(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 506**

(51) Int. CI.:

A01N 37/10 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2010 PCT/US2010/027096**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10105129**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10751461 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2405748**

(54) Título: **Administración de ibuprofeno por vía intravenosa**

(30) Prioridad:

12.03.2009 US 159585 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2018

(73) Titular/es:

CUMBERLAND PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2525 West End Avenue Suite 950
Nashville, TN 37203, US

(72) Inventor/es:

PAVLIV, LEO

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

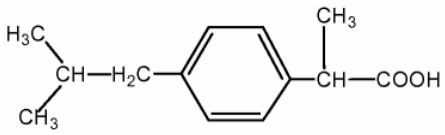
Administración de ibuprofeno por vía intravenosa

Campo de la invención

Se proporcionan métodos para tratar el dolor y/o reducir la necesidad de analgésicos narcóticos después de la cirugía mediante la administración por vía intravenosa de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico.

Antecedentes de la invención

El ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, cuya denominación común internacional es ibuprofeno, es un fármaco antiinflamatorio bien conocido que tiene un peso molecular de 206,28 y la siguiente estructura química:



(Índice Merck 12ª ed., n4925, página 839). Originalmente patentado en la década de 1960, el ibuprofeno ahora se comercializa de forma genérica, así como con los nombres comerciales de Motrin®, Advil® y Nuprin® para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó recientemente una nueva formulación de ibuprofeno por administración intravenosa que se comercializará con el nombre comercial Caldolor®.

El ibuprofeno está fácilmente disponible como la mezcla racémica ((RS)-Ibuprofeno) de los dos enantiómeros, (R)-ibuprofeno y (S)-ibuprofeno. Aunque el enantiómero (S) es la forma biológicamente activa, la mayoría de las preparaciones contienen la mezcla racémica, ya que el enantiómero (R) se convierte en la forma activa (S) *in vivo*. Para simplificar, en lo sucesivo, el término "ibuprofeno" se usará para indicar uno cualquiera del enantiómero (R), el enantiómero (S) o el racemato.

El ibuprofeno está aprobado actualmente para su uso como tratamiento oral para el dolor mínimo a moderado de artritis, cirugía, quemaduras solares, menstruación y fiebre. Al igual que la aspirina y otros fármacos en la familia de los AINE, se cree que el ibuprofeno reduce la respuesta inflamatoria al inhibir la formación de prostaglandinas. Varios estudios han demostrado el éxito del ibuprofeno por vía oral o rectal en la reducción de la fiebre y los síntomas subjetivos asociados.

El ibuprofeno también está disponible como una preparación intravenosa en investigación y se ha estudiado en ensayos en fase 2 y fase 3 controlados con placebo de pacientes con fiebre y sepsis grave. En estos estudios, el ibuprofeno intravenoso redujo la fiebre y la frecuencia del pulso y disminuyó la acidosis láctica en pacientes con sepsis. Estos estudios también demostraron que el ibuprofeno administrado por vía intravenosa era seguro según lo determinado por la evaluación detallada de la función renal, el sangrado gastrointestinal, los requerimientos de transfusión y otros eventos adversos graves (EAGs). Estudios clínicos adicionales han evaluado la seguridad y la farmacocinética de las formulaciones de ibuprofeno intravenoso dadas a voluntarios adultos sanos.

Aunque el ibuprofeno tiene muchas ventajas sobre otros analgésicos, tales como la aspirina y el acetaminofén, es muy poco soluble en agua. Por consiguiente, ciertas formas de dosificación de ibuprofeno, especialmente líquidos inyectables, han sido difíciles de desarrollar. Varias patentes estadounidenses han abordado este problema.

Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.309.421 parece describir complejos solubles en agua de ibuprofeno y fosfolípidos adecuados para administración parenteral. Las patentes de Estados Unidos n.º 4.859.704 y 4.861.797 parecen describir la síntesis de sales de metales alcalinos de ibuprofeno para preparar una formulación líquida de ibuprofeno.

Otras patentes de Estados Unidos parecen abordar este problema al preparar una sal de ibuprofeno con un aminoácido básico como principio farmacéutico activo y luego solubilizar la sal para producir una forma de dosificación líquida.

Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.200.558 parece describir los efectos analgésicos mejorados del ibuprofeno S (+) como sales de los aminoácidos L y D, incluida la arginina, en diversas formas de dosificación, incluida una solución inyectable. La patente de Estados Unidos n.º 4.279.926 parece describir el uso de sales de aminoácidos básicos de ácidos propiónicos para aliviar el dolor y tratar afecciones inflamatorias. Del mismo modo, la patente de Estados Unidos n.º 5.463.117 parece describir la preparación de sales de ibuprofeno con aminoácidos

básicos. Finalmente, la Patente de Estados Unidos n.º 6.005.005 parece describir una composición líquida para uso oral que contiene ibuprofeno y arginina.

La patente de Estados Unidos n.º 6.727.286 B2 describe, entre otras cosas, una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la relación molar de arginina a ibuprofeno es inferior a 1:1, así como un método para hacer lo mismo. Esta patente también proporciona un método para tratar una afección seleccionada entre dolor, inflamación, fiebre y/u otras afecciones aliviadas por el ibuprofeno que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la relación molar de arginina a ibuprofeno es inferior a 1:1.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó recientemente una nueva formulación de ibuprofeno para administración intravenosa que se comercializará, con el nombre comercial Caldolor®, por Cumberland Pharmaceuticals, Inc. Caldolor® contiene ibuprofeno como principio activo. Como se describe en la etiqueta de Caldolor®, "cada 1 ml de solución contiene 100 mg de ibuprofeno en agua para inyección, USP. El producto también contiene 78 mg/ml de arginina en una relación molar de 0,92:1 arginina:ibuprofeno. El pH de la solución es de aproximadamente 7,4". Caldolor® es estéril y está destinado únicamente para administración intravenosa.

Caldolor® posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Como tal, Caldolor® está indicado en adultos para el tratamiento del dolor leve a moderado y el tratamiento del dolor moderado a intenso como complemento de analgésicos opioides. 400 mg a 800 mg de Caldolor® se administran por vía intravenosa cada 6 horas según sea necesario para tratar el dolor. Caldolor® también está indicado para la reducción de la fiebre en adultos. 400 mg de Caldolor® se administran por vía intravenosa, seguidos de 400 mg cada 4 a 6 horas o 100-200 mg cada 4 horas según sea necesario para tratar la fiebre.

Los médicos tienen opciones en cuanto al control del dolor y la fiebre, pero parece que cada uno viene con una solución intermedia. Sería altamente deseable proporcionar un nuevo desarrollo en el manejo del dolor y la fiebre que mejore la atención al paciente.

Publicaciones anteriores notifican que la potencia analgésica puede mejorarse al mismo tiempo que reduce los efectos indeseables combinando un opioide con un AINE o un analgésico, tal como ácido acetilsalicílico o acetaminofén, de manera que se obtenga un efecto analgésico sinérgico que permita una reducción de la dosis total de tanto el AINE como el analgésico. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.569.937, expedida a Baker *et al*. el 11 de febrero de 1986, describe una combinación de oxicodona con ibuprofeno en una relación de oxicodona/ibuprofeno de 1:6 a aproximadamente 1:400. La patente de Estados Unidos n.º 4.690.927, expedida a Voss *et al*. el 1 de septiembre de 1987, describe una combinación de AINE diclofenaco y codeína en una relación en peso de diclofenaco a codeína de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. La patente de Estados Unidos n.º 5.190.947, expedida a Riess *et al*. el 2 de marzo de 1993, describe una sal de diclofenaco-codeína de (ácido [2-[2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético). La patente de Estados Unidos n.º 4.844.907, expedida a Elger *et al*. el 4 de julio de 1989, describe un comprimido multifase que combina una fase analgésica narcótica y una fase de AINE en capas separadas. La patente de Estados Unidos n.º 4.587.252, expedida a Arnold *et al*. el 6 de mayo de 1986, describe un proceso de tratamiento del dolor usando una combinación de hidrocodona e ibuprofeno.

Objetos y sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento del dolor en pacientes humanos que permita a los pacientes volverse ambulatorios más rápido de lo habitual con el uso de otros agentes conocidos usados por los expertos en la materia.

Otro objeto de la invención es proporcionar un tratamiento para el dolor que tenga un excelente perfil de seguridad.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar pacientes humanos que están siendo tratados con analgésicos opioides de una manera que reduce los efectos secundarios de los opioides.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar pacientes humanos que están siendo tratados con analgésicos opioides, que es la reducción de la dosis de opioides.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar a pacientes que experimentan dolor leve y severo y fiebre, mediante la administración de una dosis intravenosa de ibuprofeno.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar a pacientes que experimentan dolor leve a severo que da como resultado una reducción en la intensidad del dolor, p. ej., según se mide mediante puntuaciones análogas visuales.

Según los objetos anteriores y otros, la presente invención está dirigida a una formulación de ibuprofeno intravenoso para su uso en un método de reducción del dolor en pacientes humanos sometidos a cirugía abdominal u ortopédica, que comprende:

(i) administrar a los pacientes por vía intravenosa dicha formulación antes de la cirugía en una cantidad de 800 mg de ibuprofeno; y
(ii) administrar un analgésico opioide a los pacientes después de la operación para tratar el dolor;

para reducir el dolor post-operatorio en los pacientes.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar dicha formulación cada seis horas después de la operación al paciente durante al menos 24 horas después de la operación. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de ibuprofeno en un intervalo de tiempo de 30 minutos cada 6 horas para 8 dosis, luego según sea necesario por el dolor cada 6 horas. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar por vía intravenosa 800 mg de ibuprofeno administrado cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia. En algunas realizaciones, la invención proporciona la formulación para su uso de la invención para reducir el tiempo de ambulación post-operatoria en pacientes humanos que se someten a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, en los que el ibuprofeno se administra por vía intravenosa cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia por vía intravenosa al menos hasta 24 horas después de la cirugía.

Por lo tanto, la invención se dirige a una formulación intravenosa de ibuprofeno para su uso en un método para reducir el dolor en pacientes humanos que se someten a procedimientos quirúrgicos, que comprende administrar por vía intravenosa ibuprofeno antes de la cirugía al paciente en una cantidad eficaz para reducir significativamente el dolor post-operatorio en los pacientes. En algunos casos, la administración de ibuprofeno puede, de esta manera, retrasar el tiempo de necesidad de morfina en los pacientes.

La invención está dirigida en parte a la administración de ibuprofeno intravenoso a pacientes que están siendo tratados con analgésicos opioides para el dolor, y por lo tanto, proporciona un efecto de reducción de la dosis de opioides, lo que permite la reducción de la dosis de opioides en el paciente. La administración de ibuprofeno intravenoso en tales situaciones proporciona además una reducción en los efectos secundarios asociados con la administración de analgésicos opioides. Además, se ha descubierto que la administración de ibuprofeno intravenoso reduce las puntuaciones de dolor (p. ej., puntuaciones EAV) en pacientes a los que se administran simultáneamente analgésicos opioides, en comparación con pacientes que reciben analgésicos opioides solos.

Otras realizaciones de la invención se refieren a una formulación de ibuprofeno intravenoso para su uso en un método que implica administrar una dosis eficaz de ibuprofeno intravenoso antes del inicio de la cirugía en el paciente, luego realizar una cirugía en el paciente, y luego administrar una dosis eficaz de un analgésico opioide al paciente, de modo que el paciente experimente alivio del dolor asociado con la cirugía, siendo la dosis de analgésico opioide más baja que la dosis del analgésico opioide necesaria para proporcionar el mismo nivel de alivio del dolor si no se administra el ibuprofeno intravenoso.

En realizaciones adicionales, la administración de ibuprofeno intravenoso en el entorno quirúrgico permite que el paciente se convierta en ambulatorio después de la cirugía en un momento más temprano que si no se administra el ibuprofeno intravenoso.

En realizaciones adicionales, el método comprende administrar por vía intravenosa la dosis eficaz de ibuprofeno a un paciente antes del comienzo de la cirugía al inicio de la anestesia.

Otras realizaciones de la invención se dirigen a una formulación de ibuprofeno intravenoso para su uso en un método para tratar el dolor en pacientes humanos antes del comienzo de la cirugía mediante la administración de 800 mg de ibuprofeno intravenoso administrado cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia.

En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes se someten a cirugía ortopédica.

En realizaciones adicionales, la invención se dirige a la formulación para su uso de la invención en un método de reducción del dolor en pacientes humanos que se someten a cirugía abdominal u ortopédica, que comprende:

(i) administrar al paciente por vía intravenosa dicha formulación antes de la cirugía en una cantidad de 800 mg de ibuprofeno;

(ii) administrar un analgésico opioide al paciente después de la operación para tratar el dolor; y

(iii) administrar al paciente por vía intravenosa una dosis adicional de 800 mg de ibuprofeno cada seis horas después de la operación al menos hasta 24 horas después de la cirugía; para así reducir el dolor post-operatorio en los pacientes. Preferentemente, la terapia de ibuprofeno intravenoso y opiodes se continúa hasta que el paciente ya no sufre más dolor después de la operación.

En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes humanos que reciben 800 mg de ibuprofeno intravenoso, como se describe en la presente memoria, experimentan una reducción significativa del dolor medido, p. ej., ABC para EAV en movimiento durante el periodo post-operatorio (6-28 horas después de la compleción del procedimiento quirúrgico).

En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes humanos que reciben la dosis de ibuprofeno como se describe en la presente memoria requieren la administración de menos analgésico opioide (p. ej., morfina) que la dosis de opioide requerida normalmente para proporcionar un nivel equivalente de alivio del dolor sin la administración de ibuprofeno intravenoso.

En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes humanos que reciben la dosis de ibuprofeno como se describe en la presente memoria experimentan una reducción significativa del dolor, medido por el área bajo la curva para EAV en reposo en y para ERV para el periodo post-operatorio (6-28 horas después de la compleción del procedimiento quirúrgico).

