

# Ibuprofeno-arginina en el abordaje del dolor odontológico

M<sup>a</sup>. CRISTINA NEVOT-GONZÁLEZ\* y VALENTINA MUÑOZ-BOLLAS



M<sup>a</sup>. C. Nevot-González

## RESUMEN

*El dolor odontológico es una de las algias más frecuentes en la población. Sin embargo, su control, especialmente en el postoperatorio, no siempre es adecuado, lo que puede causar alteraciones persistentes en el procesamiento del estímulo nociceptivo y, en última instancia, sensibilización y dolor crónico. La administración en fase aguda de una analgesia rápida y efectiva permite restaurar la función normal del nociceptor y evita la sensibilización y la cronificación del dolor. A pesar de que el dolor oral no es habitual durante el tratamiento de ortodoncia, merece la pena conocer el mecanismo de control y erradicación con medicación efectiva en el caso de ser necesaria la extracción de algún premolar o tercer molar. El objetivo de este artículo es revisar las características farmacocinéticas de la asociación ibuprofeno-arginina, así como las evidencias obtenidas de estudios clínicos sobre su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento del dolor odontológico.*

**Palabras clave:** Dolor odontológico. Sensibilización. Cronificación del dolor. Ibuprofeno-arginina.

## Ibuprofen-arginine in the management of dental pain

M<sup>a</sup>. C. Nevot-González and V. Muñoz-Bollas

## ABSTRACT

*Dental pain is one of the most frequent pain in the population. However, its control, especially in the postoperative period, is not always adequate, which can cause persistent alterations in the processing of the nociceptive stimulus and, ultimately, sensitization and chronic pain. The administration of a fast and effective analgesia in the acute phase allows to restore the normal function of the nociceptor and avoids sensitization and pain chronification. Although oral pain is not usual during orthodontic treatment, it is worth knowing the mechanism of control and eradication with effective medication in case it is necessary to remove a premolar or a third molar. The aim of this paper is to review the pharmacokinetic characteristics of ibuprofen-arginine, as well as the evidence obtained from clinical studies on its efficacy and tolerability in the management of dental pain. (Rev Esp Ortod. 2019;49:90-5).*

*Corresponding author:* M<sup>a</sup>. Cristina Nevot González, [crisnevot@gmail.com](mailto:crisnevot@gmail.com)

**Key words:** Odontological pain. Sensitization. Pain chronification. Ibuprofen-arginine.

## INTRODUCCIÓN

El dolor odontológico es una de las algias más frecuentes en la población, estimándose su incidencia en el mundo occidental en un 70-89% en varones y un 77-97% en mujeres<sup>1</sup>. Es una causa frecuente de consulta no solo en

Odontología, sino también en Atención Primaria y en la oficina de farmacia<sup>1,2</sup>.

El dolor odontológico se clasifica, dependiendo de las estructuras implicadas, en dolor de origen dentario, de origen periodontal y el causado por cirugía dental o implantología<sup>1</sup>

**Tabla 1. Tipos de dolor odontológico**

Origen del dolor	Tipo de dolor	Características
Dentario	Dolor dentinario	Dolor provocado, agudo y fugaz, que dura mientras se mantiene el estímulo externo
	Dolor pulpar	Dolor intenso, espontáneo, continuo o pulsátil, irradiado y que se incrementa con la estimulación térmica
Periodontal	Dolor periapical	Dolor muy intenso, pulsátil, y que se incrementa a la palpación y la percusión
	Periodontitis	Dolor no muy intenso, sordo y profundo. El dolor a la percusión es ligero o inexistente
	Absceso periodontal agudo	Dolor agudo, pulsátil, localizado en la región gingival del diente afectado
	Gingivitis ulceronecrotizante aguda	Enrojecimiento agudo y doloroso de la zona gingival, especialmente de las papilas interdientarias, por lo general asociado con la presencia de placa y cálculos
	Pericoronaritis aguda	El dolor puede variar desde ligero a intenso. Puede cursar con fiebre, leucocitosis y flemón
Cirugía dental e implantología	El dolor más intenso se produce durante las primeras 24-72 horas, es de carácter localizado y disminuye después paulatinamente	

