



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Dosis única oral de naproxeno y naproxeno sódico para el dolor postoperatorio agudo

Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	2
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	5
RESULTADOS.....	5
DISCUSIÓN.....	7
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	8
AGRADECIMIENTOS.....	8
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	8
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	8
SINOPSIS.....	8
REFERENCIAS.....	8
TABLAS.....	13
Characteristics of included studies.....	13
Characteristics of excluded studies.....	19
Table 01 Remedication data - placebo.....	20
Table 02 Remedication data - naproxen sodium 550 mg.....	20
CARÁTULA.....	21
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	22
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	22
01 No. Pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50%.....	22
01 Naproxeno sódico 550 mg.....	22
02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg.....	23
03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg.....	23
02 Eventos adversos.....	23
01 Naproxeno sódico 550 mg.....	23
02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg.....	24
03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg.....	24

Dosis única oral de naproxeno y naproxeno sódico para el dolor postoperatorio agudo

Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ

Esta revisión debería citarse como:

Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Dosis única oral de naproxeno y naproxeno sódico para el dolor postoperatorio agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 25 de agosto de 2004

Fecha de la modificación significativa más reciente: 11 de agosto de 2004

RESUMEN

Antecedentes

El tratamiento del dolor postoperatorio a menudo es insuficiente. Existen varias opciones de tratamientos farmacológicos, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a los cuales pertenece el naproxeno. El naproxeno se utiliza para tratar una variedad de trastornos relacionados con el dolor, inclusive el dolor postoperatorio agudo, y a menudo se combina con sodio para mejorar su solubilidad en la administración oral. El naproxeno sódico de 550 mg (equivalente a 500 mg de naproxeno) se considera una dosis efectiva para tratar el dolor postoperatorio, pero hasta la fecha no se ha publicado una revisión sistemática sobre la efectividad de las diferentes dosis de naproxeno/ naproxeno sódico.

Objetivos

Evaluar la eficacia, la seguridad y la duración de acción de una sola dosis oral de naproxeno o de naproxeno sódico para el dolor postoperatorio agudo en adultos.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en *The Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE y la Oxford Pain Relief Database para identificar estudios relevantes. Se identificaron estudios adicionales de las listas de referencias de los estudios obtenidos. La búsqueda más reciente se realizó en julio de 2004.

Criterios de selección

Los estudios incluidos fueron ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, de una sola dosis de naproxeno o naproxeno sódico por vía oral en adultos con dolor postoperatorio agudo de moderado a grave.

Recopilación y análisis de datos

Se extrajeron datos sobre el alivio del dolor o la intensidad del dolor, y se convirtieron en información dicotómica sobre el número de pacientes con al menos un 50% de alivio del dolor durante cuatro a seis horas. Luego se calcularon estimaciones de riesgo relativo (RR) y el número necesario a tratar (NNT) para aliviar al menos un 50% del dolor. Se buscó información sobre el porcentaje de pacientes que experimentaban eventos adversos y se calculó el número necesario a dañar. También se calculó el tiempo hasta la repetición de la medicación.

Resultados principales

Diez ensayos (996 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión: nueve evaluaron el naproxeno sódico; uno combinó los resultados de dos ensayos pequeños del naproxeno solo. Los estudios incluidos obtuvieron una buena puntuación de calidad metodológica. El metanálisis de seis ensayos (500 pacientes) que compararon el naproxeno sódico de 550 mg con el placebo dio un RR para al menos un 50% de alivio del dolor durante más de cuatro a seis horas de 4,2 (intervalo de confianza (IC) del 95% 2,9 a 6,0) y un NNT de 2,6 (IC del 95%: 2,2 a 3,2). Tres ensayos (334 pacientes) evaluaron el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg, dando un RR de 4,8 (IC del 95%: 2,75 a 8,38). Dos estudios pequeños indicaron que el naproxeno de 200 mg y el naproxeno sódico de 220 mg pueden proporcionar un alivio efectivo del dolor postoperatorio. No hubo diferencias significativas entre el número de pacientes que experimentaban eventos adversos durante el tratamiento en comparación con el placebo. El

tiempo medio ponderado para la medicación con naproxeno sódico de 550 mg fue de 7,6 horas, en comparación con 2,6 horas para el placebo.

Conclusiones de los autores

El naproxeno sódico de 550 mg, el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg administrados por vía oral son analgésicos efectivos para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo en adultos. Se encontró una baja incidencia de eventos adversos pero dicha información no fue consistente.

ANTECEDENTES

A pesar de la gran disponibilidad de tratamientos farmacológicos, a menudo en el período postoperatorio se intenta encontrar una manera eficaz de bloquear la reacción inflamatoria y aliviar el dolor de los pacientes (Salvato 1992). En un estudio de EE.UU., se consideró que el dolor postquirúrgico era el mayor motivo de preocupación para un 57% de los pacientes entrevistados antes de la intervención quirúrgica (Warfield 1995). La percepción del dolor postoperatorio como inevitable que tienen los pacientes antes de la operación está respaldada por estudios que revelaron que el dolor prevalece y recibe un tratamiento deficiente en los enfermos hospitalizados (Bruster 1994). Una extensa revisión reciente sobre el tratamiento del dolor postoperatorio halló que el dolor grave, y el alivio deficiente o regular del dolor fue experimentado por al menos uno de cada cinco pacientes hospitalarios (Dolin 2002).

El naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y se prescribe a menudo, como la sal de sodio (naproxeno sódico), para mejorar su solubilidad para la administración oral. Como características, los AINE tienen efectos analgésicos, no producen depresión respiratoria y no deterioran la motilidad gastrointestinal, (BNF 2002) por lo cual son clínicamente útiles para tratar el dolor después de una cirugía menor y una cirugía ambulatoria, y pueden tener efectos opiáceos limitados después de una cirugía más importante (Grahame-Smith 2002). El naproxeno sódico de 550 mg, equivalente a 500 mg de naproxeno (Martindale 1999), se considera una dosis efectiva para tratar el dolor postoperatorio (Rasmussen 1993). No hay datos específicos disponibles sobre la frecuencia de administración del naproxeno para el alivio del dolor postoperatorio. Sin embargo, en Inglaterra en 2001 hubo 1,2 millones de prescripciones de naproxeno oral y naproxeno sódico en atención primaria (Dep of Health 2002).

Junto a sus propiedades de alivio del dolor, los AINE convencionales se asocian con eventos adversos graves como hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal superior, lesión hepática aguda, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca y variables de resultado reproductivas adversas (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).

Puede haber diferencias relativamente pequeñas entre los tipos de AINE con relación a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos pero hay una considerable variación en la tolerancia, y en las respuestas de los pacientes individuales. Alrededor del 60% de los pacientes responderán a cualquier AINE; del 40% restante, aquellos pacientes que no responden a un tipo bien pueden responder a otro (BNF 2002). Por lo tanto, es importante evaluar cada AINE para determinar su eficacia y perfil de eventos adversos relativos.

OBJETIVOS

El objetivo primario de esta revisión fue determinar cuantitativamente la eficacia de una dosis única de naproxeno oral o de naproxeno sódico, en comparación con el placebo, para tratar el dolor postoperatorio agudo en adultos. También se evaluaron las pruebas que se refieren a los eventos adversos asociados con el uso de naproxeno/ naproxeno sódico oral para el dolor postoperatorio, y un tercer objetivo fue el de buscar las pruebas sobre la duración de la acción del fármaco.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Los estudios se incluyeron si fueron ensayos clínicos doble ciego asignados al azar, en los cuales un mínimo de 10 pacientes asignados a cada grupo de tratamiento recibió ya sea naproxeno/ naproxeno sódico o una dosis equivalente de placebo. Los estudios tenían que proporcionar datos extraíbles sobre la dosis única para el primer tratamiento administrado, con la intensidad del dolor registrada de cuatro a seis horas después de la administración inicial del tratamiento de estudio, mediante escalas estándares de medición del dolor.

No se incluyeron resúmenes, artículos de revisión, informes de casos y observaciones clínicas ya que no se pudieron extraer datos evaluables de estos tipos de publicaciones.

Tipos de participantes

Adultos (de 12 años o más) con un dolor moderado a grave después de un procedimiento quirúrgico, realizado en una cirugía ambulatoria o en un contexto hospitalario.

Tipos de intervención

La administración postoperatoria de una dosis oral única de naproxeno o naproxeno sódico o una dosis equivalente de placebo.

Tipos de medidas de resultado

La variable de resultado principal fue el alivio del dolor o la intensidad del dolor informados por el paciente, que se midieron con escalas de dolor validadas, es decir:

- una escala de alivio del dolor (AD) de cinco puntos con un texto comparable o estándar (ninguno, leve, moderado, bueno, completo)
- una escala de intensidad del dolor (ID) de cuatro puntos (ninguno, leve, moderado, grave)
- O una escala analógica visual (EAV) de 10 cm para alivio del dolor o intensidad del dolor.

Los datos extraídos se convirtieron en información dicotómica.

Las evaluaciones globales de alivio del dolor entre cuatro y seis horas, también se consideraron aceptables si se midieron en una escala estándar de cinco puntos como informó el paciente. Sin embargo, dichas evaluaciones no se extrajeron de los estudios incluidos en esta revisión.

Las medidas de resultado secundarias fueron;

- duración de la acción del tratamiento
- número de pacientes que se rehicieron después de la dosis inicial
- media o mediana del tiempo hasta la remedicación
- informes de cualquier evento adverso
- informes de eventos adversos particulares como cefalea o vómitos
- razones de la interrupción o retiro de los pacientes.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se buscaron estudios relevantes independientemente del idioma, del tipo de publicación o del estado de publicación.

