



## DOSIS ÚNICA ORAL DE IBUPROFENO MÁS CAFEÍNA PARA EL DOLOR POSOPERATORIO AGUDO EN ADULTOS

---

### **Autores**

Sheena Derry, Philip J Wiffen, R Andrew Moore

Cómo citar la revisión: Derry S, Wiffen P, Moore R. Dosis única oral de ibuprofeno más cafeína para el dolor posoperatorio agudo en adultos. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 7. Art. No.: CD011509. DOI: 10.1002/14651858.CD011509

---

### **RESUMEN**

#### **Antecedentes**

Existen pruebas convincentes de que la combinación de dos analgésicos diferentes en dosis fijas en un único comprimido puede brindar un mayor alivio del dolor en los casos de dolor agudo y cefalea que cualquiera de los fármacos por separado, y que los efectos específicos de los fármacos son esencialmente aditivos. Parece ser verdad en el dolor posoperatorio y la migraña para diferentes combinaciones de fármacos y cuando se evaluó en ensayos iguales y diferentes. El agregado de cafeína a los analgésicos también aumenta el número de pacientes que logran buen alivio del dolor. Las combinaciones de ibuprofeno y cafeína están disponibles sin prescripción en algunas partes del mundo.

#### **Objetivos**

Evaluar la eficacia analgésica y los efectos adversos de una dosis única oral de ibuprofeno más cafeína para el dolor posoperatorio moderado a intenso mediante métodos que permitan la comparación con otros analgésicos evaluados en ensayos estandarizados, con métodos y resultados casi idénticos.

#### **Estrategia de búsqueda**

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, la Oxford Pain Database, dos registros de ensayos clínicos y en listas de referencias de artículos. La fecha de la búsqueda más reciente fue 1 de febrero 2015.

#### **Criterios de selección**

Ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, con control activo o controlados con placebo, de una dosis única oral de ibuprofeno más cafeína para el dolor posoperatorio agudo en adultos.

#### **Obtención y análisis de los datos**

Dos autores de la revisión consideraron de forma independiente los ensayos para la inclusión en la revisión, evaluaron el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Se utilizó el área bajo la curva de alivio del dolor versus tiempo para derivar la proporción de participantes con al menos un alivio del dolor del 50% durante seis horas de prescrito el ibuprofeno más cafeína o placebo.

Se calculó el cociente de riesgos (CR) y el número necesario a tratar para lograr un beneficio (NNT). Se utilizó la información sobre el uso de la medicación de rescate para calcular la proporción de participantes que la requerían y la media ponderada del tiempo mediano transcurrido hasta su utilización. También se obtuvo información sobre los efectos adversos.

### **Resultados principales**

Se identificaron cinco estudios aleatorios, doble ciego, con 1501 participantes, pero solamente cuatro se habían publicado y tenían datos relevantes de resultado. Estos cuatro estudios eran de alta calidad, aunque dos de ellos fueron pequeños.

El ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg y el ibuprofeno 100 mg + cafeína 100 mg dieron lugar a que significativamente más participantes lograran al menos 50% de alivio máximo del dolor durante seis horas en comparación con los del grupo placebo, y ambas dosis redujeron de forma significativa las tasas de re medicación (pruebas de calidad moderada). Para al menos 50% de alivio máximo del dolor, el NNT fue 2,1 (intervalo de confianza del 95%: 1,8 a 2,5) para el ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg (cuatro estudios, 334 participantes) y 2,4 (1,9 a 3,1) para el ibuprofeno 100 mg + cafeína 100 mg (dos estudios, 200 participantes) (pruebas de calidad moderada). Estos valores estaban cerca de los previstos por los modelos publicados para los analgésicos de combinación en el dolor agudo, y estuvieron apoyados por valores bajos (buenos) de NNT para la prevención de la re medicación.

Las tasas de eventos adversos fueron bajas y no fue posible realizar un análisis de sensibilidad.

### **Conclusiones de los autores**

Para el ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg en particular, el valor bajo de NNT se encuentra entre los valores más bajos (mejores) para los analgésicos en este modelo de dolor. La combinación no está habitualmente disponible, pero es probable que se pueda lograr al tomar un único comprimido de ibuprofeno de 200 mg con una taza de café o comprimidos de cafeína moderadamente fuertes. En principio, lo anterior puede proporcionar buena analgesia a dosis inferiores de ibuprofeno.

