

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 59-67, 2004

Tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderado con lisinato de ibuprofeno: estudio observacional

M. Rodríguez-López¹, A. Moreno², F. Chavida³, J. L. Carrasco⁴ y M. Tarré⁵

Rodríguez-López M, Moreno A, Chavida F, Carrasco JL, Tarré M. Management of mild to moderate acute pain with ibuprofen lysinate: an observational study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 59-67.

SUMMARY

Objectives:

To study the effectiveness and the safety profile of ibuprofen lysinate in the treatment of mild to moderate acute pain in real clinical practice.

Material and methods:

Open label, multi-centre, observational and prospective follow-up study, carried out in normal clinical conditions. The participating number of investigators was of 263, which recruited 1,435 patients, among July 2001 and July 2002. The patients were of ambulatory origin, age 18 years, that consulted the doctor to be suffering mild to moderate acute pain (Visual Analog Scale of pain -VAS- 7). The observation period for each patient was of a maximum of 4 weeks, with a baseline visit at the beginning of the treatment,

a follow-up visit to the week and a final visit in a maximum of 30 days. The assessment of the effectiveness was performed with the VAS, for all the patients in general, and also with the test of Lattinen for those patients with musculoskeletal pain, and analyzing the mean time of disappearance of the pain as well as the duration of the therapeutic effect. The safety assessment was carried out by incidence of adverse reactions throughout the study.

Results:

The main reasons of inclusion that presented the patients were muscle-skeletal pain (60%), dentalgia (15%), headache (10%), dysmenorrhoea (10%) and post-surgical pain (3%). The decrease of the average scoring of the VAS among the baseline and intermediate visits was of 3.3 points, and among the intermediate and final visits was of 1.7 points; these differences were statistically significant ($p < 0.001$). The first day of treatment, the 60% of patients reached the therapeutic effect in less than 20 minutes. The percentage increases to 74% the second day of treatment, and to the week, they were 84% the patients that reached the therapeutic effect in less than 20 minutes. The duration of the therapeutic effect after the first dose was enlarging progressively since the 5.6 hours the first day to the 7.6 hours to the seventh day. The decrease of the average scoring in the test of Lattinen among the baseline and intermediate visits was of 3.4 points, and among the intermediate and final visits was of 1.7 points; these differences were statistically significant ($p < 0.001$). Only a 2.3% of the patients in the study had some adverse reaction, most of them of mild to moderate intensity. All the reactions were among the expected by the use of ibuprofen lysinate.

Conclusions:

Ibuprofen lysinate is a medication of a great therapeutic effectiveness (94% of the patients good-very good), of excellent tolerability (96% good-very good), with rapidity of therapeutic action (15-20 minutes of the administration) and a highly favourable relationship benefit-risk. © 2004 Socie-

¹Jefe Sección Unidad del Dolor. Hospital Carlos Haya. Málaga

²Profesor y Jefe Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

³Centro de Salud Brihuega. Brihuega, Guadalajara

⁴Profesor y Jefe Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina Autónoma. Presidente Centro de Investigación y Bioestadística (CIBEST)- Madrid

⁵Directora Técnica. Laboratorio de Aplicaciones Farmacodinámicas, S.A. Barcelona

Recibido: 25-11-03.

Aceptado: 20-02-04.

dad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Ibuprofen lysinate. Acute pain. Analgesia. NSAID.

RESUMEN

Objetivos:

Estudiar la efectividad y el perfil de seguridad de lisinato de ibuprofeno en el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada en condiciones asistenciales reales.

Material y métodos:

Estudio abierto, multicéntrico, observacional y prospectivo, realizado en condiciones de uso habitual. El número de investigadores participantes fue de 263, los cuales reclutaron 1.435 pacientes, entre julio de 2001 y julio de 2002. Los pacientes eran de origen ambulatorio, de edad ≥ 18 años, que acudieron a la consulta del médico aquejados de dolor agudo de intensidad leve a moderada (escala analógica visual del dolor -EAV- ≤ 7). El periodo de observación para cada paciente fue de un máximo de 4 semanas, con una visita de inicio del tratamiento, una visita de seguimiento a la semana y una visita final en un máximo de 30 días. La valoración de la efectividad se realizó mediante la EAV, para todos los pacientes en general, añadiendo el test de Lattinen, en aquellos pacientes con dolor músculo-esquelético, y analizando el tiempo medio de inicio del alivio del dolor así como su duración. Se valoró la seguridad mediante la incidencia de reacciones adversas.