Bases de datos electrónicas

Las bases de datos electrónicas en las que se hicieron búsquedas fueron

- *La Cochrane Library*, (Número 4, 2002): The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados - CENTRAL)
- MEDLINE y PreMEDLINE (todos los años desde 1966 a diciembre de 2002)
- EMBASE (todos los años desde 1980 a diciembre de 2002)
- PubMed (todos los años desde 1966 a diciembre de 2002)

También se realizaron búsquedas en la base de datos Oxford Pain Relief (Jadad 1996a) en la Pain Research Unit. Esta base de datos comprende ensayos controlados aleatorios sobre temas

del dolor derivados de 40 revistas en las que se realizaron búsquedas manuales para los años 1954 a 1994. También se buscó en los ensayos internos no publicados, incluyendo los datos de pacientes individuales. No se realizaron búsquedas manuales adicionales para esta revisión. Se revisaron las listas de referencias de los estudios obtenidos.

Términos de la búsqueda

Se buscaron tanto naproxeno, " naproxeno sódico", como también nombres comerciales registrados. La siguiente estrategia de búsqueda se utilizó en MEDLINE y se modificó para encontrar ensayos relevantes en otras bases de datos;

1. El naproxeno, el naproxeno sódico y 88 nombres comerciales (Martindale 1999) se separaron mediante el comando OR.

AND

2. Randomised control trial (MeSH term) OR Random* OR blind OR double-blind OR double-masked OR masked OR trial

AND

3. Postoperative pain (MeSH term) OR Pain* OR Analgesi*

AND

4. operat* OR postoperat* OR post-operat* OR post-surg* OR surgery OR surgical OR dental OR molar OR extraction OR hernia OR thoracotomy OR urological OR orthop?edic OR post-orthop?edic OR postorthop?edic OR hysterectomy OR tonsillectomy OR c?esarean OR episiotomy OR laparoscop* OR cholecystectomy

Los nombres comerciales que se utilizaron en la estrategia de búsqueda fueron:

Acusprain, Aleve, Alganil, Aliviomas, Alproxen, Alprofen, Anaprox, Antalgin, Aperdan, Apo-Napro-Na, Apranax, Arthrosin, Arthroxen, Artroxen, Axer, Clinosyn, Continus, Denaxpren, Diparene, Dysmenalgit, Femex, Floginax, Flogogin, Floxalin, Genoxen, Gibinap, Gibixen, Gynestral, Ilagane, Inza, Laraflex, Laser, Ledox, Leniatriol, Lundiran, Madaprox, Miranax, Miranax, Nafasol, Naparatec, Napflam Napmel, Naprel, Napren, Naprex, Naprium, Naprius, Naprobene, Naprocoat, Naprodol, Napro-Dorsch, Naprogesic, Naprokes, Naproxen, Naproscrip, Naprosyn, Naprosyne, Naproval, Naprovite, Natrioxen, Naxen, Nitens, Novo-Naprox, Numidan, Numide, Nu-Naprox, Nycopren, Piproxeno, Pranoxen, Praxenol, Prexan, Primeral, Pronaxen, Prosaid, Proxeno, Proxine, Rheuflex, Rimoxyn, Rofanten, Sobronil, Synalgo, Synflex, Ticoflex, Timpron, Traumox, Valrox, Xenar, Xenopan.

No se estableció contacto con compañías farmacéuticas ni con autores individuales.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de estudios

Se seleccionaron los estudios si cumplían con los criterios de inclusión. Las referencias de los estudios que potencialmente cumplían con los criterios de inclusión para esta revisión se evaluaron de forma independiente de los resúmenes por al menos dos revisores. Si no hubo suficiente información para determinar si se debía incluir un artículo, o el resumen no estuvo presente, se recuperó el artículo completo para la evaluación. Los desacuerdos sobre si un estudio cumplía con los criterios de selección se resolvieron por discusión. A continuación en la tabla de "Características de los estudios excluidos" figuran las razones de exclusión de ensayos de la revisión.

Extracción de los datos

De cada estudio se extrajeron los siguientes datos:

- el número de pacientes tratados
- las características de los pacientes (sexo, edad, procedimiento quirúrgico realizado, etc.)
- la intensidad inicial del dolor
- el promedio del alivio del dolor total (ADS) o el promedio de la diferencia en la intensidad del dolor (DID)
- duración del estudio
- la dosis de tratamiento
- la información sobre los eventos adversos.
- el número de pacientes que utilizaron medicación y el tiempo hasta la misma
- Las razones de retiros de los pacientes y el número de retiros

Síntesis de los datos

En los ensayos de dolor agudo el resultado que se informó con mayor frecuencia es el alivio del dolor total (ADS) o la diferencia en la intensidad del dolor (DID) entre cuatro y seis horas, siendo las principales variables de resultado de interés. También se recopilaban los datos sobre el tiempo hasta la medicación y los eventos adversos.

Se siguieron las normas QUOROM (Moher 1999). En el análisis de eficacia, se utilizó el número de pacientes asignados al azar en cada grupo de tratamiento (intención de tratar). Los valores promedio de ADS o DID entre las cuatro y las seis horas se extrajeron o calcularon de los datos sobre el dolor en cada ensayo y se convirtieron en un ADS%max o un DID%max con ecuaciones verificadas (Cooper 1991; Moore 1996; Moore 1997a; Moore 1997b). Estos datos se utilizaron para calcular el número de pacientes con al menos 50% de alivio del dolor tanto para el naproxeno como para el placebo. Se calcularon estimaciones de riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% con el Meta-view 4.1 del programa Review Manager (versión 4.1) y un modelo de efectos fijos (Morris 1995). Se presupuso un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento activo sobre el placebo cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% del beneficio relativo fue más de uno. Se presupuso un beneficio estadísticamente significativo del placebo sobre el tratamiento activo cuando el límite superior del IC del 95% del beneficio relativo fue menos de uno.

Se calculó el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario a dañar (NND) con intervalos de confianza del 95% (Cook 1995). El NNT es el número de pacientes que necesitan ser tratados para que un paciente se beneficie del tratamiento activo que no se habría beneficiado del placebo (McQuay 1998). Los NNT permiten las comparaciones indirectas de diferentes analgésicos a través de la eficacia relativa y son un sustituto útil para las comparaciones directas entre diferentes intervenciones (Song 2003). El número necesario a dañar (NND) y el riesgo relativo se calcularon de la misma manera que los NNT, es decir, mediante el número de pacientes en cada grupo de tratamiento que informaba cualquier evento adverso y aquellos eventos específicos como cefalea, mareo, somnolencia, etc.

El número de pacientes que utilizaron medicación y el tiempo promedio hasta la primera medicación (ponderado por el número de pacientes) se calcularon del siguiente modo. Para cada ensayo, el número de pacientes que recibían tratamiento activo se multiplicó por el porcentaje que utilizaba medicación dentro de las 12 horas. Estos valores se sumaron y se dividieron por el número total de pacientes que realizaban el tratamiento activo en todos los ensayos con medicación como un resultado. Estos cálculos se realizaron con Microsoft Excel X para Macintosh.

Se evaluó visualmente la homogeneidad de los ensayos (L'Abbé 1987) porque las pruebas de heterogeneidad no resultaron ser útiles (Gavaghan 2000; Higgins 2002). Los gráficos de distribución en embudo no se utilizaron para evaluar el sesgo de publicación ya que no resultaron ser útiles (Sterne 2000; Tang 2000). La prueba z (Tramèr 1997) se utilizó para determinar si había una diferencia significativa entre los NNT para diferentes dosis de tratamiento activo, o entre los NNT para dosis equivalentes de naproxeno y naproxeno sódico.

Análisis de sensibilidad

No se realizó un análisis de sensibilidad para naproxeno versus naproxeno sódico debido a que no hubo datos suficientes.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda identificó cincuenta y nueve artículos potenciales. Uno de estos (Frezza 1985) no pudo obtenerse en la British Library. Cuarenta y ocho ensayos fueron excluidos al menos por una de las siguientes razones:

- Treinta y uno no utilizaron un control con placebo;
- siete no informaron las puntuaciones de dolor durante las cuatro a las seis horas;
- seis no midieron el dolor inicial o los pacientes no tuvieron dolor inicial de moderado a grave;
- seis informes no proporcionaron datos extraíbles sobre la eficacia analgésica;
- seis estudios no fueron a doble ciego;
- dos utilizaron escalas del dolor inapropiadas; y
- uno no fue aleatorio.

La información detallada de todos los ensayos excluidos aparece en la tabla "Características de los estudios excluidos".

Diez estudios con información de un total de 996 pacientes cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el análisis.

Dos de los estudios incluidos no se habían publicado en el momento de esta revisión. Estos estudios fueron realizados por la compañía farmacéutica Merck & Co Inc, Rahway, New Jersey, EE.UU. y proporcionaron datos de los ensayos en donde el naproxeno sódico de 550 mg se usó como un comparador activo en estudios del tratamiento del dolor dental agudo con rofecoxib (Merck 1997a; Merck 1997b).

En los 10 ensayos incluidos, 582 pacientes recibieron un tratamiento activo (505 naproxeno sódico; 77 naproxeno) y 414 recibieron el placebo.

Un estudio (Mahler 1976) informó sobre dos ensayos realizados en dos hospitales distintos; ambos evaluaron dos dosis diferentes del tratamiento activo (naproxeno de 200 mg y naproxeno de 400 mg). Estos dos ensayos son los únicos estudios incluidos que evaluaron el naproxeno en vez del naproxeno sódico. Los resultados de estos dos ensayos clínicamente homogéneos se combinaron para dar un ADS promedio ponderado para naproxeno de 200 mg (40 pacientes), naproxeno de 400 mg (37 pacientes) y placebo (40 pacientes) porque el número de pacientes reclutados en uno de los sitios fue muy pequeño. En el metanálisis esta información se combinó con los datos para las dosis de 220 mg y de 440 mg de naproxeno sódico respectivamente.