En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes humanos experimentan menos dolor a través de la administración intravenosa de ibuprofeno en comparación con los pacientes típicos que se someten al mismo procedimiento sin el beneficio de la administración intravenosa de ibuprofeno.

En realizaciones preferidas, los pacientes humanos que reciben la dosis intravenosa de ibuprofeno usaron significativamente menos analgésico opioide. En ciertas realizaciones preferidas, los pacientes humanos que reciben ibuprofeno intravenoso experimentan una reducción de aproximadamente un 30 % en el consumo medio de morfina.

Por lo tanto, la invención se dirige a una formulación intravenosa de ibuprofeno para su uso en un método seguro y eficaz para el tratamiento del dolor asociado con procedimientos quirúrgicos ortopédicos en pacientes humanos, que comprende administrar por vía intravenosa una dosis de 800 mg de ibuprofeno antes de la cirugía al paciente. En realizaciones preferidas, el método comprende además la administración por vía intravenosa de una dosis de 800 mg de ibuprofeno cada seis horas después de la operación al paciente. En la invención, se administran uno o más analgésicos opioides al paciente humano después de la operación, preferentemente, en una cantidad (de analgésico opioide) que es inferior a la que se requiere normalmente para controlar el dolor en pacientes humanos (debido a la co-administración de ibuprofeno intravenoso).

En realizaciones preferidas de la invención, existe una reducción en el uso de analgésicos opioides (p. ej., morfina) a partir de 24 horas en pacientes que reciben 800 mg de ibuprofeno. En ciertas realizaciones, existe al menos una reducción del 25 por ciento en el consumo medio de morfina en pacientes que reciben 800 mg de ibuprofeno en comparación con el placebo. En ciertas realizaciones preferidas, existe al menos una reducción del 30 por ciento en el consumo medio de opioides en pacientes, y en ciertas realizaciones adicionales, existe al menos una reducción del 40 por ciento en el consumo medio de opioides en pacientes.

En realizaciones preferidas, los pacientes que reciben 800 mg de ibuprofeno por vía intravenosa experimentan una reducción significativa del dolor, medida por el área bajo la curva para EAV en movimiento y en reposo durante las primeras 24 horas, de 6 a 24 horas y de 12 a 24 horas después de la cirugía y una reducción del dolor medido por el área bajo la curva para EAV en reposo durante las primeras 24 horas, de 6 a 24 horas, y de 12 a 24 horas.

Descripción detallada de la invención

Los AINE son complementos eficaces de la analgesia con opioides para el dolor moderado a severo, lo que resulta en el alivio del dolor y en la reducción de la dosis de opioides. Los AINE solos podrían proporcionar una analgesia eficaz después de la cirugía cuando se espera un dolor leve a moderado. También hay evidencia de que, al evitar o disminuir el uso de opioides, los AINE pueden reducir la incidencia de eventos adversos asociados con los opioides.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ibuprofeno intravenoso se administra a un paciente para el tratamiento del dolor post-operatorio medido por la reducción en el requerimiento de analgésicos narcóticos, morfina, después de la cirugía. Los pacientes a los que se les puede administrar una dosis de ibuprofeno intravenoso incluyen aquellos programados para cirugía electiva de un solo sitio con la necesidad anticipada de analgesia postoperatoria con morfina I.V. con uso anticipado > 24 horas con acceso I.V. adecuado. Los ejemplos de tipos de cirugías incluyen cirugía ortopédica (reemplazo o reconstrucción de la articulación de la rodilla, la cadera, el hombro), ginecológica, incluida la histerectomía, cirugía abdominal mayor, incluida la cirugía de investigación general de la vesícula biliar, el intestino o la parte inferior del abdomen (los procedimientos ortopédicos de injerto óseo en dos sitios califican para su inclusión). La dosis de ibuprofeno intravenoso es de 800 mg, con una dosificación en ciertas realizaciones que se producen en un intervalo de 30 minutos cada 6 horas. La dosis posterior a la cirugía de ibuprofeno intravenoso se puede administrar hasta 8 dosis o puede continuar cada 6 horas o según sea necesario.

Ciertos métodos descritos en la presente memoria comprenden administrar a un paciente post-quirúrgico una composición farmacéutica intravenosa que comprende ibuprofeno. Las composiciones farmacéuticas intravenosas

de ibuprofeno incluyen cualquier formulación adecuada para la administración a un paciente a través de cualquier método intravenoso, incluido un bolo. En algunas realizaciones, la tasa de infusión es tal que la dosis se administra durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. En algunas realizaciones, la tasa de infusión es tal que la dosis se administra durante un periodo de menos de 30 minutos. En algunas realizaciones, la tasa de infusión es tal que la dosis se administra durante un periodo superior a 30 minutos.

En realizaciones alternativas de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, se administra una formulación farmacéutica que comprende ibuprofeno a un paciente mediante un método de inyección intravenosa. En tales realizaciones, la formulación farmacéutica de ibuprofeno es una formulación adecuada para la administración a un paciente a través del método de inyección.

Los excipientes adecuados para administración intravenosa incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (STF), y soluciones que contienen agentes solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

La formulación puede incluir un vehículo acuoso. Los vehículos acuosos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, la inyección de cloruro de sodio, la inyección de Ringers, la inyección de dextrosa isotónica, la inyección de agua estéril, la inyección de dextrosa y de Ringers lactada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aceites fijos de origen vegetal, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas han de añadirse a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio. Los agentes isotónicos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los excipientes farmacéuticos también incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

Normalmente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p hasta aproximadamente 90 % p/p o más, tal como más del 1 % p/p de ibuprofeno.

Como se usa en la presente memoria, un "régimen de dosificación" se refiere al protocolo usado para administrar una formulación farmacéutica intravenosa que comprende ibuprofeno a un paciente. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación comprende una cantidad de dosis y un intervalo de dosificación. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación comprende además una duración de dosificación. Como se usa en la presente memoria, "duración de la dosis" se refiere al periodo de tiempo durante el cual se administra una dosis. Por ejemplo, si un volumen de composición farmacéutica que comprende 400 mg de ibuprofeno se administra durante una duración de dosis de 30 minutos y una administración de una dosis se inicia cada 6 horas, el régimen de dosificación es de 400 mg, cada seis horas, administrado durante 30 minutos. En algunas realizaciones, la duración de la dosificación se define simplemente como 400 mg, cada seis horas.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, un régimen de dosificación para pacientes post-quirúrgicos se define como uno que produce una disminución en el uso de analgésicos narcóticos y/o una disminución en la percepción del dolor y efectos secundarios disminuidos por el uso de un analgésico narcótico.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que la presente invención pretende obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse a tener del número de dígitos significativos y los enfoques de redondeo ordinarios.

La invención se dirige además a una formulación de ibuprofeno intravenoso para su uso en un método de tratamiento de un paciente post-quirúrgico en necesidad de alivio del dolor, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica intravenosa que comprende ibuprofeno en una dosificación de 800 mg de ibuprofeno. En ciertas realizaciones preferidas de este método, la dosis de ibuprofeno produce una menor necesidad de analgésicos narcóticos, efectos secundarios disminuidos por el uso de un analgésico narcótico y/o disminución de la percepción del dolor.

Varias marcas de ibuprofeno con y sin receta médica están aprobadas para el tratamiento de la fiebre, el dolor y otras indicaciones. La dosis única recomendada de venta libre de ibuprofeno oral para tratar el dolor leve a

moderado en adultos es de 400 mg cada 4 a 6 horas. Para las indicaciones crónicas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, se pueden administrar hasta 3.200 mg/día (300 mg qid, o 400/600/800 mg tid o qid).

La formulación de ibuprofeno intravenoso de la presente invención es la primera y única formulación intravenosa de ibuprofeno disponible para tratar el dolor leve a severo en adultos y para reducir la fiebre en niños y adultos. El ibuprofeno oral ha estado disponible durante más de 30 años y tiene un excelente historial de eficacia y seguridad. La formulación intravenosa ahora está disponible comercialmente en los viales de Estados Unidos de 4 ml y 8 ml (cada 100 mg/ml) para dilución en solución salina o de dextrosa.

Los ejemplos de tratamientos de ibuprofeno I.V. adecuados según la invención y descritos en la presente memoria incluyen los siguientes: para dosis simples para el dolor en adultos: 800 mg cada 6 horas. Para dosis simple para la fiebre en adultos: 400 mg cada 4 a 6 horas. Los pacientes gravemente enfermos pueden requerir dosis más altas para el tratamiento de la fiebre. Además, incluso en pacientes gravemente enfermos, la dosis puede ajustarse hasta 800 mg, sin exceder los 3.200 mg de la dosis diaria total. Dosis de fiebre pediátrica intuitiva: 10-15 mg/kg hasta 400 mg por dosis única cada 4 horas, acorde con la dosis oral pediátrica. La dosis se puede administrar, p. ej., a través de una infusión I.V. de 5 a 10 minutos.

Como se describe en la presente memoria, en ensayos clínicos, el ibuprofeno intravenoso cuando se administró a pacientes humanos redujo significativamente el dolor post-operatorio, se midió en reposo y en movimiento, y tiene un efecto de reducción de la dosis de opioides clínicamente significativo. Hubo un número significativamente menor de pacientes en el grupo de tratamiento con ibuprofeno I.V. con al menos un efecto secundario de morfina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El ibuprofeno intravenoso también fue altamente eficaz para reducir la fiebre en pacientes hospitalizados. No se notificó ni hemorragia ni toxicidad renal en los estudios clínicos con ibuprofeno intravenoso.

Como se demostró, p. ej., por los estudios clínicos detallados en los ejemplos adjuntos, el ibuprofeno intravenoso usado según la invención proporciona un tratamiento para el dolor y/o la fiebre usando la vía de administración intravenosa, y es útil para el tratamiento del dolor leve a severo y la reducción de la fiebre en adultos y niños menores de 12 años. El ibuprofeno intravenoso usado según la invención proporciona control del dolor, p. ej., para procedimientos quirúrgicos ortopédicos y abdominales; reducción eficaz de la fiebre, incluso en pacientes gravemente enfermos; reduce la dosis de opioides cuando se usa para el dolor post-operatorio; proporciona una reducción en los efectos secundarios de los opioides; permite que los pacientes se vuelvan ambulatorios más rápido; y tiene un excelente perfil de seguridad.

El uso de formulaciones de ibuprofeno por vía intravenosa según la presente invención proporciona, p. ej., los siguientes beneficios: acelera el alivio del dolor y/o la fiebre para acelerar el alta hospitalaria o en un entorno similar a un hospital; El ibuprofeno I.V. acelera el alivio para acelerar el alta hospitalaria, como lo demuestra la reducción rápida del dolor leve a severo y la fiebre en adultos y la fiebre en niños menores de 12 años; una reducción del dolor en reposo y en movimiento, medido por las escalas análogas visuales (EAV) después de las cirugías abdominales y ortopédicas; una reducción de los efectos secundarios de los opioides (náuseas, vómitos, estreñimiento); no causa sangrado o problemas renales observados en ensayos clínicos; y proporciona una mejora en el tiempo de ambulación, puede permitir que las instalaciones programen procedimientos adicionales en el entorno ambulatorio.

El control del dolor en el contexto post-operatorio y la fiebre en cuidados críticos pueden ser preocupaciones importantes. Actualmente no hay nada disponible en una vía intravenosa para controlar la fiebre. Los centros hospitalarios/ambulatorios desean que los pacientes se pongan de pie y sean dados de alta cuanto antes, pero algunas opciones de control del dolor tienen efectos secundarios y problemas de seguridad que pueden alargar la estadía en el hospital. Controlar el dolor es un desafío. Los médicos conocen bien las pautas de JCAHO y están preocupados por hacer más para controlar el dolor. Las limitaciones de dosificación de algunos agentes hacen que la tarea sea aún más desalentadora, y los efectos secundarios de los opioides hacen que los pacientes se sientan menos como ellos mismos. Los médicos conocen y confían en el ibuprofeno para controlar el dolor y la fiebre. Sin embargo, antes de la introducción de Caldolor®, el ibuprofeno solo estaba disponible en una formulación oral y su uso está limitado en el entorno hospitalario/ambulatorio.

Con respecto a la reducción del dolor, como se detalla en los ejemplos adjuntos que describen el uso clínico de ibuprofeno I.V., el tratamiento con ibuprofeno I.V. y morfina redujo significativamente el dolor en reposo y en movimiento 24 horas después de la cirugía frente a los pacientes que solo recibieron morfina a través de ACP. Además del efecto reductor de la dosis de morfina, el ibuprofeno I.V. proporcionó una reducción del 20 % en el dolor frente a la morfina a través de ACP solo en procedimientos abdominales y ortopédicos (P = 0,003) (ABC para escala analógica visual en reposo). Además del efecto de reducción de la dosis de morfina, el ibuprofeno I.V. proporcionó una reducción del 21 % en el dolor frente a la morfina a través de ACP solo en pacientes con histerectomía abdominal (P = 0,003) (ABC para escala analógica visual en reposo). Desde la hora 9 hasta las 24 horas después de la cirugía, los pacientes que tomaron Ibuprofeno por vía intravenosa frente a la morfina solo notificaron un dolor significativamente menor (P <0,027). Además, el ibuprofeno I.V. mejoró significativamente el tiempo de ambulación frente al placebo (P-0,009). Los pacientes notificaron menos dolor en reposo y en movimiento cuando el ibuprofeno

I.V. se inició de manera intraoperatoria -24 horas después de la cirugía frente al placebo (P = 0,003); −48 horas después de la cirugía frente al placebo (P <0,040).

Con respecto a sus capacidades de reducción de la dosis de opioides, la administración de ibuprofeno I.V. proporciona una reducción significativa del dolor por una reducción de la dosis de opioides en procedimientos ortopédicos y abdominales. El ibuprofeno I.V. proporciona un alivio efectivo del dolor con menos efectos secundarios de los opioides. Se notificó una reducción significativa en el uso de opioides después de procedimientos abdominales y ortopédicos frente a pacientes que recibieron morfina a través de ACP (P-0,030). Se notificó una reducción del 26 % en el consumo medio de morfina en procedimientos abdominales/ortopédicos en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. Se notificó una reducción significativa en el uso de opioides después de la histerectomía abdominal frente a los pacientes que recibieron morfina a través de ACP (P <0,001), con una reducción del 21 % en el consumo medio de morfina en los procedimientos de histerectomía abdominal en las primeras 24 horas después de la cirugía.