Resultados:

Los principales motivos de inclusión fueron dolor músculo-esquelético (60%), dolor odontológico (15%), cefaleas (10%), dismenorrea (10%) y dolor post-quirúrgico (3%). La EAV disminuyó, entre las visitas basal e intermedia, en 3,3 puntos y, entre las visitas intermedia y final lo hizo en 1,7 puntos; siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El primer día de tratamiento, el 60% de pacientes alcanzó el efecto terapéutico en menos de 20 minutos. El porcentaje subió al 74% el segundo día de tratamiento llegando a ser, a la semana, el 84% los pacientes que alcanzaron dicho efecto en menos de 20 minutos. El tiempo de alivio del dolor fue aumentando progresivamente desde las 5,6 horas del primer día hasta llegar a las 7,6 horas al séptimo día de tratamiento. La disminución de la puntuación media del test de Lattinen entre las visitas basal e intermedia fue de 3,4 puntos, y entre la visita intermedia y la final fue de 1,7 puntos; estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Sólo un 2,3% de los pacientes en el estudio presentaron alguna reacción adversa que, en la mayoría de los casos, tuvieron una intensidad entre leve y moderada. Todas las reacciones estaban entre las esperadas en la administración del lisinato de ibuprofeno.

Conclusiones:

Lisinato de ibuprofeno es un fármaco de una gran efectividad terapéutica (94% de los pacientes buena-muy buena), de excelente tolerabilidad (96% buena-muy buena),

con rapidez de acción terapéutica (15-20 minutos de la administración) y una relación beneficio-riesgo altamente favorable. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Ibuprofeno lisinato. Dolor agudo. Analgesia. AINE.

INTRODUCCIÓN

El dolor es, probablemente, el síntoma que con más frecuencia lleva al paciente a la consulta del médico y, por lo tanto, constituye un objetivo de interés para los médicos y demás profesionales de la salud, ya que llega a afectar a una tercera parte de la población de los países desarrollados (1).

Se debe diferenciar entre el dolor agudo como síntoma y el crónico como enfermedad; el dolor agudo es consecuencia, la mayoría de las veces, de un traumatismo o una intervención quirúrgica importante.

Los analgésicos son la primera línea de tratamiento en estos casos. Fundamentalmente son de dos tipos, los llamados analgésicos mayores, de acción potente, representados por la morfina, y los antiinflamatorios o analgésicos no esteroideos (AINE), del tipo del ibuprofeno, los cuales son particularmente eficaces en el dolor de intensidad leve a moderado y en procesos inflamatorios no crónicos.

El ibuprofeno es un fármaco con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, con una tolerancia muy buena con relación a otros fármacos del grupo. Sus características de efectividad y seguridad están corroboradas por el extenso y prolongado uso clínico y por las numerosas publicaciones al respecto (2-4).

Con objeto de mejorar la biodisponibilidad del ibuprofeno, existe una sal soluble, lisinato de ibuprofeno que, al ser administrado por vía oral consigue, por una parte, una dispersión homogénea sobre una amplia superficie gástrica, permitiendo una absorción más rápida, completa y homogénea, y por otra parte, una menor incidencia de efectos secundarios. Estas mejoras en el perfil cinético y de tolerancia, en relación con el ibuprofeno base, se traducirán en mejores resultados clínicos porque permiten una mayor rapidez en la acción, propiedad fundamental en el tratamiento del dolor para ser más eficaz y obtener un mayor efecto analgésico, y un menor efecto lesivo sobre la mucosa gástrica, propiedad diferencial y

ventajosa en relación con el ibuprofeno base y a los demás AINE (5,6).

La necesidad de completar la información obtenida en anteriores fases de investigación (7) sobre los efectos de lisinato de ibuprofeno y contribuir a una mejor utilización del fármaco en condiciones de uso habitual, hizo plantearse la realización de un estudio observacional. El presente estudio pretendía estudiar la efectividad y el perfil de seguridad de lisinato de ibuprofeno 1.025 mg polvo para suspensión oral (equivalente a ibuprofeno base 600 mg), sobres monodosis, en el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada en condiciones asistenciales reales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, nacional, observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en condiciones de uso habitual. Estudio no intervencionista, con pacientes que han acudido a la consulta del médico aquejados de dolor agudo de intensidad leve a moderada y que, a juicio del médico, eran susceptibles de ser tratados con lisinato de ibuprofeno 1.025 mg, en sobres monodosis. El número de investigadores participantes fue de 263, distribuidos por todo el territorio español.