Otros seis ensayos incluidos (500 pacientes) evaluaron naproxeno sódico de 550 mg; dos ensayos (257 pacientes) evaluaron naproxeno sódico de 440 mg; y un ensayo (122 pacientes) utilizó naproxeno sódico de 220 mg. Los participantes del ensayo eran de ambos sexos con una variación entre los 14 y 72 años de edad. De los 996 participantes, 682 pacientes (el 68%) se sometieron a cirugía dental, los restantes a cirugía ortopédica o general. La información detallada aparece en la tabla "Características de los estudios incluidos".

CALIDAD METODOLÓGICA

Evaluación de la calidad

Para ser incluidos en esta revisión, los estudios tenían que tener un diseño aleatorio, doble ciego. Además, los estudios incluidos se evaluaron para la calidad metodológica mediante la escala validada de tres ítems creada por Jadad 1996b. El sistema de puntuación para esta escala de evaluación de la calidad se describe a continuación, y las puntuaciones de calidad para cada estudio incluido se detallan en la tabla de "Características de los estudios incluidos". Dos revisores realizaron las evaluaciones de calidad de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

Sistema de puntuación

Pregunta 1: ¿Se describió el estudio como aleatorio (esto incluye el uso de palabras como al azar, aleatorio y asignación al azar)?

Pregunta 2: ¿El estudio se describió como doble ciego?

Pregunta 3: ¿Hubo alguna descripción de los retiros y abandonos?

Califique de la siguiente manera:

- Adjudique una puntuación de 1 punto para cada "sí" o de 0 puntos para cada "no". No hay puntuación intermedia.

- Adjudique 1 punto adicional si

- para la pregunta 1 se describió el método para generar la secuencia de asignación al azar y éste era el adecuado (tabla de números aleatorios, generado por ordenador, lanzamiento de una moneda, etc.);

y/o

- si para la pregunta 2 se describe el método de doble ciego y fue apropiado (placebo idéntico, placebo activo, simulado, etc.).

- Reste 1 punto si:

- para la Pregunta 1 se describió el método para generar la secuencia de la asignación al azar y fue inapropiado (los pacientes se asignaron alternadamente, o según la fecha de nacimiento, el número de la historia clínica, etc.);

o

- para la pregunta 2 el estudio se describió como doble ciego, pero el método de cegamiento no fue el adecuado (por ejemplo, comparación de comprimidos versus inyección sin doble simulación).

Todos los estudios incluidos en esta revisión obtuvieron una puntuación de tres o más; un estudio recibió una puntuación de cinco.

La realización de un metanálisis de los ensayos individuales es útil, ya que puede ayudar a reducir el efecto del azar sobre el resultado final, brindando un cálculo más preciso sobre la eficacia del fármaco que el análisis de los ensayos clínicos individuales solos (Ionnadis 2001; Moore 1998). Para realizarlo se combinan los datos de los ensayos que son clínicamente homogéneos y que alcanzan una cierta norma de diseño de ensayos. La asignación al azar, el cegamiento y el control con placebo son factores importantes para reducir el sesgo y los efectos del azar (Kalso 2000). La inclusión de los estudios de baja calidad en el metanálisis posiblemente provoquen resultados engañosos (Moher 1999), y por consiguiente las evaluaciones de la calidad del informe son importantes para determinar si los ensayos deben estar incluidos o excluidos.

RESULTADOS

Naproxeno sódico 550 mg versus placebo

En seis ensayos que incluyeron un total de 500 pacientes (Brown 1997; Forbes 1986; Gottesdiener 1999; Merck 1997a; Merck

1997b; Reicin 2001), 252 recibieron naproxeno sódico de 550 mg y 248 recibieron placebo.

La tasa de respuesta media (el porcentaje de pacientes con al menos 50% de alivio del dolor) para el naproxeno sódico fue de un 50% (127 pacientes de 252), con una variación de un 30% y un 72% en los ensayos individuales. La tasa de respuesta media del placebo fue de un 12% (30 pacientes de 248), con una variación de un 6% y un 19%.

El metanálisis de los datos dicotómicos con el RevMan Analyses 1.0.2 mostró que el naproxeno sódico de 550 mg fue significativamente mejor que el placebo para aliviar el dolor postoperatorio de intensidad moderada a grave en al menos un 50% durante más de seis horas: RR 4,18 (IC del 95%: 2,93 a 5,97). El NNT fue 2,6 (IC del 95%: 2,2 a 3,2).

Naproxeno 400 mg y naproxeno sódico 440 mg versus placebo

En tres ensayos que incluyeron un total de 334 pacientes (Fricke 1993; Kiersch 1994; Mahler 1976), 37 recibieron naproxeno de 400 mg, 173 naproxeno sódico de 440 mg y 124 placebo.

La tasa de respuesta media para naproxeno de 400 mg y naproxeno sódico de 440 mg fue del 49% (103 de 210 pacientes), con una variación de 46% a 53% en ensayos individuales. La tasa de respuesta media del placebo fue de un 11% (14 de 124 pacientes), con una variación de un 5% a un 23%.

El metanálisis de los datos dicotómicos con el RevMan Analyses 1.0.2 mostró que el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg son significativamente mejores que el placebo para aliviar el dolor postoperatorio de intensidad moderada a grave en al menos un 50% durante más de seis horas: RR 4,8 (IC del 95%: 2,75 a 8,4). El NNT fue 2,7 (2,2 a 3,5).

Naproxeno 200 mg y naproxeno sódico 220 mg versus placebo

En dos ensayos que incluyeron 202 pacientes (Kiersch 1993; Mahler 1976) 40 recibieron naproxeno de 200 mg, 80 naproxeno sódico de 220 mg y 82 placebo.

La tasa de respuesta media para naproxeno de 200 mg y naproxeno sódico de 220 mg fue de un 45% (54 de 120 pacientes), con una variación de 30% a 53% en ensayos individuales. La tasa de respuesta media del placebo fue de un 16% (13 de 82 pacientes), con una variación de un 10% a un 23%.

El metanálisis de los datos dicotómicos con el RevMan Analyses 1.0.2 mostró que el naproxeno de 200 mg y el naproxeno sódico de 220 mg fueron significativamente mejores que el placebo para aliviar el dolor postoperatorio de intensidad moderada a grave en al menos un 50% durante seis horas: RR 2,9 (IC del 95%: 1,6 a 5,2). El NNT fue 3,4 (IC del 95%: 2,4 a 5,8).

Eventos adversos y retiros del estudio:

Siete estudios incluidos informaron sobre los eventos adversos para los datos de dosis única (Brown 1997; Forbes 1986;

Gottesdiener 1999; Kiersch 1993; Kiersch 1994; Merck 1997a; Merck 1997b). Cinco de los ensayos que evaluaron la efectividad del naproxeno sódico de 550 mg proporcionaron suficientes datos evaluables para la combinación estadística de sus resultados (Brown 1997; Forbes 1986; Gottesdiener 1999; Merck 1997a; Merck 1997b). Cuarenta y siete de los 197 pacientes (24%) que recibieron naproxeno sódico de 550 mg informaron al menos sobre un evento adverso. Cincuenta y dos de 195 pacientes (27%) que recibieron el placebo informaron al menos sobre un evento adverso. No hubo diferencias significativas entre el tratamiento y el placebo: RR: 0,89 (IC del 95%: 0,6 a 1,3). Un paciente que recibió naproxeno sódico de 440 mg presentó vómitos graves (Fricke 1993). En otro ensayo (Kiersch 1993) se presentaron siete eventos adversos "graves" en pacientes que recibieron naproxeno sódico de 220 mg. Los investigadores de ambos ensayos no consideraron que estos eventos estuvieran relacionados con el fármaco en estudio.

Los retiros y exclusiones de los pacientes no se describieron de manera consistente. Los ensayos a menudo informaban sobre el número total de exclusiones o de retiros sin declarar a qué grupos de tratamiento se referían. Tampoco quedó claro en qué momento ocurrieron los retiros, es decir, si fueron anteriores a la evaluación del analgésico a las cuatro o las seis horas, o en algún otro momento antes del final del ensayo. Cuatro ensayos no suministraron información específica para el número de exclusiones y retiros de pacientes para una dosis única de naproxeno o naproxeno sódico (Forbes 1986; Mahler 1976; Merck 1997a; Merck 1997b). De los restantes seis ensayos, 45 de los 354 pacientes asignados al tratamiento con naproxeno sódico se describieron como retirados o excluidos. La mitad de estos (40 de 81) pertenecían a un ensayo con naproxeno sódico de 220 mg (Kiersch 1993) en el cual no se declararon los motivos para la interrupción.

Los retiros del naproxeno y del naproxeno sódico relacionados con eventos adversos se describieron en tres ensayos (Fricke 1993; Kiersch 1994; Reicin 2001). Estos eventos adversos fueron:

- vómitos postoperatorios (Fricke 1993); cefalea (el investigador no consideró que se debía al fármaco de estudio) (Kiersch 1994);
- dos de los 55 pacientes que recibían naproxeno sódico de 550 mg y tres de los 53 pacientes que recibían placebo se retiraron por un evento clínicamente adverso en el día uno del estudio (Reicin 2001).

Remedicación

Número de pacientes que utilizaron remedicación a las 12 horas

Se combinaron los datos del tiempo hasta la remedicación de cuatro ensayos (Forbes 1986; Merck 1997a; Merck 1997b; Reicin 2001) para proporcionar el porcentaje de participantes en estudio que se remedicaron a las 12 horas, ponderado por el número de participantes. El resultado fue de un 63% (114 de

181 pacientes) para naproxeno sódico de 550 mg y un 78% (140 de 180 pacientes) para el placebo.

Tiempo hasta la remedicación

Los resultados de cinco ensayos (Forbes 1986; Gottesdiener 1999; Merck 1997a; Merck 1997b; Reicin 2001) se combinaron para proporcionar el tiempo promedio hasta la remedicación, ponderado por el número de pacientes. Para el naproxeno sódico de 550 mg el tiempo fue de 7,6 horas (206 pacientes) y para el placebo fue de 2,6 horas (205 pacientes).