## **RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS**

### **Dosis única oral de ibuprofeno más cafeína para el dolor posoperatorio agudo en adultos**

A menudo el dolor agudo se percibe poco tiempo después de la lesión. La mayoría de los pacientes a los que se les realiza cirugía presenta dolor moderado o intenso después del procedimiento. Los fármacos que alivian el dolor (analgésicos) se prueban en pacientes con dolor, a menudo después de la extracción de las muelas del juicio. Habitualmente este dolor se trata con analgésicos tomados por vía oral. Los resultados pueden aplicarse a otras formas de dolor agudo.

Una serie de revisiones Cochrane analiza cuán buenos son los analgésicos. Se sabe que en algunas circunstancias combinar analgésicos diferentes en el mismo comprimido o tomar comprimidos separados al mismo tiempo proporciona buen alivio del dolor a más pacientes que el analgésico solo. Lo anterior es particularmente cierto al utilizar una combinación de dos analgésicos que funcionan mediante diferentes mecanismos. Esta revisión evaluó la eficacia de la combinación de ibuprofeno y cafeína para aliviar el dolor moderado o intenso después de una cirugía.

Se realizaron búsquedas hasta el 1 de febrero 2015 y se encontraron cuatro estudios con un máximo de 334 participantes con información para el análisis. El ibuprofeno 200 mg más cafeína 100 mg proporcionó alivio eficaz del dolor en seis de diez (59%) participantes en comparación con uno en diez (11%) participantes con placebo (pruebas de calidad moderada).

Los eventos adversos ocurrieron en tasas similares con la combinación de ibuprofeno más cafeína y placebo en estos estudios de dosis única (pruebas de baja calidad). No se observaron efectos adversos graves o retiros debido a efectos adversos con la combinación.

La combinación de ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg no está habitualmente disponible, pero es probable que se pueda lograr al tomar un único comprimido de ibuprofeno de 200 mg con una taza de café moderadamente fuerte. Las fuentes habituales de cafeína incluyen no solamente los comprimidos de cafeína (100 mg es suficiente), sino el café (100 mg a 150 mg por tazón o taza con un volumen de cerca de 240 ml o 8 onzas líquidas, o un expreso doble), sino también té (75 mg por tazón), bebidas de cola (hasta 40 mg por bebida), bebidas energizantes (aproximadamente 80 mg por bebida), chocolate solo (hasta 50 mg por barra) y comprimidos de cafeína (100 mg por comprimido).

Algunos pacientes pueden conseguir buenos niveles de alivio del dolor con una dosis inferior de ibuprofeno cuando el ibuprofeno se combina con cafeína.

## **ANTECEDENTES**

Esta revisión forma parte de una serie de revisiones cuyo objetivo es conocer el rango de analgésicos potencialmente disponibles y presentar pruebas sobre la eficacia analgésica relativa mediante comparaciones indirectas con placebo, en ensayos muy similares, realizados de forma estándar, con resultados semejantes y de la misma duración. Esta eficacia analgésica relativa no determina por sí misma la elección del fármaco en cualquier situación o paciente, sino que guía la formulación de políticas a nivel local. La serie abarca todos los analgésicos autorizados para el dolor posoperatorio agudo en el Reino Unido, y la dipirone, que se utiliza habitualmente en España, Portugal, y los países latinoamericanos. Los resultados se han examinado en un resumen (Moore 2011a), y revisiones individuales importantes incluyen ibuprofeno (Derry 2009), codeína (Derry 2010), paracetamol (Toms 2008), y etoricoxib (Clarke 2012), y combinaciones de ibuprofeno con paracetamol (Derry 2013a), codeína (Derry 2013b), y oxicodona (Derry 2013c). Puede resultar útil conocer la eficacia relativa de diferentes fármacos analgésicos en diversas dosis.

### **Descripción de la condición**

El dolor agudo aparece como resultado del daño tisular, ya sea accidental, debido a una lesión, o provocado por una cirugía. El dolor posoperatorio agudo es una manifestación de inflamación debido a lesión tisular o lesión nerviosa, o ambas. El tratamiento del dolor posoperatorio y de la inflamación es un componente crítico del cuidado del paciente.