Podían formar parte del estudio aquellos pacientes seleccionados que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de origen ambulatorio; b) edad igual o superior a 18 años; c) pacientes con dolor agudo de intensidad leve a moderada (escala analógica visual del dolor –EAV– ≤ 7); y d) pacientes susceptibles de ser tratados con lisinato de ibuprofeno. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) pacientes no colaboradores; b) pacientes que hubieran sido incluidos previamente en este estudio; c) incapacidad de cooperar en el cumplimiento del cuaderno de recogida de datos; d) hipersensibilidad a ibuprofeno, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes del producto; e) pacientes en los que, sustancias con acción similar, precipitaran ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causaran pólipos nasales, urticaria o edema angio-neurótico; f) úlcera gastrointestinal activa o sospechada, o historia de úlcera gastrointestinal; g) hemorragias gastrointestinales; h) enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; i) insuficiencia cardíaca grave, o disfunción renal y/o hepática grave; y j) embarazo, lactancia o intención de concebir durante el tratamiento.

El periodo de seguimiento para cada paciente fue

de un máximo de 4 semanas, durante las cuales se realizaron un total de 3 visitas distribuidas de la siguiente forma: visita I (día 0): inicio del tratamiento; visita II (semana 1 día 7 ± 3): visita intermedia de seguimiento del paciente que se consideró final en aquellos pacientes en los que desapareció el motivo de inicio del dolor; visita III o visita final (semana 4 máximo 30 días).

La posología indicada se adaptó a la intensidad de la sintomatología y evolución del tratamiento, sin exceder la dosis total diaria de 4 sobres (2.400 mg equivalentes de ibuprofeno).

Para la valoración de la efectividad del fármaco se comparó la situación clínica basal del paciente mediante la EAV (8,9), con la evolución de la misma a lo largo de las diferentes visitas. Asimismo, en aquellos casos en los que el dolor era de origen músculo-esquelético y/o osteoarticular, se aplicó el test de Lattinen en todas las visitas. La EAV se aplicó al paciente mediante una regla calibrada de 0 a 10 cm que venía delimitada en sus dos extremos por los conceptos “ningún dolor” y “peor dolor imaginable”. El test de Lattinen se aplicó mediante 5 cuestiones referidas al dolor como intensidad, frecuencia, consumo de analgésicos, nivel de actividad y reposo nocturno. Se han referido en todas las visitas del estudio y se han evaluado estadísticamente como variable ordinal, de manera comparativa. Para calcular la puntuación global se consideraron únicamente los casos en los que se respondían los cinco ítems del test. Asimismo, se ha recogido y analizado el tiempo medio de desaparición del dolor, y la duración del efecto terapéutico. Para el análisis de efectividad se han tenido en cuenta todos los pacientes que, al menos, hayan tomado una dosis del fármaco en estudio y hayan acudido a una siguiente visita.

Para la valoración de la seguridad se anotaron y describieron todas las reacciones adversas, tanto las referidas espontáneamente por el paciente como las detectadas por el investigador interrogando al paciente, estableciendo fecha de aparición, duración, intensidad, gravedad, si se consideraban relacionadas con el fármaco del estudio y su resolución. Para valorar la seguridad del fármaco se han considerado todos los pacientes que tomaron alguna dosis del medicamento, con independencia de que hubieran finalizado o no el estudio.

Se ha utilizado el programa SAS® versión 6.12 para construir la base de datos, así como para realizar la estadística descriptiva y analítica. Para describir las variables categóricas o cualitativas se han utilizado las frecuencias absolutas y los porcentajes. Para describir las variables numéricas o cuantitativas se

muestran la media, la desviación estándar (DE) y la mediana. Para valorar la disminución de la puntuación de la EAV y del test de Lattinen en las distintas visitas se ha utilizado la prueba de Wilcoxon para datos apareados, utilizando tan sólo aquellos casos en los que estaba recogido este ítem en las distintas visitas.

RESULTADOS

El número de pacientes reclutados en el estudio fue de 1.435, de los cuales posteriormente se eliminaron 31 pacientes que incumplían los criterios de selección, quedando 1.404 pacientes válidos para el análisis (42% varones y 58% mujeres). La edad media de los pacientes era de casi 50 años ($49,9 \pm 17,3$), con un rango de valores desde los 18 a los 95 años.

