

# EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y USO DE IBUPROFENO NO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## EFFECTIVENESS, SAFETY AND USE OF IBUPROFEN NOT SUBJECT TO MEDICAL PRESCRIPTION

### AUTORAS

Neus Caelles Franch<sup>1</sup>  
Martha Milena Silva Castro<sup>2</sup>

1. Farmacéutica comunitaria en Reus (Tarragona). Profesora del Grupo de Docencia e Investigación en Farmacia Práctica de la Universitat de Barcelona.
2. Doctora en Farmacia. Farmacéutica comunitaria en Granollers (Barcelona). Responsable de la Unidad de Optimización de la Farmacoterapia. Colaboradora del Grupo de Docencia e Investigación en Farmacia Práctica de la Universitat de Barcelona.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA:  
Neus Caelles Franch  
ncaelles@coft.org

### FINANCIACIÓN/CONFLICTO DE INTERESES:

El estudio ha sido financiado por el laboratorio Reckitt-Benckiser como parte de un convenio de colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria.

### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran entre los fármacos más consumidos del mundo. En 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió la nota informativa 15/2012 según la cual el balance beneficio riesgo de los AINE se mantiene positivo, pero deben utilizarse a la menor dosis y durante el menor tiempo posible. Este estudio es una revisión del uso, efectividad y seguridad de ibuprofeno como medicamento no sujeto a prescripción médica.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica sobre uso, efectividad y seguridad de ibuprofeno a dosis inferiores de 1200 mg/día en el ámbito de la farmacia comunitaria. La base de datos utilizada fue Medline. Se incluyeron estudios realizados en adultos en trastornos autolimitados en el tiempo con cualquier presentación de ibuprofeno.

Continúa ➔

### INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos que más se consumen en el mundo. El Informe anual del Sistema Nacional de Salud de 2010 pone de manifiesto que se dispensaron con receta médica más de 23,5 millones de envases de ibuprofeno, ocupando la cuarta posición entre los principios activos de mayor consumo. En nuestro entorno la presentación más utilizada es la que contiene 600 mg (1).

Desde el punto de vista de la efectividad, en una reciente revisión Cochrane (2) que evaluaba las intervenciones farmacéuticas en el dolor agudo de intensidad moderada para adultos después de una intervención quirúrgica con la toma de dosis única de analgésico, se obtuvieron resultados analgésicos favorables a ibuprofeno de 400 mg con un número de pacientes a tratar para conseguir un control del dolor de 50% (NNT) de 2,5 con un intervalo de confianza del 95% (IC) 2,4 a 2,6, siendo el resultado 2,7 (2,0 a 4,2) para ibuprofeno de 600 mg.

Los estudios más recientes sobre la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t), entre ellos ibuprofeno, han sido relacionados con problemas de seguridad cardiovascular, dichos estudios han sido revisados por parte de la Unión Europea (3,4). En este orden de ideas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (5) emitió una nota informativa 15/2012 en la que se concluía que el balance beneficio/riesgo de los AINE-t se mantiene favorable. Para

ibuprofeno y naproxeno los resultados son acordes con la información de la ficha técnica y recomiendan utilizar los AINE a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

En una de las últimas revisiones sobre el riesgo cardiovascular McGettigan y Henry (6) concluyeron que dosis de 1200 mg/día de ibuprofeno o menos parece no tener riesgo cardiovascular [RR 1,05 95% IC (0,96-1,15)] al igual que naproxeno a cualquier dosis terapéutica. En el caso de dosis altas de ibuprofeno el riesgo incrementaba a 1,78 (1,35-2,34). Con estos resultados concluían que naproxeno y bajas dosis de ibuprofeno eran los que tenían el perfil cardiovascular más favorable.

En un meta-análisis realizado por Lewis et al (7) de tres estudios observacionales de casos y controles se identificaron *odds ratio* para las complicaciones graves a nivel gastrointestinal superior de 1,7 (95% IC 1,1 a 2,5) para ibuprofeno, 4,9 (95% IC 3,3 a 7,1) para diclofenaco y 9,1 (95% IC 6,1 a 13,1) para naproxeno. En ibuprofeno para dosis menores de 1200 mg/día *odds ratio*: 1,1 (95% IC 0,6 a 2,0), para dosis de 1200 a 1799 mg 1,8 (95% IC 0,8 a 3,7) y para dosis superiores a 1800 mg/día 4,6 (95% IC 0,9 a 22,3). Con estos resultados concluyen que el riesgo es mínimo para las dosis de 1200 mg/día y este riesgo aumenta con la dosis.

Teniendo en cuenta esta evidencia y las últimas publicaciones en cuanto a la seguridad y efectividad del ibuprofeno se ha considerado pertinente realizar una revisión sistemática de la literatu-

## RESULTADOS

Se seleccionaron veinticinco artículos. Se muestran los resultados en efectividad en patologías como el dolor de cabeza tensional y la migraña, dismenorrea primaria, dolor, gripe y resfriado, está bien establecida la efectividad para el dolor y la fiebre. Muestra un riesgo relativo entre 1,1 y 2,4 de efectos secundarios graves intestinales. A las dosis recomendadas se tolera bien con unos efectos secundarios comparables a placebo. Sobredosifican la dosis entre un 21,7% y el 44,0% y existen deficiencias en cuanto al conocimiento del medicamento.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La efectividad y seguridad de ibuprofeno están bien establecidas, sería recomendable realizar estudios en más profundidad en gripe y resfriados considerando diferentes dosis de ibuprofeno.

Sería recomendable disponer de estudios sobre el uso y el conocimiento sobre ibuprofeno en España.

## SUMMARY

### INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are among the most commonly consumed drugs in the world. In 2012, the Spanish Agency of Medicine and Health Products (AEMPS) issued informative note number 15/2012 according to which the balance between the benefits and risks of NSAIDs remained positive, but that they should be used in smaller doses and for the shortest time possible. This study is a review of the use, effectiveness and safety of ibuprofen as a drug that is not subject to medical prescription.

### MATERIAL AND METHODS

A systematic review of scientific literature on the use, effectiveness and safety of ibuprofen at doses of less than 1,200 mg/day in the community pharmacy area was carried out. The database used was Medline. Studies carried out on adults with self-limited diseases with any kind of use of ibuprofen were included.

### RESULTS

Twenty-five articles were selected. Results in terms of effectiveness on pathologies such as stress headache and migraines, primary dysmenorrhoea, pain, flu and colds were shown, demonstrating its effectiveness for pain and fever. It shows a relative risk of

científica publicada sobre el uso de ibuprofeno para trastornos menores y sus correspondientes efectos, deseados e indeseados, cuando no supera dosis de 1200 mg/día, es decir, como medicamento no sujeto a prescripción médica que corresponde al ibuprofeno conocido comúnmente como *over-the-counter*.