DISCUSIÓN

Una dosis oral única de 550 mg de naproxeno sódico tiene un NNT de 2,6 (IC del 95%: 2,2 a 3,2) para un alivio del dolor de al menos un 50% durante seis horas en el dolor postoperatorio de intensidad moderada a grave, en comparación con el placebo. Esto significa que aproximadamente uno de cada tres pacientes que reciban naproxeno sódico de 550 mg logrará al menos una reducción de 50% del dolor postoperatorio de intensidad moderada a grave que no habría ocurrido de haber recibido placebo. Este análisis incluyó la mayor cantidad de pacientes y es el más relevante clínicamente porque la dosis de 550 mg es la más comúnmente prescrita.

Para una única dosis oral de naproxeno de 400 mg y naproxeno sódico de 440 mg el NNT fue de 2,7 (IC del 95%: 2,2 a 3,5). Para el naproxeno de 200 mg y el naproxeno sódico de 220 mg, el NNT fue de 3,4 (IC del 95%: 2,4 a 5,8). Las dosis de menos de 500 mg de naproxeno generalmente no se prescriben para el dolor postoperatorio agudo y son, por tanto, de limitado valor clínico. Los resultados para el naproxeno de 200 mg y el naproxeno sódico de 220 mg y el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg también son menos fiables que los del naproxeno sódico de 550 mg porque estos análisis incluyeron menos ensayos y un menor número de pacientes. La combinación de los estudios en un metanálisis puede ser mejor que depender de los resultados de un único ensayo pero un metanálisis en base a datos limitados puede no alcanzar para superar los efectos del azar (Moore 1998).

Los NNT para el naproxeno sódico de 550 mg; el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg; el naproxeno de 200 mg y el naproxeno sódico de 220 mg fueron similares, pero no hubo información suficiente sobre los ensayos que utilizaron dosis de 440 mg (o equivalente) o de 220 mg (o equivalente) para formular observaciones sobre la respuesta a la dosis. No se experimentó un mayor efecto analgésico al aumentar la dosis pero, por la limitada información disponible, no se puede conocer si hay respuesta a la dosis, si una eficacia adicional es mínima o si se perdió el efecto.

Se ha compilado la eficacia relativa de más de 50 analgésicos para el dolor postoperatorio agudo: ver: www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/painpag/acutrev/analgesics/leagtab.html Las versiones publicadas se pueden encontrar en Collins 1998; Edwards 1999a; y Moore 1997a. El número de pacientes en

cada metanálisis del cual se derivaron los NNT varía considerablemente, y debe tenerse en cuenta cuando se comparan los NNT. Un NNT pequeño con un intervalo de confianza reducido sugiere una mayor eficacia y cuanto mayor sea el número de pacientes en el metanálisis el NNT será más sólido.

Un NNT de 2,6 para el naproxeno sódico de 550 mg es levemente superior (peor) que aquel para el ibuprofeno de 400 mg (2,4; IC del 95%: 2,3 a 2,6), pero inferior (mejor) que aquel para el paracetamol de 1000 mg (3,8; IC del 95%: 3,4 a 4,4) y la morfina intramuscular de 10 mg (2,9; IC del 95%: 2,6 a 3,6). Este metanálisis no comparó directamente el naproxeno y el naproxeno sódico con otros analgésicos. Sin embargo, este tipo de comparaciones indirectas es válido. Un estudio reciente de 44 metanálisis ha revelado que, en la mayoría de los casos, los resultados de las comparaciones indirectas ajustadas no son significativamente diferentes de los de las comparaciones directas, con validez de las comparaciones indirectas según la validez interna y la semejanza de los ensayos individuales (Song 2003).

El tiempo medio hasta la remedicación del naproxeno sódico de 550 mg fue de 7,6 horas. Es similar al del ibuprofeno de 400 mg a las 7,4 horas, pero más corto que para los inhibidores selectivos de la Cox 2 como el rofecoxib de 50 mg, a las 13,6 horas, la última cifra proviene principalmente de ensayos de dolor dental (Barden 2002). La remedicación en los ensayos es un marcador útil para la determinación de la duración de una analgesia adecuada.

Los principales resultados de eficacia fueron el alivio del dolor total durante las cuatro a las seis horas (ADS) y el tiempo a la remedicación en los ensayos realizados después de la extracción del tercer molar y de otros tipos de cirugía. Siete de los 10 ensayos que facilitaron datos de alivio del dolor, y tres de los cuatro que facilitaron tiempo hasta la remedicación, se realizaron en estudios de extracción del tercer molar. El análisis ha demostrado que los NNT calculados para el resultado de un 50% de alivio del dolor entre las cuatro y las seis horas (en circunstancias en las que los analgésicos orales fueron apropiados) son los mismos en ambas categorías quirúrgicas (Barden 2003). Todavía no se sabe si el tiempo hasta la remedicación después de una extracción dental es similar para otras circunstancias postoperatorias.

No hubo diferencias significativas entre el número de pacientes que informaron sobre algún evento adverso para el naproxeno y para el naproxeno sódico comparado con el placebo. Los ensayos que informaban sobre efectos adversos fueron menos rigurosos que con los datos de eficacia; la metodología para informar eventos adversos varió entre los estudios. Esto no es extraño en la notificación de eventos adversos en los estudios de dolor agudo (Edwards 1999b). Los detalles con respecto a los retiros y exclusiones de los pacientes también fueron mal comunicados de los informes del ensayo.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El naproxeno sódico de 550 mg (equivalente al naproxeno de 500 mg) y el naproxeno sódico de 440 mg (equivalente al naproxeno de 400 mg) son analgésicos eficaces en adultos que presentan un dolor postoperatorio agudo (moderado a grave). El NNT para el naproxeno sódico de 550 mg se compara favorablemente con otros analgésicos para el alivio del dolor postoperatorio. Se encontró una incidencia baja de eventos adversos, pero fueron descritos de manera deficiente.

Implicaciones para la investigación

Se necesitarían ensayos adicionales para el naproxeno de 400 mg y el naproxeno sódico de 440 mg para aclarar su eficacia en comparación con las dosis normales prescritas de naproxeno de 500 mg y de naproxeno sódico de 550 mg. Se requiere una mejor comunicación de la información, en particular para los eventos adversos, los retiros y las exclusiones.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo recibió apoyo económico del fondo para investigación del dolor del Oxford Pain Relief Trust. Deseamos dar las gracias a Merck & Co Inc, Rahway, New Jersey, USA, por proporcionar datos no publicados para la inclusión en esta revisión.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

RAM y HJM han realizado investigaciones y se han actuado de consultores para diversas compañías farmacéuticas. RAM, HJM y JE han recibido honorarios de parte de las compañías farmacéuticas para realizar conferencias sobre la investigación

de analgésicos y otras intervenciones de asistencia sanitaria. Todos los autores han recibido apoyo de investigación de las instituciones de beneficencia, el gobierno y fuentes industriales en diversos momentos, pero para la preparación de esta revisión sistemática no se recibió ese apoyo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- Pain Research Unit funds UK

SINOPSIS

El naproxeno sódico es eficaz para el alivio del dolor en adultos que sufren dolor agudo después de la cirugía

El dolor agudo es un problema que se presenta inmediatamente después de la cirugía y se controla deficientemente. Esta revisión evaluó las pruebas de 996 pacientes de 10 ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, de naproxeno y/o naproxeno sódico (un fármaco antiinflamatorio no esteroideo) en adultos con dolor postoperatorio agudo. Se encontró que el naproxeno sódico por vía oral en dosis de 550 mg y 440 mg es un analgésico eficaz para tratar el dolor posterior a una intervención quirúrgica. Los efectos de una dosis duran, de media, hasta siete horas. No se pueden establecer conclusiones acerca de los efectos adversos del naproxeno y del naproxeno sódico porque los informes de estos eventos fueron inconsistentes.

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Brown 1997 {published data only}

Brown CR, Moodie J, Phillips EB. Bromfenac sodium, naproxen sodium, and ketorolac in moderate to severe postoperative pain. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control* 1997;**5**:21-35.

Forbes 1986 {published data only}

Forbes JA, Keller CK, Smith JW, Zeleznock JR, Sevelius H, Beaver WT. Analgesic effect of naproxen sodium, codeine, a naproxen-codeine combination and aspirin on the postoperative pain of oral surgery. *Pharmacotherapy* 1986;**6**:211-8.

Fricke 1993 {published data only}

Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Current Therapeutic Research* 1993;**54**(6):619-27.

Gottesdiener 1999 {published data only}

Gottesdiener K, Mehlich DR, Huntington M, Yuan W, Brown P, Gertz B, Mills, S. Efficacy and tolerability of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor DFP compared with naproxen sodium in patients with postoperative dental pain. *Clinical Therapeutics* 1999;**21**(8):1301-12.

Kiersch 1993 {published data only}

Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clinical Therapeutics* 1993;**5**:845-54.

Kiersch 1994 {published data only}

Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clinical Therapeutics* 1994;**16**(3):394-404.

Mahler 1976 {published data only}

Mahler DL, Forrest WH, Brown CR, Shroff PF, Gordon HE, Brown BW, James KE. Assay of aspirin and naproxen analgesia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1976;**19**(1):18-23.

Merck 1997a {unpublished data only}

A randomized placebo and active comparator controlled dose-finding trial of the effect of MK-0966 in the treatment of postoperative dental pain. Protocol No. 027-01/single center. Merck & Co Inc, Rahway, New Jersey, USA 1997.

Merck 1997b {unpublished data only}

A randomized placebo and active comparator controlled dose-finding trial of the effect of a 12.5% formulation of MK-0966 in the treatment of postoperative dental pain. Protocol No. 051-01/single center. Merck & Co Inc, Rahway, New Jersey, USA 1997.