La mayoría de los pacientes iniciaron la toma de lisinato de ibuprofeno tres veces al día (70,6%), una dosis de un sobre (1.025 mg lisinato de ibuprofeno) cada 8 horas, el 20,4% iniciaron la toma dos veces al día, un sobre cada 12 horas; el 8% lo hicieron cuatro veces al día, y el 1% tomaron un sobre cada 24 horas.

Estudio de la eficacia

La media de la puntuación en la EAV en la visita basal ($n=1353$) fue de casi 7 puntos ($6,93 \pm 1,36$); este bajó en la segunda visita hasta $3,74 \pm 1,86$ ($n=663$) siendo en la final de $2,91 \pm 1,70$ puntos ($n=260$) (Fig. 1). La disminución media de la intensidad del dolor entre las visitas basal y la segunda visita fue de $3,35 \pm 1,88$ puntos ($n=647$), y entre la segunda visita y la final fue de $1,72 \pm 1,51$ puntos ($n=248$); estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Al inicio del tratamiento el tiempo de respuesta

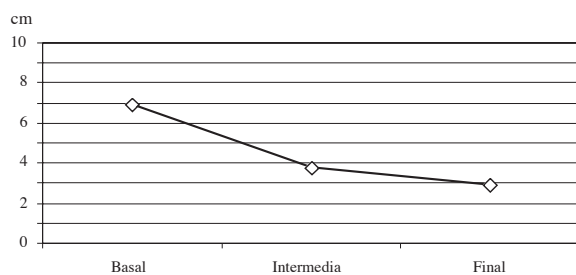


Fig. 1—Evolución del dolor medido según la EAV.

hasta el alivio del dolor fue de menos de 20 minutos para el 60% de los pacientes, estabilizándose en los siguientes días entre los 11-15 minutos; a la semana de tratamiento este porcentaje aumenta hasta el 84% de pacientes (Fig. 2).

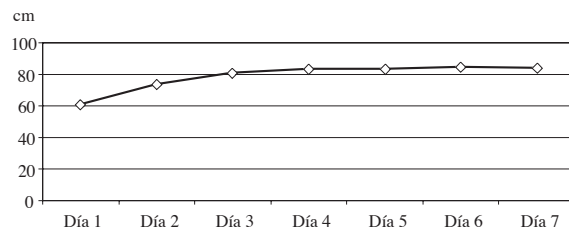


Fig. 2—Porcentaje de pacientes que alcanzan el efecto terapéutico antes de 20 minutos.

En el 86,2% de los pacientes el dolor reapareció el primer día de tratamiento y fue descendiendo su frecuencia de reaparición hasta el 39,7% al séptimo día (Fig. 3). El tiempo de alivio del dolor tras la primera dosis fue aumentando progresivamente desde las 5,6 horas el primer día hasta las 7,6 horas al séptimo día (Fig. 4).

En la segunda visita, efectuada a los 7 ± 3 días (vi-

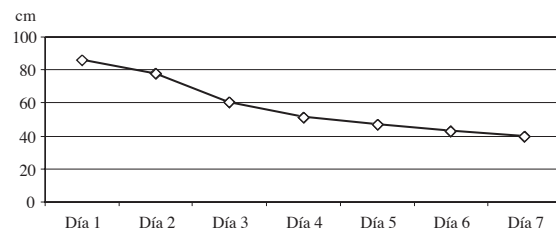


Fig. 3—Reaparición del dolor tras la primera toma (% de pacientes).

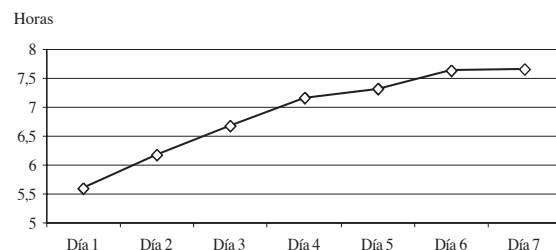


Fig. 4—Tiempo transcurrido hasta reaparición del dolor (horas).

sita intermedia o final según patología) presentaban dolor el 50,1% de los pacientes que acudieron a la visita (96,8%). En la visita final presentaban dolor el 45,6% de los pacientes que acudieron a la visita (41,1%).

Los resultados obtenidos según los distintos tipos de dolor fueron los siguientes (Tabla I):

1. Dolor músculo-esquelético: lo presentaban el 59,8% de los pacientes incluidos en el estudio (852 pacientes), con un tiempo de duración del dolor comprendido entre 0 y 7 días. En la visita intermedia el dolor había desaparecido en el 32,6% de los pacientes.