### **Descripción de la intervención**

#### ***Ensayos de dolor agudo***

Los ensayos de dosis única para el dolor agudo suelen ser de corta duración, pocas veces superan las 12 horas. El número de participantes es escaso, por lo tanto, no es posible extraer conclusiones fiables sobre la seguridad. Para indicar que el analgésico está funcionando, es necesario usar placebo (McQuay 2005). Existen consideraciones éticas claras como motivo de esta decisión. Estas consideraciones éticas se responden mediante el uso de situaciones de dolor agudo donde se espera que el dolor desaparezca, y al proporcionar analgesia adicional, también llamada analgesia de rescate, si el dolor no ha disminuido después de aproximadamente una hora. Esta decisión es razonable, porque no todos los participantes que reciben un analgésico presentarán alivio del dolor significativo. Aproximadamente el 18% de los participantes que recibieron placebo presentarán un significativo alivio del dolor (Moore 2006), y hasta un 50% puede presentar una analgesia inadecuada con los fármacos activos. Por lo tanto, el uso de analgesia adicional o de rescate es importante para todos los participantes de los ensayos.

Los ensayos clínicos que miden la eficacia de los analgésicos en el dolor agudo se han estandarizado con el transcurso de los años (McQuay 2012). Los ensayos debían ser aleatorios y doble ciego. Habitualmente, en las primeras horas o días después de una operación, los pacientes

padecen dolor que tiene una intensidad de moderada a intensa y luego recibirán el analgésico de prueba o el placebo. El dolor se mide con escalas de intensidad del dolor estándar inmediatamente antes de la intervención, y luego mediante escalas de alivio del dolor y de intensidad del dolor durante las siguientes cuatro a seis horas para los fármacos de acción más corta, y hasta 12 ó 24 horas para los fármacos de acción más prolongada. El alivio del dolor de la mitad del alivio del dolor máximo posible o mejor (al menos un 50% de alivio del dolor) habitualmente se considera como un resultado clínicamente útil. Generalmente, no se realizan mediciones adicionales del dolor para los pacientes con medicación de rescate, tampoco se registran todas las medidas posteriores como intensidad del dolor inicial o alivio inicial del dolor (cero) (observación inicial realizada). Este proceso asegura que la analgesia de la medicación de rescate no se atribuye equivocadamente a la intervención de prueba. En algunos ensayos, se realiza la última observación, lo cual proporciona una respuesta exagerada para la intervención de prueba en comparación con placebo, pero el efecto ha mostrado ser insignificante durante cuatro a seis horas (Moore 2005). Los pacientes generalmente permanecen en el hospital o la clínica durante al menos las primeras seis horas posteriores a la intervención, con supervisión de las mediciones, aunque es probable que luego se les permita regresar al hogar para realizar sus propias mediciones en ensayos de mayor duración.

### ***Ibuprofeno***

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Se desarrolló en los años sesenta y se utiliza ampliamente en todo el mundo para el alivio del dolor y la inflamación para afecciones agudas y crónicas. En la mayoría de los países, se vende sin necesidad de prescripción médica, generalmente como comprimidos de 200 mg, con una recomendación de dosis diaria máxima de 1200 mg para los adultos. Bajo supervisión médica, se pueden tomar diariamente hasta 3200 mg, divididos en tres dosis. Las sales solubles de ibuprofeno tienen mejor eficacia (Derry 2009). Sin embargo, la preocupación más importante con respecto al uso de los AINE convencionales en el período postquirúrgico, está relacionada con la posibilidad de sangrado en el lugar de la operación (debido a la inhibición de la agregación plaquetaria) (Forrest 2002), y en el tracto gastrointestinal superior (especialmente en pacientes estresados por la intervención quirúrgica, personas de edad avanzada, débiles o deshidratadas). Otros eventos adversos potencialmente graves incluyen lesión hepática aguda, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca y resultados reproductivos adversos (Hernandez-Diaz 2001). Sin embargo, tales complicaciones son más probables con el uso crónico y los AINE en general presentan menos riesgos si se utilizan a corto plazo, como en el tratamiento del dolor postoperatorio (Rapoport 1999).

