

Ibuprofeno

I. ESPALLARGAS VARGAS, A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

El ibuprofeno fue desarrollado en 1964. Dentro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pertenece al grupo de los ácidos propiónicos, destacando por una menor incidencia de efectos adversos. Los AINE de vida media corta, como el ibuprofeno, presentan un perfil más analgésico y puede incluso administrarse en casos de dolor visceral, como en el cólico nefrítico. La dosis analgésica del ibuprofeno es de 1.200 mg/día repartidos en 4-6 tomas. El máximo efecto analgésico se consigue con el doble de la dosis habitual (2.400 mg/d), a partir de la cual ya no se mejora el efecto antiálgico. El ibuprofeno es considerado el menos gastrolesivo de todos los AINE: en la mayoría de los casos, cuando se sobrepasan los límites terapéuticos, los síntomas son leves (náuseas, vómitos, diarrea, visión borrosa...), y a diferencia de otros analgésicos la toxicidad es consecuencia del efecto farmacológico. Como los demás AINE, presenta interacciones con los fármacos antihipertensivos, disminuyendo la eficacia de los diuréticos y los IECA. En caso de hepatopatía crónica se ha de limitar su uso, como el de los demás AINE, por el elevado riesgo de hemorragia digestiva, pero al ser el menos gastrolesivo sería el de primera elección en caso necesario. Se encuentra en diferentes formulaciones farmacéuticas, que varían unas de otras en su velocidad y capacidad de absorción, y que incluyen: formas de liberación rápida, formas de liberación sostenida, formas tópicas, asociación a otras moléculas para mejorar su absorción (arginina) o variaciones en la molécula, como el dexibuprofeno. Asimismo, se presentan diferentes formas farmacéuticas que incluyen: cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones, supositorios y grageas.

Palabras clave: AINE. Ibuprofeno. Analgesia.

SUMMARY

Ibuprofen was developed in 1964. There is the group of propionic acids within the family of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which are outstanding because of a lower incidence of adverse effects. Short half-life NSAIDs, such as ibuprofen, present a more analgesic profile and may even be administered in cases of visceral pain, such as renal colic. The analgesic dose of ibuprofen is 1,200 mg/day spread over 4-6 intakes. The maximum analgesic effect is achieved with double the normal dose (2,400 mg/d), above which there is no improvement in the pain-killing action. Ibuprofen is considered the least damaging to the gastro-intestinal tract of all NSAID: in the majority of cases, when therapeutic limits are exceeded, the symptoms are slight (nausea, vomiting, diarrhoea, blurry vision...), and unlike other analgesics, the toxicity is a consequence of the pharmacological effect. Like other NSAIDs, it presents interactions with antihypertensive drugs, reducing the efficacy of diuretics and ACE-inhibitors. Just like other NSAIDs, its use should be limited in cases of chronic impaired liver function because of the high risk of digestive haemorrhage, but as it is the least aggressive to the gastro-intestinal tract it would be the first choice if necessary. It is available in different pharmaceutical formulations, which vary among themselves in speed and absorption capacity, and include: fast release forms, sustained release forms, topical forms, associations with other molecules to improve absorption (arginine) or variations in the molecule, such as dexibuprofen. Furthermore, it is presented in different pharmaceutical forms including: capsules, tablets, solutions, suspensions, suppositories and coated tablets.

Key words: NSAID, ibuprofen, analgesia.

Dirección para la correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni M. Claret, 167 - 08025 Barcelona
E-mail: arodriguez@hsp.santpau.es

Unidad de Reumatología.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Cuando el médico recomienda un AINE, en el 90% de los casos lo hace pensando en su vertiente analgésica y no como antiinflamatorio, posiblemente por el conocimiento de que la inhibición de la COX-2 a nivel cerebral actúa como un mecanismo analgésico central en este tipo de fármacos. Indudablemente, presentan otros mecanismos de acción diferentes a la inhibición de la COX-2, tales como la inhibición de la adhesión, de las metaloproteinasas o de los radicales superóxidos. Pero cuando se analizan los mecanismos analgésicos de los AINE sería necesario plantearse hasta qué punto existen diferencias entre ellos, hasta qué punto se puede hablar de la existencia de AINE analgésico y AINE antiinflamatorio.