2. Dolor odontológico: este tipo de dolor lo presentaron el 14,6% de los pacientes incluidos en el estudio (208 pacientes). El tiempo de evolución en el 50% de estos pacientes estuvo comprendido entre los 0 y los 2 días, con un porcentaje de pacientes sin dolor en la visita intermedia del 76,5%.

3. Cefalea: el 9,7% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban un cuadro de cefalea (138 pacientes). El 50% de estos pacientes tenían un tiempo de evolución del dolor comprendido entre los 0 y los 4 días. El porcentaje de pacientes sin dolor en la visita intermedia fue del 70,2%.

4. Dolor postquirúrgico: el 2,9% de los pacientes presentaron este tipo de dolor (42 pacientes). Con un tiempo de evolución en el 50% de ellos comprendido entre los 0 y los 3 días. En la visita intermedia el dolor había desaparecido en el 45% de los pacientes.

5. Dismenorrea: este tipo de dolor lo presentaron

el 9,8% de las pacientes incluidas en el estudio (139 pacientes). El tiempo de evolución en el 50% de las pacientes estuvo comprendido entre los 0 y los 2 días. El porcentaje de pacientes sin dolor en la visita intermedia fue muy elevado: un 91,2%.

6. El resto de pacientes (3,2%) presentaron otros motivos de dolor, entre los que destacaban las otalgias (0,3%). Cuarenta y dos pacientes presentaron más de un motivo de dolor.

En la relación entre la intensidad del dolor a lo largo del estudio con cada patología en concreto, se observó una pronunciada disminución del índice de dolor a lo largo de las visitas (Tabla II).

El test de Lattinen se aplicó en los pacientes con dolor músculo-esquelético/osteoarticular. La media de la puntuación global en el test de Lattinen en la primera visita fue de $10,49 \pm 2,30$ puntos ($n=747$). En la segunda visita fue de $7,40 \pm 2,28$ puntos ($n=498$) y en la final fue de $6,38 \pm 2,17$ puntos ($n=245$). La disminución media del dolor entre las visitas basal e intermedia fue de $3,44 \pm 2,25$ puntos ($n=495$), y entre las visitas segunda y la final fue de $1,76 \pm 1,61$ puntos ($n=238$); estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El cumplimiento del tratamiento en general fue bastante elevado. Cerca del 95% de los pacientes tuvieron un cumplimiento del 80-100% del tratamiento con la medicación prescrita. Los pacientes que cumplieron mejor el tratamiento fueron los que tenían dolor post-quirúrgico, y los de peor cumplimiento son los que presentaban cefalea y dismenorrea. El

TABLA I. PRESENCIA DE DOLOR EN LAS DISTINTAS VISITAS

		<i>Basal</i>		<i>Intermedia</i>		<i>Final</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Dolor músculo-esquelético/ edemas traumáticos	Sí	852	100	551	67,4	235	51,1
	No	—	—	267	32,6	225	48,9
Dolor odontológico	Sí	208	100	48	23,5	4	11,4
	No	—	—	156	76,5	31	88,6
Dolor de cabeza	Sí	138	100	40	29,8	14	36,8
	No	—	—	94	70,2	24	63,2
Dolor post-quirúrgico	Sí	42	100	22	55,0	10	52,63
	No	—	—	18	45,0	9	47,37
Dolor menstrual o ginecológico	Sí	139	100	12	8,8	2	10,0
	No	—	—	125	91,2	18	90,0

TABLA II. ESCALA ANALÓGICA VISUAL DEL DOLOR SEGÚN PATOLOGÍAS EN LAS DISTINTAS VISITAS

	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>
<i>Visita basal</i>				
Dolor músculo-esquelético /edemas traumáticos	713	6,79	1,35	7,00
Dolor odontológico	189	7,56	1,24	7,50
Dolor de cabeza	121	6,90	1,37	7,00
Dolor post-quirúrgico	37	6,82	1,59	7,00
Dolor menstrual o ginecológico	123	7,00	1,44	7,00
<i>Visita intermedia</i>				
Dolor músculo-esquelético /edemas traumáticos	535	3,43	2,11	3,20
Dolor odontológico	90	1,09	1,41	0
Dolor de cabeza	57	1,97	2,46	1,00
Dolor post-quirúrgico	21	2,86	1,60	3,00
Dolor menstrual o ginecológico	35	0,59	1,33	0
<i>Visita final</i>				
Dolor músculo-esquelético /edemas traumáticos	252	2,42	1,90	2,00
Dolor odontológico	12	0,67	1,23	0
Dolor de cabeza	22	1,51	1,75	1,00
Dolor post-quirúrgico	10	1,67	1,15	1,35
Dolor menstrual o ginecológico	6	1,33	2,80	0

27,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento. Sin embargo la mayoría de estos abandonos (62,5%) fueron por remisión de la sintomatología (Tabla III).