(Tabla 1). Su tratamiento tiene características muy particulares, ya que no solo se relaciona con los tejidos dañados, sino que también impide la mayoría de los procedimientos dentales. Por lo general, el dolor durante el tratamiento es adecuadamente controlado por anestesia local, pero, en cambio, en el postoperatorio, el control es con relativa frecuencia inadecuado, lo que puede contribuir a la sensibilización y desarrollo de dolor crónico<sup>2</sup>. Por esta razón, a pesar de que el dolor oral no es habitual durante el tratamiento de ortodoncia, sí es importante que el especialista en ortodoncia conozca su mecanismo de control y eliminación, con medicación efectiva, en aquellos casos en que es necesaria la exodoncia de algún premolar o cordal durante el tratamiento.

## PROCESOS DE SENSIBILIZACIÓN

El dolor se produce cuando el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Estos estímulos dañinos se denominan «nocivos» y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados «nociceptores». Existen dos tipos de nociceptores: los que responden a estímulos térmicos y mecánicos y transmiten con rapidez la señal a través de fibras mielinizadas y los que están conectados a las fibras amielínicas, de conducción más lenta, que responden a la presión, temperatura y otro tipo de estímulos<sup>3,4</sup>.

Por definición, los nociceptores responden selectivamente a estímulos nocivos. Estos nociceptores transforman los estímulos que reciben en potenciales de acción a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hasta las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal, donde contactan con neuronas medulares que llevan la señal a

las regiones cerebrales encargadas de la percepción del dolor. Además de desencadenar la señal, los nociceptores liberan neurotransmisores como el glutamato, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que producen vasodilatación y desgranulación de mastocitos e inducen la producción y liberación de mediadores celulares (quininas, aminas, citocinas, factores de crecimiento, prostanoídes, etc.), cuya presencia provoca un aumento de la sensibilidad de los nociceptores ante los estímulos. Este fenómeno se conoce como sensibilización y se produce tanto a nivel somático como visceral<sup>3-5</sup>.

Cuando estos cambios fisiológicos se prolongan en el tiempo derivan en alteraciones persistentes en el procesamiento del estímulo nociceptivo que suponen un cambio patológico, y pueden desencadenar<sup>3-5</sup>:

- Hiperalgnesia. Una respuesta más vigorosa a los estímulos nocivos, es decir, el mismo estímulo ahora produce más dolor.
- Alodinia. Una reducción del umbral del dolor, es decir, una respuesta frente a estímulos no nocivos.
- Dolor persistente. Un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve.
- Dolor referido. Una extensión del dolor y de la hiperalgnesia a tejidos no lesionados.

Todos estos fenómenos pueden persistir, aunque haya desaparecido la lesión periférica, induciendo cambios maladaptativos de las neuronas sensitivas que pueden llegar a ser irreversibles y producir alteraciones fenotípicas profundas<sup>4,5</sup>.

Evitar estos tipos de dolor requiere restaurar la función normal del nociceptor, es decir, que permanezca silente excepto en presencia de un peligro inminente. Por esta razón, las actuaciones dirigidas a interrumpir este bucle facilitador del dolor pueden impedir efectivamente el mantenimiento del estado de sensibilización y disminuir o eliminar el dolor<sup>4,5</sup>.

Se ha demostrado que la administración en fase aguda de una analgesia rápida y efectiva evita la sensibilización y previene los riesgos de alteraciones estructurales asociadas y, por lo tanto, la cronificación del cuadro<sup>5</sup>, por lo que la actuación precoz sobre dichas alteraciones estructurales y/o moleculares que se generan tras el estímulo nociceptivo es una forma muy eficaz y diferencial de abordar el dolor agudo.

## IBUPROFENO-ARGININA

La terapia analgésica debe ser eficaz, de inicio rápido y con una incidencia mínima de efectos adversos<sup>6</sup>. Son muchos los fármacos indicados en el tratamiento del dolor odontológico, pero unos de los más utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que desempeñan un papel fundamental en el tratamiento del dolor agudo y se consideran una opción de primera línea en el tratamiento del dolor leve a moderado<sup>1,6,7</sup>. Los AINE actúan de forma periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas y, por lo tanto, impiden la sensibilización de los tejidos a otros mediadores que generan dolor, como la histamina, la serotonina y la bradicinina<sup>7</sup>.

El ibuprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico que ha demostrado ser un analgésico seguro y bien tolerado y tan eficaz o más que la aspirina y el paracetamol con codeína para tratar muchos tipos diferentes de dolor, incluido el dolor postoperatorio<sup>7-9</sup>. Sin embargo, su absorción relativamente lenta (60 a 90 minutos) y el tiempo que tarda en actuar limitan su eficacia para el dolor agudo<sup>9,10</sup>.

La asociación ibuprofeno-arginina es una formulación formada por la combinación de ibuprofeno racémico con el aminoácido básico L-arginina, que modifica su perfil farmacocinético, aumentando la solubilidad en agua del ibuprofeno y facilitando así su rápida absorción a través de la mucosa gástrica y entérica. Cuando se administra en dosis de 200, 400 o 600 mg, la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) aumenta un 30-60% lo que aumenta la potencia analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno y el tiempo hasta la C<sub>máx</sub> (T<sub>máx</sub>) disminuye de 90, 64 y 55 minutos a 17, 25 y 21 minutos, respectivamente, para las dosis de 200, 400 y 600 mg<sup>11</sup>. Además, esta formulación reduce de forma importante la variabilidad del T<sub>máx</sub>, lo que indica que producirá un efecto analgésico rápido en casi todos los sujetos tratados. Estos datos proporcionan el fundamento

cinético para un inicio más rápido de la analgesia con ibuprofeno-arginina que con ibuprofeno<sup>7,9,10,12</sup>. De hecho, a los 5 minutos de la administración de ibuprofeno-arginina ya presenta concentraciones plasmáticas analgésicas, con concentraciones superiores a 10 µg/ml (las necesarias para producir efecto analgésico). Se dispone de evidencia consistente que muestra la existencia de una relación clara entre las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno y la respuesta analgésica<sup>13,14</sup>. Como consecuencia, se puede asumir razonablemente que el uso de ibuprofeno-arginina, debido a la mejora de la absorción (absorción 3 veces más rápida que el ibuprofeno base), da lugar a una rápida acción del fármaco y mejora la respuesta clínica, especialmente cuando el ibuprofeno-arginina se administra con el objetivo de tratar episodios agudos, como el dolor dental<sup>10,11</sup>.

## Eficacia

La asociación ibuprofeno-arginina conserva las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del ibuprofeno y ha sido estudiada en distintos cuadros de dolor y frente a distintos fármacos. Los estudios que la han valorado en dolor dental se resumen en la tabla 2.

Algunas investigaciones iniciales demostraron que el ibuprofeno-arginina era significativamente superior a placebo para el alivio del dolor<sup>15,16</sup>.

Asimismo, diversos estudios han comparado el ibuprofeno-arginina con otros AINE y con la formulación convencional de ibuprofeno. El efecto del ibuprofeno-arginina 400 mg se comparó con ketorolaco 30 mg por vía intramuscular en dos ensayos clínicos aleatorizados, paralelos y de doble ciego, uno en pacientes operados de hernia discal y otro en mujeres sometidas a cesárea. En ambos estudios, el ibuprofeno-arginina fue igual de rápido y efectivo que el ketorolaco intramuscular en disminuir el dolor<sup>17,18</sup>.

En otro ensayo clínico con diseño similar, realizado en España, se comparó la asociación ibuprofeno-arginina 400 mg oral con metamizol magnésico 2 g intramuscular en pacientes a los que se había implantado una prótesis total de cadera, y no se observaron diferencias entre los tratamientos<sup>9</sup>.

Un estudio comparó el ibuprofeno-arginina 600 mg con el aceclofenaco 100 mg en pacientes a los que se les extrajo algún molar inferior, y encontró que el ibuprofeno-arginina producía un alivio más rápido del dolor, constatándose diferencias estadísticamente significativas a los 15 y 30 minutos de la administración del tratamiento<sup>19</sup>.