### ***Cafeína***

La cafeína es un compuesto de origen natural encontrado en las semillas, las hojas y el fruto de muchas plantas, donde se piensa que funciona como un plaguicida natural. Tiene una larga historia (al menos 5000 años) de consumo humano en forma de bebidas como el té y el café, y productos alimenticios como el chocolate. La ingesta de cafeína varía mucho entre los individuos y las poblaciones, pero se puede dividir ampliamente en ingesta baja (< 100 mg por día), moderada (100 mg a 400 mg por día) y alta (> 400 mg por día), y la mayoría de las personas se clasifican dentro del rango de ingesta moderada. Actualmente las fuentes habituales de cafeína incluyen café (100 mg a 150 mg por tazón o taza con un volumen de cerca de 240 ml o 8 onzas líquidas, o un expreso doble), té (75 mg por tazón), bebidas de cola (hasta 40 mg por bebida), bebidas energizantes (aproximadamente 80 mg por bebida), chocolate solo (hasta 50 mg por barra) y comprimidos de cafeína (100 mg por comprimido). Algunas bebidas "muy energizantes" tienen el contenido de cafeína de cinco o seis tazones de café. Los comprimidos de cafeína también están disponibles, generalmente como comprimidos de 100 mg o 200 mg.

La cafeína es una metilxantina que se conoce que actúa como estimulante del sistema nervioso central. Tiene una variedad amplia de efectos fisiológicos en los seres humanos (Sawynok 1993) que incluyen aumento de la vigilia, la lucidez, la resistencia, la frecuencia cardíaca y la presión arterial y se considera un psicoestimulante (mejora el estado de ánimo; Donovan 2001).

### **De qué manera podría funcionar la intervención**

Los médicos suelen prescribir AINE de manera sistemática para el dolor leve, moderado e intenso. Los AINE son los analgésicos más recetados en todo el mundo, y su eficacia para el tratamiento del dolor agudo ha sido debidamente demostrada (Moore 2003). Producen una inhibición reversible de la ciclooxigenasa (prostaglandina-endoperóxido-sintasa), la enzima que interviene en la producción de prostaglandinas y de tromboxano A<sub>2</sub> (FitzGerald 2001). Las prostaglandinas actúan como mediadoras en numerosas funciones fisiológicas como el mantenimiento de la barrera mucosa del estómago, la regulación del flujo sanguíneo renal y la regulación del tono endotelial. También cumplen una función importante en los procesos inflamatorios y nociceptivos. El ibuprofeno, como la mayoría de los AINE, causa inhibición reversible de las ciclooxigenasas, que interfiere con la síntesis del tromboxano y la prostaglandina, y aumenta la producción de lipoxinas antiinflamatorias.

El uso de combinaciones de analgésicos funciona bien en el dolor agudo, ya que los resultados son aditivos (Moore 2012). Las combinaciones de ibuprofeno y otros analgésicos han mostrado ser particularmente eficaces en el dolor agudo, con valores bajos (buenos) en el número necesario a tratar para un resultado beneficioso adicional (NNT) en comparación con placebo (Derry 2013a; Derry 2013b; Derry 2013c) para los niveles de beneficio que los pacientes consideran útiles (Moore 2013).

La cafeína no se considera un analgésico cuando se utiliza sola, pero durante muchos años se ha agregado a diversos analgésicos porque se considera que mejora el efecto analgésico (Sawynok 2011a; Sawynok 2011b). Una revisión Cochrane demostró un aumento del 10% en los participantes que experimentaron buenos niveles de alivio del dolor cuando se agregó 100 mg de cafeína a una dosis estándar de analgésicos habituales como el paracetamol y el ibuprofeno (Derry 2014). La cafeína ha mostrado potenciar los efectos del ibuprofeno en modelos animales (Lopez 2006). Los mecanismos por los que la cafeína puede contribuir o mejorar la eficacia de otros analgésicos no se comprenden bien. Se conoce que es un antagonista competitivo de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> de adenosina a concentraciones plasmáticas observadas con la ingesta de cafeína dietética normal (en el rango de 10 µM a 100 µM). Se considera que muchos de los supuestos mecanismos de acción están relacionados con esta interrupción de la señalización normal de adenosina. Los mecanismos de acción propuestos incluyen (Renner 2007; Sawynok 1993; Zhang 2001):