Estudio de la seguridad

Para analizar las reacciones adversas se tuvieron en cuenta todos los pacientes (1.435), con independencia de que hubieran sido excluidos del estudio. Sólo un 2,3% de los pacientes presentaron alguna reacción adversa (33 pacientes de los 1.435), el total de reacciones adversas fue de 44, que correspondían a estos 33 pacientes. Siete pacientes presentaron más de una reacción adversa.

De las reacciones adversas detectadas, se estudió

TABLA III. INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

	<i>n</i>	<i>%</i>
Finalizan el estudio:		
Completan el seguimiento	1.017	72,4
Interrupción anticipada	387	27,6
Causa de interrupción anticipada:		
Remisión de sintomatología	242	62,5
Abandono voluntario	12	3,1
Reacciones adversas	10	2,6
Paciente no colaborador	7	1,8
Falta de respuesta al tratamiento	4	1,0
Pérdida de seguimiento	112	29,0

la dosis prescrita en los pacientes; en diecisiete ocasiones la dosis fue de 1.800 mg/día, en cinco casos fue de 1.200 mg/día y en dos de 2.400 mg/día, equivalentes de ibuprofeno.

El 97% de las reacciones tuvo lugar durante la primera semana tras la inclusión en el estudio. Las reacciones adversas surgieron una media de 3 días aproximadamente tras el inicio del tratamiento. La duración de la reacción adversa tuvo una media de 4 días aproximadamente.

No se detectó ninguna reacción adversa grave. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve (73%) o moderada (24%). En el 97,2% de las reacciones se estableció que existía relación causal con el fármaco. El 2,8% restante se establecieron como no relacionadas con la administración del fármaco. En todas las reacciones se produjo la desaparición de la reacción sin secuelas.

En la Tabla IV se detallan todas las reacciones adversas detectadas (n=44) con respecto al total de pacientes (n=1.435). La mayoría de las reacciones fueron a nivel gastrointestinal. Todas las reacciones están entre las esperadas, tanto en frecuencia como en intensidad.

Tanto la efectividad como la seguridad o tolerabilidad del lisinato de ibuprofeno fueron muy bien valoradas por los médicos participantes en el estudio. Un 94% de los pacientes fueron valorados por los médicos con una efectividad buena o muy buena, y un 96% de los pacientes con una tolerabilidad buena o muy buena. Si se analizaban los pacientes con una mala percepción de la efectividad y/o tolerabilidad por parte del médico, se veía que eran fundamentalmente los que habían padecido algún tipo de reacción adversa. La efectividad y la tolerabilidad evaluadas por el paciente obtuvieron unos valores muy similares (ligeramente más bajos) a la evaluación rea-

TABLA IV. REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS (n=44) CON RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES (n=1.435)

	n	%
Epigastralgia	14	0,98
Pirosis	8	0,56
Diarrea	5	0,35
Náuseas	4	0,28
Dispepsia	3	0,21
Vómitos	2	0,14
Acidez	1	0,07
Mareos	1	0,07
Confusión	1	0,07
Escalofríos	1	0,07
Nerviosismo	1	0,07
Palpitaciones	1	0,07
Sarpullido	1	0,07
Somnolencia	1	0,07

lizada por el investigador. Un 92% de los pacientes valoraron la efectividad buena o muy buena, y un 94% de los pacientes valoraron la tolerabilidad buena o muy buena (Tabla V).