## OBJETIVO

Revisar la literatura científica publicada en el ámbito clínico acerca de la efectividad y seguridad de ibuprofeno no sujeto a prescripción médica para describir los siguientes aspectos a partir de la evidencia clínica:

- Uso y utilidad clínica en trastornos menores.
- Efectividad para el dolor leve-moderado no oncológico.
- Seguridad en dosis inferiores a 1200 mg/día.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión de literatura científica sobre uso, efectividad y seguridad de ibuprofeno a dosis inferiores a 1200 mg/día, principalmente en el ámbito de la farmacia comunitaria. Para tal fin, se realizó una búsqueda de artículos relacionados en la bases de datos de acceso libre *Medline-PubMed*. Se eligieron los términos MeSH que serían los descriptores más apropiados: *Ibuprofen, Nonprescription Drugs, Treatment*

*Outcome, Comparative Effectiveness Research, Drug Toxicity*. Se determinaron las palabras claves relacionadas directamente con el ibuprofeno que no son términos MeSH como: *Over-the-Counter, Minor Ailments, Common conditions, Efficacy, Effectiveness, Adverse drug reaction, Safety*. La estrategia de búsqueda restringida, combinando mediante operadores booleanos todos los descriptores se muestra en la figura 1.

Además se incluyó la información de las notas informativas de la Aemps y de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) sobre seguridad de medicamentos y AINE-tradicionales.

Fueron seleccionados los artículos originales y revisiones que cumplieran los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
  - a) Estudios realizados en adultos.
  - b) Trastornos menores y problemas de salud que se tratan en la farmacia comunitaria.
  - c) Ibuprofeno administrado por vía oral.
  - d) Ibuprofeno con arginina.
  - e) Ibuprofeno liquisgel.
- Criterios de exclusión:
  - a) Estudios en población pediátrica.
  - b) Estudios en mujeres embarazadas.
  - c) Uso en *ductus arteriosus*.
  - d) Uso en oncología.
  - e) Ibuprofeno administrado por vía tópica.
  - f) Ibuprofeno administrado por vía intravenosa.

FIGURA 1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y COMBINACIÓN DE TÉRMINOS CON OPERADORES BOOLEANOS

Términos relacionados con ibuprofeno		Términos relacionados con resultados clínicos, efectividad y seguridad		Límites
"Ibuprofen" [MeSH], "Nonprescription Drugs" [MeSH] Over-the-Counter Minor Ailments Common conditions	AND	"Comparative Effectiveness Research" [MeSH] "Treatment Outcome" [MeSH] "Drug Toxicity"[MeSH] Efficacy Effectiveness Adverse drug reaction Safety	AND	"adverse effects" [Subheading] Humans

Continúa ➔

between 1.1 and 2.4 of serious intestinal secondary effects. At the recommended doses, it is well tolerated with secondary effects that are comparable to the placebo. There are cases of taking doses that are too large of between 21.7% and 44.0% and there are differences with regard to knowledge about the drug.

#### DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The effectiveness and safety of ibuprofen have been well established, and it would be advisable to carry out more in-depth studies on flu and colds, taking into account different doses of ibuprofen.

It would be advisable to have studies on the use and knowledge of ibuprofen in Spain.

#### PALABRAS CLAVE

##### PALABRAS CLAVE EN ESPAÑOL

Antiinflamatorios no esteroideos, ibuprofeno OTC, medicamentos no sujetos a prescripción médica, trastornos menores, efectividad de ibuprofeno, seguridad de ibuprofeno, reacciones adversas a ibuprofeno, condiciones de uso, dolor, farmacia comunitaria.

##### PALABRAS CLAVE EN INGLÉS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, OTC ibuprofen, non-prescription drugs, minor ailments, effectiveness of ibuprofen, safety of ibuprofen, adverse reactions to ibuprofen, conditions of use, pain, community pharmacy.

Fecha de recepción: 12/10/2013

Fecha de aceptación: 22/11/2013

La selección de los estudios se realizó independientemente por dos investigadoras y las diferencias se resolvieron por consenso. Los datos de los estudios se importaron de las bases de datos para la selección, extracción y análisis de la información. Los contenidos fueron procesados empleando el programa *Reference Manager Professional* versión 11.0.0.

## RESULTADOS

### RESULTADOS

#### ESTUDIOS LOCALIZADOS Y EXCLUIDOS DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN

Tras efectuar la estrategia de búsqueda, se localizaron 463 publicaciones. Fue necesario hacer una preselección de los estudios dada la diversidad de artículos localizados porque no se relacionaban con el objetivo del estudio. En total se descartaron 178 estudios (38,4%) en la primera preselección realizada. El resumen de las características de los artículos y las razones de la exclusión se muestran en la figura 2.

De los 285 estudios preseleccionados se incluyeron 25 (5,4%) y se excluyeron 260 (56,2%) siguiendo los criterios establecidos en el apartado de métodos. Atendiendo a los hallazgos en los 285 estudios seleccionados fue necesario conformar grupos y subgrupos de estudios para realizar la extracción, descripción y análisis de la información. Su distribución se muestra igualmente en la figura 2.

#### RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS PARA LA REVISIÓN DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y USO DE IBUPROFENO

El listado y características de los veinticinco estudios que cumplieron los criterios de inclusión se muestran en la tabla 1. Cuatro de éstos son revisiones, dos son metaanálisis, cuatro descripciones, una revisión retrospectiva de casos cruzados y el resto son ensayos clínicos aleatorizados.

Se han revisado seis estudios de efectividad siendo uno de ellos un metaanálisis, en tres de ellos también se hacía referencia a la seguridad. Se han revisado catorce estudios de seguridad

que hacen referencia tanto a efectos secundarios leves como graves de los que dos son revisiones. Se ha tenido en cuenta una revisión general sobre ibuprofeno y otra de efectividad y seguridad de los analgésicos en el tratamiento de gripe y resfriados. Finalmente se han incluido tres estudios que evalúan el uso y el conocimiento del paciente. A continuación se describirán los resultados de los estudios seleccionados según muestren evidencia clínica sobre efectividad, seguridad y uso de ibuprofeno no sujeto a prescripción médica.