Con respecto al ibuprofeno intravenoso administrado como se describe en la presente memoria para la fiebre, los resultados de un ensayo clínico en fase 3 demostraron que dentro de las 4 horas, el 77 % de los pacientes tuvieron una reducción significativa de la fiebre frente al 32 % con placebo. El efecto del tratamiento observado se mantuvo durante la dosificación (P = 0,0005). La reducción rápida de la fiebre se observó en tan solo 30 minutos, p. ej., en pacientes con malaria como se detalla en el ejemplo adjunto. La reducción significativa de la temperatura se mantuvo durante un periodo de estudio de 48 horas en pacientes gravemente enfermos (P = 0.05). El 100% de los pacientes tratados con ibuprofeno por vía intravenosa tuvieron fiebre reducida a las 4 horas. Casi 4 veces la cantidad de pacientes tratados con placebo que los pacientes tratados con ibuprofeno por vía intravenosa tuvieron fiebre descontrolada a las 24 horas.

En otro aspecto de la divulgación, los pacientes gravemente enfermos también reciben primero acetaminofén para tratar la fiebre. Los pacientes que se encontraban en el brazo activo de ibuprofeno I.V. requirieron posteriormente menos acetaminofén y tuvieron un mejor control de la fiebre que en el brazo con acetaminofén solo, según un análisis de subconjunto. El ibuprofeno I.V. ofrece a los médicos otra opción para tratar a los pacientes de UCI y los que no lo son y que no pueden tolerar las preparaciones orales para la fiebre.

Con respecto a la seguridad, en todos los estudios clínicos realizados hasta la fecha, el ibuprofeno I.V. no tuvo impacto en los parámetros metabólicos y hematológicos clave. Los niveles de creatinina, el hematocrito o los requerimientos para la transfusión fueron similares a los del placebo. El recuento medio de plaquetas se mantuvo en el intervalo normal. No se observaron hemorragias gastrointestinales postoperatorias ni complicaciones renales en hasta 5 días de tratamiento con ibuprofeno intravenoso (incluye procedimientos quirúrgicos ortopédicos y abdominales). En todos los ensayos clínicos, el sangrado y la disfunción renal fueron comparables al placebo. Se demostró que el ibuprofeno I.V. es seguro y bien tolerado en la población de pacientes hospitalizados gravemente enfermos. El perfil de eventos adversos para el ibuprofeno I.V. fue comparable al placebo.

Los estudios han demostrado que las técnicas analgésicas multimodales pueden potenciar la recuperación y el resultado del paciente después de los procedimientos ambulatorios, mejorando el rendimiento hospitalario. Para los fines de la presente invención, multimodal se refiere a analgesia "equilibrada". En otras palabras, se puede usar más de una modalidad de control del dolor para obtener un efecto analgésico beneficioso y al mismo tiempo reducir los efectos secundarios relacionados con los opioides. Los meta-análisis de los AINE (incluido el ibuprofeno) han mostrado efectos robustos sobre la analgesia y/o la reducción de la dosis de opioides, con la correspondiente reducción de los efectos secundarios de los opioides.

En la presente memoria se describe un método para reducir el dolor en pacientes humanos que se someten a procedimientos quirúrgicos con la administración de un analgésico opioide, que comprende la administración por vía intravenosa de ibuprofeno antes de la cirugía al paciente en una cantidad eficaz para reducir significativamente el dolor post-operatorio en el paciente, según lo medido por el área bajo la curva para EAV en movimiento y en reposo durante las primeras 24 horas. El método puede comprender además la etapa que consiste en administrar por vía intravenosa una dosis de ibuprofeno cada seis horas después de la operación al paciente durante al menos 24 horas después de la operación. El método comprende administrar por vía intravenosa una dosis eficaz de ibuprofeno antes de la cirugía. La dosis de ibuprofeno es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg.

La invención se refiere a una formulación de ibuprofeno intravenoso para su uso en un método que comprende administrar uno o más analgésicos opioides a los pacientes humanos después de la operación. Preferentemente, el uno o más analgésicos opioides en una cantidad menor que la que se requiere normalmente para controlar el dolor en pacientes humanos que se han sometido al mismo procedimiento quirúrgico. En otras palabras, la administración por vía intravenosa de ibuprofeno intravenoso a pacientes en una dosis suficiente proporciona un efecto de reducción de la dosis de opioides, lo que permite la reducción de la dosis de opioides en los pacientes. La dosis de ibuprofeno es de aproximadamente 800 mg. Preferentemente, los pacientes humanos que reciben ibuprofeno intravenoso experimentan al menos una reducción del 20 %, o una reducción del 25 %, o al menos una reducción del 30 %, o al menos una reducción del 40 % en el consumo medio de morfina.

Asimismo, se describe en la presente memoria un método que comprende además la administración por vía intravenosa de ibuprofeno intravenoso en una dosis suficiente para proporcionar una reducción en los efectos secundarios asociados con la administración de analgésicos opioides.

Asimismo, se describe en la presente memoria un método comprende además la administración por vía intravenosa de ibuprofeno intravenoso en una dosis suficiente para reducir las escalas de dolor en pacientes que se administran simultáneamente analgésicos opioides, en comparación con pacientes que reciben analgésicos opioides solos.

Asimismo, se describe en la presente memoria un método que comprende administrar por vía intravenosa el ibuprofeno en una dosis suficiente de tal manera que los pacientes se conviertan en ambulatorios después de la cirugía en un momento más temprano que si no se administra el ibuprofeno intravenoso.

En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar por vía intravenosa al paciente una dosis de ibuprofeno de 800 mg, de modo que el paciente experimenta una reducción significativa del dolor medido por el área bajo la curva para EAV en movimiento y/o EAV en reposo para los puntos temporales dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía. En ciertas realizaciones preferidas, los puntos temporales son de 0 a 24 horas, y de 6 a 24 horas, y de 12 a 24 horas después de la cirugía.

En ciertas realizaciones preferidas de la invención, el ibuprofeno se administra por vía intravenosa cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia.

La invención se dirige además a la formulación para su uso de la invención en un método para reducir el dolor en pacientes humanos que se somete a cirugía abdominal u ortopédica, que comprende administrar por vía intravenosa 800 mg de ibuprofeno antes del comienzo de la cirugía en los pacientes, administrar una dosis eficaz de un analgésico opioide al paciente de manera que el paciente experimente alivio del dolor asociado con la cirugía, siendo la dosis eficaz una cantidad menor que la que se requiere normalmente para controlar el dolor en pacientes humanos que se han sometido al mismo procedimiento quirúrgico; y administrar por vía intravenosa una dosis adicional de 800 mg de ibuprofeno cada seis horas después de la operación al paciente al menos hasta 24 horas después de la cirugía.

En realizaciones preferidas, el ibuprofeno intravenoso proporciona un efecto de reducción de la dosis de opioides, permitiendo la reducción de la dosis de opioide a los pacientes. Preferentemente, los pacientes humanos que reciben ibuprofeno intravenoso experimentan al menos una reducción del 20 %, o una reducción del 25 %, o al menos una reducción del 30 %, o al menos una reducción del 40 % en el consumo medio de morfina.

Asimismo, se describe en la presente memoria un método para mejorar el tiempo de ambulación post-operatoria en pacientes humanos sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, que comprende administrar por vía intravenosa ibuprofeno cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia por vía intravenosa al menos hasta 24 horas después de la cirugía en una cantidad eficaz para mejorar el tiempo de ambulación. Preferentemente, la dosis de ibuprofeno es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg. Preferentemente, este aspecto de la divulgación comprende además administrar al menos un analgésico opioide a los pacientes humanos después de la operación en una cantidad que es menor que la requerida normalmente para controlar el dolor en pacientes humanos que se han sometido al mismo procedimiento quirúrgico.

Los opioides son un grupo de fármacos, tanto naturales como sintéticos, que se emplean principalmente como analgésicos de acción central y tienen propiedades similares a opio o morfina. Los opioides incluyen morfina y homólogos de tipo morfina, que incluyen, p. ej., los derivados semisintéticos codeína (metilmorfina) e hidrocodona (dihidrocodeinona) entre muchos otros derivados similares. La morfina y los opioides relacionados exhiben actividad agonista en los receptores opioides mu del sistema nervioso central o SNC (en referencia al cerebro y la médula espinal), además de mostrar afinidad por los receptores opioides delta y kappa, para producir un intervalo de efectos que incluyen analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y nubosidad mental. Además de los potentes efectos analgésicos, los opioides relacionados con la morfina también pueden causar una serie de efectos indeseables, que incluyen, por ejemplo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, nubosidad mental, disforia, prurito, estreñimiento, aumento de la presión del tracto biliar, retención urinaria e hipotensión.

Aunque la morfina se usó como analgésico opioide en los estudios notificados en los Ejemplos 1-3, un experto en la materia reconocerá que se pueden usar otros analgésicos opioides en lugar de parte o la totalidad de la morfina. Los analgésicos opioides que se pueden usar según la invención incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normordina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, properidina, propirám, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales de los mismos, complejos de

los mismos; mezclas de cualquiera de los anteriores, agonistas/antagonistas de mu mixtos, sales de combinaciones de antagonista de mu o complejos de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, el analgésico opioide es un agonista opioide mu o kappa. En ciertas realizaciones preferidas, el analgésico opioide es morfina, dihidrocodeína, hidromorfona, fentanilo, oxicodona, oximorfona, sales de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El siguiente ejemplo representa realizaciones específicas del descubrimiento anterior, y no es representativo de todo el alcance de la invención.

Ejemplo 1

El ejemplo 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el tratamiento del dolor en pacientes adultos post-operatorios. El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio, medido por la reducción en el requerimiento de analgésicos narcóticos, morfina, después de la cirugía. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar la dosis óptima de ibuprofeno para el tratamiento del dolor post-operatorio; 2) determinar la eficacia del ibuprofeno en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio según lo determinado por la autoevaluación del dolor del paciente; 3) determinar la seguridad del ibuprofeno en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio; y 4) determinar si el uso de ibuprofeno reduce la incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides.

Un total de 406 participantes fueron asignados al azar en uno de 3 grupos, dos grupos recibieron diferentes dosis de ibuprofeno y el tercer grupo recibió un producto de referencia de placebo. La dosis del producto de ensayo y el modo de administración fue ibuprofeno intravenoso: 400 mg u 800 mg, intravenoso. El producto de referencia, la dosis y el modo de administración fueron solución salina normal, 100 ml, intravenosa. Se seleccionó la solución salina como grupo de control (placebo) para este estudio, para asegurar el ciego y permitir el análisis del efecto del tratamiento. La duración del tratamiento fue de hasta 5 días después de la cirugía. La dosis fue de una dosis cada 6 horas para 8 dosis, luego según la necesidad para el dolor cada 6 horas hasta 5 días después de la cirugía. Los grupos se estratificaron según dos grupos de edad: < 45 y > 45 a 70 años y dos grupos de peso: < 75 kg y > 75 kg de peso.

Los participantes del estudio fueron aleatorizados según los criterios para una población evaluable de eficacia (PEE) frente a una intención de tratar a la población (IDT). La IDT incluyó a todos los pacientes que fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis parcial de ibuprofeno. Los pacientes incluidos en la IDT que no tuvieron violaciones importantes de protocolo con respecto a los criterios de inclusión o exclusión o la conducta del estudio y tenían todas las evaluaciones de eficacia primarias fueron elegibles para su inclusión en la PEE: específicamente, estos fueron pacientes incluidos en la IDT que recibieron al menos la primera de cuatro dosis de ibuprofeno administrado dentro de los +60 minutos del tiempo de administración programado.

Los pacientes elegibles se asignaron al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. Todos los pacientes pudieron (pero no requirieron) recibir morfina hasta aproximadamente 45 minutos antes del final del procedimiento quirúrgico. Después de ese tiempo, solo se permitió fentanilo hasta el final de la operación. La primera dosis de ibuprofeno se administró aproximadamente al inicio del cierre de la piel. Tras el alta del quirófano, los pacientes tuvieron acceso a la morfina (aproximadamente 1-2 mg cada 5 minutos) a solicitud del paciente o se administraron mediante analgesia controlada por el paciente (ACP). Se administraron siete dosis posteriores de ibuprofeno por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas durante los dos días siguientes bajo el protocolo, para un total de 8 dosis. La dosificación se suspendió después de 24 horas (4 dosis) para ciertos pacientes debido a 1) la capacidad de tolerar el analgésico oral; 2) resolución del dolor; 3) no hay acceso I.V.; o 4) alta del hospital. Para los pacientes que recibieron 8 dosis programadas de ibuprofeno, se podría administrar ibuprofeno adicional según sea necesario para el dolor cada 6 horas a 5 días después de la cirugía. Aparte del ibuprofeno o el placebo, solo se administró morfina para el dolor. Al salir del quirófano, los pacientes tenían acceso a 1 mg de morfina cada 5 minutos a solicitud o mediante analgesia controlada por el paciente (ACP). Si no se logró un control adecuado del dolor, la dosis de morfina podría haberse aumentado a 2 mg de morfina cada 5 minutos. Se podría administrar morfina adicional a discreción del médico tratante si aún no se hubiera logrado un control adecuado del dolor. Los pacientes que recibieron analgésicos sin morfina se clasificaron como fracasos de tratamiento. Los fracasos del tratamiento no fueron reemplazados.