Otro ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo, comparó ibuprofeno-arginina 400 mg con naproxeno sódico 550 mg administrados 15 minutos antes de la

**Tabla 2. Estudios clínicos en los que se ha evaluado la eficacia analgésica de la asociación ibuprofeno-arginina (Ibu-Arg) en el dolor dental**

Estudio	Tipo de pacientes	Comparador	Resultado
Manso, et al. (1996) <sup>19</sup>	Extracción molar inferior	Ibu-Arg 600 mg vs. aceclofenaco 100 mg	Alivio más rápido del dolor con Ibu-Arg
Borea, et al. (1996) <sup>20</sup>	Extracción tercer molar	Ibu-Arg 400 mg vs. naproxeno sódico 550 mg	Eficacia analgésica muy superior de los dos tratamientos activos y significativamente mejor que placebo
Mehlich, et al. (2002) <sup>14</sup>	Dolor dental postoperatorio	Ibu-Arg 200 y 400 mg vs. ibuprofeno	Ibu-Arg superior en la cantidad de alivio del dolor alcanzado y en el momento de inicio del efecto
Black, et al. (2002) <sup>10</sup>	Dolor dental postoperatorio	Ibu-Arg 200 y 400 mg vs. ibuprofeno 200 y 400 mg	Eficacia analgésica superior y en menos tiempo con Ibu-Arg
Desjardins, et al. (2002) <sup>8</sup>	Dolor dental postoperatorio	Ibu-Arg 200 y 400 mg vs. ibuprofeno	Eficacia analgésica superior y en menos tiempo con Ibu-Arg
Ettlin, et al. (2006) <sup>21</sup>	Periodontitis crónica	Ibu-Arg 800 mg vs. placebo	Eficacia analgésica superior y en menos tiempo con Ibu-Arg

extracción del tercer molar. Se halló una eficacia analgésica muy superior de los dos tratamientos activos y significativamente mejor que placebo<sup>20</sup>.

Posteriormente, un estudio comparativo controlado de ibuprofeno-arginina vs. ibuprofeno demostró que la formulación con arginina era superior a las formulaciones convencionales, en la cantidad de alivio del dolor alcanzado, para el tratamiento del dolor dental postoperatorio<sup>14</sup>. Estos resultados positivos se han confirmado posteriormente en otros ensayos clínicos aleatorizados, que se han centrado en los efectos analgésicos del ibuprofeno-arginina para el dolor dental postoperatorio<sup>8,10</sup> y la periodontitis<sup>21</sup>, comparados con la formulación convencional de ibuprofeno y placebo.

En el primero<sup>10</sup>, los porcentajes de pacientes con dolor moderado a intenso después de la extracción quirúrgica de al menos un tercer molar impactado que lograron un alivio significativo del dolor en la primera hora después del tratamiento fueron el 83,7% para ibuprofeno-arginina y el 63,0% para ibuprofeno solo, y un 39,8% para placebo, siendo solo las diferencias entre ibuprofeno-arginina e ibuprofeno estadísticamente significativas (ambas dosis,  $p < 0,05$ ); el efecto fue de 16 a 24 minutos más rápido para un alivio significativo del dolor que con ibuprofeno solo.

En el segundo<sup>8</sup>, en pacientes con dolor dental postoperatorio, el alivio significativo del dolor se logró en 24 minutos para ibuprofeno-arginina 400 mg, en comparación con 48 minutos para ibuprofeno 400 mg ( $p < 0,05$ ).

En el tercero<sup>21</sup> se evaluó la eficacia analgésica del ibuprofeno-arginina en pacientes con periodontitis sometidos a raspado y alisado radicular, y se observó que los niveles de dolor durante el tratamiento fueron más bajos después del ibuprofeno-arginina en comparación con placebo, lo que corresponde a una reducción porcentual del dolor medio del 72% ( $p = 0,023$ ).

La asociación ibuprofeno-arginina también se ha comparado con ibuprofeno solo en dolor crónico en varios estudios, entre ellos uno en pacientes con dolor osteoarticular crónico, en el que se constató una disminución más rápida en la intensidad del dolor con ibuprofeno-arginina que con ibuprofeno, con diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos<sup>12,22</sup>.