Reicin 2001 {published data only}

Reicin A, Brown J, Jove M, deAndrade R, Bourne M, Krupa D et al. Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *American Journal of Orthopedics* 2001;**30**:40-8.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Angle 2002

Angle PJ, Halpern SH, Leighton BL, Szalai JP, Gnanendran K, Kronberg JE. A randomized controlled trial examining the effect of naproxen on analgesia during the second day after cesarean delivery. *Anesthesia and Analgesia* 2002;**95**(3):741-5.

Aromaa 1978

Aromaa U, Asp K. A comparison of naproxen, indomethacin and acetylsalicylic acid in pain after varicose vein surgery. *Journal of International Medical Research* 1978;**6**:152-6.

Baumgartner 1987

Baumgartner H, Kuttelwascher M, McCaskey D, Winters L. The comparative efficacy of naproxen sodium and piroprofen in the treatment of post-operative pain. *Journal of International Medical Research* 1987;**15**:179-87.

Brown 1984

Brown CR, Sevelius H, Wild V. A comparison of single doses of naproxen sodium, morphine sulphate and placebo in patients with postoperative pain. *Current Therapeutic Research* 1984;**35**(4):511-8.

Brown 1990

Brown CR, Moodie JE, Dickie G, Wild VM, Smith BA, Clarke PJ et al. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990;**10**(6):59S-70S.

Bucheli 1994

Bucheli R, Davlos V, Neto N, Naranjo I, Calderon D, Alamo C, Lopez-Munoz F. A randomized, double-blind study of the efficacy and safety of microcapsulated butibufen and naproxen in the treatment of post-episiotomy pain. *Current Therapeutic Research* 1994;**55**:1527-37.

Bunemann 1994

Bunemann L, Thorshauge H, Herlevsen P, Iversen D, Nielson FB. Analgesia for outpatient surgery: placebo versus naproxen sodium (a non-steroidal anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 1994;**11**:461-4.

Buttram 1984

Buttram VC, Gravlee LC, Hale RW, Lifshitz S. Naproxen sodium vs. a combination of aspirin, phenacetin, caffeine and codeine phosphate for pain after major gynecologic surgery. A multicenter comparison. *Journal of Reproductive Medicine* 1984;**29**(3):189-92.

Coli 1992

Coli A, Lari S, Di Fiore M, Perin S, Urso R. Sodium naproxen in postoperative pain in orthopedics. Comparison of 2 different doses. *Minerva Anestesiologica* 1992;**58**:441-5.

Commissionat 1983

Commissionat Y, Benoit P, M'Hamsadji. Comparative study of the anti-inflammatory and analgesic action of sodium naproxen and indomethacin in the post-operative period of tooth extraction. *L'Information Dentaire* 1983;**65**(35):3241-5.

DiPrima 1986

DiPrima JG, Keating SE, DeVincentis AF. The use of naproxen in controlling postoperative pain in podiatric surgery. *Journal of Foot Surgery* 1986;**25**(4):273-7.

Drez 1987

Drez D, Ritter M, Rosenberg TD. Pain relief after arthroscopy: naproxen sodium compared to propoxyphene napsylate with acetaminophen. *Southern Medical Journal* 1987;**80**:440-3.

Filtzer 1980

Filtzer HS. A double-blind randomized comparison of naproxen sodium, acetaminophen and pentazocine in postoperative pain. *Current Therapeutic Research* 1980;**27**:293-301.

Galasko 1988

Galasko CSB, Courtney P, Jayne M, Coxhead PF, Russell S. Comparison of the efficacy of naproxen sodium and dihydrocodeine tartrate in the treatment of post-operative pain. *Current Medical Research and Opinion* 1988;**10**(10):656-62.

Gallardo 1980

Gallardo F, Rossi E. Double blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharmacology and Therapeutics in Dentistry* 1980;**5**:69-72.

Gallardo 1981

Gallardo F, Lobo R, Pino M, Martino LE. Double blind evaluation of naproxen and ibuprofen in oral surgery outpatients. *IRCS Medical Science* 1981;**9**:440-1.

Gaston 1996

Gaston G. A double-blind, randomized, parallel-group study of the pharmacokinetics and onset of action of Naprelan in patients following oral surgery. *American Journal of Orthopedics* 1996;**25**:37-41.

Goldberg 1988

Goldberg MA, McLaughlin GE, Kieffer DA, Stern L, Hiroso H, Akesson W, Hewson GF. Naproxen sodium: comparative efficacy and tolerability of two dosages for pain after joint surgery. *Orthopedics* 1988;**11**(4):575-80.

Henderson 1994

Henderson RC. A double-blind comparison of diclofenac potassium and naproxen sodium in the treatment of pain due to orthopedic skeletal surgery. *Today's Therapeutic Trends* 1994;**12**(1):81-95.

Kristensen 1986

Kristensen S, Tveteras K, Outzen KE, Poulsen HB. Treatment of pain after tonsillectomy. Comparison between naproxen (Naprosyn) and acetylsalicylic acid (Kalcetyl). *Ugeskr Laeger* 1986;**148**(44):2832-5.

Mugnier 1984

Mugnier A, Schneck G, Champion P, Mignon H. Post-operative pain: Comparative study of naproxen-sodium and paracetamol in the treatment of pain following dental extraction. *Presse-Medicale* 1984;**13**(7):429-31.

Ogilvie-Harris 1985

Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P. Prostaglandin Inhibition and the rate of recovery after arthroscopy meniscectomy. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1985;**67-B**(4):567-71.

Ouellette 1986

Ouellette RD, Feinberg A, Laraja R, Rothenberg RE, Welch GW. Naproxen sodium vs acetaminophen plus codeine in postsurgical pain. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 1986;**39**(5):839-45.

Ozkal 1996

Ozkal S, Gurbuzer B, Dogan N, Kizilkaya E, Yucel O. Clinical and ultrasonographic evaluation of the effect of two non-opioid analgesic for postoperative pain and edema. *Agri Dergisi* 1996;**8**(1):31-7.

Parabita 1993

Parabita GF, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scaricabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs* 1993;**46**(1):171-3.

Patella 1984

Patella V, Moretti B, Pesce V. Controlled double blind study on the analgesic effect of suprofen on post-surgical patients. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1984;**123**(10):71S-76S.

Pedersen 1993

Pedersen P, Nielson KD, Jensen PE. The efficacy of Na-naproxen after diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy* 1993;**9**(2):170-3.

Peters 1996

Peters AA, Witte EH, Damen AC, Holm JP, Drogendijk AC, Velde EA, Timbos J. Pain relief during and following outpatient curettage and hysterosalpingography: a double blind study to compare the efficacy and safety of tramadol versus naproxen. *Gynecology and Reproductive Biology* 1996;**66**(1):51-6.

Polati 1998

Polati E, Finco G, Salgarelli A, De Santis D, Gilli E, Barzoi G et al. Management of postoperative pain in stomatology with ibuprofen L-arginine and naproxen. *Minerva Stomatologica* 1998;**47**:287-92.

Precious 1997

Precious DS, Multari J, Finley GA, McGrath P. A comparison of patient-controlled and fixed schedule analgesia after orthognathic surgery. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1997;**55**:33-40.

Rasmussen 1993

Rasmussen S, Thomsen S, Madsen SN, Rasmussen PJS, Simonsen O. The clinical effect of naproxen sodium after arthroscopy of the knee: a randomized, double-blind, prospective study. *Arthroscopy* 1993;**9**:375-80.

Rossi 1981

Rossi E, Gallardo F. Analgesic efficacy of naproxen and ibuprofen in patients undergoing mucogingival surgery. *IRCS Medical Science* 1981;**9**:272-3.

Rossi 1988

Rossi S, Tadini R, Rizzi F. Naproxen sodium compared with ketoprofen lysine and lysine acetylsalicylate in the management of postoperative pain in gynecologic surgery. *Minerva Ginecologica* 1988;**40**:329-35.

Ruedy 1973a

Ruedy J. A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and acetylsalicylic acid-codeine in patients with pain after dental surgery. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1973;**2**:60-3.

Ruedy 1973b

Ruedy J, McCullough W. A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and propoxyphene in patients with pain after orthopedic surgery. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1973;**2**:56-9.

Sacchetti 1978

Sacchetti G, Ferrati GC. Kinetics of analgesic response in man; an example with two non-steroidal anti-inflammatory analgesic drugs. *Journal of International Medical Research* 1978;**6**:312-16.

Salvato 1992

Salvato A, Boldani M, Sinion M. Tiaprofenic acid in the acute treatment of postsurgical pain in dentistry. A comparative study versus nimesulide and naproxen sodium. *Current Therapeutic Research* 1992;**51**:937-45.

Scoren 1987

Scoren RD, Corn H, Rhodes P, Schwarz M, Segal PL, Marks MH. Pain following periodontal surgery: Treatment with a nonnarcotic analgesic compared with two codeine combinations. *Current Therapeutic Research* 1987;**42**:463-71.

Selcuk 1998

Selcuk E, Gomel M, Apaydin S, Kose T, Tuğlular I. The postoperative analgesic efficacy and safety of piroxicam (FDDF) and naproxen sodium. *International Journal of Clinical Pharmacological Research* 1988;**18**:21-9.

Sindet-Pedersen 1986

Sindet-Pedersen S, Peterson JK, Gotzsche PC, Christensen H A. A double-blind, randomized study of naproxen and acetylsalicylic acid after surgical removal of impacted lower third molars. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1986;**15**:389-94.

Sisk 1990

Sisk AL, Grover BJ. A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1990;**48**:674-8.

Stetson 1973

Stetson JB, Robinson K, Wardell WM, Lasagna L. Analgesic activity of oral naproxen in patients with postoperative pain. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1973;**Supplement 2**:50-5.