#### EFECTIVIDAD

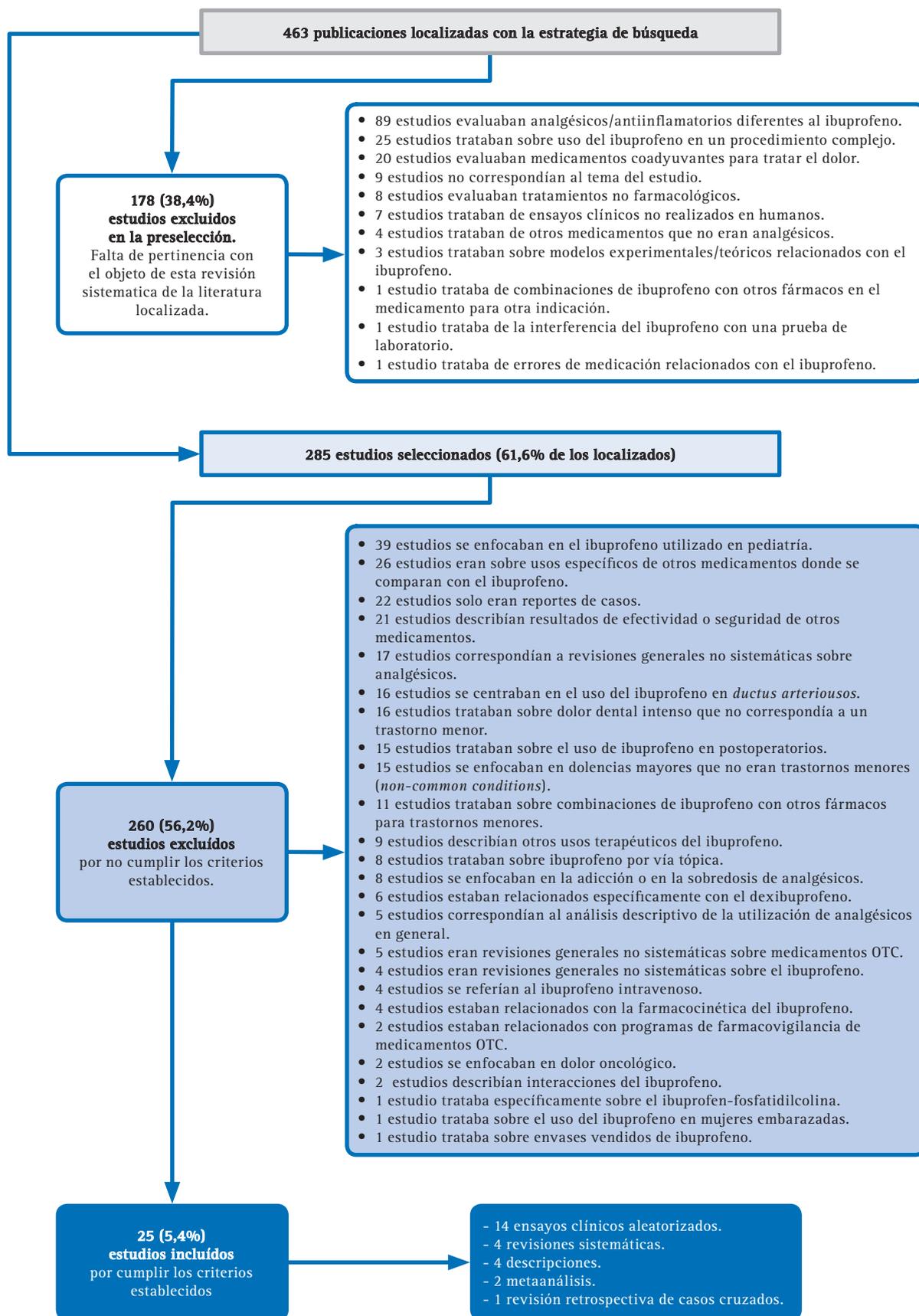
En la tabla 2 se muestran los resultados de los estudios relacionados con la efectividad de ibuprofeno.

El dolor de cabeza tensional y la migraña fueron evaluados en tres artículos, Packman et al (8) en su estudio comparativo entre ibuprofeno líquido 400 mg y paracetamol 1g concluye que, aunque otros estudios han demostrado la superioridad analgésica de ibuprofeno frente a paracetamol, las presentaciones líquidas tienen como ventaja el ser más rápidas en el efecto analgésico. Sandrini et al (9) también muestran la superioridad de ibuprofeno con arginina para el tratamiento de la migraña frente a placebo, siendo ésta también la conclusión del metaanálisis realizado por Suthisang et al (10).

La dismenorrea primaria fue evaluada por Milson et al (11) en una revisión comparativa entre ibuprofeno de 200 mg, paracetamol 1g y naproxeno de 200 y 400 mg siendo las limitaciones del estudio la falta de trabajos con paracetamol 500 mg e ibuprofeno 400 mg. Concluyó que naproxeno era superior a paracetamol y a ibuprofeno, con un nivel de efectos secundarios similar en todos los grupos. En la revisión realizada por Rainsford (12) señala que ibuprofeno tanto a dosis *over-the-counter* como de prescripción tiene bien establecida su eficacia en el dolor, la inflamación y la fiebre señalando procesos como dolor de cabeza, dismenorrea, dolor dental, intervenciones quirúrgicas y lesiones deportivas.

En la revisión realizada por Eclecs et al (13) sobre la efectividad y seguridad de los analgésicos en el trata-