DISCUSIÓN

El grupo de los fármacos antiinflamatorios o analgésicos no esteroides (AINE) ofrece una extensa gama de productos a menudo equiparables en eficacia y en incidencia de reacciones adversas (10). Sin embargo, en diversos estudios comparativos con otros analgésicos y antiinflamatorios no esteroides se aprecia casi siempre la ventaja de ibuprofeno o de

lisinato de ibuprofeno por sus mínimos efectos secundarios y rapidez de acción (11-17). En ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, comparativos entre lisinato de ibuprofeno y aspirina o paracetamol, los efectos analgésicos son más duraderos y precoces en los grupos de pacientes tratados con lisinato de ibuprofeno (13,14), sugiriendo que la acción analgésica es mayor cuanto más rápida es la absorción. Wahl y cols. (15) en un estudio comparativo entre una combinación de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína, y el lisinato de ibuprofeno, en extracción quirúrgica del tercer molar, muestran que este produce una analgesia más rápida y duradera que la combinación de paracetamol, aspirina y cafeína.

Ambas características, mínimos efectos secundarios y rapidez de acción del fármaco, han podido ser confirmadas en nuestro estudio: acción analgésica a los 15-20 minutos de la administración y un bajo porcentaje de pacientes que padecieron alguna reacción adversa (2,3%), que no fue grave en ningún caso. Asimismo observamos una disminución media estadísticamente significativa de la intensidad del dolor tanto entre las visitas basal e intermedia ($3,35 \pm 1,88$) como entre las visitas intermedia y final ($1,72 \pm 1,51$).

En el estudio de Voigt (18) en dolor post-quirúrgico dental, el lisinato de ibuprofeno muestra su acción analgésica en menos de 20 minutos, rapidez comparable a los resultados de nuestro estudio en dolor odontológico donde se muestra un comienzo de la acción analgésica muy rápido unido a eficacia y buena tolerancia. Además, comparativamente con el ibuprofeno o con el diclofenaco con los que se obtiene un alivio del dolor post-quirúrgico dental significativo a los 40 minutos (19), con el lisinato de ibuprofe-

TABLA V. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA TOLERABILIDAD A CRITERIO DEL MÉDICO Y DEL PACIENTE

	<i>Muy buena</i>		<i>Buena</i>		<i>Moderada</i>		<i>Mala</i>		<i>Muy mala</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Efectividad a criterio del médico	737	57,62	464	36,28	68	5,32	10	0,78	–	–
Tolerabilidad a criterio del médico	778	62,29	422	33,79	36	2,88	10	0,80	3	0,24
Efectividad a criterio del paciente	671	52,83	493	38,82	86	6,77	19	1,50	1	0,08
Tolerabilidad a criterio del paciente	709	57,09	456	36,71	60	4,83	12	0,97	5	0,40

no se alcanza el efecto analgésico mucho más rápidamente.

Uno de los criterios principales para seleccionar un antiinflamatorio suele ser la duración de acción, con el fin de dar el mínimo número posible de tomas diarias y también para comodidad del paciente. Este criterio ha resultado muy favorable en nuestro estudio con lisinato de ibuprofeno, quedando establecida esta duración en casi 8 horas a la semana de tratamiento. Si comparamos la duración de acción con estudios realizados con paracetamol (o acetaminofeno), analgésico ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor moderado a severo y de baja incidencia de reacciones adversas, con este se obtiene una disminución del dolor de al menos un 50% en un periodo de 4-6 horas (20). Asimismo, comparando con el diclofenaco, con este analgésico se obtiene también una disminución significativa del dolor que persiste unas 6 horas (19).

Una limitación del estudio sería la evolución espontánea de algunos de los tipos de dolores incluidos (p. ej. dismenorrea o cefaleas). En este sentido, los pacientes que peor cumplieron el tratamiento fueron los que presentaban cefalea y dismenorrea. Es de esperar que la mayoría de las ausencias en las visitas intermedia y final se deba a que los pacientes no necesitaron acudir a la visita ya que el dolor había desaparecido por remisión de la causa.

Las características de seguridad del ibuprofeno como fármaco con una tolerancia muy buena están corroboradas por el extenso y prolongado uso clínico, tanto en aquellos estudios que evalúan su tolerabilidad en el tratamiento del dolor moderado (12,21), como en estudios de tolerabilidad comparativos del ibuprofeno con otros analgésicos como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol (11).