Stromsoe 1987

Stromsoe K, Bjerkholt H. Effects of naproxen on the postoperative course. A study of the effects of naproxen on the immediate postoperative period in the surgical treatment of crural fractures. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1987;**107**(6):548-50.

Ujpal 1999

Ujpal M, Biczo A, Huszar L, Temesvari A, Tothfalusi L, Szabo G. Comparative study of the analgesic effect of Apranax and Cataflam after oral surgical procedures. *Fogorv Sz* 1999;**92**:374-8.

Van der Zwan 1982

Van der Zwan J, Boering G, Wesseling H, Smit Sibinga C, Van der Weele L. The lower third molar and antiphlogistics. *International Journal of Oral Surgery* 1982;**11**:340-50.

Vargas Busquets 1988

Vargas Busquets MA, Keoshian LA, Kelleher R, Jervis, WH, Hentz VR. Naproxen sodium versus acetaminophen-codeine for pain following plastic surgery. *Current Therapeutic Research* 1988;**43**(2):311-16.

Wibin 1980

Wibin E. Clinical trial of naproxen in general surgery. *Ars Medici Internationaal Tijdschrift Voor Praktische Therapie* 1980;**9**(10):917-27.

Zuckerman 1993

Zuckermann M, Panconesi R, Scaricabarozzi I, Nava ML, Bechi P. Clinical efficacy and tolerability of nimesulide compared with naproxen in the treatment of posthaemorrhoidectomy pain and inflammation. *Drugs* 1993;**46**(1):177-9.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Frezza 1985

Frezza R, Bolognesi P, Bernardi F. Comparison of the action of 3 non-steroidal anti-inflammatory agents in the control of post-operative pain. Effectiveness of NSAID against pain. *Attualita Dentale* 1985;**1**(30):40-2.

Referencias adicionales

Barden 2002

Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore R. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *NHS Centre for Reviews and Dissemination BMC Anesthesiology* 2002;**2**(1):4.

- Barden 2003**
Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain, in press*.
- BNF 2002**
BMJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Mehta DK, editor(s). *British National Formulary*. Vol. March, 43 Edition. London: British Medical Journal, 2002:482.
- Bruster 1994**
Bruster S, Jarman B, Bosanquet N, Weston D, Erens R, Delbanco TL. National Survey of hospital patients. *BMJ* 1994;**309**:1542-6.
- Collins 1998**
Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ. Oral ibuprofen and diclofenac in postoperative pain: a quantitative systematic review. *European Journal of Pain* 1998;**2**:285-91.
- Cook 1995**
Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *British Medical Journal* 1995;**310**:452-4.
- Cooper 1991**
Cooper SA. Single-dose analgesic studies: the upside and downside of assay sensitivity. In: Max MB, Portenoy RK, Laska EM, editor(s). *The design of analgesic clinical trials (Advances in Pain and Research Therapy Vol. 18)*. New York: Raven Press, 1991:117-24.
- Dep of Health 2002**
Department of Health. Prescription Cost Analysis. <http://www.doh.gov.uk/prescriptionstatistics/index.htm>. London: Government Statistical Service, accessed November 2002:288.
- Dolin 2002**
Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* 2002;**89**:409-23.
- Edwards 1999a**
Edwards JE, Oldman A, Smith L et al. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1999;**81**:289-97.
- Edwards 1999b**
Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, Collins SL. Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved. Lessons from acute postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999;**18**:427-37.
- Fricke 1993**
Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Current Therapeutic Research* 1993;**54**(6):619-27.
- Gavaghan 2000**
Gavaghan DJ, Moore RA, McQuay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analyses in pain using simulations of individual patient data. *Pain* 2000;**85**:415-24.
- Grahame-Smith 2002**
Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- Hernandez-Diaz 2001**
Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine* 2001;**110**(3A):20S-7S.
- Higgins 2002**
Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *Journal of Health Services Research and Policy* 2002;**7**:51-61.
- Ionnadis 2001**
Ioannidis JPA, Lau J. Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative metaanalyses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;**98**(3):831-6.
- Jadad 1996a**
Jadad AR, Carroll D, Moore A, McQuay HJ. Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. *Pain* 1996;**66**:239-46.
- Jadad 1996b**
Jadad AR, More RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;**17**:1-12.
- Kalso 2000**
Kalso E, Moore RA. Five Easy pieces on evidence based medicine (2). *European Journal of Pain* 2000;**4**:321-4.
- L'Abbé 1987**
L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Annals of International Medicine* 1987;**107**:224-33.
- Martindale 1999**
Parfitt K (ed). *Analgesics Anti-inflammatory drugs and Antipyretics. Martindale, The Complete Drug Reference*. 32 Edition. London: Pharmaceutical Press, 1999:61-2.
- McQuay 1998**
McQuay H, Moore A. Combining data and interpreting the results. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford: Oxford University Press, 1999:35-7.
- Moher 1999**
Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet* 1999;**354**:1896-1900.
- Moore 1996**
Moore A, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain* 1996;**66**:229-37.
- Moore 1997a**
Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;**70**:193-201.
- Moore 1997b**
Moore A, Moore O, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics: Use of pain intensity and visual analogue scales. *Pain* 1997;**69**:311-5.
- Moore 1998**
Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;**78**(3):209-16.
- Morris 1995**
Morris JA, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for relative risk, odds ratios and standardised ratios and rates. In: MJ Gardner, DG Altman, editor(s). *Statistics with confidence - confidence intervals and statistical guidelines*. London: BMJ, 1995:50-63.
- Rapoport 1999**
Rapoport RJ. The safety of NSAIDs and related drugs for the management of acute pain: maximising benefits and minimising risks. *Cancer Control* 1999;**6**(2):18-21.
- Song 2003**
Song F, Altman DG, Glenny A, Deeks JJ. Validity of indirect comparisons for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;**326**:472-5.

Sterne 2000

Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;**53**:1119-29.

Tang 2000

Tang JL, Liu JLY. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;**53**:477-84.

Tramèr 1997

Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;**315**:635-9.

Warfield 1995

Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anaesthesiology* 1995;**83**:1090-4.

Referencias de otras versiones de esta revisión

Mason 2003

Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2003 (10 September 2003);**3**(4).

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Brown 1997
Methods	RCT, DB, single oral dose and multiple dose data. 5 parallel groups. Pain assessed at 0.25, 0.5 hrs, then hourly up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain
Participants	N = 218, 16-72 yrs, M&F, major abdominal or orthopaedic surgery
Interventions	Naproxen sodium 550 mg, n = 46; placebo, n = 43; bromfenac 25 mg, n = 44; bromfenac 50 mg, n = 43; IM ketorolac 30 mg, n = 30
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, non-std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: naproxen Na = 7.48 placebo = 3.91
Notes	Patients reporting any adverse event: naproxen Na = 7 placebo = 8 Remedication allowed after 1hr, then PI & PR = 0. Multiple dose results only show 4 exclusions. Quality score: R = 1 DB = 2 W = 1 Total = 4
Allocation concealment	A
Study	Forbes 1986
Methods	RCT, DB, single oral dose. 5 parallel groups. Pain assessed at hourly intervals up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain
Participants	N = 268, 15 - 34 yrs, M&F, 3rd molar extraction
Interventions	Naproxen sodium 550 mg, n = 38; placebo, n = 42; codeine sulfate 60 mg, n = 44; naproxen 550 mg & codeine 60 mg, n = 38; aspirin 650 mg, n = 36
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: naproxen Na = 12.76 placebo = 4.07 6hr SPID: naproxen Na = 7.13 placebo = 1.31 Median time to remedicator: placebo = 5.3 hrs naproxen Na = 8.3 hrs Remedication by 12 hrs: placebo = 81% naproxen Na = 60%

Characteristics of included studies

Notes	<p>Patients reporting any adverse event: naproxen Na = 7 placebo = 7 46 patients did not take study medication. 24 had invalid efficacy data. Quality score: R = 2 DB = 2 W = 1 Total = 5</p>
Allocation concealment	A
Study	Fricke 1993
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 3 parallel groups, pain assessed at 20, 30, 40 and 60 mins, then hourly up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N = 207, 15+ yrs, M&F, removal of impacted 3rd molars
Interventions	Naproxen sodium 440 mg n = 81; placebo n = 39; ibuprofen 400 mg n = 81
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: naproxen Na = 11.6 placebo = 2.9 6hr SPID: naproxen Na = 4.8 placebo = -1.4
Notes	<p>Patients reporting any adverse events: naproxen Na = 7 placebo = 1 one withdrawal in naproxen Na group due to severe vomiting (not due to study medication). Remedication allowed after 2 hours, then PI = baseline & PR = 0. Two withdrawals due to adverse events. Quality score: R = 1 DB = 1 W = 1 Total = 3</p>
Allocation concealment	A
Study	Gottesdiener 1999
Methods	RCT, DB, single oral dose. 5 parallel groups. Pain assessed at 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0 hrs then hourly up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain
Participants	N=196, 18-50 yrs, M&F, removal of 2 or more 3rd molars, one of which was impacted
Interventions	Naproxen sodium 550 mg, n = 25; placebo, n = 25; DFP 5 mg, n = 48; DFP 25 mg, n = 50; DFP 50 mg, n = 48 (DFP is an experimental COX-2 NSAID)