**FIGURA 2 DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS LOCALIZADOS Y SELECCIONADOS**



**TABLA 1 ESTUDIOS SELECCIONADOS DE LA REVISIÓN**

Ref <sup>a</sup>	Autor	Fecha	Revista	Tipo de estudio	Población	N	Intervenciones
17	Biskupiak JE	2006	J Pain Palliat Care Pharmacother	Retrospectivo revisión casos cruzados	EEUU	3,2 millones	Incremento de úlceras y perforaciones periodo de 90 días desde que aparece el medicamento en la historia clínica
18	Bjarnason I	2007	J R Soc Med.	Revisión			Efectos adversos graves
28	Doyle G	1999	Aliment Pharmacol Ther	Prospectivo controlado aleatorizado	EEUU	413 placebo 833 Ibuprofeno	Tolerancia y seguridad gastrointestinal
13	Eccles R	2006	J Clin Pharm Ther	Revisión			Efectividad y seguridad en resfriado común y gripe
29	Farquhar WB	1999	J Appl Physiol	Controlado aleatorizado cruzado		12	Seguridad renal tras ejercicio, restricción de sal y deshidratación
15	Grebe W	2003	Clin Ther	Multicéntrico controlado aleatorizado	Alemania	356	Efectividad en gripe y tolerancia
30	Heard K	2006	Ann Emerg Med	Descriptivo	EEUU	546	Sobredosificación en dolor y resfriado (urgencias)
19	Kaufman DW	1999	Am J Gastroenterol	Casos control (Entrevistas)	EEUU Suecia	1.224 casos 2.995 control	Hemorragias en alcoholismo
27	Kellstein DE	1999	J Clin Pharmacol	Metaanálisis		1000	Perfil de seguridad
20	Lewis JD	2005	Gastroenterology	Casos control (Entrevistas telefónicas)	EEUU Pensilvania	359 casos 1.889 control	Hemorragias gastrointestinales
21	Michels SL	2012	Curr Med Res Opin	Revisión			Hemorragias gastrointestinales
11	Milson I	2002	Clin Ther	Controlado aleatorizado comparativo		443	Efectividad en dismenorrea primaria
24	Moore N	2003	Int J Clin Pract Suppl	Controlado aleatorizado		8.677	Efectividad en dolor musculoesquelético, espalda, garganta, cabeza, resfriados y gripe
23	Moore N	2002	Int J Clin Pract	Aleatorizado doble ciego		2.815	Tolerancia en resfriado gripe y dolor de garganta
31	Ngo SN	2010	Int J Pharm Pract	Descriptivo (cuestionario)	Australia	183	Percepción y conocimiento de los pacientes
8	Packman B	2000	Headache	Aleatorizado doble ciego		154	Efectividad y seguridad en dolor de cabeza tensional
33	Pigeon P	2006	Clin Drug Investig	Prospectivo, descriptivo	Francia	5.000	Crítica del estudio PAIN contraindicaciones y precauciones
12	Rainsford KD	2009	Inflammopharmacology	Revisión			Mecanismo de acción y seguridad
25	Rampal P	2002	J Int Med Res	Multicéntrico comparativo aleatorizado	Francia	8.633	Evaluación de efectos secundarios leves
9	Sandrini G	1998	Int J Clin Pharmacol	Multicéntrico controlado aleatorizado cruzado doble ciego		40	Efectividad en migraña
22	Scheiman JM	2004	Clin Gastroenterol Hepatol	Controlado con placebo aleatorizado doble ciego		95	Daño de la mucosa gástrica
10	Suthisang C	2007	Ann Pharmacother	Revisión y metaanálisis			Efectividad de dosis bajas en migraña aguda
26	Van Ganse E	2005	Pharmacoepidemiol	Prospectivo ciego aleatorizado comparativo	Francia	8.647	Dolor leve a moderado, paciente escribe un diario. Efectos secundarios
32	Wilcox CM	2005	J Rheumatol	Descriptivo, encuesta 1997 (Roper) 2002 (NCL)	EEUU	9.062	Frecuencia e indicación de AINE de venta libre. Conocimiento de los efectos secundarios
14	Winther B	2001	Am J Rhinol	Controlado con placebo	Dinamarca	80	Efectividad en resfriado

EA: EFECTOS ADVERSOS / NNT: NÚMERO DE PACIENTES QUE SERÁ NECESARIO TRATAR / RR: RIESGO RELATIVO

**TABLA 2 ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA EFECTIVIDAD DE IBUPROFENO**

Ref <sup>a</sup>	Autor	Fecha	Tratamiento	Intervenciones	Resultados
15	Grebe W	2003	Ibuprofeno 200 mg 1 ó 2 comp máximo 1.200 mg/día Placebo 1 ó 2 comp. Diclofenaco 12,5 1 ó 2 comp duración: 5 días	Gripe	La fiebre disminuyó a las 4 horas 0,85 °C con diclofenaco, 0,76 °C con ibuprofeno y 0,32 °C placebo (diferencia significativa). Valoración como tratamiento bueno o excelente: 89,0% en diclofenaco, 89,0% ibuprofeno y 32,1% placebo. Diclofenaco superior a placebo significativo y similar a ibuprofeno.
11	Milson I	2002	Ibuprofeno 200 mg Paracetamol 1 g Naproxeno 200 y 400 mg dosis únicas o repetidas	Dismenorrea primaria	Naproxeno 400 mejor a los 30 min que paracetamol y placebo (p<0,01 y p<0,05). Naproxeno 400 y 200 mejor a las 6 h que paracetamol (p<0,01 y p<0,05) y que ibuprofeno (p<0,001 y p<0,01). Efectos secundarios similares en todos los grupos.
8	Packman B	2000	Ibuprofeno 400 mg Paracetamol 1 g	Dolor de cabeza tensional	Inicio control del dolor: ibuprofeno líquido 39 min, paracetamol 47 min y 113 min para placebo. Alivio significativo: 39 min ibuprofeno, 53 paracetamol, 180 placebo (p≤0,02 para ambas medidas). EA similar a placebo.
9	Sandrini G	1998	Ibuprofeno arginina 400 mg dosis única	Migraña	Mejora significativa del dolor p<0,05 a los 30 min de tratamiento frente a placebo. Se observó una disminución de la intensidad del dolor después de 1, 2, 4 y 6 horas del tratamiento con ibuprofeno comparado con placebo.
10	Suthisang C	2007	Ibuprofeno de 200 y 400 mg	Migraña aguda	200 mg NNT 8 (95% CI 5-20) mejora del dolor y 13 eliminarlo (95% CI 8-50). 400 mg rr de mejora o eliminación fue de 1,89 (95% CI 1,45-2,46 p<0,0001) NNT 4 y 2,15 (95% CI 1,24-3,73 p=0,0063) NNT 9. No fue mejor que placebo a las 24 horas. 400 mg alivio de fotofobia en un 30% (95% CI 8-57 p<0,01) y fonofobia 49% (95% CI 23-81 p<0,0001). No superior a placebo en náuseas. No ocasiona más efectos secundarios que placebo rr 0,94 (95% CI 0,80-1,10). Ibuprofeno es más efectivo que placebo en reducir la intensidad del dolor y eliminarlo.
14	Winther B	2001	Ibuprofeno 400 mg tres veces al día	Resfriado común	Disminución del dolor de cabeza (p=0,008), dolor de oído (p=0,01). Dolor muscular y articular (p=0,045), fiebre (p=0,02) reduce un 40% los estornudos (p=0,02).

