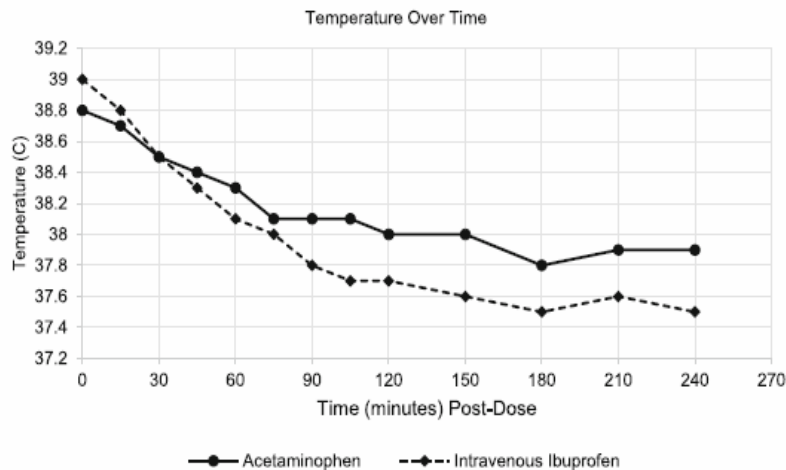


Fig. 2 Temperature Over Time, 0-4 h Post-Dose. There was a significant difference between the two groups in the changes in temperature over time.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

DOLOR

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La validez interna de todos los estudios evaluados para el dolor la consideramos correcta, con las siguientes limitaciones: En el estudio de Moss et al. aunque según las tablas hicieron el análisis por intención de tratar que no alcanzó diferencias significativas, los resultados se dan para el grupo que llaman de eficacia evaluable del que fueron excluidos los pacientes si el protocolo anestésico intraoperatorio fue violado, por que los pacientes recibieron una dosis intraoperatoria de fentanilo significativamente más alta o por que se les administró un anestésico local.

Aplicabilidad de los ensayos a la práctica del SESPA:

En todos los estudios, el comparador es placebo, serían más útiles los datos derivados de una comparación con otros AINEs.

En varios de los estudios (Southworth S. et al., Singla N. et al, Kroll PB. et al.) las dosis utilizadas en los estudios son mayores a las autorizadas en Ficha Técnica.

El estudio Moss JR. et al., se realiza en pacientes pediátricos y el uso de ibuprofeno iv en este tipo de pacientes no está aprobado en Ficha Técnica.

FIEBRE

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La validez interna del estudio Morris et al. es correcta, con un bajo riesgo de sesgo según la evaluación del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane. La asignación fue aleatoria, la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta y se realizó análisis por intención de tratar. El estudio Khalil et al. tiene la limitación de ser un estudio abierto.

Aplicabilidad de los ensayos a la práctica del SESPA:

En el estudio Morris et al., el comparador es placebo. Serían más útiles los datos derivados de una comparación con paracetamol ó metamizol. El estudio Khalil et al., se realiza en pacientes pediátricos y el uso de ibuprofeno iv en este tipo de pacientes no está aprobado en Ficha Técnica.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3. a Revisiones sistemáticas publicadas

Una revisión sistemática en la que se evalúa la experiencia clínica del ibuprofeno intravenoso en el tratamiento del dolor postoperatorio, concluyendo que es una alternativa a la limitada disponibilidad de AINEs endovenosos como parte de la analgesia multimodal perioperatoria²⁶.

Se dispone de otra revisión sobre el uso de ibuprofeno iv en dolor y fiebre. En el dolor concluye que el uso de ibuprofeno iv durante el postoperatorio disminuye el uso de opiodes. En el tratamiento de la fiebre, ibuprofeno iv produce una reducción significativa de la temperatura respecto a placebo. En todos los estudios de la revisión, ibuprofeno iv fue generalmente bien tolerado²⁷.

5.3. b Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

La guía del manejo del dolor postoperatorio de la American Pain Society recomienda el uso de paracetamol y/ó AINEs como parte de la analgesia postoperatoria, siempre que no estén contraindicados. El uso de paracetamol y/ó AINEs junto con opiodes se asocia con menor dolor agudo durante el postoperatorio y a un menor consumo de opiodes²⁸.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos**

Según información de ficha técnica, y se clasifican en función del órgano y sistema afectado y de su frecuencia: reacciones frecuentes (1-10%), poco frecuentes (0,1 – 1%), raras (0,01 – 0,1%), o muy raras (< 0,01%).

