

Dolor de espalda agudo

E. CATALÀ PUIGBÓ Y M. GENOVÉ

RESUMEN

El dolor de espalda es la principal causa mundial de incapacidad laboral en personas menores de 50 años, lo que representa una gran carga económica y social. Aunque en la mayoría de los casos el dolor se soluciona en pocos días o semanas, en un porcentaje de la población que lo sufre se puede cronificar debido entre otras causas a un tratamiento inadecuado o al retraso en su administración. En general, el tratamiento farmacológico indicado para el dolor agudo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siendo en nuestro entorno el ibuprofeno el AINE más ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor leve a moderado. Debemos destacar que dicho AINE puede ir acompañado con L-Arginina. Tal formulación con L-Arginina aceleraría la absorción gastrointestinal de ibuprofeno, consiguiendo concentraciones más elevadas en menos tiempo, lo que a su vez proporciona un mayor y más rápido efecto analgésico.

Palabras clave: Dolor espalda agudo. Dolor espalda crónico. Ibuprofeno. Arginina.

ABSTRACT

Back pain is the main cause of work disability in people under 50 years of age globally, which represents a great economic and social burden. Although in general it is solved in a few days or weeks, in a few percentage of people it can become chronic due, among other reasons, to inadequate treatment or delay in its administration. Overall, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the pharmacological treatment indicated for acute pain. Ibuprofen is an NSAID widely used for the treatment of mild to moderate pain, and in our environment the most widely used for treatment of mild to moderate pain is ibuprofen. We note that this said NSAID can be formulated with L-Arginine. Such formulation with L-Arginine enhances the gastrointestinal absorption of ibuprofen, achieving higher concentrations in less time, which in turn provides a greater and faster analgesic effect. (DOLOR. 2018;33:104-10)

Key words: Acute back pain. Chronic back pain. Ibuprofen. Arginine.

Corresponding author: Elena Català Puigbó, elenacatalapuigbo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define este como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño»¹.

Según la Encuesta Europea de Dolor realizada en el año 2004 a más de 46.000 personas de 15 países, el 19% de la población había presentado algún tipo de dolor en los últimos seis meses, en el último mes o varias veces durante la última semana². Además, en ese estudio se constató que en España existía una gran demora en la aplicación de tratamientos analgésicos y dos de cada tres pacientes indicaban que el tratamiento prescrito no controlaba adecuadamente el dolor³.

La relevancia del dolor de espalda radica en que se puede cronificar en entre un 5 y un 20% de los pacientes⁴, fundamentalmente debido a que no se ha tratado correctamente el dolor agudo. Y en este riesgo de cronificación tienen mucha importancia los procesos de sensibilización, tanto centrales como periféricos.

Un reciente estudio indica la relevancia del impacto del dolor crónico en España, que afecta al 17-18% de la población⁵; representa el 40-60% de las consultas de Atención Primaria¹ y el promedio de días de trabajo perdidos por causa del dolor en España es de 17 días al año⁵.

DOLOR DE ESPALDA GENERAL

La anatomía de la columna vertebral está formada por huesos, ligamentos y tendones flexibles, músculos grandes y nervios muy sensibles, y todas estas estructuras pueden ser origen del dolor de espalda⁶. El dolor agudo cervical por lo general está causado por la distensión de un músculo, ligamento o tendón. Por su parte, la columna dorsal no está diseñada para el movimiento y, por lo tanto, las lesiones en la columna dorsal son poco frecuentes. La columna lumbar tiene mucha más movilidad que la columna dorsal y también soporta el peso del torso; como consecuencia, es la parte de la columna que se lesiona con mayor frecuencia, provocando lo que se conoce como lumbalgia. Con frecuencia, los procesos de lumbalgia son de origen muscular⁶. La mayoría de los estudios realizados están centrados en el

dolor lumbar, ya que es la patología con más prevalencia⁷. Un estudio danés realizado en población que refería dolor en cualquiera de las tres regiones de la espalda sugiere que el dolor de espalda y sus consecuencias comparten muchas características y pueden, al menos en la población general, considerarse la misma patología, independientemente de dónde se manifieste el dolor⁷.

El dolor de espalda agudo es un proceso autolimitado en la mayoría de los casos, y tiene elevada frecuencia y prevalencia. Habitualmente, tras un episodio de dolor agudo de espalda la mayoría de los pacientes mejora sus síntomas en un periodo de 2-6 semanas; pero hay pacientes en los que la discapacidad persiste durante meses con episodios de recurrencia.