Los pacientes fueron evaluados y comparados para los requerimientos de morfina entre las dosis activas y el placebo mediante los procedimientos de análisis de varianza y covarianza a un nivel general alfa de 0,05. Los parámetros de eficacia secundarios también se evaluaron y compararon entre los grupos de tratamiento usando métodos estadísticos apropiados descritos en la sección de análisis estadístico del protocolo. La información de seguridad se comparó entre los grupos de tratamiento mediante el ensayo de Chi cuadrado o Cochran-Mantel-Haenszel. También se describió información demográfica, de fondo y de referencia entre los grupos de tratamiento.

Para determinar la dosis óptima, se realizó una comparación de las dosis de 400 mg y 800 mg de ibuprofeno frente al placebo medida por una reducción en el requerimiento de analgésicos narcóticos, morfina, en las 24 horas

posteriores a la cirugía. La selección de la dosis se basó en la significación estadística de p ≤ 0,05 al comparar el tratamiento con ibuprofeno frente al placebo (eficacia). Al comparar 400 mg de ibuprofeno con 800 mg de selección de dosis de ibuprofeno según los criterios de eficacia, se basó en la significación estadística de p ≤ 0,10. Si se demostró la eficacia cuando se compara el ibuprofeno con el placebo, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 400 mg y 800 mg, se seleccionará la dosis más baja de 400 mg para el estudio del Ejemplo 2. Si se evidenciaran problemas de seguridad significativos con la dosis de 800 mg y no se observaron con la dosis de 400 mg, la dosis de 400 mg se seleccionaría para el estudio del Ejemplo 2, incluso si se demostró que la dosis de 800 mg es más eficaz que la dosis de 400 mg. La dosis óptima seleccionada de este estudio del Ejemplo 1 (400 mg u 800 mg) se comparó con el placebo en el estudio del Ejemplo 2 con respecto a los requerimientos de morfina para evaluar la eficacia y la seguridad.

El criterio de valoración principal para el estudio del Ejemplo 1 fue la reducción en el requerimiento de uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía, según lo medido por el uso total de morfina en comparación con el placebo. Los procedimientos de análisis de varianza y covarianza se usarían para comparar la reducción en el requerimiento de uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía entre los grupos de tratamiento. El ensayo de Dunnet se usaría como un ensayo de comparación múltiple para comparar grupos de dosis activa con el grupo de placebo a un nivel alfa general de 0,05. La comparación del uso de morfina entre las dosis activas de ibuprofeno se realizó usando un nivel alfa de 0,10 para declarar su significancia.

La principal medida de eficacia fue la reducción del requerimiento de uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía. Los criterios de evaluación secundarios de eficacia fueron: (1) intensidad reducida del dolor, medido por la autoevaluación de la intensidad del dolor según lo notificado por el paciente mediante una escala analógica visual (EAV) de 0-10, donde 0 no hay dolor y 10 es dolor intenso; (2) tiempo hasta la primera analgesia narcótica subsiguiente para el dolor irruptivo; (3) despertares nocturnos por dolor; (4) determinar si la adición de ibuprofeno redujo la incidencia de los efectos secundarios relacionados con los opioides, incluido el tiempo hasta la motilidad IG, medida por el retorno de los sonidos intestinales, la flatulencia o la actividad intestinal, una evaluación de seguridad combinada (aparición de prurito difuso, depresión respiratoria manifiesta, necesidad de un catéter permanente urinario post-operatorio, incidencia de vómitos post-operatorios o necesidad de medicación antiemética, escala de sedación de agitación de Richmond <−3); (5) reanudación de la ambulación; (6) reanudación de la ingesta de líquidos y dieta sólida, y (7) duración de la estancia hospitalaria.

Se realizaron análisis de eficacia en la intención de tratar a la población (IDT) y en la población evaluable de eficacia (PEE). Además, un subgrupo de pacientes PEE que se sometieron a histerectomías abdominales (HA) se analizaron por separado para evaluar la eficacia en una población más homogénea.

Como se muestra en la Tabla 24 a continuación, se observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente significativa de hasta el 25,6 % en la PEE y el 21,6 % en la IDT en el uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía en los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno en comparación con un placebo. Al evaluar el efecto en una población más homogénea de cirugías similares (histerectomías abdominales), la reducción de morfina fue del 16 % en el grupo de 400 mg de ibuprofeno y del 41 % en el grupo de 800 mg de ibuprofeno.

Tabla 1. Variable de la eficacia primaria: uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía

		Placebo	400 de ib I.V.	800 de ib I.V.
IDT	N	134	134	138
	Media	45,25	44,00	35,50
	% reducción vs. PBO	---	2,76 %	21,55 %
PEE	N	115	111	116
	Media	45,00	43,00	33,50
	% reducción vs. PBO	---	4,44 %	25,56 %
HA	N	58	50	53
	Media	53,50	45,00	31,50
	% reducción vs. PBO	---	15,89 %	41,12 %

El dolor se midió mediante la autoevaluación del paciente mediante una escala analógica visual (EAV) de 0-10, donde 0 no es dolor y 10 es dolor intenso. Esto se midió tanto en reposo como en movimiento. Las evaluaciones de EAV en reposo y en movimiento se realizaron en las horas 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 y diariamente hasta el día 5. Debido a que el protocolo no requería que los pacientes fueran despertados para obtener evaluaciones de dolor, se anticiparon evaluaciones de dolor faltantes. Para tener en cuenta las evaluaciones de dolor faltantes, se usaron dos enfoques de valores perdidos como se describe en el plan de análisis estadístico para imputar los valores. Para determinar la diferencia en el dolor general en diferentes puntos temporales, se analizó el área bajo la curva de dolor EAV durante las primeras 24 horas, entre 6 y 24 horas y entre 12 y 24 horas.

En la población IDT, los pacientes que recibieron la dosis de 800 mg de ibuprofeno experimentaron un dolor significativamente menor desde la hora del estudio 9 a 48 (con la excepción del punto temporal de 39 horas) en comparación con la morfina sola (placebo) además de usar menos morfina. Los pacientes que recibieron la dosis de

400 mg de ibuprofeno también experimentaron menos dolor desde la hora de estudio 9 hasta la 48 (con la excepción de los puntos temporales de 12, 24, 27 y 33 horas) en comparación con la morfina solamente (placebo). La ABC para EAV en movimiento durante 24 (p = 0,004), de 6 a 24 (p <0,001) y de 12 a 24 (p <0,001) horas fue menor en los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). La ABC para EAV en movimiento durante 24 (p = 0,033), de 6 a 24 (p = 0,008) y de 12 a 24 (p = 0,006) horas fue menor en los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 2 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en movimiento, puntuación media y % de reducción vs placebo, IDT *

	Placebo N=134	400 mg de Ib I.V.; N=134		800 mg de Ib I.V.; N=138	
Hora del estudio	(media)	(media)	% de reducción vs. placebo	(media)	% de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	7,5	6,2	7,3	8,8
2 horas	7,3	7,4	-1,4	6,8	6,8
3 horas	6,3	6,3	0,0	6,0	4,8
6 horas†	5,7	5,7	0,0	5,3	7,0
9 horas	5,2	4,7	9,6	4,6	11,5
12 horas†	5,0	4,5	10,0	4,3	14,0
15 horas	5,0	3,9	22,0	4,2	16,0
18 horas†	5,0	4,3	14,0	4,0	20,0
21 horas	4,9	4,1	16,3	3,8	22,4
24 horas†	4,5	4,6	-2,2	3,7	17,8
27 horas	4,4	4,6	-4,5	3,6	18,2
30 horas†	4,0	4,0	0,0	3,5	12,5
33 horas	3,8	3,8	0,0	3,5	7,9
36 horas†	4,0	3,6	10,0	3,5	12,5
39 horas	3,5	3,1	11,4	3,7	-5,7
42 horas†	3,4	3,3	2,9	3,3	2,9
45 horas	3,1	3,3	-6,5	2,7	12,9
48 horas†	2,3	3,2	-39,1	2,1	8,7
ABC de 1-24 horas	124,8	113,1	9,4	107,5	13,9
ABC de 6-24 horas	91,5	80,0	12,6	76,2	16,7
ABC de 12-24 horas	59,1	50,7	14,2	47,9	19,0
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada.					

En la población de PEE, los pacientes que recibieron la dosis de 800 mg de ibuprofeno experimentaron un dolor significativamente menor durante las horas de estudio 9 a 24 en comparación con la morfina sola (placebo) además de usar menos morfina. Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg de ibuprofeno también experimentaron un dolor significativamente menor entre las horas 9 y 24 del estudio (con la excepción del punto temporal de 12 horas, p <0,10) en comparación con la morfina solamente (placebo). La ABC para EAV en movimiento durante 24 (p = 0,090), de 6 a 24 (p = 0,015) y de 12 a 24 (p = 0,005) horas fue menor en los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). La ABC para EAV en movimiento durante 24 (p = 0,218), de 6 a 24 (p = 0,064) y de 12 a 24 (p = 0,035) horas fue menor en los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 3 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en movimiento, puntuación media y % de reducción vs placebo, PEE*

	Placebo N=115	400 mg de Ib I.V.; N=111		800 mg de Ib I.V.; N=116	
Hora del estudio	(media)	(media)	% de reducción vs. placebo	(media)	% de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	7,5	6,2	7,8	2,5
2 horas	7,1	7, 2	-1,4	7,0	1,4
3 horas	6,0	6,2	-3,3	6,1	-1,7
6 horas†	5,0	5,7	-14,0	5,6	-12,0
9 horas	5,0	4,8	4,0	4,8	4,0
12 horas†	5,0	4,5	10,0	4,4	12,0
15 horas	5,0	4,0	20,0	4,2	16,0
18 horas†	5,0	4,3	14,0	4,0	20,0
21 horas	5,0	4,0	20,0	3,7	26,0

Hora del estudio	Placebo N=115 (media)	400 mg de Ib I.V.; N=111 (media)	400 mg de Ib I.V.; N=111 % de reducción vs. placebo	800 mg de Ib I.V.; N=116 (media)	800 mg de Ib I.V.; N=116 % de reducción vs. placebo
24 horas†	4,4	5,0	-13,6	3,6	18,2
27 horas	4,5	4,6	-2,2	3,7	17,8
30 horas†	4,1	4,0	2,4	3,6	12,2
33 horas	3,8	3,9	-2,6	3,6	5,3
36 horas†	3,9	3,6	7,7	3,4	12,8
39 horas	3,4	3,1	8,8	3,8	-11,8
42 horas†	3,5	3,3	5,7	3,2	8,6
45 horas	3,1	3,3	-6,5	2,8	9,7
48 horas†	2,4	3,2	-33,3	2,1	12,5
ABC de 1-24 horas	120,5	112,7	6,5	109,8	8,9
ABC de 6-24 horas	90,0	80,3	10,8	77,7	13,7
ABC de 12-24 horas	58,8	50,6	13,9	48,0	18,4
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada.					

En la población IDT, los pacientes que recibieron la dosis de 800 mg de ibuprofeno experimentaron un dolor significativamente menor durante las horas de estudio 9 a 24 en comparación con la morfina solamente (placebo) además de usar menos morfina. Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg de ibuprofeno también experimentaron un dolor significativamente menor entre las horas 9 y 24 del estudio (con la excepción del punto temporal de 12 horas, p <0,10) en comparación con la morfina solamente (placebo). La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,003), de 6 a 24 (p <0,001) y de 12 a 24 (p <0,001) horas fue menor en los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,095), de 6 a 24 (p = 0,028) y de 12 a 24 (p = 0,013) horas fue menor en los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 4 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en reposo, puntuación media y % de reducción vs placebo, IDT*

Hora del estudio	Placebo N=134 (media)	400 mg de Ib I.V.; N=134 (media)	400 mg de Ib I.V.; N=134 % de reducción vs. placebo	800 mg de Ib I.V.; N=138 (media)	800 mg de Ib I.V.; N=138 % de reducción vs. placebo
1 hora	7,0	7,0	0,0	7,0	0,0
2 horas	6,1	6,3	-3,3	5,7	6,6
3 horas	5,0	5,1	-2,0	5,0	0,0
6 horas†	4,0	4,3	-7,5	4,0	0,0
9 horas	4,0	3,5	12,5	3,0	25,0
12 horas†	3,0	4,5	10,0	4,3	14,0
15 horas	3,3	2,6	21,2	2,6	21,2
18 horas†	3,0	2,9	3,3	2,0	33,3
21 horas	3,5	2,8	20,0	2,0	42,9
24 horas†	3,0	3,0	0,0	3,0	33,3
27 horas	3,0	3,1	-3,3	3,3	26,7
30 horas†	2,7	2,4	11,1	2,3	14,8
33 horas	3,2	2,7	15,6	2,3	28,1
36 horas†	2,6	2,3	11,5	2,2	15,4
39 horas	1,8	2,1	-16,7	2,7	-50,0
42 horas†	2,0	2,1	-5,0	1,9	5,0
45 horas	2,0	2,4	-20,0	1,9	5,0
48 horas†	1,5	1,6	-6,7	1,3	13,3
ABC de 1-24 horas	88,1	82,1	6,8	70,6	19,9
ABC de 6-24 horas	65,0	55,6	14,5	48,0	26,2
ABC de 12-24 horas	41,1	34,0	17,3	29,3	28,7
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada.					