Efectos secundarios notificados para ibuprofeno iv (según ficha técnica)				
ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (0,1-1%)	Raras (0,01-0,1%)	Muy raras / Casos aislados (<0,01%)
Infecciones e infestaciones				Fascitis necronizante
Sangre y sistema linfático	---	Anemia	---	Anemia, leucopenia, pancitopenia trombocitopenia
Sistema inmunológico	---	---	Erupción cutánea, prurito	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Psiquiátricos	---	---	---	Reacciones psicóticas, depresión, insomnio
Sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, cansancio	---	Síntomas de meningitis aséptica
Oculares	---	Alteraciones visuales	---	---
Oído y laberinto	---	---	---	Acúfenos
Cardíacos y vasculares	---	---	---	Eventos trombóticos arteriales, asociado a dosis altas (2.400 mg al día) y uso a largo plazo
Vasculares	---	---	---	Hipertensión
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Gastrointestinales	Dolor abdominal, acidez, náuseas, dispepsia	Diarrea, vómitos, estreñimiento, flatulencia	---	Esofagitis, pancreatitis, úlcera séptica, perforación, hemorragia gastrointestinal
Piel y tejido subcutáneo	---	Urticaria, prurito	---	Síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	---	---	Necrosis papilar renal	Formación de edemas
Trastornos hepáticos	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	Trastornos del hígado
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	---	Dolor en el lugar de inyección	---	---

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Disponemos de un estudio fase IV para evaluar la seguridad de ibuprofeno iv. *Tong J et al.*²⁹

Tong JG et al. The Shortened Infusion Time of Intravenous Ibuprofen, Part 2: A Multicenter, Open-label, Surgical Surveillance Trial to Evaluate Safety. Clinical Therapeutics/Volume 37, Number 2, 2015.

-Nº de pacientes: 300 pacientes adultos hospitalizados en 21 Hospitales de los Estados Unidos.

-Diseño: Estudio multicéntrico, abierto, descriptivo fase IV. Es un estudio diseñado para evaluar la seguridad de dosis únicas y múltiples de Ibuprofeno IV(800 mg) administrado durante 5 a 10 minutos a la inducción de la anestesia y después del procedimiento quirúrgico para el tratamiento del dolor postoperatorio.

-Criterios de inclusión: Pacientes adultos, es decir, mayores de 18 años, programados para cirugía y con una necesidad anticipada de analgesia postoperatoria.

-Criterios de exclusión: Imposibilidad de acceso IV ; hipersensibilidad a cualquier componente del ibuprofeno IV, Aspirina, o productos relacionados; y cualquier activo, hemorragia clínicamente significativa. También se excluyeron pacientes que habían tomado AINEs menos de 6 horas antes administración de ibuprofeno IV; embarazadas o mujeres en periodo de lactancia; pacientes en el período de cirugía de revascularización coronaria.

Resultados

Eventos adversos graves (SAE).

Término SAE	No relacionado con el Ibuprofeno intravenoso
Síndrome compartimental abdominal	No relacionado
Hemorragia rectal	No relacionado
Disminución de la saturación de oxígeno	No relacionado
Adherencias peritoneales	No relacionado
Hipertensión	No relacionado
Complicación de las vías respiratorias por la anestesia	No relacionado
Retención urinaria	No relacionado
Piedra del conducto biliar	No relacionado
Neumotórax	No relacionado

Eventos adversos presentes en > 3% de los pacientes.

Evento adverso	N ^a (%) de Pacientes (N= 300)
Reacción en la zona de infusión	42 (14)
Nauseas	10 (3)
Flatulencia	9 (3)
Anemia	10 (3)
Bradicardia*	8 (3)

*En opinión del investigador, los eventos de bradicardia fueron marcados como no relacionados con el ibuprofeno intravenoso

Número (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos.

Evento Adverso	Dosis única (N= 252)	Dosis Múltiple (N = 48)	Total (N= 300)
Cualquier evento adverso	49 (19)	16 (33)	65 (22)
• Suave	25 (10)	7 (15)	32 (11)
• Moderado	16 (6)	9 (19)	25 (8)
• Grave)	8 (3)	0	8 (3)

Los autores del estudio concluyen que ibuprofeno IV se puede administrar de manera segura en una amplia variedad de pacientes quirúrgicos con dolor leve, moderado o intenso.