EA: EFECTOS ADVERSOS / NNT: NÚMERO DE PACIENTES QUE SERÁ NECESARIO TRATAR / RR: RIESGO RELATIVO

miento de la gripe y el resfriado, señala que hay poca información sobre la efectividad de ibuprofeno en estos trastornos y sí está bien establecida en dolor, dolor postcirugía dental y fiebre. Señala que en un estudio de Winther et al (14) en 80 pacientes, que tomaban ibuprofeno 400 mg tres veces al día, se reduce significativamente el dolor de cabeza, dolor de oído, dolor muscular y articular, estornudos y fiebre, y en otro estudio demostró mejorar el dolor de garganta. En cuanto al efecto sobre la inmunidad, altas dosis de AINE pueden disminuirla y esto es beneficioso para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, pero puede ser contraproducente en las infecciones virales agudas del tracto respiratorio superior, pudiendo prolongar el curso de la infección. No hay evidencia de que ibuprofeno prolongue el curso de gripe y resfriados por efecto en el sistema

inmunitario o por reducir la fiebre. En un estudio comparativo realizado por Grebe et al (15) entre ibuprofeno y diclofenaco en el tratamiento de los síntomas de la gripe, concluye que diclofenaco es más efectivo que placebo y similar a ibuprofeno.

### SEGURIDAD

Siguiendo el análisis de Derry et al (16), los principales resultados de los estudios más relevantes se presentan en la tabla 3. Los estudios de Biskupiak JE et al (17), Bjarnason I (18), Kaufman DW et al (19), Lewis JD et al (20), Michels SL et al (21) y Scheiman et al (22) evalúan efectos adversos graves y Moore N et al (23), Moore N (24), Rampal P et al (25), Van Ganse E et al (26), Kellstein DE et al (27), Doyle G et al (28) y Farquhar WB et al (29), leves. Los estudios sobre hemorragias gastrointestinales muestran un riesgo relativo entre 1,1 y 2,4 para ibupro-

feno *over-the-counter* con una frecuencia de hospitalizaciones menor al 0,2% aumentando con la edad, el uso concomitante de medicamentos y el consumo habitual de bebidas alcohólicas.

Según Moore N et al (23), Moore N (24), Rampal P et al (25), Van Ganse E et al (26), los efectos secundarios leves son más frecuentes en ácido acetilsalicílico en todos los estudios cuando se compara con ibuprofeno, siendo este resultado significativo. Cuando se compara con paracetamol no existen diferencias significativas. En el metaanálisis realizado por Kellstein et al (27) da como resultado significativo un mayor número de efectos secundarios de placebo cuando se compara con ibuprofeno (placebo 31,7%; ibuprofeno 27,4%) no encontrando diferencias significativas entre placebo e ibuprofeno en sistema digestivo. Doyle et al (28) sólo encontraron más dispepsia en el

**TABLA 3 ESTUDIOS SOBRE LA SEGURIDAD DEL IBUPROFENO NO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

Ref*	Autor	Fecha	Tratamiento	Intervenciones	Efectos adversos leves	Efectos adversos graves
17	Biskupiak JE	2006	Naproxeno 220 mg Ibuprofeno 200 mg conjuntamente con y sin Aspirina	Incremento de úlceras y perforaciones en un periodo de 90 días desde que aparece escrito en la historia clínica		OR ibuprofeno 1,38 (95% CI 1,07-1,78 p=0,01) OR naproxeno 1,54 (95% CI 1,04-2,28 p=0,03) OR ibuprofeno con Aspirina 3,36 (2,36-4,80 p<0,00001) OR naproxeno con Aspirina 2,07 (1,23-3,49 p=0,005) Relativo al uso de monoterapia
18	Bjarnason I	2007	Altas dosis Hasta 1.200 mg/día	Efectos adversos graves		1% de los pacientes por año con altas dosis y en crónicos. En dosis OTC similar a paracetamol
28	Doyle G	1999	1.200 mg/día durante tres días	Tolerancia y seguridad gastrointestinal	GI: 16% con placebo 19% con ibuprofeno p=0,187 OR: 1,24 (95% CI 0,90-1,72) Similar tasa abandonos por EA 1,4% sangre oculta en heces comparable en ambos grupos. 35-64 años más dispepsia que placebo OR 2,80 p=0,012 (95% CI 1,20-7,57) puede deberse a dispepsia de base	
29	Farquhar WB	1999	Ibuprofeno 1,2 g/día Paracetamol 4 g/día	Seguridad renal tras restricción de sal (3 días), deshidratación 1 día y 45 min de ejercicio Disminución filtrado glomerular	Línea basal de filtrado glomerular 118-123 ml/min Paracetamol 78±4 Placebo 82±5 Ibuprofeno 73±5 diferencia significativa frente a placebo	
19	Kaufman DW	1999	Aspirina < 325 mg Aspirina > 325 mg Ibuprofeno a cualquier dosis	Hemorragias gastrointestinales en alcoholismo		Aspirina >325 mg rr 7,0; <325 mg rr 2,8 uso ocasional rr 2,4 Ibuprofeno uso habitual rr 2,7; uso ocasional no se asoció con mayor riesgo
27	Kellstein DE	1999	Ibuprofeno entre 800 y 1.200 mg/día duración de 1 a 10 días	Perfil de seguridad	EA con placebo (31,7%), con ibuprofeno (27,4%) p=0,018 No diferencias significativas en sistema digestivo: placebo 11% ibuprofeno 12% p=0,420	
20	Lewis JD	2005	Dosis altas de OTC AINE Dosis bajas de OTC AINE	Hemorragias gastrointestinales		OTC AINE 3 a 4 días la semana anterior a hemorragia OR: 1,83 (95% CI 1,14-2,95) Dosis altas: OR 5,21 (95% CI 2,32-11,69) <4 veces semana antes OR: 0,67 95% IC 0,43-1,06) muy baja dosis OR: 0,74 (95%, IC 0,49-1,12) OR 0,84 (95% IC 0,26-2,70) Naproxeno versus Ibuprofeno
21	Michels SL	2012	Hasta 1200 mg/día	Hemorragias gastrointestinales		Frecuencia de hospitalización menor al 0,2% Incidencia entre el 0 y el 3,19 por 1.000 pacientes/año aumenta con edad y uso de medicación concomitante Hay una relación dosis-respuesta pero no siempre significativa RR sangrado de 1,1 a 2,4 con uso de ibuprofeno OTC