En la población de PEE, los pacientes que recibieron la dosis de 800 mg de ibuprofeno experimentaron un dolor significativamente menor durante las horas de estudio 9 a 24 en comparación con la morfina solo (placebo) además de usar menos morfina. Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg de ibuprofeno también experimentaron un

dolor significativamente menor entre las horas 9 y 24 del estudio (con la excepción del punto temporal de 12 horas, p <0,10) en comparación con la morfina solamente (placebo). La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,095), de 6 a 24 (p = 0,021) y de 12 a 24 (p = 0,006) horas fue menor en los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,408), de 6 a 24 (p = 0,184) y de 12 a 24 (p = 0,082) horas fue menor en los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno en comparación con los pacientes que recibieron solo morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 5 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en reposo, puntuación media y % de reducción vs placebo, PEE*

	Placebo N=115 (media)	400 mg de Ib I.V.; N=111		800 mg de Ib I.V.; N=116	
Hora del estudio		(media)	% de reducción vs. placebo	(media)	% de reducción vs. placebo
1 hora	7,0	7,0	0,0	7,0	0,0
2 horas	5,9	6,1	-3,4	6,0	-1,7
3 horas	5,0	5,0	0,0	5,0	0,0
6 horas†	4,0	4,0	0,0	5,0	-25,0
9 horas	4,0	3,0	25,0	3,0	25,0
12 horas†	3,0	3,0	0,0	3,0	0,0
15 horas	3,0	2,0	33,3	2,8	6,7
18 horas†	3,0	2,9	3,3	2,0	33,3
21 horas	3,0	2,9	3,3	2,0	33,3
24 horas†	3,0	3,0	0,0	2,0	33,3
27 horas	3,1	3,0	3,2	2,3	25,8
30 horas†	2,8	2,5	10,7	2,4	14,3
33 horas	3,2	2,7	15,6	2,3	28,1
36 horas†	2,6	2,4	7,7	2,2	15,4
39 horas	1,8	2,1	-16,7	2,7	-50,0
42 horas†	2,0	2,1	-5,0	1,8	10,0
45 horas	2,1	2,4	-14,3	2,0	4,8
48 horas†	1,5	1,6	-6,7	1,1	26,7
ABC de 1-24 horas	87,0	74,4	14,5	76,2	12,4
ABC de 6-24 horas	61,5	48,0	22,0	48,0	22,0
ABC de 12-24 horas	40,5	31,5	22,2	28,9	28,6
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada.					

Un fracaso del tratamiento se definió como un paciente que requería medicamentos narcóticos para el dolor, distintos de la morfina, o medicamentos no narcóticos, incluido el uso de otro AINE durante el periodo de tratamiento. Si se iniciaron otros narcóticos (distintos de la morfina) o AINE, se suspendió el tratamiento con ibuprofeno/placebo. En la población IDT, hubo una tendencia numérica, pero no una diferencia estadísticamente significativa para menos fracasos de tratamiento en los grupos de ibuprofeno en comparación con el grupo placebo: placebo 10 (7 %); 400 mg de ibuprofeno 7 (5 %) p = 0,452; 800 mg de ibuprofeno 4 (3 %) p = 0,089.

El tiempo hasta la motilidad GI se analizó en la IDT y se descubrió que era estadísticamente significativo entre el grupo tratado con 400 mg de ibuprofeno y el placebo, pero no se descubrió que fuera estadísticamente significativo entre el grupo tratado con 800 mg de ibuprofeno y el placebo: (en horas) Placebo (N = 132) 24,6 + 1,78 DT; 400 mg de ibuprofeno (N = 131) 20,1 + 1,28 DT, p = 0,039; 800 mg de ibuprofeno (N = 136) 21,6 + 1,50 DT, p = 0,220. El tiempo hasta la motilidad GI se analizó en la PEE y no se descubrió que fuera estadísticamente significativo entre los grupos tratados con 400 mg u 800 mg de ibuprofeno y el placebo: (en horas) Placebo (N = 115) 23,0 + 1,80 DT; 400 mg de ibuprofeno (N = 110) 20,2 + 1,30 DT, p = 0,189; 800 mg de ibuprofeno (N = 116) 21,2 + 1,63 SD, p = 0,389.

El tiempo hasta la ambulación se analizó en la población IDT y se descubrió que no era estadísticamente significativo más rápido en los grupos tratados con ibuprofeno en comparación con el grupo placebo. De manera similar, el tiempo hasta la ingesta de líquidos y el tiempo hasta la ingesta de sólidos se analizaron en la IDT y no se descubrió que fueran estadísticamente significativos entre el grupo tratado con ibuprofeno y el placebo. La duración de la estancia hospitalaria se analizó en la IDT y no se descubrió que fuera estadísticamente significativa entre los grupos tratados y con placebo.

En una evaluación de seguridad combinada, la aparición de prurito difuso, depresión respiratoria manifiesta, la necesidad de un catéter permanente urinario post-operatorio, incidencia de vómitos post-operatorios o necesidad de medicación antiemética, la escala de sedación de agitación de Richmond <−3 se registró como el valor de uno y la puntuación media se compararon entre los grupos. La puntuación de la evaluación de la seguridad combinada se analizó en la IDT y se descubrió que era estadísticamente significativa entre el grupo tratado con 400 mg de

ibuprofeno y el placebo, pero no el grupo tratado con 800 mg de ibuprofeno mg: placebo (N = 134) 1,0 + 0,71 DT; 400 mg de ibuprofeno (N = 133) 0,8 + 0,63 DT, p = 0,011; 800 mg de ibuprofeno (N = 137) 0,9 + 0,78 DT, p = 0,154. La puntuación de la evaluación de la seguridad combinada se analizó en la PEE y no se descubrió que fuera estadísticamente significativa entre los grupos activos y con placebo: placebo (N = 115) 0,9 + 0,67 DT; 400 mg de ibuprofeno (N = 111) 0,8 + 0,62 DT, p = 0,1199; 800 mg de ibuprofeno (N = 116) 0,9 + 0,76 DT, p = 0,520.

Conclusiones

Con respecto a la eficacia, en las 24 horas posteriores a la cirugía, 800 mg de ibuprofeno intravenoso redujeron el uso de opioides y produjeron menos dolor en reposo y en movimiento por la autoevaluación del paciente en comparación con el placebo, mientras que 400 mg de ibuprofeno intravenoso produjeron menos dolor en reposo y en movimiento, pero no en uso reducido de opioides.

Específicamente, en comparación con el placebo, hubo una reducción en el uso de morfina durante 24 horas en pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno (p = 0,030), pero no en pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno (p = 0,458). En los 342 pacientes evaluables de eficacia, hubo una reducción del 25,6 % en el consumo medio de morfina en pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno y una reducción del 4,4 % en el consumo medio de morfina en pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno. En los 161 pacientes que se sometieron a una histerectomía abdominal, hubo una reducción del 41,1 % en el consumo medio de morfina en pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno y una reducción del 15,9 % en el consumo medio de morfina en pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno. Además del efecto de reducción de la dosis de morfina, los pacientes que recibieron ibuprofeno tanto de 400 mg como de 800 mg experimentaron una reducción significativa del dolor, medido por área bajo la curva para EAV en movimiento y en reposo con durante las primeras 24 horas, de 6 a 24 horas y de 12 a 24 horas después de la cirugía y una reducción del dolor medido por el área bajo la curva para EAV en reposo durante las primeras 24 horas (p = 0,003), de 6 a 24 horas (p <0,001) y de 12 a 24 horas (p <0,001). Los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno experimentaron una reducción del dolor medido por área bajo la curva para EAV en movimiento durante las primeras 24 horas (p = 0,033), de 6 a 24 horas (p = 0,008) y de 12 a 24 horas (p = 0,006) después de la cirugía y una reducción del dolor medido por el área bajo la curva para EAV en reposo de durante las primeras 24 horas (p = 0,095), de 6 a 24 horas (p = 0,0281) y de 12 a 24 horas (p = 0,013).

Hubo una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa para menos fracasos del tratamiento en los grupos con ibuprofeno en comparación con el grupo placebo: placebo 10 (7 %); 400 mg de ibuprofeno 7 (5 %) p = 0,452; 800 mg de ibuprofeno 4 (3 %) p = 0,089 (valores de p frente a placebo). Por lo tanto, hubo nominalmente menos fracasos de tratamiento en el grupo de ibuprofeno.

No se identificaron problemas de seguridad ya que no hubo diferencias significativas en el número de pacientes que experimentaron eventos adversos graves entre los grupos. Además, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a los eventos adversos y las evaluaciones de laboratorio clínico comúnmente asociadas con el uso oral de ibuprofeno. En comparación con el placebo, el tratamiento con ibuprofeno intravenoso no produjo más eventos adversos, eventos adversos graves o anomalías en las mediciones de laboratorio de seguridad. Específicamente, no hubo sangrado adicional ni complicaciones renales resultantes del uso de ibuprofeno. Hubo una reducción significativa en el número de pacientes con trastornos gastrointestinales y fiebre tanto en los participantes tratados con 400 mg de Ib I.V. como en los de 800 mg de Ib I.V. en comparación con los participantes tratados con morfina sola (placebo). Hubo una reducción significativa en el número de pacientes que experimentaron náuseas en los 400 mg de Ib I.V. y tendieron a ser significativos en los participantes tratados con 800 mg de Ib I.V. Hubo una reducción significativa en los pacientes que experimentaron diarrea en el grupo tratado con 800 mg de Ib I.V. en comparación con el grupo de solo morfina (placebo). Se experimentó mareo con más frecuencia en los participantes tratados con 800 mg de Ib I.V. en comparación con los participantes tratados con placebo. No hubo muertes de pacientes durante el estudio de 14 días.

El ibuprofeno intravenoso es un analgésico eficaz que es seguro y bien tolerado cuando se administra como una dosis de 800 mg cada seis horas en pacientes post-operatorios.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo para evaluar el tratamiento del dolor en pacientes adultos post-operatorios. El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio, medido por la reducción en el requerimiento de analgésicos narcóticos, morfina, después de la cirugía. Los objetivos secundarios fueron 1) determinar la eficacia de Ib I.V. en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio según lo determinado por la autoevaluación del dolor del paciente; 2) determinar la seguridad de Ib I.V. en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio; 3) determinar si el uso de Ib I.V. reduce la incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides para determinar la dosis óptima de ibuprofeno para el tratamiento del dolor post-operatorio.

Para ser elegibles para este estudio, los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) programados para cirugía de histerectomía abdominal electiva con necesidad anticipada de analgesia de morfina I.V. post-operatoria con uso anticipado de más de 24 horas. 2) acceso I.V. adecuado; y 3) estadía hospitalaria anticipada superior a 24 horas. Los criterios de exclusión del estudio requerían solo pacientes entre las edades comprendidas de 18 y 70 años. La dosis de 800 mg de ibuprofeno Ib I.V. se seleccionó para su uso en función de los resultados del estudio del Ejemplo 1. La eficacia se midió comparando la reducción en el uso de morfina durante las 24 horas inmediatamente posteriores a la cirugía. La eficacia se midió mediante la reducción del requerimiento de analgésicos narcóticos, la morfina, en las 24 horas posteriores a la cirugía.

Un total de 185 participantes se asignaron al azar a uno de dos grupos, y los participantes recibieron: 1) placebo (solución salina normal, 100 ml, solución salina intravenosa) o (2) 800 mg de ibuprofeno infundido durante 30 minutos por vía intravenosa cada 6 horas. El material del ensayo clínico ("MEC") se mezcló en 250 ml de solución salina normal. Se eligió la solución salina como grupo de control (placebo) para este estudio, para asegurar el ciego y permitir el análisis del efecto del tratamiento.

Por protocolo, los pacientes debían recibir una dosis cada seis horas para cinco dosis, luego, según sea necesario, (PRN) para el dolor cada seis horas hasta cinco días después de la cirugía. Sin embargo, después de 24 horas hasta el día 5, se tuvo que suspender el MEC si existía un requerimiento de medicamentos narcóticos para el dolor que no fueran morfina o medicamentos no narcóticos, incluido el uso de otro AINE. Además, después de 24 horas hasta el día 5, el MEC puede haberse suspendido si hubo resolución del dolor, no hubo acceso intravenoso o el alta hospitalaria. El número de dosis administradas varió de 1 a 13 con una mediana de cinco dosis entre los grupos de tratamiento y la media por grupo de tratamiento de: 800 mg de ibuprofeno intravenoso 6 (+ DT 2,2); placebo 5 (+ DT 1,5).

A todos los 185 pacientes se les suspendió el MEC, antes del tratamiento, día 5. La razón principal de la interrupción se debió a la interrupción del acceso intravenoso: ibuprofeno intravenoso 48 (48 %); placebo 37 (43 %). Los grupos se estratificaron según dos grupos de edad: <45 y > 45 a 80 años y dos grupos de peso: <75 kg y > 75 kg de peso.

Los participantes del estudio fueron aleatorizados según los criterios para una población evaluable de eficacia (PEE) frente a una intención de tratar a la población (IDT). La IDT incluyó a todos los pacientes que fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis parcial de ibuprofeno. La intención de tratar a la población (IDT) consiste en pacientes con AT que recibieron al menos una dosis post-quirúrgica de MEC o al menos una dosis de morfina para el dolor irruptivo. La población evaluable de eficacia (PEE) consiste en todos los pacientes con IDT que recibieron cada una de las primeras cinco dosis de MEC dentro de los 60 minutos de la hora programada y que tienen la EAV de 6 horas y 28 horas con evaluaciones de movimiento.

Los pacientes elegibles se asignaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento. Todos los pacientes pudieron (pero no requirieron) recibir morfina hasta aproximadamente 45 minutos antes del final del procedimiento quirúrgico. Después de ese tiempo, solo se les permitió fentanilo hasta el final de la operación. La primera dosis de ibuprofeno se administró aproximadamente al inicio del cierre cutáneo. Tras el alta del quirófano, los pacientes tuvieron acceso a la morfina (aproximadamente 1-2 mg cada 5 minutos) a solicitud del paciente o se administraron mediante analgesia controlada por el paciente (ACP). Se administraron siete dosis posteriores de ibuprofeno por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas durante los dos días siguientes bajo el protocolo, para un total de 8 dosis. La dosificación se suspendió después de 24 horas (4 dosis) para ciertos pacientes debido a 1) capacidad de tolerar el analgésico oral; 2) resolución del dolor; 3) no hay acceso I.V.; o 4) alta del hospital. Para los pacientes que recibieron 8 dosis programadas de ibuprofeno, se podría administrar ibuprofeno adicional según sea necesario para el dolor cada 6 horas a 5 días después de la cirugía. Aparte del ibuprofeno o el placebo, solo se administró morfina para el dolor. Al salir del quirófano, los pacientes tenían acceso a 1 mg de morfina cada 5 minutos a solicitud o mediante analgesia controlada por el paciente (ACP). Si no se logró un control adecuado del dolor, la dosis de morfina podría haberse aumentado a 2 mg de morfina cada 5 minutos. Se podría administrar morfina adicional a discreción del médico tratante si aún no se hubiera logrado un control adecuado del dolor. Los pacientes que recibieron analgésicos sin morfina se clasificaron como fracasos de tratamiento. Los fracasos del tratamiento no fueron reemplazados.