Los AINE de vida media corta como el ibuprofeno presentan un perfil más analgésico, y puede incluso administrarse en casos de dolor visceral, como en el cólico nefrítico.

Durante los años 50 y 60 la investigación en el tratamiento de la artritis reumatoide buscaba desarrollar un fármaco igual de eficaz que la aspirina, pero con menos efectos adversos. El ibuprofeno fue desarrollado en 1964.

Dentro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pertenece al grupo de los ácidos propiónicos junto con el naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y fembuprofeno, destacando su buen perfil por menor incidencia de efectos adversos^{1,2}.

Su mecanismo de acción, como el de todos los AINE en general, es la inhibición no selectiva de la enzima ciclooxigenasa (COX), que cataliza la reacción de formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. En este caso el ibuprofeno realiza un tipo de inhibición competitiva reversible, que significa que el fármaco inactiva la COX (enzima) uniéndose a ésta de forma reversible y compitiendo con el ácido araquidónico (sustrato). Tanto los efectos farmacológicos como las reacciones adversas del fármaco se derivan de la disminución de la producción de PG³.

Se conocen 3 isoformas de COX: la COX-1 o constitucional, presente en la mayoría de tejidos, incluso en las plaquetas, y relacionada con la regulación de procesos fisiológicos de la mucosa gástrica, endotelio vascular y la función renal. La COX-2, o forma inducible, se expresa en neutrófilos, monocitos y macrófagos, es casi indetectable en la mayoría de tejidos, pero está presente en los procesos inflamatorios.

La acción antiinflamatoria es debida a la acción anti-COX-2, pero también a otras acciones que interfieren en las funciones de los neutrófilos, pero que no son bien conocidas. La acción analgésica, a nivel periférico, se debe a que las PG sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes nociceptivas, por tanto, la inhibición de las PG implica menor sensibilización. En el caso de la cefalea podría deberse a la menor vasodilatación (ya que las PG inducen vasodilatación). A nivel central disminuye la excitación neuronal en el núcleo ventral del tálamo. Por último, su acción antitérmica es debida también a la disminución de las PG, ya que el pirógeno endógeno (interleucina-1) induce la formación de PGE₂, que tiene acción hipertérmica.

La COX-3 se considera como una variante de la COX-1 que se expresa en el cerebro, y se muestra especialmente sensible al paracetamol y compuestos relacionados. Es posible –y esto se conocerá en un futuro próximo– que algunas de las diferencias analgésicas entre los AINE, aparte de sus propiedades farmacológicas, sean debidas a una diferente capacidad de actuación sobre esta nueva enzima, y porque algunos AINE como el paracetamol no poseen actividad antiinflamatoria, o, como el caso del ibuprofeno, a determinadas dosis posee capacidad analgésica y en dosis mayores actúa como un antiinflamatorio convencional^{4,5}.

ANALGESIA

La dosis analgésica del ibuprofeno es de 1.200 mg/día repartidos en 4-6 tomas, ya que es un fármaco con una vida media corta. El máximo efecto analgésico se consigue con el doble de la dosis habitual (2.400 mg/d), a partir de la cual ya no se consigue mejorar el efecto antiálgico a pesar de aumentar la dosis. La mayoría de ensayos clínicos que estudian la eficacia analgésica miden el efecto en el dolor dental, ya que se considera lo suficientemente intenso como para notar pequeñas diferencias entre los fármacos⁶. La intensidad del dolor, inicialmente, no tiene por qué requerir mayores dosis de analgesia, ya que hay estudios que demuestran que sujetos con dolor grave responden igual que sujetos con dolor moderado a 400 mg de ibuprofeno. Valorando el dolor en una escala analógica visual, los individuos con dolor grave muestran una mayor disminución relativa de la intensidad del dolor respecto a los que presentan un dolor moderado, de modo que después de la administración de la analgesia ambos grupos presentan la misma línea de base.

Habitualmente se considera que el género influye en la eficacia analgésica, de modo que las mujeres suelen experimentar mayor respuesta que los hombres. Sin embargo, en un metaanálisis sobre la eficacia del ibuprofeno en el tratamiento del dolor postextracción dental, no se encontraron diferencias en el efecto antiálgico entre hombres y mujeres.