- mejor absorción del fármaco mediante la disminución del pH gástrico y el aumento del flujo sanguíneo gástrico;
- reducción de la depuración metabólica de los fármacos mediante la reducción del flujo sanguíneo hepático;
- bloqueo de la señalización periférica de adenosina pronociceptiva y la activación de la vía central de noradenosina (sistemas que suprimen el dolor);
- disminución transcripcional del número de receptores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) mediante el bloqueo del receptor A<sub>2a</sub> de adenosina;
- alivio de las acciones del inhibidor de adenosina en las terminales nerviosas colinérgicas centrales;
- cambios en el estado de ánimo y el estado emocional que contribuyen a los cambios en la percepción del dolor.

### **Por qué es importante realizar esta revisión**

Existe un aumento de las preocupaciones sobre la posibilidad de que los pacientes ingieran demasiado paracetamol sin saberlo, lo que provoca ingestiones supraterapéuticas de paracetamol, también descritas como "sobredosis escalonada". El problema es mayor con el consumo concomitante de alcohol(Craig 2012).

También existe un aumento de las preocupaciones acerca de la administración general de opiáceos y de codeína en particular, con interés en reducir la exposición a los opiáceos del público en general, especialmente en fármacos sin prescripción (FSP) como paracetamol más codeína. La presencia de proporciones ampliamente diferentes de metabolizadores ultrarrápidos de la codeína en diferentes comunidades complica las recomendaciones de dosis (Iedema 2011).

Las combinaciones de ibuprofeno más cafeína se han examinado en afecciones de dolor agudo como la cefalea tensional(Diamond 2000), y las combinaciones de ibuprofeno y cafeína están disponibles en algunas partes del mundo, en particular América Central y del Sur.

Desde la publicación de la revisión Cochrane sobre la cafeína como un analgésico coadyuvante (Derry 2014), y de otro artículo sobre las combinaciones analgésicas(Moore 2012) (ambos basados en la serie de analgésicos orales de dosis única de la Cochrane Library), la cafeína ha aparecido como una alternativa posible a los opiáceos para la combinación analgésica.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia analgésica y los efectos adversos de una dosis única oral de ibuprofeno más cafeína para el dolor posoperatorio moderado a intenso mediante métodos que permitan la comparación con otros analgésicos evaluados en ensayos estandarizados, con métodos y resultados casi idénticos.

## **MÉTODOS**

### **Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión**

#### ***Tipos de estudios***

Se incluyeron los estudios doble ciego de una dosis única oral de ibuprofeno más cafeína comparada con placebo para el tratamiento del dolor posoperatorio de moderado a intenso en adultos, con al menos diez participantes asignados al azar a cada grupo de tratamiento. Se incluyeron los estudios de dosis múltiples si se disponía de datos adecuados de la primera dosis y se incluyeron estudios cruzados (siempre que los datos del primer brazo se presentaran por separado).

Se excluyeron:

- artículos de revisión, informes de casos, y observaciones clínicas;
- estudios de dolor experimental;
- estudios en los que el alivio del dolor fue evaluado por médicos, enfermeras o personal encargados de la atención (es decir, no informado por el paciente);
- estudios con una duración de menos de cuatro horas o que no presentaron datos entre cuatro y seis horas después de la dosis.

Los estudios de dolor posparto se incluyeron si el dolor estudiado se debía a la episiotomía o la cesárea, independientemente de la presencia de contracciones uterinas; se excluyeron los estudios que investigaron el dolor debido a las contracciones uterinas solas.

No se consideraron los estudios sin un grupo placebo que compararon solamente ibuprofeno más cafeína con la misma dosis de ibuprofeno solo. La razón es que esta comparación se considera a través de algunas afecciones diferentes de dolor en otra revisión que examina el efecto analgésico coadyuvante de la cafeína en el dolor agudo (Derry 2014).

### ***Tipos de participantes***

Se incluyeron los estudios de pacientes adultos (mayores de 15 años de edad) con dolor posoperatorio de moderado a intenso después de una cirugía ambulatoria o una cirugía con hospitalización. En los estudios que utilizaron una escala analógica visual (EAV), se consideró que la intensidad del dolor mayor de 30 mm se equiparó a un dolor de al menos intensidad moderada (Collins 1997).