Los pacientes fueron evaluados y comparados para los requerimientos de morfina entre las dosis activas y el placebo mediante los procedimientos de análisis de varianza y covarianza a un nivel general de alfa de 0,05. Los parámetros de eficacia secundarios también se evaluaron y compararon entre los grupos de tratamiento usando métodos estadísticos apropiados descritos en la sección de análisis estadístico del protocolo. La información de seguridad se comparó entre los grupos de tratamiento mediante el ensayo de Chi-cuadrado o Cochran-Mantel-Haenszel. También se describió información demográfica, de fondo y de referencia entre los grupos de tratamiento.

El análisis de los parámetros primarios de eficacia se realizó en las poblaciones de IDT y PEE.

El criterio de valoración principal para el estudio fue la reducción en el requerimiento de uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía, medida por el uso total de morfina en comparación con el placebo. Se usaron los procedimientos de análisis de varianza y covarianza para comparar la reducción en el requerimiento de uso de

morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía entre los grupos de tratamiento. El ensayo de Dunnet se usó como un ensayo de comparación múltiple para comparar grupos de dosis activa con el grupo de placebo a un nivel alfa general de 0,05. En el modelo primario, el centro se introdujo como covariable. Se examinó la interacción centro por tratamiento para evaluar la consistencia de los resultados entre los centros para el criterio de valoración primario de eficacia, los requerimientos de morfina después de la cirugía. El tipo de cirugía, el peso, el género y otras covariables identificadas a través del análisis demográfico, de fondo y de referencia se introdujeron como covariables secundarias para el análisis de sensibilidad y la solidez.

El uso de morfina desde la última evaluación se obtuvo cada tres horas durante el periodo de tratamiento de 48 horas.
Los criterios de valoración secundarios debían incluir una intensidad reducida del dolor, medido por la autoevaluación de la intensidad del dolor del paciente, según lo informado por una escala analógica visual (EAV) de 0-10, siendo 0 sin dolor y 10 dolor intenso; tiempo hasta la analgesia narcótica posterior para el dolor irruptivo y despertares nocturnos debido al dolor.

Para evaluar el objetivo secundario de determinar si la adición de Ib I.V. reduce la incidencia de los efectos secundarios relacionados con los opioides, se midieron los siguientes criterios de valoración: (a) motilidad GI según la evaluación del retorno de los sonidos intestinales, la flatulencia o el movimiento intestinal (b) evaluación de seguridad combinada (ocurrencia de cualquiera de los siguientes puntos durante el periodo de tratamiento de 48 horas recibió una calificación de uno: prurito difuso, depresión respiratoria manifiesta que requiere tratamiento; se evaluaron las incidencias combinadas total e individual), necesidad de un catéter permanente post-operatorio en orina (tras extirpación inicial del catéter quirúrgico), incidencia de vómitos post-operatorios o necesidad de medicación antiemética, escala de sedación de agitación de Richmond (<−3), (c) reanudación de la ambulación, (d) reanudación de la ingesta de líquidos y dieta sólida, y (e) duración de la estancia hospitalaria.

En la IDT, los pacientes usaron una media de 47,3 mg de morfina y una mediana de 43,5 mg de morfina en el grupo de ibuprofeno y una media de 55,9 mg y una mediana de 54,0 mg de morfina en el grupo de placebo. En la PEE, los pacientes usaron una media de 45,5 mg de morfina y una mediana de 42,0 mg de morfina en el grupo de ibuprofeno y una media de 54,3 mg y una mediana de 53,5 mg de morfina en el grupo de placebo. Hubo una diferencia entre los grupos de tratamiento tanto en la IDT como en la PEE con respecto al consumo de morfina (IDT Ibuprofeno frente a placebo, p <0,001; PEE Ibuprofeno frente a placebo, p <0,001). Las estadísticas de resumen se presentan a continuación en la Tabla 6.

Según los análisis predefinidos en el plan de análisis estadístico (PAE), se realizaron ensayos estadísticos acerca del requerimiento de morfina transformada.

Tabla 6 Resumen de la reducción en el uso de morfina por el grupo de tratamiento

		Intención de tratar		Eficacia evaluable	
		placebo (n=153)	ibuprofeno (n=166)	placebo (n=137)	ibuprofeno (n=150)
Requerimiento de morfina (mg)					
	media (DT)	55,9 (20,6)	47,3 (25,6)	54,3 (20,5)	45,5 (24,6)
	mediana	54,0	43,5	53,5	42,0
	min, máx.	14,5, 114,0	4,0, 143,3	14,5, 114,0	4,0, 143,3
Requerimiento de morfina transformada (mg)					
	media (DT)	13,4 (3,1)	11,8 (4,0)	12,1 (2,7)	10,7 (3,5)
	medias de MC (SE)[1]	13,6 (0,4)	12,1 (0,4)	12,2 (0,4)	10,8 (0,3)
	mediana	13,4	11,8	12,3	10,7
	min, máx.	5,8, 20,6	2,0, 23,5	5,5, 18,7	2,0, 21,2
Comparación por pares con placebo					
	valor p[2]		<0,001		<0,001

[1]Los datos se transforman usando la transformación de Box Cox. Las medias de CM se ajustan por grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento.
[2]El análisis se basa en un modelo ANOVA lineal de 4 vías con efectos fijos para el grupo de edad, el grupo de peso, el centro de aleatorización y el grupo de tratamiento.

La Tabla 7 muestra la reducción mediada en el uso de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía en el grupo con ibuprofeno en comparación con el grupo control.

Tabla 7 Variable de eficacia primaria: Uso mediana de morfina en las 24 horas posteriores a la cirugía

		Placebo	Ibuprofeno	
IDT	N	153	166	% de reducción
	mediana	54,0	43,5	19,5 %
PEE	N	137	150	
	mediana	53,5	42,5	21,5 %

El dolor se midió en reposo y en movimiento mediante la autoevaluación del paciente mediante una escala analógica visual (EAV) de 0 a 10, siendo 0 sin dolor y 10 dolor intenso. Las evaluaciones de EAV se realizaron en las horas 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 y diariamente hasta el día 5. Debido a que el protocolo no requería que los pacientes fueran despertados para obtener evaluaciones de dolor, se anticiparon evaluaciones de dolor faltantes. Para explicar las evaluaciones de dolor faltantes, se usaron dos métodos para imputar valores. Para determinar la diferencia en el dolor general en diferentes puntos temporales, se analizó el área bajo la curva de dolor para EAV durante las primeras 24 horas, entre 6 y 24 horas y entre 12 y 24 horas.

En la población IDT, los pacientes que recibieron ibuprofeno experimentaron menos dolor durante la hora de estudio 15-24 mientras usaban aproximadamente un 20 % menos de morfina en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). La ABC para EAV en movimiento durante 24 ($p = 0,009$), de 6 a 24 ($p < 0,001$) y de 12 a 24 ($p < 0,001$) horas fue menor en los pacientes con ibuprofeno en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 8 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en movimiento, puntuación media y % de reducción vs placebo, IDT*

Hora del estudio	Placebo N=153 (media)	Ibuprofeno n=166 (media)	Ibuprofeno n=166 % de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	9,0	-12,5
3 horas	7,0	7,0	0,0
6 horas†	6,0	6,0	0,0
9 horas	5,2	5,0	3,8
12 horas†	4,8	4,3	10,4
15 horas	4,4	3,4	22,7
18 horas†	4,3	3,0	30,2
21 horas	4,6	3,0	34,8
24 horas†	4,5	3,6	20,0
ABC de 1-24 horas	121,0	103,5	14,5
ABC de 6-24 horas	85,4	68,3	20,0
ABC de 12-24 horas	53,8	41,0	23,8
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada			

En la población de PEE, además del efecto de reducción de la dosis de morfina, hubo reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de evaluación del dolor en el grupo de 800 mg desde la hora de estudio 15-24 en comparación con la morfina solamente (placebo). Se presenta el porcentaje de reducción del dolor en puntos temporales individuales. La ABC para EAV en movimiento durante 24 ($p = 0,021$), de 6 a 24 ($p = 0,004$) y de 12 a 24 ($p < 0,001$) horas fue menor en los pacientes con ibuprofeno en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 9 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en movimiento, puntuación media y % de reducción vs placebo, PEE*

Hora del estudio	Placebo N=153 (media)	Ibuprofeno n=166 (media)	Ibuprofeno n=166 % de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	9,0	-12,5
3 horas	7,0	7,0	0,0
6 horas†	6,0	6,0	0,0
9 horas	5,0	5,0	0,0
12 horas†	5,0	4,0	20,0
15 horas	4,4	3,0	31,8
18 horas†	4,0	3,0	25,0
21 horas	4,0	3,0	25,0
24 horas†	5,0	3,0	40,0
ABC de 1-24 horas	121,0	95,8	20,8

ABC de 6-24 horas	88,0	66,0	25,0
ABC de 12-24 horas	54,0	39,0	27,8
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada			

En la población IDT, además del efecto de reducción de la dosis de morfina, los pacientes en el grupo con ibuprofeno tuvieron significativamente menos dolor estadísticamente desde la hora del estudio 9-24 en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). Se presenta el porcentaje de reducción del dolor en puntos temporales individuales. La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,003), de 6 a 24 (p <0,001) y de 12 a 24 (p <0,001) horas fue menor en los pacientes con ibuprofeno en comparación con los pacientes con morfina solo (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 10 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en reposo, puntuación media y % de reducción vs placebo, IDT*

Hora del estudio	Placebo N=153 (media)	Ibuprofeno n=166	
		(media)	% de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	8,0	0,0
3 horas	6,0	5,7	5,0
6 horas†	4,5	4,0	11,1
9 horas	4,0	3,0	25,0
12 horas†	3,4	2,7	20,6
15 horas	2,9	2,0	31,0
18 horas†	2,9	2,0	31,0
21 horas	3,0	2,0	33,3
24 horas†	2,9	2,0	31,0
ABC de 1-24 horas	88,5	70,1	20,8
ABC de 6-24 horas	59,3	43,0	27,5
ABC de 12-24 horas	36,0	22,5	37,5
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada			

En la población de PEE, hubo reducciones estadísticamente significativas en el dolor en el grupo de ibuprofeno en comparación con el grupo de solo morfina (placebo) de la hora del estudio 9-24 (con la excepción de la hora 12). La ABC para EAV en reposo durante 24 (p = 0,009), de 6 a 24 (p <0,001) y de 12 a 24 (p <0,001) horas fue menor en los pacientes con ibuprofeno en comparación con los pacientes que solo recibieron morfina (placebo). El porcentaje de reducción del dolor se presenta a continuación.

Tabla 11 Variable de eficacia secundaria, puntuación EAV medida en reposo, puntuación media y % de reducción vs placebo, PEE*

Hora del estudio	Placebo N=153 (media)	Ibuprofeno n=166	
		(media)	% de reducción vs. placebo
1 hora	8,0	8,0	0,0
3 horas	6,0	5,0	16,7
6 horas†	5,0	4,0	20,0
9 horas	4,0	3,0	25,0
12 horas†	3,0	2,5	16,7
15 horas	3,0	2,0	33,3
18 horas†	3,0	2,0	33,3
21 horas	3,0	1,0	66,7
24 horas†	3,0	2,0	33,3
ABC de 1-24 horas	88,0	67,3	23,5
ABC de 6-24 horas	58,5	40,5	30,8
ABC de 12-24 horas	36,0	21,0	41,7
*Se resumen el método de imputación 1 †Final del intervalo de dosis, evaluación justo antes de la próxima dosis programada			

Un fracaso del tratamiento se definió como un paciente que requería medicamentos narcóticos para el dolor, distintos de la morfina, o medicamentos no narcóticos, incluido el uso de otro AINE durante el periodo de tratamiento. Si se iniciaron otros narcóticos (distintos de la morfina) o AINE, se suspendió el MEC. En la población IDT, hubo una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa para menos fracasos en el tratamiento en

el grupo de ibuprofeno en comparación con el grupo de solo morfina (placebo): ibuprofeno 7 (4 %); placebo 11 (7 %) p = 0,250.

El tiempo (horas) hasta la motilidad GI en la IDT fue similar entre los grupos: Ibuprofeno (N=166) 9,4 + 0,87 DT; placebo (N=153) 11,2 + 1,40 DT, p = 0,512. De manera similar, el tiempo (horas) para la motilidad GI en la PEE no fue diferente entre los grupos: ibuprofeno (N=150) 9,2 + 0,90 DT; placebo (N=137) 11,1 + 1,49 DT, p = 0,520.

El tiempo de ambulación (horas) en la población IDT fue más rápido en el grupo tratado con ibuprofeno (N=166) 23,4 + 0,50 en comparación con el grupo de solo morfina (placebo) (N=153) 25,3 + 0,94, p = 0,009. De manera similar, el tiempo de ambulación en la población de PEE fue más rápido en el grupo tratado con ibuprofeno (N=150) 23,5 + 0,53 en comparación con el placebo (N=137) 25,6 + 1,01, p = 0,018.

El tiempo hasta la ingesta de líquidos en la cohorte IDT no difirió entre los grupos de ibuprofeno (N=166) 12,1 + 0,83 y placebo (N=153) 13,4 + 0,75, p = 0,520. Del mismo modo, el tiempo hasta la ingesta de líquidos en la cohorte de PEE no difirió entre grupos de ibuprofeno (N=150) 12,4 + 0,89; y placebo (N=137) 13,0 + 0,77, p = 0,923.

El tiempo hasta la dieta sólida (en horas) en la cohorte IDT no difirió entre los grupos de ibuprofeno (N=166) 41,0 + 2,46; y placebo (N=153) 41,1 + 1,75, p = 0,397. De manera similar, el tiempo hasta la dieta sólida en la cohorte de PEE no difirió entre los grupos de ibuprofeno (N=150) 39,1 + 1,42; y placebo (N=137) 41,9 + 1,88, p = 0,161.