En los ensayos seleccionados para la evaluación en la indicación del dolor:

*Ahiskalioglu MD. et al.*¹⁹: Las tasas de náuseas y vómitos fueron más altas en el control que en el grupo de ibuprofeno (13/30 frente a 5/30, respectivamente, P = 0.024). Otros efectos secundarios fueron similares entre los grupos.

*Southworth S. et al.*²⁰: La prevalencia de efectos adversos es similar en los tres grupos del estudio (ibuprofeno 400, ibuprofeno 800 y placebo) incluyendo toxicidad gastrointestinal o sangrado, salvo las náuseas y vómitos que fue más alta en el grupo de placebo.

Moss JR. et al.²¹ y Singla N. et al.²²: En el análisis de seguridad, no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos.

Kroll PB et al.²³: En el Grupo IV-ibuprofeno, 136/166 (82%) pacientes presentaron eventos adversos en comparación con 132/153 (86%) pacientes en el grupo placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se presentaron tampoco diferencias significativas evaluando cada tipo de efecto adverso.

En los ensayos seleccionados para la evaluación en la indicación de fiebre:

Morris PE. et al.²⁴ y Khalil SN. et al.²⁵, no hubo diferencias significativas con el comparador en efectos adversos, incluida la función renal y la hemorragia gastrointestinal.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponemos de este tipo de información para la presentación intravenosa, pero si asumimos que los efectos adversos de los AINEs parenterales son los propios del medicamento, conocidos más ampliamente por datos de uso oral, más los específicos del sistema de inyección, si disponemos de una amplia información:

- En una Nota Informativa de la AEMPS³⁰ de seguridad cardiovascular de los AINEs, se revisan diversos estudios para esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular de los diferentes AINEs disponibles. Referente a ibuprofeno la Nota Informativa indica:

“Los resultados de estudios observacionales muestran que ibuprofeno se asocia a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, siendo inferior al observado para diclofenaco y los coxibs. Aunque los datos tienen ciertas limitaciones, de nuevo muestran que la administración de dosis diarias de ibuprofeno de 1200mg/día o inferiores parecen más seguras que el uso de dosis superiores”.

- Laporte et al.³¹ realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles en diversos hospitales españoles e italianos sobre el sangrado gastrointestinal del tracto superior asociado con el uso de AINEs. El riesgo de este efecto adverso asociado con el uso de cualquier AINE en la semana anterior a que ocurra fue de 8.2 (IC95%: 7.1-9.5). En la siguiente tabla se especifica el riesgo por AINE y dosis.

Riesgo de HDA por AINEs y analgésicos		
Fármaco	Odds Ratio (IC95%)	Riesgo atribuible en la población (%)*
Ketorolaco	24.7 (8.0-77.0)	1.1
	≤10 mg/d 24.9 (4.6-134.7)	
	>10 mg/d 23.0 (4.5-117.5)	
Piroxicam	15.5 (10.0-24.2)	4.0
	≤20 mg/d 12.2 (7.4-20.2)	
	>20 mg/d 31.7 (11.8-85.4)	
Ketoprofeno	10.0 (3.9-25.8)	0.5
	<200 mg/d 4.8 (1.6-14.5)	
	≥200 mg/d 119.4 (10.8-1320.7)	
Naproxeno	10.0 (5.7-17.6)	1.7
	≤750 mg/d 7.6 (3.5-16.2)	
	>750 mg/d 13.4 (5.4-33.3)	
Indometacina	10.0 (4.4-22.8)	0.9
	≤50 mg/d 4.6 (1.2-16.8)	
	>50 mg/d 13.7 (4.8-38.8)	
Aspirina	8.0 (6.7-9.6)	18.5
	≤500 mg/d 7.1 (5.8-8.7)	
	501- 1499 mg/d 13.4 (9.2-19.6)	
	≥1500 mg/d 14.6 (7.2-29.6)	
Rofecoxib	7.2 (2.3-23.0)	0.3
Meloxicam	5.7 (2.2-15.0)	0.4
Dexketoprofeno	4.9 (1.7-13.9)	0.5
	<50 mg/d 2.3 (0.5-11.6)	
	≥50 mg/d 18.5 (2.4-139.2)	