El dolor de espalda se define como un síndrome musculoesquelético o bien un conjunto de síntomas, siendo el principal de ellos el dolor localizado en una zona concreta de la columna vertebral^{4,8}, que generalmente provoca disminución de la funcionalidad⁴. En el 85% de los casos, la causa del dolor es desconocida^{4,8}. El dolor de espalda es más frecuente en mujeres que en hombres⁸, habiéndose estimado su presencia en aproximadamente el 22% de las mujeres y el 14% de los varones según las cifras de la Encuesta Nacional de Salud del año 2011 realizada en España por el Ministerio de Sanidad⁹.

Por otra parte, se calcula que el 80% de la población presentará en algún momento de su vida un episodio de dolor de espalda inespecífico⁵, siendo este la principal causa de incapacidad laboral a nivel global en menores de 50 años^{5,8}.

Este tipo de dolor es un problema complejo en el que están implicados factores psicológicos, sociales, biofísicos, comorbilidades y mecanismos de procesamiento del dolor⁸. Por eso, este dolor inespecífico se ha convertido en un importante problema de salud en los países desarrollados, debido a su elevada frecuencia, así como a su repercusión social, laboral y económica, sin olvidar la importante pérdida de calidad de vida de quienes presentan esta patología^{4,10}.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Se han publicado distintos metaanálisis en los que se evidencia que la mayoría de los pacientes con dolor de espalda mejoran durante las primeras 2-6 semanas^{11,12}. Después de este periodo de tiempo, la mejoría es más lenta, pudiendo presentar algún gra-

do de dolor al cabo de un año¹¹. Sin embargo, otro metaanálisis indicó que solo el 33% de los pacientes se recupera a los tres meses del inicio del dolor, mientras que el 65% aún refieren dolor al cabo de un año¹³, lo que contradice la asunción existente de que la mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente¹³.

CRONIFICACIÓN

Se calcula que entre el 5 y el 20% de los casos de dolor localizado en la columna vertebral (cervicalgia, dorsalgia y lumbalgia) se cronifican⁴. Las causas de cronificación del dolor, además de la persistencia de la causa que lo ha generado, son la evitación de la actividad diaria y el miedo al dolor⁴, lo que a su vez genera un estado emocional negativo de tipo ansioso o una sintomatología depresiva entre otros, que influyen negativamente en los procesos de recuperación⁴. Por ello diversos autores afirman que los factores psicosociales desempeñan un papel importante en la cronificación de este tipo de dolor⁴.

En este riesgo de cronificación también adquieren mucha importancia los procesos de sensibilización, tanto central como periféricos, que se revisan a continuación.

NOCIOCEPTORES. PROCESO DE SENSIBILIZACIÓN

El estímulo nocivo es aquel que tiene una intensidad suficiente para desencadenar un reflejo de retirada o evitación, respuesta del sistema nervioso autónomo y dolor, lo que se conoce como reacción nociocéptica¹⁴.

Los nociocéptores son las neuronas sensitivas primarias especializadas en la detección de un estímulo intenso, siendo la primera línea de defensa frente a estímulos potencialmente perjudiciales¹⁴. Están presentes en la piel, los músculos, articulaciones y vísceras en densidades distintas, y estas densidades son las que generan las diferencias sensoriales¹⁵.

En condiciones normales, el estímulo nocivo disminuye a medida que disminuye la sensación de dolor y el proceso tisular se resuelve. Sin embargo, cuando el dolor es persistente se activan mecanismos secundarios, tanto a nivel periférico como de sistema nervioso central, que provocan alodinia e hiperalgesia¹⁵.

La alodinia se define como el dolor debido a un estímulo que en condiciones normales no provoca dolor^{16,17}, mientras que la hiperalgesia es un dolor excesivo provocado por un estímulo que habitualmente provoca dolor, o lo que es lo mismo, un aumento de la sensibilidad al dolor^{16,17}. De esta forma, la hiperalgesia es una situación mantenida en la que los estímulos que previamente desencadenan un dolor leve se perciben como si fueran estímulos nocivos de gran intensidad o al menos son expresados de una forma mucho más exagerada.