La duración de la estancia hospitalaria en la cohorte IDT no fue estadísticamente diferente entre los grupos de ibuprofeno (N=166) 62,4 + 21,01; y placebo (N=153) 64,9 + 19,57, p = 0,142. Del mismo modo, la duración de la estancia hospitalaria en PEE no difirió entre los grupos de ibuprofeno (N=150) 62,8 + 21,58; y placebo (N=137) 65,7 + 19,73, p = 0,088.

En una evaluación de seguridad combinada, la ocurrencia de prurito difuso, la depresión respiratoria manifiesta, la necesidad de un catéter permanente urinario post-operatorio, la incidencia de vómitos post-operatorios o la necesidad de medicación antiemética, la escala de sedación de agitación de Richmond <−3 se registró como un valor de uno y la puntuación media se compararon entre los grupos. La puntuación de la evaluación de la seguridad combinada se analizó en IDT y no se descubrió que fuera estadísticamente diferente entre el grupo tratado con ibuprofeno y placebo: 800 mg Ibuprofeno (N=166) 0,7 + 0,71; placebo (N=153) 0,8 + 0,73, p = 0,228. La puntuación de la evaluación de la seguridad combinada se analizó en PEE y no se descubrió que sea estadísticamente diferente entre los grupos activos y placebo: ibuprofeno (N=150) 0,7 + 0,70; placebo (N=137) 0,8 + 0,73, p = 0,174.

Los valores imputados del uso de morfina durante 24 horas se analizaron con SAS® PROC GLM, versión 9.1.3. Los factores de tratamiento, grupo de edad, grupo de peso y centro se incluyeron en el modelo. El siguiente enfoque (según lo predefinido por el plan de análisis estadístico y presentado en la Tabla 19 a continuación) se empleó para evaluar las variables de eficacia. Los residuos del modelo más simple (lineal) se evaluaron para determinar la normalidad. Debido a que los residuos violan los supuestos del modelo para la normalidad (como lo demuestra el ensayo de Kolmogorov-Smirnov presentado a continuación), se aplicaron técnicas adicionales para investigar la solidez de las conclusiones. Entre los métodos que se usaron se encuentran las transformaciones log y Box-Cox, seguidas luego por los ensayos no paramétricos. La transformación de rango se aplicó para confirmar los resultados.

La Tabla 27 resume el análisis del criterio de valoración primario, la morfina total usada (mg) en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. Hay 2 métodos de imputación, 2 poblaciones de estudio y 4 transformaciones del criterio de valoración primario que se presentan a continuación. Las conclusiones de los dos métodos de imputación fueron las mismas que los resultados de las dos poblaciones de estudio, IDT y PEE.

Conclusiones

En las 24 horas posteriores a la cirugía, el ibuprofeno intravenoso redujo el uso de opioides y dio lugar a menos dolor en reposo y en movimiento por la autoevaluación del paciente en comparación con el placebo.

IV Los pacientes tratados con ibuprofeno usaron significativamente menos morfina (p <0,001) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes evaluables de eficacia tratados con ibuprofeno IV tuvieron una reducción del 21 % en el consumo medio de morfina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Además del efecto de reducción de la dosis de morfina, los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno I.V. experimentaron una reducción significativa del dolor, que varía de 15 a 42 %, según lo medido por área bajo la curva para EAV en movimiento y en reposo durante las primeras 24 horas, de 6 a 24 horas, y de 12 a 24 horas después de la cirugía. El tiempo para la ambulación fue significativamente más rápido en el grupo tratado con ibuprofeno y hubo menos fracasos de tratamiento en el grupo con ibuprofeno.

No se identificaron problemas de seguridad ya que no hubo diferencias significativas en el número de pacientes que experimentaron eventos adversos o eventos adversos graves entre los grupos. Además, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a los eventos adversos y las evaluaciones de laboratorio clínico comúnmente asociadas con el uso oral de ibuprofeno.

El ibuprofeno intravenoso es un analgésico eficaz que es seguro y bien tolerado cuando se administra como una dosis de 800 mg cada seis horas en pacientes post-operatorios y es seguro y eficaz para reducir el uso de opioides.

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo para evaluar la eficacia y seguridad del ibuprofeno intravenoso para el tratamiento del dolor en pacientes que se sometieron a procedimientos quirúrgicos ortopédicos a través de la medición de las evaluaciones de dolor visual y verbal y su posible efecto de reducción de la dosis de morfina. El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor en movimiento de los pacientes mediante una escala analógica visual (EAV). Los objetivos secundarios de este estudio fueron: 1) determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor en reposo de los pacientes usando una EAV; 2) determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor en reposo de los pacientes mediante una escala de respuesta verbal (ERV); 3) determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor en movimiento de los pacientes mediante una ERV; 4) determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la reducción en el requerimiento de analgésicos narcóticos, morfina, después de la cirugía; 5) determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado en el momento de la primera solicitud del analgésico narcótico, morfina, después de la cirugía; 6) determinar la seguridad del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio; 7) determinar si el uso de ibuprofeno intravenoso reduce la incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides.

Para ser elegibles para este estudio, los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) programados para reemplazo, reconstrucción o cirugía de artoplastia de cadera o rodilla con necesidad anticipada de analgesia de morfina I.V. post-operatoria con uso anticipado de más de 28 horas. 2) acceso I.V. adecuado; 3) estadía hospitalaria anticipada superior a 24 horas. Los criterios de exclusión del estudio requerían solo pacientes entre las edades comprendidas de 18 y 80 años. La dosis de 800 mg de ibuprofeno lb I.V. se seleccionó para su uso en función de los resultados del estudio del Ejemplo 1. La eficacia se midió comparando la reducción en el uso de morfina durante las 24 horas inmediatamente posteriores a la cirugía. La eficacia se midió mediante la reducción del requerimiento de analgésicos narcóticos, la morfina, en las 24 horas posteriores a la cirugía.

Un total de 185 participantes se asignaron al azar a uno de dos grupos, y los participantes recibieron: 1) placebo (solución salina normal, 100 ml, solución salina intravenosa) o (2) 800 mg de ibuprofeno infundido durante 30 minutos por vía intravenosa cada 6 horas. El material del ensayo clínico ("MEC") se mezcló en 250 ml de solución salina normal. Se eligió la solución salina como grupo de control (placebo) para este estudio, para asegurar el ciego y permitir el análisis del efecto del tratamiento. La duración del tratamiento fue de hasta 5 días posterior a la cirugía. La dosificación fue una dosis cada 6 horas para 8 dosis, luego, según sea necesario para el dolor cada 6 horas hasta 5 días después de la cirugía.

En este estudio, la primera dosis de MEC se administró antes del procedimiento quirúrgico para determinar si una reducción del dolor se vería lo antes posible como la medición del primer dolor después de la cirugía. Los participantes se aleatorizaron en este estudio como número de inscritos se basó en los criterios para una población evaluable de eficacia (PEE) frente a una intención de tratar a la población (IDT). Los grupos se estratificaron según dos grupos de edad: <45 y > 45 a 70 años y dos grupos de peso: <75 kg y > 75 kg de peso.

Los participantes del estudio fueron aleatorizados según los criterios para una población evaluable de eficacia (PEE) frente a una intención de tratar a la población (IDT). La IDT incluyó a todos los pacientes que fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis parcial de ibuprofeno. Los pacientes incluidos en IDT que no tuvieron violaciones principales de protocolo con respecto a los criterios de inclusión o exclusión o la conducta del estudio y todas las evaluaciones de eficacia primarias fueron elegibles para su inclusión en PEE: específicamente, fueron pacientes incluidos en la IDT que recibieron al menos las primeras cuatro dosis de ibuprofeno administradas en + 60 minutos del tiempo de administración programado.

Los pacientes elegibles se asignaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento. La duración del estudio fue de siete días. La primera dosis de MEC se administró aproximadamente al inicio de la anestesia, antes del procedimiento quirúrgico. Según el protocolo, se administrarán cuatro dosis posteriores de MEC cada seis horas durante las próximas 24 horas. Si el paciente recibió cinco dosis programadas de MEC, podría administrarse MEC adicional según sea necesario cada seis horas hasta el periodo de tratamiento de 120 horas. Aparte del ibuprofeno o el placebo, solo se administró morfina para el dolor.

Los pacientes fueron evaluados y comparados para los requerimientos de morfina entre las dosis activas y el placebo mediante los procedimientos de análisis de varianza y covarianza a un nivel general de alfa de 0,05. Los parámetros de eficacia secundarios también se evaluaron y compararon entre los grupos de tratamiento usando

métodos estadísticos apropiados descritos en la sección de análisis estadístico del protocolo. Para los eventos adversos, en lugar de utilizar un ensayo de Chi-cuadrado no ajustado y un ensayo de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para el centro para comparar los grupos de tratamiento con respecto a la cantidad de pacientes que notificaron EAs, se utilizó un ensayo exacto de Fisher para comparar los grupos de tratamiento para cualquier EA que haya sido notificado por cinco o más pacientes.

Para evaluar el objetivo primario de eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor de los pacientes mediante una escala analógica visual, se midió el siguiente criterio de evaluación: se evaluó el ABC para EAV (tratamiento activo) en movimiento durante el periodo post-operatorio (hora de estudio 6 a hora 28), en comparación con el tratamiento con placebo.

Para evaluar el objetivo secundario de determinar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor post-operatorio, se midieron los siguientes criterios de valoración: reducción en el uso de morfina post-operatoria después de la cirugía a la hora del estudio 28 medida por el de uso morfina total comparado con placebo; ABC para EAV (tratamiento activo) evaluado en reposo durante el periodo post-operatorio (hora de estudio 6 a hora 28), en comparación con el tratamiento con placebo; ABC para EAV (tratamiento activo) evaluado en reposo durante el periodo post-operatorio hasta el tratamiento, en comparación con el tratamiento con placebo; ABC para EAV (tratamiento activo) evaluado en movimiento durante el periodo post-operatorio hasta el tratamiento, en comparación con el tratamiento con placebo; ABC para ERV (tratamiento activo) evaluado durante el periodo post-operatorio (hora de estudio 6 a hora 28), en comparación con el tratamiento con placebo; ABC para ERV (tratamiento activo) evaluado en movimiento durante el periodo post-operatorio hasta el tratamiento, en comparación con el tratamiento con placebo; intensidad reducida del dolor en reposo o en movimiento, medido por la autoevaluación de la intensidad del dolor del paciente según lo notificado por la EAV evaluada inicialmente después de la cirugía; y la reducción en el uso de morfina post-operatoria después de la cirugía hasta la hora 28 del estudio, medido por el uso total de morfina en comparación con el placebo.

Para evaluar el objetivo secundario de determinar si la adición de Ibuprofeno intravenoso reduce la incidencia de los efectos secundarios relacionados con los opioides, se midieron los siguientes criterios de valoración: (a) tiempo hasta motilidad GI según la evaluación del retorno de los sonidos intestinales, la flatulencia ola actividad intestinal, prurito difuso, depresión respiratoria manifiesta; necesidad de un catéter permanente post-operatorio urinario (tras extirpación inicial del catéter quirúrgico), incidencia de vómitos post-operatorios o necesidad de medicación antiemética, escala de sedación de agitación de Richmond (ESAR), reanudación de la ambulación, reanudación de la ingesta de líquidos y dieta sólida, y duración de la estancia hospitalaria.

Para evaluar el objetivo secundario de determinar si la adición de Ibuprofeno intravenoso reduce la incidencia de los efectos secundarios relacionados con los opioides, se evaluó la siguiente evaluación compuesta: evaluación de seguridad combinada: ocurrencia de cada uno de los siguientes durante el periodo de tratamiento sería recibir una clasificación de uno (a) prurito difuso, (b) depresión respiratoria manifiesta; (c) necesidad de un catéter permanente post-operatorio urinario (tras extirpación inicial del catéter quirúrgico), (d) incidencia de vómitos post-operatorios o necesidad de medicación antiemética, (e) escala de sedación de agitación de Richmond (<−3). El número medio total de ocurrencia de todos los eventos (total de 0-5) para cada paciente se comparó entre los grupos de tratamiento.

La eficacia del ibuprofeno intravenoso para tratar el dolor post-operatorio se demostró midiendo la autoevaluación del dolor en movimiento del paciente mediante una escala analógica visual durante el periodo post-operatorio (estudio de la hora 6 a la hora 28). Las evaluaciones de la EAV se realizaron inmediatamente después de la cirugía y en las horas 6, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 (para el criterio de valoración primario).

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron menos dolor, como lo demuestra la autoevaluación del dolor realizada por los pacientes con una escala analógica visual, y ABC para EAV se evaluó en movimiento. La Tabla 12 indica que los pacientes en toda la población tratada experimentaron una disminución del 25,8 % en la ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 12 Resumen del dolor en movimiento medido con EAV, AT

ABC (AT)	Placebo (N=86)	800 mg (N=99)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	1307,8 (388,7)	970,1 (422,2)
Medias CM (SE)	1326,1 (82,0)	1005,0 (81,5)
Mediana	1304,6	946,2
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-321,1 (-436,7, -205,4)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 13 muestra que los pacientes en la población IDT experimentaron una disminución del 25,8 % en ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 13 Resumen del dolor en movimiento medido con EAV, IDT

ABC (IDT)	Placebo (N=84)	800 mg (N=95)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	1307,8 (393,3)	970,2 (431,0)
Medias CM (SE)	1327,6 (85,6)	1006,7 (83,9)
Mediana	1304,6	932,7
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-320,9 (-440,7, -201,1)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 14 muestra que los pacientes en la PEE experimentaron una disminución del 22,7 % en ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 14 Resumen del dolor en movimiento medido con EAV, PEE

ABC (IDT)	Placebo (N=64)	800 mg (N=77)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	1254,9 (403,6)	970,3 (440,2)
Medias CM (SE)	1309,0 (97,3)	1029,7 (91,7)
Mediana	1290,4	900,5
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-279,3 (-420,7, -138,0)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

Criterio de valoración secundario: uso de morfina

La eficacia del ibuprofeno intravenoso para tratar el dolor post-operatorio se demostró midiendo la reducción en el uso de morfina después de la cirugía hasta la hora 28 del estudio, en comparación con el placebo.