### ***Tipos de intervenciones***

Ibuprofeno más cafeína o placebo pareado administrados en una dosis única oral para el dolor posoperatorio. El ibuprofeno y la cafeína se pueden haber administrado como comprimidos separados tomados juntos, o en un comprimido combinado. Se incluyeron todas las combinaciones de dosis.

### ***Tipos de medida de resultado***

Se recopilaron los siguientes datos cuando estaban disponibles.

- Dolor informado por el paciente al inicio (el análisis no incluyó el dolor informado por el médico, el personal de enfermería o el cuidador).
- Alivio del dolor informado por el paciente, expresado al menos por hora, durante cuatro a seis horas, mediante escalas de dolor validadas (intensidad del dolor y alivio del dolor en forma de EAV o escalas categóricas, o ambas).
- Evaluación de eficacia global del paciente (PGE), mediante una escala categórica estándar.
- Tiempo transcurrido hasta el uso de medicación de rescate.
- Número de participantes que usaban medicación de rescate.
- Número de participantes con uno o más eventos adversos.
- Número de participantes con uno o más eventos adversos.
- Número de retiros (todas las causas, eventos adversos).

### Medidas de resultado principales

Participantes que lograron al menos 50% de alivio del dolor durante cuatro a seis horas.

### Medidas de resultado secundarias

1. Mediana (o media) del tiempo transcurrido hasta el uso de medicación de rescate.
2. Participantes que usaban medicación de rescate.
3. Participantes con: cualquier evento adverso; cualquier evento adverso grave (como se informó en el estudio); retiro debido a un evento adverso.
4. Otros retiros: retiros por razones diferentes de la falta de eficacia (participantes que utilizaron medicación de rescate).

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

[Para una presentación detallada de los resultados y de los gráficos, ver la versión PDF en inglés de esta revisión.](#)

El antecedente para esta revisión es el conocimiento de que las combinaciones de diferentes analgésicos proporcionan efectos aditivos en el dolor agudo y la migraña (Moore 2011b; Moore 2012). El objetivo fue evaluar la eficacia analgésica de la combinación analgésica de ibuprofeno y cafeína porque la cafeína es un analgésico coadyuvante conocido para el dolor agudo a dosis de alrededor de 100 mg (Derry 2014). El ibuprofeno combinado con cafeína no está habitualmente disponible, excepto en algunos países sudamericanos, pero la combinación se logra fácilmente al tomar comprimidos de ibuprofeno con comprimidos de cafeína, una taza razonablemente fuerte de café, o quizás algunas otras bebidas que contienen cafeína.

### **Resumen de los resultados principales**

El ibuprofeno más cafeína fue eficaz cuando se tomaron en combinación como una dosis oral única para el tratamiento del dolor posoperatorio establecido moderado o intenso. Los valores del NNT para el ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg de 2,1 (1,8 a 2,5) y para el ibuprofeno 100 mg + cafeína 100 mg de 2,4 (1,9 a 3,1) se encuentran entre los valores más bajos (mejores) para los analgésicos en este modelo de dolor (Moore 2011a). Estos resultados para la proporción de participantes que logran al menos 50% de alivio máximo del dolor fueron apoyados por valores similares bajos de NNT para la remedicación.

Además, estos valores del NNT medidos están cerca de los valores previstos por un modelo para combinaciones de dolor agudo (Moore 2012). Este modelo predice que el aumento del beneficio absoluto de una combinación será la suma de los aumentos del beneficio de dos fármacos diferentes. Al utilizar los aumentos del beneficio absoluto de las dosis apropiadas de ibuprofeno y cafeína de las revisiones Cochrane se producen valores previstos de NNT en el rango de 2,0 a 2,2 para el ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg y 3,0 a 3,2 para el ibuprofeno 100 mg + cafeína 100 mg. La predicción es muy exacta para el ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg cuando hubo más información, pero algo menos exacta para el ibuprofeno 100 mg + cafeína 100 mg cuando hubo información limitada para la combinación y para el ibuprofeno 100 mg solo (Derry 2009).