Respecto al intervalo de administración hay datos a favor de que la administración a intervalos fijos (3-6 h) mejora la eficacia respecto a la administración a demanda⁷⁻¹¹.

En relación con la eficacia analgésica del ibuprofeno respecto al paracetamol hay numerosos estudios que comparan ambos fármacos y concluyen que no hay diferencias entre ellos, aunque otros estudios muestran que a dosis altas tiene mayor eficacia en el tratamiento del dolor dental^{12,13}.

Tampoco se encuentran grandes diferencias respecto al diclofenaco a dosis habituales, aunque éste podría ser más eficaz, a dosis máximas, en el tratamiento del dolor grave¹⁴.

La aplicación tópica, todavía sin muchas evidencias respecto a la eficacia analgésica, muestra ventajas por su menor concentración sistémica y, por tanto, menor incidencia de efectos secundarios. Se sabe que para lesiones cutáneas superficiales es más eficaz que para lesiones más profundas (esguinces, roturas musculares, tendinitis, sinovitis...), ya que su concentración en piel y tejido subcutáneo es mayor que en músculo y estructuras profundas. Cabe destacar que en el líquido sinovial la concentración de los AINE es mayor tras la administración oral que en la tópica¹⁵.

En el tratamiento de la artrosis, en fases iniciales, no hay diferencias en el efecto antiálgico entre ibuprofeno y glucosamina / ácido hialurónico (intraarticular), aunque hay poca literatura sobre estos últimos^{16,17}.

IBUPROFENO Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

El ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico) posee marcada actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Su mecanismo de acción, responsable de su efecto terapéutico, es la inhibición de la ciclooxigenasa, que interviene en la síntesis de prostaglandinas, teniendo como sustrato al ácido araquidónico.

Los productos derivados de la vía de la ciclooxigenasa, fundamentalmente la prostaglandina E e I, tienen un papel fundamental en la cascada inflamatoria, fa-

voreciendo la vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo de la microcirculación, y al mismo tiempo potencian la acción de otros mediadores como la bradicinina y la serotonina, que aumentan aún más la permeabilidad vascular y activan las terminaciones nerviosas, potenciando el dolor. Ahora se conoce que la IL-1(interleucina 1) y el TNF (factor de necrosis tumoral) son factores fundamentales en la patogénesis de la artritis reumatoide, y estimulan la producción de PGE2 en las células sinoviales humanas. Este conocimiento sugiere que la producción de PGE2, inducida por la IL-1 y el TNF, desempeña un importante papel en la inflamación sinovial típica de la artritis reumatoide, y también está presente aunque de forma menos intensa y con carácter secundario en la osteoartritis. Se comprende, entonces, como el efecto antiinflamatorio del ibuprofeno se produce mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, bloqueando la síntesis de prostaglandinas.

La eficacia del ibuprofeno en procesos inflamatorios articulares (artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y otros), y también en el control del dolor en los procesos traumáticos o mecánicos del aparato locomotor (esguinces, distensiones, tendinitis, etc.) junto a su seguridad, hacen que en la actualidad sea el AINE más utilizado.

Las formulaciones convencionales del ibuprofeno, medicamento de semivida corta, requiere una administración frecuente, necesitándose la toma de 3 o 4 dosis al día. Cuando, como ocurre en los procesos crónicos osteoarticulares, se requiere una toma prolongada, el cumplimiento del tratamiento suele ser malo, bien por olvido involuntario de algunas tomas, o bien por la molestia que supone. Con ello se observa la ingesta de dosis subterapéuticas, que conducen a un mal control de los síntomas a la vez que a abandonos precoces del tratamiento.