En diversos modelos de dolor se ha demostrado que la administración en fase aguda de una analgesia rápida y eficaz evita la sensibilización y previene los riesgos de las alteraciones estructurales que lo acompañan y, por lo tanto, la cronificación del cuadro¹⁴. Por ello la actuación precoz y rápida sobre estas alteraciones estructurales y/o moleculares que se generan tras el estímulo nociceptivo es una forma muy eficaz y diferencial de abordar el dolor agudo.

El dolor que no se erradica conduce a un círculo vicioso que aumenta la intensidad del dolor y dificulta su tratamiento³.

Por todo esto se hace evidente la necesidad de administrar tratamientos eficaces, seguros y de acción rápida, con el fin de aliviar el dolor, teniendo en cuenta que la eficacia analgésica es mayor cuanto más rápido se administre y actúe el tratamiento³.

TRATAMIENTO DEL DOLOR DE ESPALDA AGUDO

En general, cuando una persona sufre dolor, desea que este desaparezca rápidamente¹⁸. Los objetivos del tratamiento del dolor agudo serán una intervención lo más rápida posible, la reducción del dolor a niveles aceptables y facilitar la recuperación de la lesión o enfermedad subyacente¹⁹. El tratamiento farmacológico es la piedra angular del tratamiento del dolor agudo. Aunque la respuesta a los fármacos varía entre individuos, en general se ha podido comprobar que los AINE son eficaces en el dolor leve-moderado^{1,19}.

Los AINE son fármacos con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética¹, ya que actúan inhibiendo la actividad de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y de esta forma inhiben la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos¹. La mayoría de los AINE inhibe las dos formas, aunque algunos presentan mayor selectividad para la COX-2¹.

Como se ha descrito anteriormente nos centraremos en el AINE más utilizado en nuestro entorno que es el Ibuprofeno.

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un AINE ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor leve a moderado, cuyo mecanismo de acción es mediante la inhibición no selectiva de la COX-1 y la COX-2²⁰.

Existe una relación directa entre la máxima concentración de ibuprofeno y el efecto analgésico/antiinflamatorio^{18,20}. El ibuprofeno en bajas dosis (hasta 1.200 mg/día) tiene efecto predominantemente analgésico, mientras que a dosis altas (hasta 2.400 mg/día) tiene efecto antiinflamatorio²¹⁻²³.

Es casi insoluble en agua, con un pKa de 5,3, aunque se absorbe bien por vía oral²⁴. Tras su administración oral, el ibuprofeno se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1,5 y 3 horas²⁰. Esta absorción relativamente lenta puede representar un inconveniente cuando se necesita una rápida mejoría del dolor²⁰. Se elimina completamente a las 24 horas de la última dosis administrada²⁴ y más del 90% de la dosis administrada se excreta en orina, en forma de metabolitos o sus conjugados, siendo sus principales metabolitos los compuestos hidroxilados o carboxilados²⁴.

Los cambios en la formulación del ibuprofeno que produzcan una absorción más rápida y mayores concentraciones sanguíneas deben producir una respuesta clínica más rápida y eficaz, lo cual es importante para el abordaje terapéutico de los procesos dolorosos agudos^{18,20}. Este fue el motivo por el que se desarrolló la formulación de ibuprofeno con arginina, diseñada específicamente para maximizar la absorción del ibuprofeno²⁰.

Arginina

La arginina es un aminoácido básico muy soluble, que, unido a las propiedades ácidas del ibuprofeno, hace que se unan por un enlace iónico cuando están en solución, y de esta forma se facilita la absorción del ibuprofeno³. La formulación con L-Arginina potencia la absorción gastrointestinal del ibuprofeno^{20,25}, consiguiéndose concentraciones más elevadas en menos tiempo, lo que a su vez proporciona un mayor y más rápido efecto analgésico³.

Una revisión sistemática de la farmacocinética del ibuprofeno oral en distintas formulaciones de acción

rápida demostró que la mediana de tiempo (T_{máx}) para alcanzar la concentración máxima plasmática de las diferentes formulaciones aparecía antes de los 50 minutos de su administración, siendo las más rápidas en aparecer las formulaciones con arginina, lisina o sales de sodio, en comparación con la formulación estándar o base de ibuprofeno¹⁸. En el caso concreto de la formulación de ibuprofeno con arginina, se ha demostrado que la arginina aumenta en un 30-60% la concentración plasmática máxima^{3,26}, y reduce el T_{máx} a 17, 25 y 21 minutos respectivamente para las dosis de 200, 400 y 600 mg³. De hecho, a partir de los cinco minutos la concentración era superior a 30 µg/ml, suficiente para generar analgesia, hecho que no ocurre con la formulación estándar de ibuprofeno, donde esto no ocurre hasta los 30 min³.