Characteristics of included studies

Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: placebo = 3.4 naproxen Na = 13.0 6 hr SPID: placebo = -0.98 naproxen Na = 6.45
Notes	Patients reporting any adverse event: naproxen Na = 6 placebo = 12 Remedication allowed after 90 minutes, last PI and PR carried forward. If remedicated before 90 minutes, patient excluded. Median time to remedication: placebo = 1.6 hrs naproxen Na = 8.0 hrs No. remedicating: placebo = 92%, naproxen Na = 60% No exclusions Quality score: R = 1 DB = 2 W = 1 Total = 4
Allocation concealment	A
Study	Kiersch 1993
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 3 parallel groups, pain assessed at 20, 30, 40 and 60 m, then hourly up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N = 203, 15 to 56 yrs, M&F, removal of impacted 3rd molars
Interventions	Naproxen sodium 220 mg, n = 81; placebo, n = 39; ibuprofen 200 mg, n = 81
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: naproxen Na = 11.5 placebo = 3.7 Median time to remedication: naproxen Na = 9.4 hrs placebo = 2.0 hrs
Notes	Patients reporting any adverse event: naproxen Na = 21 placebo = 5 Severe events in 2 patients on placebo and 7 on NS but not deemed due to study medications. Remedication allowed after 2 hours. 2 exclusions due to protocol violations. Quality score: R = 1 DB = 1 W = 1 Total = 3
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Kiersch 1994
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 3 parallel groups, pain assessed at 20, 30, 40 and 60 mins, then hourly up to 12 hours by patient. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N=232, 14-39 yrs, M&F, removal of impacted 3rd molars
Interventions	Naproxen sodium 440 mg, n = 92; placebo, n = 45; acetaminophen 1000 mg, n = 89
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: placebo = 3.1, naproxen Na = 10.5 Median time to remedication: naproxen Na = 9.9 hrs placebo = 2.0 hrs
Notes	Patients reporting any adverse event: naproxen Na = 31 placebo = 13 4 did not receive study med (1 in ns group due to severe vomiting postsurgery, prior to naproxen Na administration). Remedication allowed after 2 hours. Quality score: R = 1 DB = 2 W = 1 Total = 4
Allocation concealment	A
Study	Mahler 1976
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 4 parallel groups in 2 trials at 2 hospitals, patient assessed pain hourly up to 6 hours. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N = 197, M&F, adults, orthopaedic or general surgery
Interventions	Data combined for hospital 1 & 2: naproxen 200 mg, n = 40; naproxen 400 mg, n = 37; placebo, n = 40; aspirin 600 mg, n = 39; aspirin 1200 mg, n = 41
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale. used weighted mean 6 hr TOTPAR: Naproxen 200 mg = 7.4, Naproxen 400 mg = 10.4 placebo = 6.2
Notes	Single and multiple dose adverse events combined for both hospitals. Remedication allowed after 2 hours. Naproxen 400 mg group remedicated with placebo. Quality score: R = 1 DB = 2 W = 0 Total = 3
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Merck 1997a
Methods	RCT, DB, single oral dose, 6 parallel groups, pain assessed up to 24 hours. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N = 228, adult M&F, extraction of 2 or more 3rd molars
Interventions	Naproxen sodium 550 mg, n = 39; placebo, n = 38; MK-0966 7.5 mg, n = 38; MK-0966 25 mg, n = 38; MK-0966 50 mg, n = 38; MK-0966 100 mg, n = 38
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale. 6 hr TOTPAR: placebo = 2.59 naproxen Na = 15.04 Median time to remedication: Naproxen Na = 12.0 hrs placebo = 1.6 hrs Remedication by 12 hours: placebo = 57% naproxen Na = 43%
Notes	Patients reporting any adverse events: naproxen Na = 9 placebo = 12 Quality score: R = 1 DB = 2 W = 0 Total = 3 Currently unpublished
Allocation concealment	A
Study	Merck 1997b
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 5 parallel groups, patient assessed up to 24 hours. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N=312, adult M&F, extraction of 2 or more 3rd molars
Interventions	Naproxen sodium 550 mg n = 49; placebo n = 47; MK-0966 12.5 mg n = 72; MK-0966 25 mg n = 72; MK-0966 50 mg n = 72
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale. 6 hr TOTPAR: placebo = 2.59 naproxen Na = 15.04 Median time to remedication: naproxen Na = 5.4 hrs placebo = 1.5 hrs. Remedication by 12 hours: placebo = 76% naproxen Na = 75%

Characteristics of included studies

Notes	Patients reporting any adverse events: naproxen Na = 18 placebo = 13 Quality score: R =1 DB = 2 W = 0 Total = 3 Currently unpublished
Allocation concealment	A
Study	Reicin 2001
Methods	RCT, DB, single oral dose on day 1, 4 parallel groups, patient assessed pain at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 hrs then hourly up to 12 hours. Assessments also on day 2-5. Moderate to severe baseline pain.
Participants	N = 218, 18+ yrs, M&F, major orthopedic surgery.
Interventions	Naproxen sodium 550 mg, n = 55; placebo, n = 53; rofecoxib 50/25 mg, n=56; rofecoxib 50/50 mg, n=54
Outcomes	Std 4 point PI scale, std 5 point PR scale, std 5 point global scale. 6 hr TOTPAR: placebo = 5.4 naproxen Na = 9.8 Median time to remedicaton: placebo = 2.8 hrs naproxen Na = 5.9 hrs Remedication by 12 hrs: placebo = 93% naproxen Na = 69%
Notes	On day 1, discontinuation due to adverse event: naproxen Na = 3.6%, placebo = 5.7% Remedication allowed after 1 hour, then no further evaluations taken. By day five, 6 discontinued on naproxen sodium 550 mg, 18 discontinued on placebo. Quality score: R =2 DB = 1 W = 1 Total = 4
Allocation concealment	A

Notas:

DB - double blind

DFFP - an experimental, COX-2 inhibitor (a type of non-steroidal anti-inflammatory drug)

F - female

IM - intramuscular

M - male

Na - sodium

PI - pain intensity

PR - pain relief

RCT - randomised controlled trial

std - standard

TOTPAR - total pain relief

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Angle 2002	Inappropriate pain scales and no 4-6 hour efficacy data
Aromaa 1978	No placebo arm
Baumgartner 1987	No placebo arm and not double blind
Brown 1984	Inappropriate pain scales and no extractable efficacy data
Brown 1990	No extractable data
Bucheli 1994	No placebo arm
Bunemann 1994	Baseline pain includes mild pain and no 4-6 hour efficacy data
Buttram 1984	No placebo arm
Coli 1992	No placebo arm
Commissionat 1983	No placebo arm
DiPrima 1986	Not double blind and treatment administered pre-operatively
Drez 1987	No placebo
Filtzer 1980	Placebo used 'when necessary'
Galasko 1988	No placebo arm and single blind
Gallardo 1980	3 hour study therefore no 4-6 hour data
Gallardo 1981	3 hour study therefore no 4-6 hour data
Gaston 1996	No extractable efficacy data and placebo group also given codeine
Goldberg 1988	No placebo arm
Henderson 1994	No placebo arm
Kristensen 1986	No placebo arm
Mugnier 1984	No extractable efficacy data
Ogilvie-Harris 1985	No baseline pain measurement and no analgesic outcome measures
Ouelette 1986	No placebo arm
Ozkal 1996	No placebo arm
Parabita 1993	No placebo arm
Patella 1984	No baseline pain measurement
Pedersen 1993	No baseline pain measurement and no 4-6 hour efficacy data
Peters 1996	No placebo arm
Polati 1998	No placebo arm
Precious 1997	Not double blind and no placebo arm
Rasmussen 1993	No baseline pain measurement
Rossi 1981	Not double blind and no extractable efficacy data
Rossi 1988	Not double blind and no placebo arm
Ruedy 1973a	No placebo arm

Characteristics of excluded studies

Ruedy 1973b	No placebo arm
Sacchetti 1978	No placebo arm
Salvato 1992	No placebo arm
Scoren 1987	No placebo arm
Selcuk 1998	No placebo arm
Sindet-Pedersen 1986	No placebo arm
Sisk 1990	No baseline pain measurement and cross over study design
Stetson 1973	No placebo arm
Stromsoe 1987	No extractable 4-6 hour efficacy data
Ujpal 1999	No placebo arm
Van der Zwan 1982	Not randomised and no extractable 4-6 hour efficacy data
Vargas Busquets 1988	No placebo arm
Wibin 1980	No placebo arm
Zuckerman 1993	No placebo arm

TABLAS ADICIONALES

Table 01 Remedication data - placebo

Study	No. patients	Time to remed. (hrs)	% remed. by 12 h
Gottesdiener 1999	25	1.6	92 (by 24 hrs)
Forbes 1986	42	5.29	81
Reicin 2001	53	2.8	93
Merck 1997a	38	1.6	57
Merck 1997b	47	1.5	76

Table 02 Remedication data - naproxen sodium 550 mg

Study	No. patients	Time to remed. (hrs)	% remed. by 12 hrs
Gottesdiener 1999	25	8.0	60 (by 24 hrs)
Forbes 1986	38	8.3	60
Reicin 2001	55	5.9	69
Merck 1997a	39	12.0	43
Merck 1997b	49	5.4	75

CARÁTULA

Titulo	Dosis única oral de naproxeno y naproxeno sódico para el dolor postoperatorio agudo
Autor(es)	Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ
Contribución de los autores	LM participó de la búsqueda, la extracción de datos, la calificación de calidad, el análisis y la redacción. JE participó de la búsqueda, la extracción de datos, el análisis, la calificación de calidad y la redacción. HJM participó de la redacción. RAM participó de la extracción de datos, el análisis y la redacción.
Número de protocolo publicado inicialmente	2003/2
Número de revisión publicada inicialmente	2004/4
Fecha de la modificación más reciente"	25 agosto 2004
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	11 agosto 2004
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Ms Lorna Mason c/o Pain Research Unit Churchill Hospital Old Road Headington Oxford OX3 7LJ UK Teléfono: +44 1865 225674 E-mail: andrew.moore@pru.ox.ac.uk Facsimile: +44 1865 226978
Número de la Cochrane Library	CD004234-ES

Grupo editorial	Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care Group
Código del grupo editorial	HM-SYMPT

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 No. Pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50%

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Naproxeno sódico 550 mg	6	500	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	4.18 [2.93, 5.97]
02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg	3	334	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	4.80 [2.75, 8.38]
03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg	2	202	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	2.87 [1.60, 5.15]