El disponer de una nueva formulación farmacéutica en comprimidos de liberación retardada, que permiten su administración una sola vez al día, supone una enorme ventaja en el tratamiento de los procesos crónicos articulares. Esta formulación contiene 800 mg de ibuprofeno, y permite administrarse en una sola toma de 2 comprimidos (1.600 mg), manteniendo niveles plasmáticos efectivos del fármaco durante 24 h, consiguiendo así el objetivo de utilizar una sola toma al día. De esta ventaja se benefician los pacientes que necesitan tomar tratamiento de forma prolongada, los pacientes ancianos y los polimedicados, habiendo observado que la liberación retardada no se altera en individuos ancianos. Esta formulación farmacéutica ha sido compa-

Tabla 1. Definiciones de los distintos tipos de preparados de liberación retardada*

- Sistemas de liberación controlada (*controlled release*)^a:
 - Sistemas de liberación prolongada (*extended release*): al menos se reduce la frecuencia de dosificación 2 veces
 - Sistemas de liberación retardada (*delayed release*): no liberan rápidamente el fármaco pero, cuando lo hacen, es similar a cómo lo hacen las formas convencionales. Un ejemplo son los comprimidos gastrorresistentes
- Sistemas de liberación modificada (*modified release*)^b:
 - Sistemas de liberación prolongada
 - Sistemas de liberación retardada
- Sistemas de liberación lenta^c

^aTerminología adoptada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para definir aquellos tipos cuya velocidad de liberación, así como el lugar donde se liberan, se modifica, de forma que se alcanzan objetivos terapéuticos que no se consiguen con sistemas convencionales

^bSon los mismos que los anteriores, pero con terminología europea

^cLiberan el fármaco más lentamente, pero no permiten ninguna reducción de la frecuencia de administración. Se consiguen $C_{\max}$ menores y $t_{\max}$ más tardíos

*Tomada de: Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica (45).

rada con la toma de ibuprofeno convencional en dosis repetidas diarias, a la vez que se ha comparado su eficacia con piroxicam y diclofenaco también en formulaciones retardadas, en el tratamiento de procesos osteoarticulares crónicos, con igual eficacia. Asimismo se ha demostrado que la formulación retardada mantiene el perfil de seguridad y buena tolerancia habituales¹⁸⁻⁴⁸.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes de todos los AINE son las gastrointestinales (G-I) y las renales.

G-I: los efectos digestivos son derivados de su acción sobre la COX-1, que interviene en la producción de PG responsables de la homeostasis de la mucosa gástrica (inhiben la producción de ácido clorhídrico y aumentan la secreción de moco)⁴⁹. El ibuprofeno es considerado el menos gastrolesivo de todos los AINE^{25,26}. La aparición de úlceras G-I es dosis dependiente y está asociada a otros factores como la

edad elevada, el uso concomitante de corticoides, antecedentes de úlcus péptico, tabaco y otros factores cardiovasculares, consumo importante de alcohol, hepatopatía crónica y tratamiento con anticoagulantes orales. Estos efectos disminuyen con la prescripción de un fármaco gastroprotector. Puede causar también esteatosis hepática^{52,53}.

Renales: el ibuprofeno puede ser causa de falso positivo de microhematuria en la tira reactiva.

Hematológicos: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica⁵⁴⁻⁵⁶.

Sobredosis: en la mayoría de los casos, cuando se sobrepasan los límites terapéuticos, los síntomas son leves (náuseas, vómitos, diarrea, visión borrosa...) y a diferencia de otros analgésicos la toxicidad es consecuencia del efecto farmacológico⁵⁷.

Dermatológicos: reacciones de hipersensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, aftas orales, alteraciones del gusto, reacciones liquenoides^{58,60}.

Otros: hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas, persistencia HTP en neonatos⁶¹.

Tabla 2. Principales ventajas e inconvenientes de las formas de liberación retardada*

Ventajas	Inconvenientes
Reducción de la frecuencia de administración	Coste elevado
Posología más simple	Mala correlación entre el comportamiento <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Mejor cumplimiento	Posibilidad de liberación rápida (<i>dumping</i>) y toxicidad
Menor fluctuación de las concentraciones plasmáticas	Incremento del metabolismo presistémico
Mayor uniformidad del efecto farmacológico	Influencia del tránsito intestinal que puede reducir la absorción
Menor toxicidad gastrointestinal	Riesgo de acumulación

*Tomada de: Baños FE, Farré M. Principios de farmacología clínica (45).

INTERACCIONES Y PRECAUCIONES

Como los demás AINE, el ibuprofeno presenta interacciones con los fármacos antihipertensivos: disminuye la eficacia de los diuréticos y los IECA^{62,63}.