En un estudio realizado en voluntarios sanos para comparar la farmacocinética y la biodisponibilidad del ibuprofeno frente a la combinación de ibuprofeno con arginina, además de corroborar los resultados farmacocinéticos indicados anteriormente, observaron que la rápida absorción y la mayor concentración plasmática de la formulación combinada no implicaba una eliminación más rápida²⁰.

En relación con la seguridad de los AINE, estos se han asociado a distintos grados de efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales²⁷. Se ha demostrado que la formulación de ibuprofeno con arginina mejora la tolerabilidad gastrointestinal del ibuprofeno, al producir menos lesiones gastrointestinales.

De hecho, tanto las prostaglandinas como el óxido nítrico (ON) protegen la mucosa intestinal³. El ON aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica e inhibe la adherencia de los leucocitos al endotelio, y de esta forma favorece la liberación de moco y bicarbonato y estimula los procesos reparadores que contribuyen a proteger la mucosa gástrica^{3,28}.

La arginina es el precursor fisiológico del ON³. En estudios experimentales se demostró que el ON o los fármacos que lo generan (donadores de ON) reducen la gravedad de las lesiones en la mucosa gástrica a niveles parecidos a los alcanzados con la administración concomitante de otros fármacos gastroprotectores^{3,28,29} y aceleran la cicatrización de las úlceras, tanto en animales como en humanos^{28,29}, por lo que es posible que el efecto gastroprotector de la L-Arginina esté vinculado con la vía del ON²⁹. Este efecto gastroprotector se demostró en experimentación animal al comparar diferentes dosis de ibuprofeno administrado conjuntamente con dosis equimolares de

L-Arginina frente a ibuprofeno base o estándar^{25,29}. También se realizó un estudio en voluntarios sanos para evaluar la seguridad gástrica de la asociación de ibuprofeno y arginina. A los 24 sujetos incluidos en el estudio, que presentaron test de aliento para *Helicobacter pylori* negativo, se les administró 600 mg de ibuprofeno o ibuprofeno-arginina cuatro veces al día durante tres días por vía oral para valorar su efecto en la mucosa gástrica²⁸. A los participantes en el estudio se les realizó una endoscopia la semana anterior al inicio del tratamiento, así como al final del periodo del estudio, y en cada endoscopia se realizaron biopsias. También se determinaron los niveles de prostaglandina E2, COX-1, COX-2, y ON sintasa. Los autores del estudio concluyeron que la combinación de ibuprofeno con arginina producía menos lesiones gástricas endoscópicas, lo que se asoció a un significativo menor índice de efectos adversos que el ibuprofeno base, lo que podría ser debido al aumento de la síntesis de ON que induce la arginina²⁸.

Eficacia analgésica

Existen diferentes estudios clínicos que demuestran la eficacia analgésica/antiinflamatoria del ibuprofeno con arginina. En casi todos ellos el parámetro principal de eficacia fue la evolución subjetiva del dolor, medida mediante una escala analógica visual de 0 (ausencia del dolor) a 100 mm (dolor insoportable).

Se han publicado diversos ensayos clínicos en dolor postoperatorio, dolor musculoesquelético, cefalea tensional, migraña, dismenorrea y dolor dental que valoran la eficacia de la formulación de ibuprofeno con arginina frente a otros AINE (metamizol, aceclofenaco, naproxeno, etc.).

En un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y doble ciego se comparó el efecto analgésico del ibuprofeno con arginina por vía oral frente al metamizol por vía intramuscular en 106 pacientes intervenidos para implante de prótesis de cadera. Se demostró una eficacia analgésica similar entre los tratamientos activos, con excelente tolerabilidad³⁰.

Se realizó un estudio doble ciego y cruzado en pacientes con dolor osteoarticular. A los pacientes se les administró 400 mg de ibuprofeno-arginina o la misma dosis de ibuprofeno base o estándar, observando que los pacientes tratados con la formulación que contenía arginina presentaron un efecto analgésico más rápido e intenso que los tratados únicamente con ibuprofeno base³¹.

En un estudio multicéntrico que se realizó en Unidades de Dolor de España se incluyó a 1.817 pacientes con dolor de espalda³² a los que se les administró ibuprofeno-arginina 400 mg. El descenso medio de la intensidad del dolor de espalda fue del 41,2% a los 30 min después del tratamiento. Estas disminuciones fueron similares y estadísticamente significativas tanto en el dolor cervical como en el dolor dorsal y lumbar.