**TABLA 3 ESTUDIOS SOBRE LA SEGURIDAD DEL IBUPROFENO NO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

Ref*	Autor	Fecha	Tratamiento	Intervenciones	Efectos adversos Leves	Efectos adversos graves
24	Moore N	2003	Ibuprofeno 1200 mg/día Paracetamol 3 g/día Aspirina 3 g/día durante 1-7 días	Tolerabilidad en dolor musculoesquelético, espalda, garganta, cabeza, resfriados y gripe	Hay más efectos adversos al tomar Aspirina (10,1%) comparado con ibuprofeno (7,0%) o paracetamol (7,8%) resultado significativo. Menos efectos secundarios GI: ibuprofeno 4,0%, Aspirina 7,1% paracetamol 5,3%	
23	Moore N	2002	Ibuprofeno 1200 mg/día Paracetamol 3 g/día Aspirina 3 g/día durante 1-7 días	Tolerabilidad en resfriado gripe y dolor de garganta	EA: ibuprofeno 12,0%, Aspirina 15,7%, Paracetamol 12,3% Ibuprofeno significativamente mejor tolerado que Aspirina y similar a paracetamol	
25	Rampal P	2002	Ibuprofeno hasta 1.200 mg/día Paracetamol hasta 3.000 mg/día Aspirina hasta 3.000 mg/día de 1 a 7 días	Evaluación de efectos secundarios leves	EA: Aspirina 18,5%, ibuprofeno 11,5%, paracetamol 13,1% Ibuprofeno significativamente mejor tolerado que Aspirina y similar a paracetamol Pacientes con historia de enfermedad GI no ulcerosa desarrollan más EA que los que no la tienen. Ibuprofeno mejores resultados que Aspirina también en este grupo	
22	Scheiman JM	2004	Ibuprofeno 1200 mg/día Celecoxib 200 mg/día	Daño de la mucosa gástrica observado por endoscopia		2,7% desarrolló úlceras con el COXIB 17,9% de los tratados con ibuprofeno p=0,056
26	Van Ganse E	2005	Paracetamol hasta 3 g/día Aspirina hasta 3 g/día Ibuprofeno hasta 1200 mg/día durante 7 días	Efectos adversos percibidos por el paciente	EA: paracetamol 14,5%, Aspirina 18,7%, ibuprofeno 13,7% Ibuprofeno y paracetamol comparables a Aspirina más incidencia EA: paracetamol 14,5%, Aspirina 18,7%, ibuprofeno 13,7% Ibuprofeno y paracetamol comparables a Aspirina más incidencia	

GI: GASTROINTESTINAL / EA: EFECTO ADVERSO / OR: ODDS RATIO / RR: RIESGO RELATIVO / SEM: SEMANA

grupo tratado con ibuprofeno frente a placebo en el grupo de edad entre 35-64 años OR 2,80 p= 0,012 (95% CI 1,20-7,57) pudiendo estar relacionado con dispepsia de base.

En la revisión realizada por Eccles et al (13) se recoge que el ibuprofeno se tolera bien con unos efectos secundarios comparables a placebo y no tiene riesgo de sangrado gastrointestinal con las dosis y los cortos tratamientos de venta libre. Se tolera igual que paracetamol y mejor que ácido acetilsalicílico.

Farquhar et al (29) realizaron un estudio con analgésicos de venta libre entre ellos ibuprofeno en doce

voluntarios jóvenes sometiendo el riñón a estrés mediante ejercicio, restricción de sal y deshidratación. Dosis de venta libre, 1,2 g de ibuprofeno diarias provocaron una disminución significativa de la tasa de filtrado glomerular comparado con placebo, no siendo así con 4 g diarios de paracetamol.

#### USO DE IBUPROFENO

Heard et al (30) realizaron un estudio en urgencias donde se evaluaba si los pacientes habían consumido en las 72 horas anteriores al ingreso analgésicos de venta libre. El 56% de un total de 546 pacientes había

tomado analgésicos y el 6,2% (95% CI 4,5%-8,6%) tomó más dosis que la recomendada por el fabricante. De los que tomaron ibuprofeno sobredosificaron el 21,7% (95% CI 14,3%-30,7%) de los pacientes. También mezclaban analgésicos y el 85% sabía que podía ponerse enfermo por tomar demasiados analgésicos.

Ngo et al (31) realizaron un estudio piloto en 183 pacientes mediante cuestionarios en Australia sobre el uso y el conocimiento de ibuprofeno como medicamento sin receta médica. Los resultados fueron que el 60% tomaba otros medicamentos, el 65% no consultaba al médico antes de to-

marlo y el 71% había usado ibuprofeno durante más de un año. La mayoría no dieron respuestas precisas para las indicaciones comunes del ibuprofeno, el 66% rara vez o nunca lee las instrucciones de seguridad del fabricante, interacciones o efectos secundarios.

En un estudio realizado por Wilcox et al (32) sobre el uso y la percepción de los pacientes que usaban AINE de OTC, basándose en dos grupos de población (Roper y NCL), resultó que el AINE más usado fue ibuprofeno (57% Roper, 33% NCL). En el grupo Roper el 17% de los entrevistados tomaba un AINE. El 46% de usuarios exclusivamente de OTC creía que era seguro, frente al 56% de los que lo usaba sólo de prescripción. El 26% usaba más dosis de la recomendada y el 22% cree que los síntomas de alarma serían precedentes a las complicaciones inducidas por AINE. En el grupo NCL el 83% había consumido un medicamento de OTC el último año; el 15%, diariamente; el 49% no estaba preocupado por los posibles efectos adversos y el 44% consumía más dosis de la recomendada en la etiqueta.

## DISCUSIÓN

En el caso de esta revisión sistemática de la literatura científica el gran volumen de información publicada sobre ibuprofeno ha jugado un papel determinante en el desarrollo de esta investigación. En este sentido, al ser ibuprofeno un medicamento utilizado frecuentemente, tanto en la atención básica como en la atención especializada, para el tratamiento del dolor leve-moderado, pero también en el dolor intenso, es lógico que se genere evidencia científica extensa y diversa en muchos ámbitos sanitarios. Conscientes de esta situación, para esta revisión se establecieron unos criterios de inclusión/exclusión precisos y enfocados a localizar información clínica sobre el uso de ibuprofeno como medicamento no sujeto a prescripción médica. Por esta razón se planteó una estrategia de búsqueda restringida con términos específicos para

localizar estudios sobre ibuprofeno *over-the-counter* centrados en efectividad, seguridad y uso a dosis inferiores o iguales de 1200 mg/día. También se aplicaron límites para intentar evitar ruido documental. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos metodológicos, fue necesario hacer una preselección del total de estudios localizados con la estrategia de búsqueda porque se detectó un gran volumen de estudios que no correspondían al objeto de esta revisión sistemática. En esta preselección se descartaron 178 estudios porque su tema no era pertinente al objeto de esta investigación. Llama la atención que 89 de estos estudios correspondían a investigaciones de otros analgésicos que, aunque tratan realmente de otro medicamento diferente a ibuprofeno, hacían referencia a éste en alguno de sus apartados. Obviamente esta causa de ruido documental es ciertamente difícil de evitar en tanto que el ibuprofeno es uno de los principales analgésicos en la actualidad y es referencia para los estudios de fármacos de este grupo terapéutico.