En caso de hepatopatía crónica se ha de limitar su uso, como el de los demás AINE, por el elevado riesgo de hemorragia digestiva, pero al ser el menos gastrolesivo sería el de primera elección en caso necesario. Su eliminación es por metabolización hepática, por eso en caso de fallo renal no requiere ajuste de dosis⁶⁴.

El ibuprofeno y otros AINE pueden interactuar con la AAS disminuyendo su efecto cardioprotector en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular⁶⁵.

OTROS EFECTOS

Aunque aún no existen todavía suficientes evidencias, se están realizando estudios sobre la eficacia del ibuprofeno en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁶⁶⁻⁶⁹.

Otro posible efecto beneficioso del ibuprofeno es la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Esta relación no se ha demostrado con otras neoplasias⁷⁰.

FORMAS FARMACÉUTICAS

La absorción de los fármacos viene marcada por su entrada en el torrente sanguíneo, incluyendo los procesos de liberación en su forma farmacéutica, disolución, absorción real y eliminación.

La velocidad de absorción depende de una constante de absorción (K_a) y del número de moléculas que se encuentran en solución. Para las formas orales de liberación inmediata, inicialmente todas las moléculas están disponibles para su absorción, mientras que si se administra un fármaco en forma de liberación sostenida el número de moléculas disponibles para absorber está limitado a la velocidad de liberación, siendo bastante constante. El número de moléculas disponibles para ser absorbidas no disminuye con el tiempo, pues son repuestas por el depósito. La liberación retardada (formas *retard*) trata de evitar las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas, a la vez que permite reducir el número de tomas diarias (Tablas 1 y 2)⁷¹.

Tabla 3. Principales especialidades farmacéuticas publicitarias con ibuprofeno

Nombre	Forma farmacéutica	mg
Algiasdin	comp <i>retard</i>	600
"	comp	400
"	"	600
Algidrin	sobr	600
Altior	caps	200
"	comp	400
Babypiril	got	200
Dalsy	sob	200
"	susp	100/5 ml
Doctril	comp recub	400
"	comp	200
"	comp recub	200
Dorival	comp	200
Espidifen	comp recub	400
"	sobr	400
"	"	600
Faspic	comp recub	400
"	got	200/ml
Ferminalin	comp	400
"	comp recub	200
Gelofeno	comp	400
Ibuprofeno Esteve	comp recub	600
Ibuprofeno Kern	comp recub	600
Ibuprox	sobr	100
"	"	200
Isdol	comp	200
Junifen	susp	100/5 ml
Lideferme	comp	400
Neobrufen	comp <i>retard</i>	800
"	comp	600
"	grag	400
"	sobr eferv	600
"	supo	500
Nodolfen	comp	400
Nurofen	comp	200
"	comp	400
"	sobr	400
Oberdol	comp bucodisp	400
"	susp	100/5 ml
Pinarsina	susp	100/5 ml
Saetil	sobr	400
"	"	600
	Dexibuprofeno	
Atriscal	comp recub	200
"	" "	300
"	" "	400
Seractil	comp recub	300
"	" "	400

Esto reviste especial importancia en el caso de los AINE analgésicos de vida media corta, como es el ejemplo del ibuprofeno, y que obliga a dosis repetidas en intervalos cortos de tiempo.

En el caso del ibuprofeno se encuentran diferentes formulaciones farmacéuticas, que varían unas de otras en su velocidad y capacidad de absorción y que incluyen: formas de liberación rápida, formas de liberación sostenida, formas tópicas, asociación a otras moléculas para mejorar su absorción (arginina) o variaciones en la molécula, como el dexibuprofeno. Asimismo, se encuentran diferentes formas farmacéuticas que incluyen: cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones, supositorios y grageas (Tabla 3)⁷².