Diclofenaco		3.7 (2.6-5.4)	
<75 mg/d		1.8 (1.0-3.1)	
75-149 mg/d		4.2 (2.3-7.6)	2.6
≥150 mg/d		18.2 (6.8-48.7)	
Nimesulida		3.2 (1.9-5.6)	
<200 mg/d		3.0 (1.6-5.5)	
≥200 mg/d		7.0 (2.2-22.7)	1.2
Ibuprofeno		3.1 (2.0-4.9)	
<1200 mg/d		2.1 (1.2-3.8)	
1200-1799 mg/d		8.5 (2.7-27.1)	1.5
≥1800 mg/d		33.0 (4.2-258.4)	
Metamizol		1.9 (1.4-2.6)	2.0
Aceclofenaco		1.4 (0.6-3.3)	
≤100 mg/d		1.4 (0.5-4.1)	---
>100 mg/d		2.3 (0.5-10.7)	
Clonixinato de lisina		1.3 (0.7-2.6)	---
Paracetamol		1.2 (1.0-1.5)	
≤650 mg/d		0.9 (0.7-1.2)	
651-1949 mg/d		1.8 (1.3-2.4)	---
≥1950 mg/d		1.5 (0.9-2.6)	

* De todos los casos de HAD, porcentaje de los que son atribuibles al fármaco

En este estudio se encuentra una gran variabilidad para el riesgo en función de la dosis para casi todos los fármacos excepto para ketorolaco (riesgo alto independiente de dosis). Dexketoprofeno a dosis altas (>50mg/día, que suelen ser las dosis utilizadas en la práctica) se comporta de igual forma que ketorolaco. Dosis de hasta 1.200 mg al día de ibuprofeno son más seguras que el uso de dosis superiores.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamentos			
	Ibuprofeno 400 mg	Ibuprofeno 600 mg	Dexketoprofeno	Ketorolaco
Precio unitario (PVL+IVA)	3,95	4,89	0,51*	0,45*
Posología	c/6- 8h (máx. 1.200 mg)	c/ 6 – 8h	c/ 8 – 12h	c/ 6 – 8h
Coste día en euros (media)	11,85	14,67 a 19,56 (17,12)	1,02 a 1,53 (1,28)	1,35 a 1,80 (1,58)

* PVL + IVA más bajo de las distintas especialidades comerciales

Si consideramos dexketoprofeno como la terapia de referencia, el utilizar ibuprofeno 400 mg tendría un coste aproximadamente 10 veces mayor y 13 veces mayor utilizando Ibuprofeno 600 mg. En esta valoración no hemos tenido en cuenta el coste que supone la dilución de dexketoprofeno y ketorolaco (aunque se pueden usar vía iv directa, normalmente se usan diluidos para la perfusión iv).

8. AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Aspectos clínico-terapéuticos

- El uso de ibuprofeno IV para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor postoperatorio (indicación solicitada), consigue disminuir el uso concomitante de opioides, comparado con placebo. No se dispone de ningún ensayo clínico que compare ibuprofeno IV con dexketoprofeno, que es el principal fármaco utilizado en esta indicación. Según los estudios evaluados, parece que el uso de dosis más altas de ibuprofeno (800 mg) consigue mayor ahorro de opioides que las dosis bajas (400 mg).
- Además del tratamiento del dolor, ibuprofeno IV está indicado para el tratamiento de la fiebre. Ibuprofeno IV ha demostrado disminuir la temperatura corporal respecto a placebo. Para esta indicación, no disponemos de ningún ensayo clínico comparado con los fármacos de referencia, como paracetamol o metamizol.
- El perfil de seguridad de ibuprofeno IV es similar al oral salvo en los acontecimientos relacionados con el lugar de inyección. Parece que el uso de dosis de hasta 1.200 mg al día de ibuprofeno son más seguras que el uso de dosis superiores, al igual que respecto a dexketoprofeno IV o ketorolaco a las dosis habituales.
- El uso de ibuprofeno IV en la población pediátrica aún no está aprobado, pero disponemos de ensayos clínicos que evalúan su eficacia y seguridad tanto en la indicación del dolor como para el tratamiento de la fiebre.

Aspectos económicos

El uso de ibuprofeno 400 mg tendría un coste aproximadamente 10 veces mayor respecto a dexketoprofeno (terapia de referencia) y 13 veces mayor utilizando Ibuprofeno 600 mg. Estas diferencias pueden variar dependiendo del coste de adquisición de los distintos medicamentos.