Una vez ya se cuenta con los estudios que sí son pertinentes al tema de esta investigación, se observa la diversidad de aspectos que se han abordado en la generación de evidencia clínica sobre ibuprofeno. Ante esta diversidad de información fue indispensable aplicar los criterios de inclusión de manera rigurosa para poder acceder a aquellos estudios que verdaderamente se centraran en el objeto de esta revisión sistemática. La aplicación de los criterios de exclusión dio como resultado que se prescindiera de 260 estudios que corresponden a cerca de la mitad de los estudios localizados inicialmente. En esta etapa del proceso de selección de la información se detectaron numerosos estudios que abordaban el uso clínico del ibuprofeno, pero muchos de ellos en condiciones clínicas que no son trastornos menores, tal es el caso particular del uso profiláctico en *ductus arteriosus*, del que se localizaron dieciséis artículos. En otros casos se localizaron estudios sobre ibuprofeno en poblaciones que se habían excluido del análisis como es el

caso de uso de ibuprofeno en niños. También se aplicaron criterios metodológicos excluyendo los reportes de casos y aquellas revisiones que no fueran sistemáticas porque no generaban el nivel de evidencia necesario para cumplir con el objetivo de esta revisión sistemática.

Además de todos estos aspectos propios de la aplicación de la estrategia de búsqueda en un tema tan amplio, es una limitación de este estudio que sólo se accedió a la información en una única base de datos por ser ésta de acceso libre. Como consecuencia, pueden existir otros trabajos no revisados por no haberlos localizado y, por lo tanto, pueden existir trabajos publicados en revistas no indexadas en esta base de datos que no han sido tenidas en cuenta en la presente revisión.

Todo este proceso de selección ha dado como resultado contar con veinticinco estudios que contienen evidencia científica relevante para describir la utilidad clínica, la efectividad en trastornos menores y la seguridad de ibuprofeno a dosis inferiores o iguales a 1.200 mg/día.

En este sentido, tal como indica Rainsford (12) en su revisión de ibuprofeno, este medicamento ha sido estudiado en profundidad en el dolor y la inflamación y su efecto es comparable a otros AINE. De hecho, en algunos estudios se muestra algo superior a paracetamol especialmente si hay un componente inflamatorio; además, tiene establecida su eficacia para dolor de cabeza, dolor dental, intervenciones quirúrgicas, lesiones deportivas y en dismenorrea.

En los resfriados como indica Eccles (13) hay poca información clínica, ya que los resultados de eficacia se extrapolan de los encontrados en dolor dental postoperatorio o del dolor en general, lo cual podría inducir a errores por tratarse de enfermedades diferentes. Por otra parte, el ibuprofeno puede influir en el sistema inmunitario: altas dosis pueden deprimir el sistema inmune. En este sentido se debe tener en cuenta que en España es habitual usar dosis superiores a 1.200 mg para tratar el resfriado, y para esta dosis no se han localizado estudios que aseguren una correcta efectividad en esta condición clínica menor. Los analgésicos están im-

plicados en prolongar el curso de las infecciones en especial si cursan con fiebre, aunque no hay evidencia de que los analgésicos interfieran en la recuperación de los resfriados. Sería de interés disponer de más estudios diseñados para valorar la eficacia y la efectividad en resfriados, considerando dosis diferentes de ibuprofeno y otros analgésicos. Es este aspecto valdría la pena tener en cuenta la revisión de Rainsford (12) que explica el mecanismo de acción de ibuprofeno como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, producción de leucotrienos, funciones de los leucocitos, producción y acciones del óxido nítrico, producción de citoquinas, producción de anticuerpos IgG e IgM, apoptosis y producción de amandamida. Por tanto, esta implicación en el sistema inmune justificaría el estudio en profundidad en gripe y resfriados.

Es interesante destacar las diferentes formas galénicas disponibles de ibuprofeno que permiten un inicio de acción más rápido y un mejor control del dolor como indican los estudios de Packman et al (8), Sandrini et al (9) y Suthisange et al (10) con las formas de ibuprofeno líquido o ibuprofeno con arginina.

En cuanto a la seguridad, si se atiende a los efectos secundarios graves, hemorragias y perforaciones digestivas, los resultados presentados por los diferentes autores mencionados en los resultados, coinciden en que el riesgo es bajo (riesgo relativo entre 1,1 y 2,4) a las dosis usadas para ibuprofeno *over-the-counter*, destacando que el aumento del riesgo está relacionado con la edad, el uso de otros medicamentos y el consumo de bebidas alcohólicas. Estos resultados son comparables con los presentados por Lewis et al (7) en un metaanálisis de tres estudios observacionales de casos y controles, donde se puede ver cómo influyen en el riesgo gástrico las dosis de ibuprofeno, para dosis menores de 1200 mg/día odds ratio de 1,1 (95% IC 0,6 a 2,0), de 1200-1799 1,8 (95% IC 0,8 a 3,7) y para dosis superiores a 1800 mg/día 4,6 (95% IC 0,9 a 22,3). Como demuestran estos datos, el riesgo es mínimo para las dosis de 1200 mg/día y aumenta con la dosis. Estos resultados apoyan la importancia de usar las

dosis de ibuprofeno *over-the-counter* para cuadros clínicos que cursan con dolores de leves a moderados y son limitados en el tiempo.

Los efectos secundarios leves sitúan al ibuprofeno por delante de fármacos como ácido acetilsalicílico, ya que presenta un mejor perfil de seguridad. Cuando se compara con paracetamol este perfil es similar según los resultados presentados por Moore et al (23), aunque estos resultados han sido criticados por Pigeon et al (33). Este autor considera que los criterios de inclusión en el estudio PAIN no permitían incluir pacientes con contraindicación de tomar ibuprofeno o paracetamol, pudiendo introducir un sesgo en la población evaluada, ya que encontraba más población con contraindicación de tomar ibuprofeno que paracetamol.

Aun así otros autores como Ecles et al (13) concluyen en su revisión que ibuprofeno se tolera igual que paracetamol y mejor que ácido acetilsalicílico a las dosis de venta libre. El estudio de Doyle et al (28) muestra un incremento de la dispepsia en la población entre 35 y 64 años comparando ibuprofeno con placebo que se relaciona con dispepsia de base y serían pacientes candidatos a usar otros fármacos como paracetamol.