En otros ensayos clínicos se comparó el efecto de la administración por vía oral de ibuprofeno con arginina y otros AINE. Se realizó un estudio en 81 pacientes con dolor tras cirugía dental, comparando la dosis de 600 mg de ibuprofeno-arginina con 100 mg de aceclofenaco. Los resultados del estudio indicaron un alivio significativamente más rápido con ibuprofeno-arginina que con aceclofenaco a los 15 y 30 minutos de la administración del tratamiento^{3,33}. Resultados parecidos se observaron en estudios posteriores en los que se comparaba con naproxeno sódico (550 mg) en dolor dental posquirúrgico^{20,34}.

La eficacia analgésica del ibuprofeno con arginina se ha valorado también en otro tipo de dolor agudo, la dismenorrea. Uno de los estudios en esta área fue realizado en España, de forma multicéntrica, con 838 pacientes que recibieron 600 mg de ibuprofeno con arginina cada seis horas hasta un máximo de 2.400 mg diarios. Los resultados del estudio mostraron un significativo alivio del dolor a los 15 y 30 minutos (82,2 y 97,6% respectivamente) comparado con la situación basal. Además se observó una reducción significativa del absentismo laboral y escolar de las participantes en el estudio. Solo el 3% de las pacientes presentaron efectos adversos, principalmente de tipo gastrointestinal³⁵.

Efectos adversos de los AINE

A pesar de que los AINE son muy utilizados en pacientes con dolor, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves como los de tipo gastrointestinal, cardiovascular y renal, que son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento³⁶. Por ello, ya en el año 2007 la FDA publicó unas guías de uso de AINE en los que se recomendaba utilizar la menor dosis posible³⁶.

En general, la hemorragia digestiva alta es el efecto adverso más frecuentemente descrito, aumentando el riesgo de la misma cuanto mayor es la dosis empleada³⁷, aunque también se ha comprobado que

ibuprofeno, aceclofenaco y diclofenaco a dosis bajas se asociaban a un riesgo bajo de efectos gastrointestinales comparado con otros AINE³⁷.

Respecto a los efectos cardiovasculares, a excepción del ácido acetil salicílico, los AINE aumentan el riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto agudo de miocardio, de ictus, de insuficiencia cardíaca y su descompensación y de fibrilación auricular^{36,37}. También se ha observado que en general los AINE se asocian con mayor riesgo de presentar insuficiencia renal cuando se compara con pacientes no usuarios de estos fármacos^{36,37}.

CONCLUSIONES

El ibuprofeno se utiliza ampliamente como analgésico, antiinflamatorio y antipirético²⁴. La asociación de ibuprofeno y arginina acelera la absorción, aumenta la eficacia y mejora la seguridad del ibuprofeno, sobre todo en el tracto gastrointestinal³.

En general, la dosis diaria recomendada es de 1.200 mg de ibuprofeno-arginina, repartidos en 2-3 tomas, con una dosis máxima diaria en adultos de 2.400 mg³⁸.

De los estudios clínicos realizados con ibuprofeno-arginina oral se puede concluir que produce un efecto analgésico más rápido que el ibuprofeno base y que otros AINE orales (naproxeno, aceclofenaco), y es tan eficaz como otros analgésicos intramusculares (metamizol), en el abordaje terapéutico del dolor agudo³. La rápida disminución en la intensidad del dolor también se ha correspondido con un menor uso de medicación concomitante, debido a la duración más prolongada del efecto analgésico³⁹.