En estos ensayos, la rápida absorción del ibuprofeno-arginina junto con el inicio temprano del alivio del dolor no se tradujo en una duración más corta del alivio general del dolor ni en un mayor consumo de dosis adicionales de analgésicos, sino que, por el contrario, el tiempo de remedicación con ibuprofeno-arginina fue más largo que con la formulación convencional de ibuprofeno<sup>8,10,12</sup>.

En el contexto del dolor dental agudo, cabe pensar que el alivio rápido del dolor logrado con ibuprofeno-arginina interrumpe precozmente los procesos de sensibilización del dolor, impidiendo la persistencia de alteraciones que se generan tras el estímulo nociceptivo y que pueden derivar en una cronificación de cuadro. La dosis diaria recomendada de ibuprofeno-arginina es de 1.200 mg, repartidos en 2-3 tomas.

## Tolerabilidad

La asociación ibuprofeno-arginina ha demostrado tener un excelente perfil de tolerabilidad y, en comparación con otros AINE, se asocia con una tasa significativamente menor de efectos adversos clínicos, especialmente de molestias gastrointestinales, que son el efecto adverso más común de los AINE.

La acción lesiva de los AINE se produce por su acción directa sobre el epitelio del tracto gastrointestinal y por la reducción de la producción sistémica de prostaglandinas derivada de la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1), que limita el efecto protector que las prostaglandinas ejercen en la mucosa gástrica<sup>12</sup>.

La buena tolerabilidad de ibuprofeno-arginina es debida a la L-arginina, que proporciona el sustrato necesario para la producción local de óxido nítrico (ON) y permite compensar los efectos gástricos producidos por la inhibición de la COX-1, manteniendo la integridad de la mucosa. Cuando se administra a concentraciones fisiológicas nanomolares, el ON ejerce acciones antiapoptóticas protectoras sobre las células epiteliales del tracto gastrointestinal, aumenta la formación de mucina y promueve la síntesis de prostaglandinas E2 y gastrina. Además, sus propiedades vasodilatadoras y angiogénicas pueden aumentar el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica y mejorar la curación de la úlcera. Estas acciones biológicas del ON pueden contrarrestar teóricamente los efectos negativos del ibuprofeno en la mucosa gástrica<sup>11,12,23</sup>.

Este buen perfil de tolerabilidad es especialmente importante teniendo en cuenta que el dolor odontológico es uno de los síntomas que con más frecuencia las personas se tratan recurriendo a la automedicación y, en consecuencia, sin control médico<sup>1</sup>.

## EL PACIENTE COMO RESPONSABLE DE SU SALUD

La sanidad está viviendo un cambio social sin precedentes, promovido por los cambios demográficos, epidemiológicos, económicos, tecnológicos, educativos y laborales, que han alterado la relación que tenía el individuo con el sistema sanitario. El acceso sin restricciones a todo tipo de información sobre temas de salud ha contribuido enormemente a ese cambio y ha favorecido la transición desde un modelo de relación paternalista, en la que el médico asumía todas las decisiones y responsabilidades, a un modelo caracterizado por una mayor implicación de los pacientes y de sus familiares en los cuidados de la salud<sup>24</sup>.

Uno de los nuevos roles que desempeña el individuo en su nueva relación con el sistema sanitario es la

automedicación, entendida como una participación autónoma e informada en la gestión de las actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que le atañen. Esta automedicación, bien ejercida, tiene efectos beneficiosos sobre el propio individuo, en tanto que se hace responsable de su salud, pero también sobre el profesional (gestión del tiempo y agenda) y el sistema (evita visitas y ahorra costes)<sup>25</sup>.

Los estudios realizados en diferentes países de nuestro entorno apuntan como principales motivos del uso de la automedicación el dolor en sus distintas manifestaciones (cefalea, odinofagia, odontalgia, dolor de espalda, dismenorrea, osteoarticular y muscular), y los analgésicos son los fármacos de autotratamiento más utilizados<sup>1,25</sup>.

Según la OMS, los fármacos que se emplean en automedicación deben ser eficaces, fiables, seguros y de empleo fácil y cómodo<sup>25</sup>. En este sentido, y en el contexto del tratamiento del dolor, es especialmente importante disponer de analgésicos que, además de eficaces, tengan un buen perfil de tolerabilidad.