BIBLIOGRAFÍA

- Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *International Journal of Clinical Practice* 2003;(135)(Suppl):3-8.
- Martínez B, García P. Actualización en AINE. FMC 1998; 5(1):55-61.
- McAdam B, et al. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;105(10):1473-82.
- Warner TD. Cyclooxygenase (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *PNAS* 2002;99:13371-3.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar K, et al. COX-3 cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *PNAS* 2002;99:13926-31.
- Lizán T, Nicolau G. Tratamiento del dolor crónico no neoplásico (I). Alternativas farmacológicas. FMC 1995; 2(10):617-9.
- Averbuch, et al. A search for sex differences in response to analgesia. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(22):3424-8.
- Averbuch, et al. Severity of baseline pain and degree of analgesia in the third molar post-extraction dental pain model. *Anesthesia and Analgesia* 2003;97(1):163-7.
- Jakobi, et al. Over-the-counter oral analgesia for postcesarean pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;187(4):1066-9.
- Raeder JC, et al. Oral ibuprofen vs paracetamol plus codeine for analgesia after ambulatory surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2001;92(6):1470-2.
- Peter EA, et al. Ibuprofen versus acetaminophen with codeine for the relief of perineal pain after childbirth: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2001;165(9): 1203-9.
- Harris NS, et al. High altitude headache: efficacy of acetaminophen vs ibuprofen in randomized, controlled trial. *JEM* 2003;24(4):383-7.
- Björnsson GA, et al. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *BJCP* 2003; 55(4):405-12.
- Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *IJCP* 2003;(135)(Suppl):13-7.
- Grebe W, et al. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):444-58.
- Mora RM. AINE tópicos. FMC 1999;6(7):468-72.
- Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *BJCN* 2002;7(3):148-52.
- Busson M. The Proving of Ibuprofen. *Rheumatol Pract* 1982; Feb: 25-8.
- Esplugues JV, López-Jaramillo P. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas. En: *Farmacología humana* 3ª ed. (Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, Eds.), Barcelona: Masson, 1997;327-41.
- Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.
- Kawai S, Nishida S, Kato M, Furumaya Y, Okamoto R, Koshino T, et al. Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells. *Eur J Pharmacol* 1998;347:87-94.
- Urquhart E. Central analgesic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23f:198-205.
- Bannwarth B, Demontes-Mainard F, Schaefferbeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundam Clinical Pharmacol* 1995;9:1-7.
- Björkman R. Central antinociceptive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(Suppl. 103):9-44.
- Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996;52(Suppl. 5):13-23.
- McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic actions. *Drugs* 1994; 47(Suppl. 5):28-45.
- Walker JS. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979;5:359-79.
- Adams SS, Warwick Buckler J. Ibuprofen and Flurbiprofen. *Clin Rheum Dis* 1979;5:359-79.
- Kantor TG. Ibuprofen - Past, present, and future. *Am J Med* 1984;77:121-5.
- Gusbi AM, Mulley BA, El Gabrum MA, Ehtuish EF, Basher HK. A preliminary clinical trial comparing standard ibuprofen tablets with new sustained-release ibuprofen capsules. *Pharm Res* 1997;14(Suppl.):178-9.
- Towheed TE, Hochberg MC. A systemic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. *J Rheumatol* 1997;24:349-57.
- Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and Acetaminophen in the relief of acute pain. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1026-30.
- Kokki H, Hendolin H, Maunukela EL, Vainio J, Nuutinen L. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomized double blind placebo controlled parallel group study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:467-72.