Hasta donde se conoce, los cuatro estudios que contribuyeron utilizaron una formulación ácida estándar de ibuprofeno. La formulación ácida estándar de ibuprofeno tiene un NNT de 2,9 para 200 mg y 2,5 para 400 mg. Las formulaciones de acción rápida tienen NNT de 2,1 para 200 mg y 400 mg (Moore 2014). Por lo tanto, el resultado de una formulación ácida estándar de ibuprofeno combinada con cafeína no tiene importancia, ya que produce una respuesta analgésica más eficaz a partir de una formulación menos eficaz. Además, al menos es posible que se pueda lograr



mediante una intervención de baja tecnología y bajo costo, a saber una bebida cafeinada. No se sabe si agregar cafeína a una formulación de acción rápida lograría efectos beneficiosos adicionales similares.

### **Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia**

La limitación principal de la revisión fue el escaso número de estudios y participantes. Sin embargo, los resultados generales coinciden con los conocidos para el ibuprofeno en combinación con codeína y paracetamol (Derry 2013a; Derry 2013b), para la cafeína como analgésico coadyuvante (Derry 2014), y para los fármacos de combinación en el dolor agudo (Moore 2011b; Moore 2012). El efecto adicional de la cafeína (en esta revisión con ibuprofeno) es aproximadamente de la misma magnitud del encontrado cuando se duplica la dosis del analgésico (Derry 2014; Moore 2012).

El número limitado de estudios y participantes no permitió realizar cualquier evaluación de sensibilidad de los eventos adversos frecuentes o poco frecuentes, aunque el ibuprofeno y la cafeína se han estudiado ampliamente.

### **Calidad de la evidencia**

Los estudios fueron de alta calidad, pero los tamaños de la muestra fueron algo limitados. Estudios anteriores en el dolor posparto y dental tendieron históricamente a ser pequeños y los metanálisis de los ensayos pequeños son susceptibles a la sobrestimación de los efectos (Dechartres 2013; Nüesch 2010). El tamaño pequeño de los estudios explica los altos valores de  $I^2$  para algunas pruebas de heterogeneidad, aunque la dispersión de los datos fue consistente entre los estudios (Figura 4).

### **Sesgos potenciales en el proceso de revisión**

Se realizaron búsquedas extensas para identificar los estudios relevantes pero siempre queda la posibilidad de que no se hayan identificado estudios. Se calculó que para ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg, deberían haber participado 938 participantes adicionales en los ensayos no publicados con efecto del tratamiento cero para que el NNT para el alivio del dolor de al menos 50% aumente en más de ocho, un nivel que se considera el límite de la utilidad clínica para este resultado (Moore 2008).

Un gran número de ensayos clínicos en relación con la cafeína como complemento analgésico para el dolor agudo solamente se han publicado en parte o en revisiones, o la publicación o el informe del ensayo clínico completo no están disponibles. En una revisión, solamente cuatro de 30 estudios se habían publicado previamente, y en esta revisión no hubo información adicional disponible sobre estudios no publicados (Laska 1984). Sin embargo, hay considerables pruebas de un efecto positivo de la cafeína en estos estudios (Laska 1984; Sawynok 1993). En estas circunstancias es poco probable que el sesgo de publicación desempeñe cualquier función al cambiar la dirección o la magnitud del resultado.

### **Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones**

Una revisión de ibuprofeno + cafeína en el dolor posquirúrgico no calculó el efecto beneficioso de las combinaciones en comparación con placebo (Li Wan Po 1998). Una revisión previa había indicado que el agregado de cafeína a los fármacos analgésicos para el dolor agudo produjo un aumento significativo del número de pacientes que lograron buenos niveles de alivio del dolor (Derry 2014). No se conocen revisiones anteriores con los análisis informados aquí.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica

#### Para los pacientes con dolor agudo moderado a grave

Un único comprimido de ibuprofeno 200 mg tomado con una dosis de hasta 100 mg de cafeína produce un efecto analgésico fuerte. Se puede encontrar mejor alivio del dolor con dosis menores del fármaco. A falta de fármacos con una combinación de dosis fija de ibuprofeno + cafeína, un único comprimido del ibuprofeno 200 mg tomado con una taza de café fuerte o una bebida cafeinada que contenga cerca de 100 mg de cafeína produce una analgesia tan buena o mejor que tomar dos comprimidos de ibuprofeno 200 mg sin el café o la bebida.