## CONCLUSIÓN

El dolor odontológico es una de las algias más frecuentes en la población. Entre los fármacos indicados en el tratamiento del dolor odontológico, los más utilizados son los AINE, que desempeñan un papel fundamental en el tratamiento del dolor agudo y se consideran una opción de primera línea en el tratamiento del dolor leve a moderado.

La asociación ibuprofeno-arginina es un AINE que conserva las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del ibuprofeno, pero tiene una mayor rapidez de acción, ya con concentraciones analgésicas a los 5 minutos, y es mejor tolerado.

Esta rapidez de acción y su buen perfil de seguridad hacen del ibuprofeno-arginina una opción excelente para tratar el dolor odontológico agudo.

## AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan su agradecimiento a Zambon por haber facilitado la realización de los ensayos clínicos que han sido objeto de esta revisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díez García MA, Arteagoitia Calvo I. Dolor odontológico. Prevención y tratamiento. *Farm Prof.* 2004;18(9):38-42.
2. López Sánchez AF, González Romero EA. El médico en las situaciones urgentes. *Dolor dental. Med Integr.* 2001;37(6):242-9.
3. Del Arco J. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farm Prof.* 2015;29(1):36-43.
4. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin N Am.* 2007;91:1-12.
5. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—Noxious stimulus detectors. *Neuron.* 2007;55:353-64.

6. Pozos AJ, Aguirre Bañuelos P, Pérez Urizar J. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. *Rev ADM*. 2008;65(1):36-43.
7. Mootte CA. Ibuprofen arginine in the management of pain. A Review. *Clin Drug Invest*. 1996;11(Suppl 1):1-7.
8. Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen DD, Norris L, et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:387-94.
9. de Miguel Rivero C, García Araujo C, Mella Sousa M, Saenz López de Rueda F, Luna González F, Padilla Márquez A, et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular meprobamate and placebo in patients with postoperative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest*. 1997;14(4):276-85.
10. Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 2002;24:1072-89.
11. Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5:239-45.
12. Novalbos J, Santos FA. La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2006;4(1):23-34.
13. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C and McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Therapeut*. 1986;40(1):1-7.
14. Mehlich DR, Ardia A, Pallotta T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:904-11.
15. 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;18:145-50.
16. Mansfield M, Firth F, Glynn C, Kinsella J. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13:492-7.
17. Laveneziana D, Riva A, Bonazzi M, Cipolla M, Migliavacca S. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postoperative pain. *Clinical Drug Investigation*. 1996;11(Suppl. 1):8-14.
18. Pagnoni B, Vignali M, Colella S, Monopoli R, Tiengo M. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postcaesarean section pain. *Clinical Drug Investigation*. 1996;11(Suppl. 1):15-21.
19. Manso FJ, Bascones A, Maqueda MJ, Vadillo JM. Estudio controlado sobre la eficacia y tolerabilidad de Ibuprofeno-arginina vs. Aceclofenaco en el dolor post-extracción quirúrgica de molares inferiores. *Av Odontostomatol* 1996;12:493-6.
20. Borea G, Monopoli R, Colantoni A. Ibuprofen arginine vs naproxen sodium as prophylactic oral treatment of pain due to dental surgery: a randomised double-blind double-dummy placebocontrolled multicentre study. *Clinical Drug Investigation*. 1996;11(Suppl. 1):33-40.
21. Ettlin DA, Ettlin A, Bless K, Puhan M, Bernasconi C, Tillmann HC. Ibuprofen arginine for pain control during scaling and root planing: a randomized, triple-blind trial. *J Clin Periodontol*. 2006;33:345-50.
22. Ceppi Monti N, Gazzaniga A, Giancesello V, Stroppolo F, Lodola E. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(1):556-9.
23. Jimenez D, Martin MJ, Pozo D, Alarcón C, Esteban J, Bruseghini L, et al. Mechanisms involved in protection afforded by L-arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci*. 2002;47(1):44-53.
24. Jovell AJ, Navarro Rubio D, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria*. 2006;38(3):234-7.
25. Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la semFYC. Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. Barcelona: semfyc Ediciones, 2012.