La administración de una sal soluble de ibuprofeno, el lisinato de ibuprofeno, presenta todavía más ventajas en términos de seguridad que la administración de ibuprofeno. Su absorción más rápida y dispersión más homogénea sobre la superficie gástrica implica un menor efecto lesivo sobre la misma que la producida con la administración de ibuprofeno (5,7). Las lesiones gástricas constituyen un importante conjunto de efectos secundarios en la administración de antiinflamatorios no esteroideos en general (22). En este sentido, el lisinato de ibuprofeno muestra también una mejor tolerancia gástrica que el ácido acetilsalicílico (16) así como también se obtienen resultados más favorables y mejor tolerancia que frente a diclofenaco (17). En conjunto, la respuesta terapéutica de lisinato de ibuprofeno es más homogénea y segura. En nuestro estudio, a pesar de que la mayo-

ría de las reacciones adversas detectadas fueron a nivel gastrointestinal (84% del total de reacciones adversas), ninguna de ellas fue grave y en todas ellas se produjo la desaparición de la reacción sin secuelas. Además, todas las reacciones estaban entre las esperadas por la utilización de lisinato de ibuprofeno.

Podemos afirmar que lisinato de ibuprofeno es un fármaco de una gran efectividad terapéutica (94% de los pacientes buena-muy buena), de excelente tolerabilidad (96% buena-muy buena), con rapidez de acción terapéutica y una relación beneficio-riesgo altamente favorable. Comparativamente con el ibuprofeno, el lisinato de ibuprofeno tiene una mayor rapidez de acción y una menor incidencia de efectos secundarios. En conclusión, es un fármaco de primera elección en el tratamiento de la inflamación y el dolor agudo, de intensidad leve a moderada, de origen diverso como dolor músculo-esquelético, dolor odontológico, dismenorrea o dolor ginecológico, dolor post-quirúrgico o cefaleas.

AGRADECIMIENTOS

A los 263 investigadores participantes de todo el territorio español.

CORRESPONDENCIA:

Maité Tarré Pérez
Directora Técnica Laboratorio de Aplicaciones Farmacodinámicas, S.A.
Fardi- Grassot, 16
08025 Barcelona
Tel.: 93 207 37 51 - Fax 93 457 07 17
e-mail: maitetarre@fardi.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-9.
2. Busson M. Update on Ibuprofen: Review. *J Int Med Res* 1986; 14: 53-62.
3. Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 13-7.
4. Moore N. Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 28-31.
5. Geisslinger G, Dietzel K, Bezler H, et al. Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as

- compared to ibuprofen acid. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 324-8.
6. Hummel T, Huber H, Kobal G. Comparison of analgesic effects of ibuprofen-lysinate and ibuprofen-acid. *Pharmacol Comm* 1995; 5: 101-8.
 7. Portolés A, Vargas E, García M, et al. Comparative single-dose bioavailability study of two oral formulations of ibuprofen in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 383-90.
 8. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127-31.
 9. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-84.
 10. Jordan S, White J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical issues. *Nurs Stand* 2001; 15: 45-52.
 11. Moore N, Van Ganse E, Le Parc J-M, et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
 12. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-7.
 13. Nelson SL, Brahim JS, Korn SH, et al. Comparison of single-dose ibuprofen lysine, acetylsalicylic acid, and placebo for moderate-to-severe postoperative dental pain. *Clin Ther* 1994; 16: 458-65.
 14. Mehlisch DR, Jasper RD, Brown P, et al. Comparative study of ibuprofen lysine and acetaminophen in patients with postoperative dental pain. *Clin Ther* 1995; 17: 852-60.
 15. Wahl G, Becker J, Keller U. Peripheral Analgesics - A comparison between a paracetamol/acetylsalicylic acid/caffeine combination and ibuprofen lysinate. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 121-7.
 16. Muller P, Simon B. Effects of ibuprofen lysinate and acetylsalicylic acid on gastric and duodenal mucosa. Randomized single-blind placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 840-3.
 17. Pavelka K Jr, Pavelka K Sr, Trnavsky K. The dynamics of the analgesic effect of non-steroidal antirheumatic drugs. Ibuprofenlysinate versus diclofenac. *Fortschr Med* 1989; 107: 276-80.
 18. Voigt W. Postoperative monitoring of pain under ibuprofen lysinate. *Dtsch Zahnartzl Z* 1990; 45: 38-40.
 19. Ahlstrom U, Bakshi R, Nilsson P, et al. The analgesic efficacy of diclofenac dispersible and ibuprofen in postoperative pain after dental extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 587-8.
 20. Moore A, Collins S, Carroll D, et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70: 193-201.
 21. Benvenuti C, Beretta A, Longoni A, et al. A multi-centre general practice study evaluating the efficacy and tolerance of ibuprofen in common painful conditions. *Pharmatherapeutica* 1984; 4: 9-12.
 22. Márquez-Murillo MF, Suazo J, Poo JL. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 241-54.