34. Sharma NK, Kindelan JD, Hutchinson D, Lancaster L. A study to compare ibuprofen effervescent granules with ibuprofen tablets in the treatment of acute dental pain. *Prim Dent Care* 1994;1:5-8.
35. Boureau F, Pelen F, Verriere F, Paliwoda A, Manfredi R, Farhan M, Wall R. Evaluation of ibuprofen vs paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model. *Clin Drug Invest* 1999;17:1-8.
36. Menke ER, Jackson CR, Bagby MD, Tracy TS. The effectiveness of prophylactic etodolac on postendodontic pain. *J Endod* 2000;26:712-5.
37. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
38. Henry D, Lim LLY, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:1563-1566.
39. Gutthann SP, García Rodríguez LA, Raidford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:18-24.
40. Pérez GS, García Rodríguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy* 1999;19:854-9.
41. Fernandes L, Jenkins R. Investigation into the duration of action of sustained release ibuprofen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1994;13:242-50.
42. Kendall MJ, Jubb R, Bird HA, le Gallez P, Hill J, Taggart AJ, Rau R. A pharmacokinetic comparison of ibuprofen sustained release tablets given to young and elderly patients. *J Clin Pharm Ther* 1990;15:35-40.
43. Flavell Matts SG, Hazelman BL, Houben H, Dhondt E, Tebbs VM. Controlled study of once daily sustained release ibuprofen in osteoarthritis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1993;53:394-400.
44. Earl RT, Jenkins R, Munro JA. A double-masked comparison of the efficacy of once-daily sustained-release ibuprofen and once-daily piroxicam for 24-hour control of arthralgia due to osteoarthritis in the elderly. *Curr Ther Res Clin Exp* 1996;57:811-21.
45. Baumgartner H, Schwarz HA, Blum W, Bruhin A, Gallachi G, Goldinger G, Saxer M, Trost H. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: A comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations. *Curr Med Res Opin* 1996; 13:435-44.
46. Driessens M, Famaey JP, Orloff S, Chochrad I, Cleppe D, De Brabanter G, Ginsberg F, Mindlin A, Soenen M. Efficacy and tolerability of sustained release ibuprofen in the treatment of patients with chronic back pain. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994;55:1283-92.
47. O'Connor TP, Anderson AMR, Lennox B, Muldoon C. A novel sustained release formulation of ibuprofen provides effective once daily therapy in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Clin Pract* 1993;47:10-3.
48. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Tordoff K. Sustained-release ibuprofen as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:92-6.
49. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs NSAID for osteoarthritis and RA: the CLASS study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
50. Badía JG, et al. Protección gástrica en el tratamiento con AINE. *AP* 1997;19(4):207-10.
51. Burrull M, et al. AINE y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en AP? *AP* 1996;18(9):507-10.
52. Wang J, et al. An approximate Bayesian risk-analysis for the gastrointestinal safety of ibuprofen. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002;11(8):695-701.
53. Jay L Goldstein, et al. Incidence of outpatient physician claims for upper GI symptoms among new users of celecoxib, ibuprofen and naproxen. *AJG* 2003;98(12):2627-34.
54. E Albadalejo M, et al. Microhematuria aislada. *FMC* 1997;4(5):313.
55. Vallès-Callol JA. Trastornos hematológicos inducidos por fármacos. *FMC* 1998;5(6):363-78.
56. Harther AT, An YH. The mechanisms of the inhibitory effects of NSAIDs on bone healing. *JCP* 2003;43(8):807-15.
57. Volans G, et al. Non-opioid analgesic poisoning. *Clinical Medicine* 2003;3(2):119-23.
58. Recolons MS, Iglesias HV. Fármacos y cavidad oral. *FMC* 1995;2(1):39-48.
59. McMahon AD, et al. Hypersensitivity reactions associated with exposure to naproxen and ibuprofen: a cohort study. *JCE* 2001;54:1271-4.
60. Sone H, et al. Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulfonylurea. *Arch Intern Med* 2001; 134(4):344.
61. Palmer R, et al. Effects of nabumetone, celecoxib and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on ACEI. *AJH* 2003;16(2):135-9.
62. Grupo de trabajo de HTA de la SCMFic. Protocolos de HTA en atención Primaria. *FMC*.
63. Castela AM. Diálisis y fármacos. *FMC* 1999;6(4):262-72.
64. McDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin (research letters). *Lancet* 2003; 361:573-4.
65. Alano MA, et al. Analysis of NSAIDs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107(3):519-23.
66. Weggen, et al. A subset NSAIDs lower amyloidogenic A(beta)42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414(6860):212-6.
67. Yan Q Zhang, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 2003;23(20):7504-9.
68. Tabet N, Feldmand H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;2:CD 004031.
69. Press D. Nonsteroidal drugs for Alzheimer's disease. *NEJM* 2002;346(15):1171-3.
70. Gao X, et al. NSAIDs and the risk of polyposis, colon carcinoma and rectal carcinoma. *Chinese Journal of Preventive Medicine* 2002;36(5):332-5.
71. Baños-Díez JE, Farré-Alvadalejo M. Principios de farmacología clínica. Barcelona: Masson 2002.
72. Villa LF. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. Adis International. Madrid 2002.