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso usaron menos morfina en comparación con los que recibieron placebo. La Tabla 15 indica que los pacientes en la población con AT experimentaron una disminución del 30,9 % en la morfina media usada en el periodo post-operatorio.

Tabla 15 Resumen de la reducción en el uso de morfina, AT

Requerimiento de morfina	Placebo (N=86)	800 mg (N=99)
Post-op 28 horas		
N	85	97
Media (DT)	59,5 (29,9)	41,1 (27,3)
Medias CM (SE)	60,9 (5,7)	44,3 (5,7)
Mediana	58,0	38,0
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-16,6 (-24,7, -8,4)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 16 indica que los pacientes con IDT experimentaron una disminución del 30,3 % en la morfina media usada en el periodo post-operatorio.

Tabla 16 Resumen de la reducción en el uso de morfina, IDT

Requerimiento de morfina	Placebo (N=84)	800 mg (N=95)
Post-op 28 horas		
N	84	95
Media (DT)	60,1 (29,6)	41,9 (26,9)
Medias CM (SE)	61,6 (5,9)	45,2 (5,8)
Mediana	58,5	38,0
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-16,4 (-24,6, -8,1)
valor p vs. placebo[1]		<0,001

[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.

La Tabla 17 indica que los pacientes en la PEE experimentaron una disminución del 33,3 % en la morfina media usada en el periodo post-operatorio.

Tabla 17 Resumen de la reducción en el uso de morfina, PEE

Requerimiento de morfina	Placebo (N=64)	800 mg (N=77)
Post-op 28 horas		
N	64	77
Media (DT)	65,5 (28,2)	43,7 (26,9)
Medias CM (SE)	61,8 (6,3)	43,7 (5,9)
Mediana	61,9	40,5
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-18,1 (-27,2, -9,0)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La eficacia del ibuprofeno intravenoso para tratar el dolor post-operatorio se demostró midiendo la autoevaluación del dolor en reposo del paciente mediante una escala analógica visual durante el periodo post-operatorio (estudio de la hora 6 a la hora 28). Las evaluaciones de la EAV se realizaron inmediatamente después de la cirugía y en las horas 6, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 (para el criterio de valoración primario).

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron menos dolor, como lo demuestra la autoevaluación del dolor realizada por los pacientes mediante una escala analógica visual evaluada en reposo. La Tabla 18 indica que los pacientes en la población con todos los tratamientos experimentaron una disminución del 31,8 % en la ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 18 Resumen del dolor en descanso medido con EAV, AT

ABC (AT)	Placebo (N=86)	800 mg (N=99)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	910,9 (424,3)	620,8 (401,0)
Medias CM (SE)	997,0 (83,6)	728,0 (83,0)
Mediana	905,1	566,0
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-269,0 (-386,8, -151,2)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 19 indica que los pacientes en IDT experimentaron una disminución del 31,9 % en ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 19 Resumen del dolor en descanso medido con EAV, IDT

ABC (IDT)	Placebo (N=84)	800 mg (N=95)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	911,1 (429,4)	620,9 (418,6)
Medias CM (SE)	986,9 (87,1)	722,2 (85,3)
Mediana	905,1	561,9
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-264,7 (-386,6, -142,9)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 20 indica que los pacientes en la PEE experimentaron una disminución del 26,9 % en la ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 20 Resumen del dolor en descanso medido con EAV, PEE

ABC (PEE)	Placebo (N=64)	800 mg (N=77)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	867,3 (433,6)	634,3 (429,4)

ABC (PEE)	Placebo (N=64)	800 mg (N=77)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Medias CM (SE)	913,1 (97,2)	714,9 (91,7)
Mediana	884,4	550,7
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-198,2 (-339,5, -56,9)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La eficacia del ibuprofeno intravenoso para tratar el dolor post-operatorio se demostró midiendo la autoevaluación del dolor en reposo del paciente mediante una respuesta verbal durante el periodo post-operatorio (estudio de la hora 6 a la hora 28). Las evaluaciones de ERV se realizaron inmediatamente después de la cirugía y en las horas 6, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 (para el criterio de evaluación primario).

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron menos dolor, como lo demuestra la autoevaluación del dolor de los pacientes con ABC para ERV. La Tabla 21 indica que los pacientes en la población con AT experimentaron una disminución del 20,2 % en ABC para ERV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 21 Resumen del dolor en descanso medido con ERV, AT

ABC (AT)	Placebo (N=80)	800 mg (N=99)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	49,5 (18,2)	39,5 (17,1)
Medias CM (SE)	51,8 (3,7)	43,2 (3,6)
Mediana	50,7	38,0
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-8,6 (-13,6, -3,6)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 22 indica que los pacientes en IDT experimentaron una disminución del 20,2 % en ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 22 Resumen del dolor en descanso medido con ERV, IDT

ABC (IDT)	Placebo (N=84)	800 mg (N=95)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	49,5 (18,2)	39,5 (17,1)
Medias CM (SE)	51,8 (3,7)	43,2 (3,6)
Mediana	50,7	38,0
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-8,6 (-13,6, -3,6)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La Tabla 23 indica que los pacientes en la PEE experimentaron una disminución del 21,2 % en la ABC para EAV media en el periodo post-operatorio.

Tabla 23 Resumen del dolor en descanso medido con ERV, PEE

ABC (PEE)	Placebo (N=64)	800 mg (N=77)
6-28 horas (periodo post-operatorio)		
Media (DT)	51,4 (17,1)	40,5 (16,4)
Medias CM (SE)	52,8 (3,7)	43,4 (3,5)
Mediana	52,6	38,5
Diferencia de medias CM (IC 95 %)		-9,4 (-14,8, -4,0)
valor p vs. placebo[1]		<0,001
[1]El análisis se basa en un modelo lineal de ANCOVA con efectos fijos para grupo de edad, grupo de peso, centro de aleatorización y grupo de tratamiento. Los valores de p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la diferencia en las medias CM del modelo ANCOVA final.		

La primera dosis de MEC se administró antes del inicio del procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, un objetivo secundario evaluó la eficacia del ibuprofeno intravenoso en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor

post-operatorio demostrado por la autoevaluación del dolor del paciente mediante una escala analógica visual inmediatamente después de la cirugía.

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron menos dolor, como lo demuestra la autoevaluación del dolor realizada por los pacientes con una escala analógica visual inmediatamente después de la cirugía. Los pacientes en la población con AT experimentaron una disminución del 15,8 % en la EAV media en reposo y una disminución del 13,9 % en la EAV media en movimiento inmediatamente después de la cirugía. Los pacientes con intención de tratar a la población experimentaron una disminución del 16,5 % en la EAV media en reposo y una disminución del 14,3 % en la EAV media en movimiento inmediatamente después de la cirugía.

Los pacientes en la población evaluable de eficacia experimentaron una disminución del 14,7 % en la EAV media en reposo y una disminución del 13,6 % en la EAV media en movimiento inmediatamente después de la cirugía.

La eficacia del ibuprofeno intravenoso para tratar el dolor post-operatorio se demostró midiendo la autoevaluación del dolor en reposo o en movimiento del paciente mediante una escala analógica visual durante el periodo post-operatorio (post-operatorio hasta la hora 120). Las evaluaciones de EAV se realizaron inmediatamente después de la cirugía y en las horas 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68>72-96 y >96-120. Si bien la mayoría de los pacientes solo recibieron cinco dosis, también se calculó ABC para EAV ponderada en el tiempo para el periodo post-operatorio a lo largo de 48 horas. En el cálculo se usaron todas las evaluaciones de EAV no faltantes tomadas desde el post-operatorio hasta las 48 horas. No se realizó imputación por valores faltantes.

Los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron menos dolor, como lo demuestra la autoevaluación del dolor realizada por los pacientes mediante una escala analógica visual en el periodo post-operatorio hasta las 48 horas. Los pacientes en la población con AT experimentaron una disminución del 32,7 % en ABC para EAV media en reposo y una disminución del 26,4 % en ABC para EAV media en movimiento en el periodo post-operatorio hasta las 48 horas.

Los pacientes con intención de tratar a la población experimentaron una disminución del 32,7 % en ABC para EAV media en reposo y una disminución del 26,4 % en ABC para EAV media en movimiento en el periodo post-operatorio hasta las 48 horas.

Los pacientes con población evaluable de eficacia experimentaron una disminución del 27,6 % en ABC para EAV media en reposo y una disminución del 23,7 % en ABC para EAV media en movimiento en el periodo post-operatorio hasta las 48 horas.

Las mediciones adicionales de eficacia fueron la incidencia del fracaso del tratamiento, el tiempo hasta la motilidad GI, el tiempo hasta la reanudación de la ambulación, el tiempo hasta la reanudación de la ingesta de líquidos, el tiempo hasta la reanudación de la dieta sólida y la duración de la estancia hospitalaria. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para ninguna de estas mediciones adicionales de eficacia; sin embargo, hubo una diferencia numérica en la incidencia de fracasos de tratamiento entre los grupos de tratamiento.

Conclusiones

En conclusión, 800 mg de ibuprofeno intravenoso administrados cada 6 horas a partir de la aparición de la anestesia en pacientes de cirugía ortopédica reduce tanto el dolor como la necesidad de morfina.

En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso experimentaron una reducción significativa del dolor según lo medido por ABC para EAV en movimiento para el periodo post-operatorio, 6-28 horas de estudio. En toda la población tratada, hubo una reducción del 25,8 % en ABC para EAV media (6-28 horas, en movimiento) en pacientes que recibieron ibuprofeno intravenoso ($p < 0,001$). Además de experimentar menos dolor, los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso usaron menos morfina. En toda la población tratada, hubo una reducción del 30,9 % en el consumo medio de morfina en pacientes que recibieron ibuprofeno por vía intravenosa para el periodo post-operatorio, 6-28 horas de estudio ($p < 0,001$).

También hubo una reducción significativa en el dolor medido el área bajo la curva para EAV en reposo y para ERV para el periodo post-operatorio, 6-28 horas de estudio ($p < 0,001$). En toda la población tratada, hubo una reducción del 31,8 % en ABC para EAV media (en reposo) y una reducción del 20,2 % en ERV media en pacientes que recibieron ibuprofeno intravenoso ($p < 0,001$).

Además de experimentar menos dolor, los pacientes que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso usaron menos morfina. En toda la población tratada, hubo una reducción del 30,9 % en el consumo medio de morfina en los pacientes que recibieron ibuprofeno por vía intravenosa ($p < 0,001$).

En los eventos adversos emergentes del tratamiento experimentados por al menos tres pacientes, hubo significativamente más pacientes en el grupo de ibuprofeno intravenoso que experimentaron vómitos y significativamente más pacientes en el grupo de placebo que experimentaron dispepsia. No hubo diferencias

estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre los pacientes que recibieron placebo y los que recibieron 800 mg de ibuprofeno intravenoso. No hubo muertes notificadas para este estudio.

Los resultados de este estudio demuestran que el ibuprofeno intravenoso es una opción analgésica segura y efectiva para el tratamiento del dolor asociado con los procedimientos quirúrgicos ortopédicos. La dosificación antes de la cirugía produce diferencias significativas en la autoevaluación del dolor por parte de los pacientes inmediatamente después de la cirugía y un menor requerimiento de morfina para controlar el dolor. Los perfiles de seguridad en los pacientes tratados fueron similares al grupo de placebo y no hubo problemas de seguridad graves.

Conclusión

Resultará fácilmente evidente para un experto en la materia que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritos en la presente memoria son adecuadas y pueden realizarse sin apartarse del alcance de la invención o de cualquier realización de la misma. Si bien la invención se ha descrito en relación con ciertas realizaciones, no tiene por objeto limitar la invención a las formas particulares expuestas, sino que, por el contrario, tiene por objeto cubrir las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de ibuprofeno por vía intravenosa para su uso en un método de reducción del dolor en pacientes humanos sometidos a cirugía ortopédica o abdominal, que comprende

(i) administrar a los pacientes por vía intravenosa dicha formulación antes de la cirugía en una cantidad de 800 mg de ibuprofeno; y
(ii) administrar un analgésico opioide a los pacientes después de la operación para tratar el dolor;

para reducir el dolor post-operatorio en los pacientes.

2. La formulación para su uso de la reivindicación 1, que comprende además administrar dicha formulación cada seis horas después de la operación al paciente durante al menos 24 horas después de la operación.

3. La formulación para su uso de la reivindicación 2, que comprende además administrar una dosis de ibuprofeno durante un intervalo de 30 minutos cada 6 horas para 8 dosis, luego según sea necesario para el dolor cada 6 horas.

4. La formulación para su uso de la reivindicación 1, que comprende además administrar por vía intravenosa 800 mg de ibuprofeno administrado cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia.

5. La formulación para su uso de la reivindicación 1 para reducir el tiempo de ambulación después de la operación en pacientes humanos sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, en la que el ibuprofeno se administra por vía intravenosa cada 6 horas a partir del inicio de la anestesia por vía intravenosa al menos hasta 24 horas después de la cirugía.

6. La formulación para su uso de la reivindicación 1 o 2 en un método de reducción del dolor en pacientes humanos sometidos a cirugía abdominal u ortopédica, que comprende

(i) administrar al paciente por vía intravenosa dicha formulación antes de la cirugía en una cantidad de 800 mg de ibuprofeno;
(ii) administrar un analgésico opioide al paciente después de la operación para tratar el dolor; y
(iii) administrar al paciente por vía intravenosa una dosis adicional de 800 mg de ibuprofeno cada seis horas después de la operación al menos hasta 24 horas después de la cirugía; para así reducir el dolor post-operatorio en los pacientes.