#### Para los médicos

Especialmente en los pacientes que tienen dolor agudo frecuente, o en los que puede ser importante limitar la exposición a los AINE, la administración de una dosis menor de ibuprofeno junto con una fuente de cafeína que ascienda a 100 mg puede producir niveles muy buenos de alivio del dolor.

#### Para los elaboradores de políticas

La exposición de la población a los AINE es un riesgo potencial para la salud pública. Los riesgos se relacionan en gran parte con la dosis, y el asesoramiento acerca del uso concomitante de ibuprofeno a dosis baja junto con cafeína reduce potencialmente la exposición y el riesgo de la población.

#### Para los financiadores

Esta intervención es potencialmente una manera de lograr buen alivio del dolor con un bajo costo. En condiciones ideales, las formulaciones de dosis fijas lo lograrían, pero en su ausencia hay maneras alternativas de proporcionar un buen alivio del dolor con un bajo costo.

### Implicaciones para la investigación

#### General

Se han realizado investigaciones considerables sobre los efectos analgésicos del ibuprofeno en ensayos de analgésicos a dosis única para probar su eficacia analgésica. A menudo se utiliza como analgésico estándar a dosis de 400 mg. Este puede ser el motivo por el cual actualmente el total de participantes en las comparaciones de ibuprofeno 400 mg con placebo asciende a unos 6000, con otros 2000 en las comparaciones de ibuprofeno 200 mg con placebo. Por el contrario, solamente 334 participantes contribuyeron al análisis principal de ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg y placebo.

Esta cantidad es apenas adecuada para medir con exactitud el NNT y muy inadecuada para cualquier evaluación de los eventos adversos.

Debido a los efectos muy buenos de alivio del dolor de la combinación, y a la posibilidad de disminuir la exposición de la población a los AINE (al igual que con las formulaciones de ibuprofeno de acción rápida), y de disminuir la exposición a las combinaciones de AINE y opiáceos, los estudios de investigación sobre esta combinación de ibuprofeno más cafeína en el dolor agudo deben tener una prioridad mayor.

La generalizabilidad se podría confirmar al incluir participantes de más edad en los estudios futuros, aunque no se conocen los motivos por los que la edad pueda influir en el resultado.

#### Diseño

El diseño actual de los estudios de dolor agudo se comprende bien y ha probado ser consistente.

### **Medición (variables de evaluación)**

Las variables de evaluación en estos estudios están ampliamente validadas, al igual que los sistemas estándar de calificación del dolor. El resultado principal utilizado es valorado por los pacientes con dolor y tiene beneficios económicos en la mayoría de las circunstancias.

### **Comparación entre tratamientos activos**

La naturaleza estandarizada del diseño del estudio significa que las comparaciones indirectas con placebo son válidas, como lo demuestran los estudios de investigación independientes sobre el tema. Sin embargo, hay un gran grupo de información susceptible de metanálisis de redes. Aunque es poco probable que proporcione mucha información en forma de nuevas revelaciones, podría ser una herramienta inestimable para probar los métodos de metaanálisis en red.

---

### **Carátula**

#### **Autores**

Sheena Derry<sup>1</sup>, Philip J Wiffen<sup>1</sup>, R Andrew Moore<sup>1</sup>

#### **Filiación**

<sup>1</sup>University of Oxford, Pain Research and Nuffield Department of Clinical Neurosciences (Nuffield Division of Anaesthetics) , Pain Research Unit , Churchill Hospital , Oxford , UK , OX3 7LE

#### **Información de contacto**

Sheena Derry

University of Oxford, Pain Research and Nuffield Department of Clinical Neurosciences (Nuffield Division of Anaesthetics) , Pain Research Unit , Churchill Hospital , Oxford , UK , OX3 7LE

E-mail: sheena.derry@ndcn.ox.ac.uk

---

Pueden consultar la versión completa en inglés en un documento adjunto.

---

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.  
Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Documento adaptado por Mónica Cirulli. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Ex-Residente Farmacéutica del Hospital Gral. De Agudos Dr. I. Pirovano. GCABA. Para su publicación en la Página Web de la Asociación de Farmacéuticos Municipales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Noviembre de 2016.