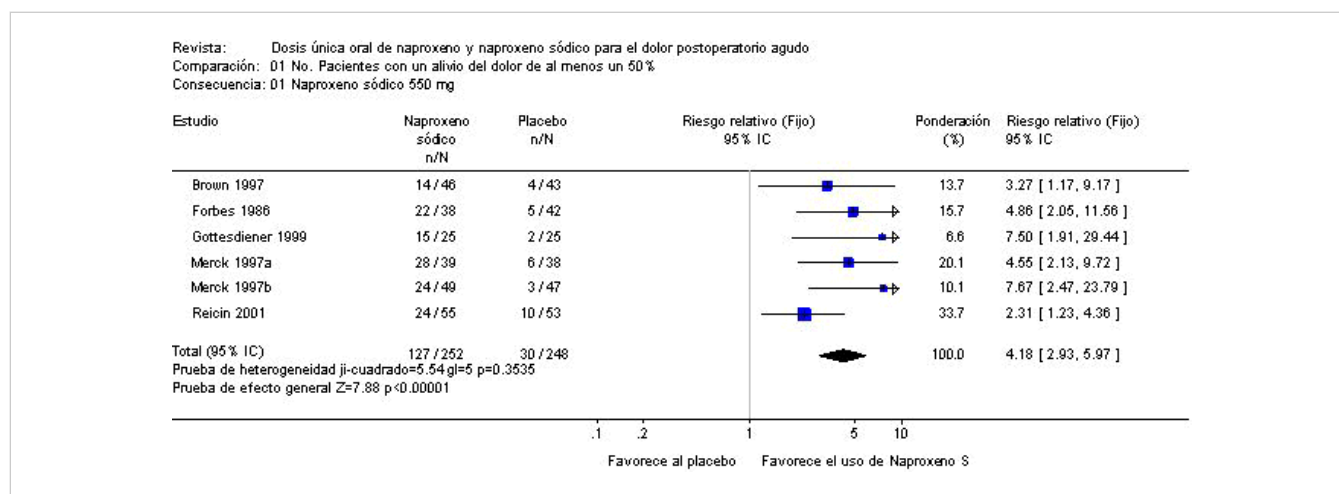
02 Eventos adversos

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Naproxeno sódico 550 mg	5	392	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	0.89 [0.63, 1.25]
02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg	2	257	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.32 [0.78, 2.24]
03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg	1	122	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	2.21 [0.90, 5.43]

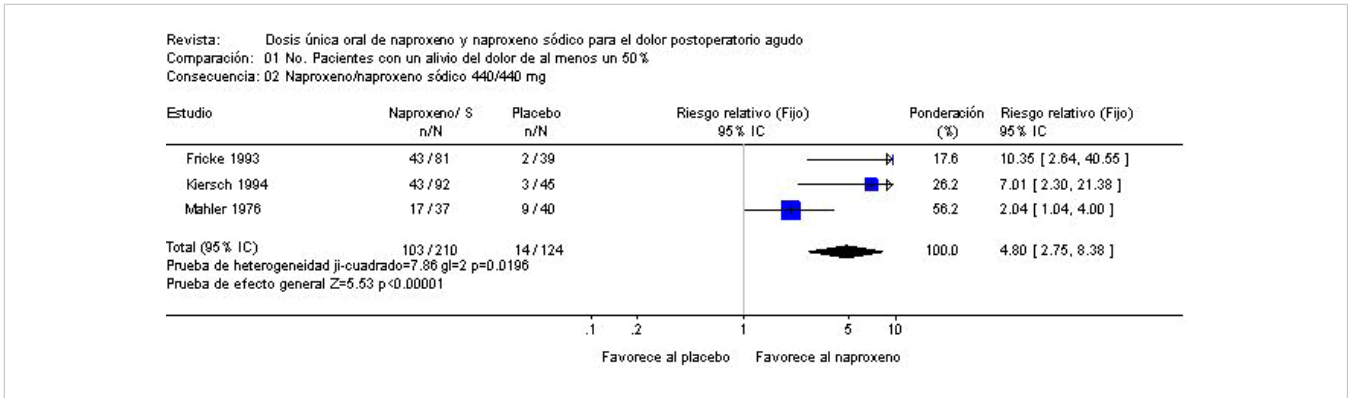
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 No. Pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50%

01.01 Naproxeno sódico 550 mg



01.02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg



01.03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg

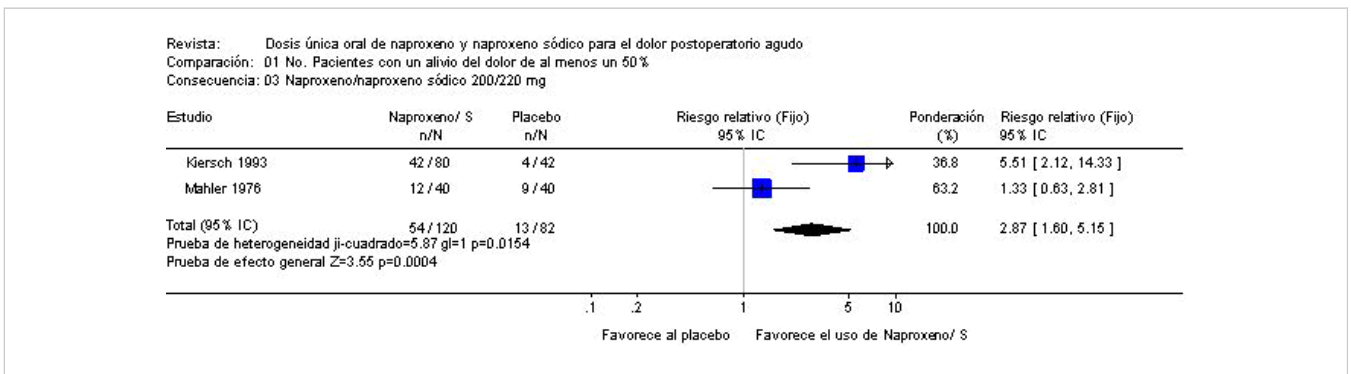
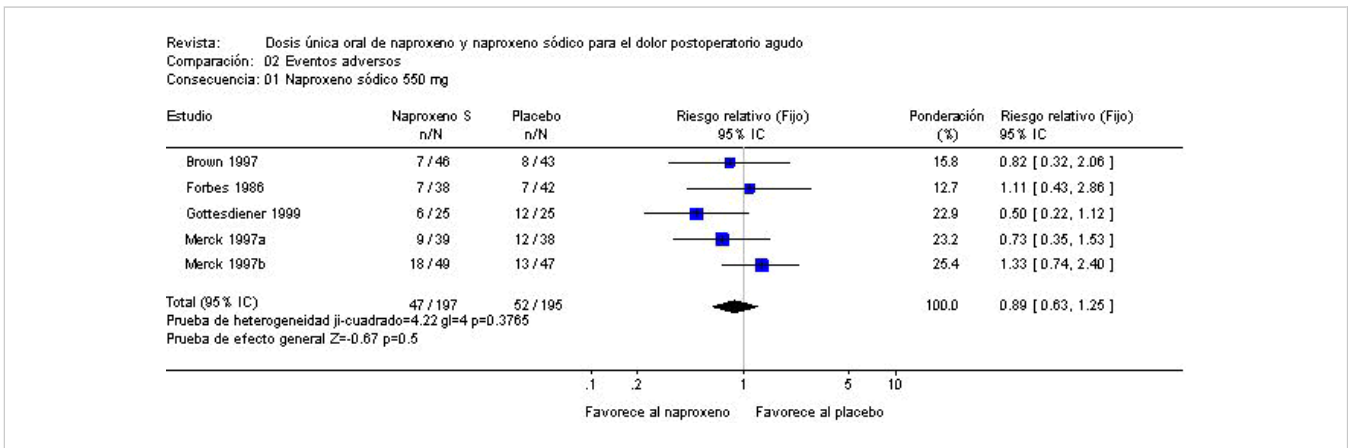
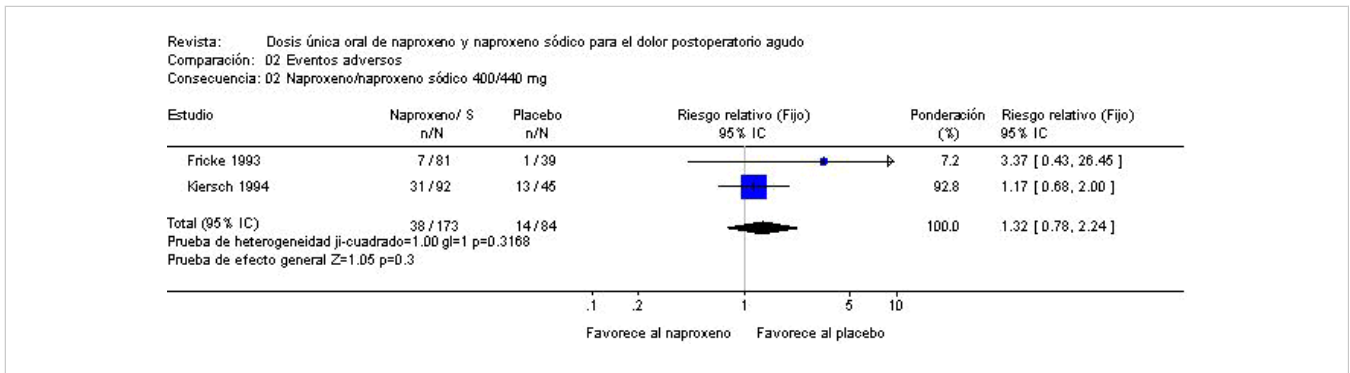


Fig. 02 Eventos adversos

02.01 Naproxeno sódico 550 mg



02.02 Naproxeno/naproxeno sódico 400/440 mg



02.03 Naproxeno/naproxeno sódico 200/220 mg