Esto hace que la asociación ibuprofeno-arginina administrada por vía oral sea una alternativa terapéutica en el dolor agudo de espalda a la analgesia parenteral, así como a la analgesia oral tradicional con otros AINE³.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo Mosquera G, Calvo Rodríguez D, González Cala A. Abordaje multifactorial del dolor crónico no neoplásico en Atención Primaria. *FMC*. 2017;24(Supl 4):1-55.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
- Novalbos Reina J, Abad Santos F. La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. *AFT*. 2006;4(1):23-34.
- Casado Morales MI, Moix Queraltó J, Vidal Fernández J. Etiología, cronificación y tratamiento del dolor lumbar. *Clínica y Salud*. 2008;19(3):379-92.
- Caramés Álvarez MA, Navarro Rivero M. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España [Internet]. Madrid: Sociedad Española del Dolor; 2016. Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/costes-del-tratamiento-del-dolor-versus-no-tratamiento-aproximacion-la-realidad-portugal-espana/>
- Ullrich PF. Anatomía de la columna vertebral y dolor de espalda [Internet]. VeritasHealth: Spine-Health.com [última actualización: 08/12/2014]. Disponible en: <https://www.spine-health.com/espanol/anatomia-de-la-columna-vertebral/anatomia-de-la-columna-vertebral-y-dolor-de-espalda>
- Leboeuf-Yde C, Fejer R, Nielsen J, Kyvik KO, Hartvigsen J. Pain in the three spinal regions: the same disorder? Data from a population-based sample of 34,902 Danish adults. *Chiropr Man Therap*. 2012;20:11.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al.; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Mar 20. pii: S0140-6736(18)30480-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. [Epub ahead of print]
- Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 (ENSE2012) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Elías-Dib J, Reyes-Sánchez A, Rodríguez-Reyna TS. Parámetros de práctica para el manejo del dolor de espalda baja. *Cir Cir*. 2011;79:286-302.
- da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH, Herbert RD, Costa LO. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):E613-24.
- Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ*. 2003;327(7410):323.
- Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain*. 2013;17(1):5-15.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-64.
- Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010;105(Suppl 1):i69-85.
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):707-58.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):924-35.
- Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014;155(1):14-21.
- Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments [Internet]. EE.UU.: American Pain Society. Disponible en: <http://americanpainsociety.org/uploads/education/frontmatter.pdf>
- Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(4):239-45.
- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275-342.
- Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology*. 2011;19(6):293-7.
- Rainsford KD. Fifty years of ibuprofen: advancing pain and fever management. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013;(178):1-2.
- Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155-1661.
- Jiménez D, Martín MJ, Pozo D, Alarcón C, Esteban J, Bruseghini L, et al. Mechanisms involved in protection afforded by L-Arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci*. 2002;47(1):44-53.
- Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen DD, Norris L, et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(6):387-94.
- Nalamachu S. An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 Suppl):s261-6.
- Gallejo-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1538-44.
- Martín Calero MJ, Jiménez MD, Alarcón de la Lastra C, La Casa C, Herreras JM, Bruseghini L, et al. Protective effect of L-Arginine against

- ibuprofen-induced gastric injury in rats. *Pharmacy and Pharmacology Communications*. 1997;(3)12:609-12.
30. De Miguel Rivero C, García Araujo C, Mella Sousa M, Saenz López de Rueda F, Luna González F, et al. Comparación de la eficacia de ibuprofeno-arginina oral, metamizol magnésico intramuscular y placebo en pacientes con dolor postoperatorio tras la cirugía para implante de una prótesis total de cadera. *Clin Drug Invest*. 1997;14(4): 276-85.
 31. Ceppi Monti N, Gazzaniga A, Giancesello V, Stroppolo F, Lodola E. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(4):556-9.
 32. Rodríguez MJ. Eficacia analgésica y tolerabilidad de ibuprofeno-arginina en el dolor del raquis. Resultados de un estudio multicéntrico. *Rev Soc Esp Dolor*. 1996. 1-4.
 33. Manso FJ, Bascones A, Maqueda MJ, et al. Estudio controlado sobre la eficacia y tolerabilidad de ibuprofen-arginina vs aceclofenaco en el control del dolor post-extracción quirúrgica de molares inferiores. *Av Odontostomatol*. 1996;12(8):531-6.
 34. Borea G, Monopoli R, Colantoni A. Ibuprofen Arginine vs Naproxen Sodium as prophylactic oral treatment of pain due to dental surgery. *Clin Drug Invest*. 1996;11(Suppl 1): 33.
 35. Castelo-Branco C, Casals G, Haya J, Cancelo MJ, Manasanch J. Efficacy and safety of ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. 2004;24(7):385-93.
 36. Fine M. Quantifying the Impact of NSAID-Associated Adverse Events. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 suppl):S267-S272.
 37. Aranguren Ruiz I, Elizondo Rivas G, Azparren Andía A. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2016. Vol 24 nº2. Disponible en https://www.navarra.es/NR/ronlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf Último acceso, junio 2018.
 38. Ficha Técnica Espidifen 600 mg [Internet]. (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68222/FichaTecnica_68222.html.pdf
 39. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 Suppl):s267-72.