8.2 Decisión

En la reunión de la Comisión de Farmacia del Área VI celebrada el 28-11-2017 proponemos:

Para la indicación solicitada (tratamiento sintomático a corto plazo del dolor postoperatorio) incluir la dosis baja de 400 mg como categoría D-1 con las siguientes recomendaciones:

- Pacientes con otros factores de riesgo de gastropatía: edad avanzada, uso concomitante de esteroides y pacientes tratados con anticoagulantes.
- Pacientes que tienen que ser operados de urgencia y tienen fiebre.

Para otras indicaciones no solicitadas:

- Incluir las dosis bajas de 400 mg para el tratamiento de la fiebre cuando el uso de paracetamol y o metamizol parenteral resulte ineficaz o esté contraindicado.

- En la población pediátrica, el uso de ibuprofeno IV no está aprobado en Ficha Técnica, pero proponemos incluirlo cuando las alternativas de tratamiento resulten ineficaces o estén contraindicadas.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- The following pain terminology is updated from "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, 1994.
- 2- Dolor postoperatorio: definición y problemática. En: Miranda A, ed. Dolor posoperatorio. Estudio, valoración y tratamiento. Barcelona: Ed. Jims; 1992. p. 1-26
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report* 2009(11):1-25.
- 6- Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:667-73.
- 7- Prevalencia del dolor postoperatorio en un hospital general con unidad de dolor agudo postoperatorio. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999; 46(S1):151-2.
- 8- Prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía ortopédica en un hospital universitario con unidad de dolor agudo postoperatorio. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999;46(S1):150-1.
- 9- Páez F, Gil E. Prevalencia del dolor postoperatorio y auditoría del cumplimiento del protocolo del tratamiento del dolor postquirúrgico en un hospital comarcal. *Farm Hosp*, 23(Esp (1999)), pp. Congr):24
- 10- Soler Company E, Faus Soler MT, Montaner Abasolo MC, Faus Morant R, Morales Olivas F, Martínez-Pon. S, Cuneca Soria A. Postoperative pain: prevalence, characteristics and pharmacotherapy during the first day in a Spanish hospital. Preliminary Outputs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 8 (1999), pp. S79-S188
- 11- 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.
- 12- 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.
- 13- 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.
- 14- Health UDo, Services H. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Accessed August 2015;25.
- 15- Ficha Técnica Solibu.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80711/FichaTecnica_80711.html.pdf.
(Consultado: septiembre 2017).
- 16- Ficha Técnica Ibuprofeno B. Braun 600 mg.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80720/FichaTecnica_80720.html.pdf.
(Consultado: septiembre 2017).
- 17- Ficha Técnica Ibuprofeno B. Braun 400 mg.
https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/82170/FichaTecnica_82170.html.
(Consultado: noviembre 2017).

- 18- CDER FDA Caldolor. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022348lbl.pdf. (Consultado: septiembre 2017).
- 19- Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(8):e6200.
- 20- Southworth S, Peters J, Rock A, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Ther* 2009; 31 (9): 1922-35.
- 21- Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, et al. 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.
- 22- 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 orthopaedic adult patients. *Pain Med* 2010; 11 (8): 1284-93.
- 23- Kroll PB, Meadows L, Rock A, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract* 2011; 11 (1): 23-32.
- 24- Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, et al. 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. *Crit Care* 2010; 14 (3): R125.
- 25- Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, et al. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatric*. 2017 Feb 1;17(1):42. doi: 10.1186/s12887-017-0795-y.

- 26- Zuleta-Alarcon A, Fiordia-Diaz J, Martínez A,. Ibuprofeno intravenoso: experiencia clínica en el tratamiento del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2016; 23(2): 78-87.
- 27- Scott LJ. Intravenous ibuprofen. In adults for pain and fever. *Drugs* 2012; 72(8):1099-1109.
- 28- Guidelines on the management of postoperative pain. *The Journal of Pain*, Vol 17, N° 2 (Feb.), 2016: 131-157.
- 29- Tong JG, Keith MD, Alparslan MD et al. The Shortened Infusion Time of Intravenous Ibuprofen, Part 2: A Multicenter, Open-label, Surgical Surveillance Trial to Evaluate Safety. *Clinical Therapeutics/Volume 37, Number 2, 2015*.
- 30- Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: Conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. AEMPS. Fecha de publicación: 22 de octubre de 2012.
- 31- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004;27(6):411-20.