El hecho de que autores como Kellstein et al (27) encuentren mayor número de efectos secundarios con placebo que con ibuprofeno puede ser debido a que también se incluye el dolor de cualquier tipo. En los pacientes que toman ibuprofeno el dolor estará controlado con una mayor probabilidad que los que toman placebo.

A nivel renal el estudio de Farquhar et al (29) pone de manifiesto la recomendación de no usar ibuprofeno en pacientes con afectación renal. En cuanto al riesgo cardiovascular no se ve reflejado en estos estudios, probablemente por las dosis de ibuprofeno estudiadas de 1200 mg/día y para tratamientos que no deben superar los 10 días.

En los resultados de los artículos publicados referentes al uso del ibuprofeno y medicamentos de venta libre, se puede observar que en una elevada proporción los pacientes consumen más dosis de las recomendadas por el fabricante, el 26,0% para Wil-

cox et al (32) y el 21,7% o el 49,0% dependiendo del estudio para Heard et al (30).

Hay que destacar que no se han encontrado estudios realizados en España donde es frecuente usar ibuprofeno a dosis de 600 mg en vez de las dosis bajas de 400 mg. Por tanto sería recomendable disponer de estudios del ámbito nacional sobre cuál es el uso real que se está haciendo del ibuprofeno ya que los resultados de otros países no son extrapolables por estar habituados a disponer de dosis inferiores.

Por otra parte, se observa en estos estudios que los pacientes en muchos casos mezclan los medicamentos que no precisan prescripción médica con otras medicaciones y toman medicamentos de venta libre durante largos periodos de tiempo. Según Ngo et al (31) ascienden al 71%. Ésta sería una razón por la cual sería interesante disponer de estos datos para cada entorno, de esta manera se podrían iniciar campañas de educación adaptadas a las peculiaridades de cada sociedad.

## CONCLUSIONES

Se efectuó una revisión sistemática de la literatura que ha proporcionado evidencia científica válida y constituye una fuente precisa de apoyo técnico respecto a la efectividad, seguridad y uso de ibuprofeno que no está sujeto a prescripción médica.

Ibuprofeno *over-the-counter* tiene bien establecida su efectividad en muchas de las condiciones clínicas que cursan con dolor e inflamación. Sin embargo, hay ausencia de estudios que evalúen la eficacia y efectividad de ibuprofeno *over-the-counter* para gripe y resfriados, teniendo en cuenta diferentes dosis utilizadas.

Los estudios de seguridad apoyan el uso de las dosis bajas de ibuprofeno *over-the-counter* durante un periodo de tiempo no superior a diez días para trastornos leves y autolimitados, ya que a esas dosis presenta un buen perfil de seguridad.

Sería recomendable disponer de estudios sobre el uso y el conocimiento del ibuprofeno que no está sujeto a prescripción médica en España. **FC**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2010. Informes, Estudios e Investigación 2012. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012. [Acceso 5/10/2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/informeAnual2010/informeAnualSNS2010.pdf>.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD008659. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.
- European Medicines Agency Press office [Internet]. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs [Press release 23/10/2006]. Ref. EMA/413136/2006. London: EMA; 2006. [Acceso 5/10/2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017362.pdf).
- European Medicines Agency Press office [Internet]. European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs [Press release 19/10/2012]. Ref. EMA/CHMP/66 7707/2012. London: EMA; 2012. [Acceso 5/10/2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/10/WC500134090.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/10/WC500134090.pdf).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados [Nota Informativa de seguridad de Medicamentos 2012/10/22]. MUH (FV), 15/2012. Madrid: AEMPS; 2012. [Acceso 5/10/2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NIMUH\\_FV\\_15-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NIMUH_FV_15-2012.htm).
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011; 8(9): e1001098.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54(3): 320-6.
- Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000; 40(7): 561-7.
- Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. Int J Clin Pharmacol Res. 1998; 18(3): 145-50.
- Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2007; 41(11): 1782-91.
- Milson I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. Clin Ther. 2002; 24(9): 1384-400.
- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009; 17(6): 275-342.
- Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J Clin Pharm Ther. 2006; 31(4): 309-19.
- Winther B, Mygind N. The therapeutic effectiveness of ibuprofen on the symptoms of naturally acquired common colds. Am J Rhinol. 2001; 15(4): 239-42.
- Grebe W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. Clin Ther. 2003; 25(2): 444-58.
- Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. (3), CD001548. 2009.
- Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006; 20(3): 7-14.
- Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. J R Soc Med. 2007; 100(Supl 48): 11-4.
- Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. Am J Gastroenterol. 1999; 94(11): 3189-96.
- Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2005; 129(6): 1865-74.
- Michels SL, Collins J, Reynolds MW, Abramsky S, Paredes-Diaz A, McCarberg B. Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. Curr Med Res Opin. 2012; 28(1): 89-99.
- Scheiman JM, Cryer B, Kimmey MB, Rothschein RI, Riff DS, Wolfe MM. A randomized, controlled comparison of ibuprofen at the maximal over-the-counter dose compared with prescription-dose celecoxib on upper gastrointestinal mucosal injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2(4): 290-5.
- Moore N, Le Parc JM, Van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. Int J Clin Pract. 2002; 56(10): 732-4.
- Moore N. Forty years of ibuprofen use. Int J Clin Pract Suppl. 2003; (135): 28-31.
- Rampal P, Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. J Int Med Res. 2002; 30(3): 301-8.
- Van Ganse E, Jones JK, Moore N, Parc JM, Wall R, Schneid H. A large simple clinical trial prototype for assessment of OTC drug effects using patient-reported data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005; 14(4): 249-55.
- Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, Binstok G, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. J Clin Pharmacol. 1999; 39(5): 520-32.
- Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, et al. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13(7): 897-906.
- Farquhar WB, Morgan AL, Zambraski EJ, Kenney WL. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. J Appl Physiol. 1999; 86(2): 598-604.
- Heard K, Sloss D, Weber S, Dart RC. Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. Ann Emerg Med. 2006; 48(3): 315-8.
- Ngo SN, Stupans I, Leong WS, Osman M. Appropriate use of non-prescription ibuprofen: a survey of patients' perceptions and understanding. Int J Pharm Pract. 2010; 18(1): 63-5.
- Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol. 2005; 32(11): 2218-24.
- Pigeon P, Robillard E, Clarke GD, Burnett I. A prospective survey to compare the suitability profiles of over-the-counter ibuprofen and paracetamol use in a French general practitioner-controlled population. Clin Drug Investig. 2006; 26(10): 575-81.