

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(Supl. I): 44-51

Ibuprofeno endovenoso. Seguridad y utilización en población con comorbilidad

A. Montero Matamala y M. Matute Crespo¹

Jefe del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Profesor Titular Universidad de Lleida. Coordinador del Grupo Dolor Musculoesquelético de la Sociedad Española del Dolor. ¹Profesora Asociada de la Universidad de Lleida. Médico Anestesiólogo. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Montero Matamala A y Matute Crespo M. *Ibuprofeno endovenoso. Seguridad y utilización en población con comorbilidad. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):44-51.*

ABSTRACT

In the pharmaceutical market we have only a few nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) that can be administered intravenously. The formulation of intravenous ibuprofen offers a new therapeutic option that allows us to use a route of administration in those periods when the oral route is not possible or is not the most desirable, minimizing the side effects of NSAIDs, which already for their features has a very good safety profile. More than 40 years of experience with ibuprofen used as a nonprescription drug in clinical practice in approximately 80 countries around the world has served to assess over time the effectiveness and safety of this fármaco (1).

The month of June 2009, ibuprofen intravenously (Caldolor[®]) was approved by the US FDA for the treatment of mild to moderate pain as a single agent and pain of moderate to severe pain as an adjunct to opioids and as antipirético (2).

Intravenous administration involves short-term use so that the benefits are indisputable since many of its adverse effects are associated with chronic administration. With good management to adapt its indications to different groups of patients (comorbidity) and risk (perioperative). Intravenous ibuprofen is an excellent analgesic, whit antipyretic and anti-inflammatory therapeutic action.

In this chapter, through a review of the available literature on GoPubMed[®] until February 2016 referring to the use of both oral and intravenous ibuprofen, we analyze the safety of this drug intravenously.

Key words: Intravenous ibuprofen, security, side effects, comorbidities, interactions.

RESUMEN

La oferta en el mercado farmacéutico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se puedan administrar por vía endovenosa es escasa. La formulación de ibuprofeno endovenoso nos ofrece una nueva opción terapéutica que nos permite utilizar una vía de administración en aquellos periodos en los que la vía oral no es posible o no es la más deseable, minimizando los efectos secundarios de este AINE, que ya por sus características tiene un muy buen perfil de seguridad. Más de 40 años de experiencia con ibuprofeno utilizado como un medicamento de venta libre en la práctica clínica, en aproximadamente 80 países de todo el mundo, ha servido para valorar a lo largo del tiempo la eficacia y seguridad de este fármaco (1).

El mes de junio de 2009, el ibuprofeno por vía intravenosa (Caldolor[®]) fue aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento del dolor leve-moderado como agente único, y del dolor moderado-severo como un complemento a los opioides y como antipirético (2).

La administración endovenosa implica el uso a corto plazo, por lo que las ventajas son indiscutibles dado que muchos de sus efectos adversos están asociados a la cronicidad de su administración. Con un buen manejo adaptando sus indicaciones a los distintos grupos de pacientes (comorbilidad) y situaciones de riesgo (perioperatorio), el ibuprofeno endovenoso es una excelente opción terapéutica analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

En este capítulo, a través de una revisión de la literatura disponible en GoPubMed[®] hasta febrero 2016, haciendo referencia al uso tanto por vía oral como endovenosa del ibuprofeno, analizamos la seguridad de este fármaco por vía endovenosa.

Palabras clave: Ibuprofeno endovenoso, seguridad, efectos secundarios, comorbilidad, interacciones.

INTRODUCCIÓN

En España existen tres AINE comercializados para su administración endovenosa: ibuprofeno, dexketoprofeno y diclofenaco. El uso de dexketoprofeno y el diclofenaco está limitado a dos días como máximo, ninguno de los dos está indicado como antipirético y el perfil de seguridad es favorable al ibuprofeno.

El efecto farmacológico del ibuprofeno i.v. no difiere del ibuprofeno por vía oral. El gran cambio, cuando la administración es endovenosa, es farmacocinético al iniciar mucho más rápidamente su acción; el tiempo que se requiere para alcanzar la concentración máxima (tmax) es más corto para el ibuprofeno i.v., en comparación con el tmax del ibuprofeno oral (0,11 horas y 1,5 horas, respectivamente) (3).

El ibuprofeno ejerce su acción antiinflamatoria modificando la síntesis de prostaglandinas (PG) a través de la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa e inhibiendo la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citoquinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos (4). Las prostaglandinas son responsables de muchos procesos fisiológicos; la mayoría de los efectos secundarios, y por lo tanto de las limitaciones y precauciones de su uso, son el resultado de la interferencia en estos procesos fisiológicos (Tabla I).

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Es una proteína de membrana situada en la membrana de los microsomas y en el retículo endoplasmático.

Esta enzima tiene dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es constitutiva y se expresa en todos los tejidos (más elevados en el endotelio vascular y las plaquetas), mientras que la COX-2 es una enzima inducible (indetectable en condiciones basales en la mayoría de los tejidos) a la respuesta de múltiples estímulos de la reacción inflamatoria presente en células endoteliales, macrófagos, fibroblastos sinoviales, células del músculo liso, de la granulosa ová-

rica y neuronas, aunque también es constitutiva en ovario, próstata, sistema nervioso central y riñón (5).

Existe una tercera isoforma, la COX-3, que es una isoforma de la COX-1; el RNA mensajero se ha observado en humanos en el córtex cerebral y en el corazón, y su inhibición podría estar relacionada con el efecto antipirético de muchos AINE. No se ha podido identificar en humanos pero sí en animales. Dado que no se conocen efectos adversos derivados de su inhibición, y solamente se postula su existencia como posible responsable del efecto antipirético, en este capítulo de seguridad no haremos referencia a los efectos derivados de su inactivación.

Los AINE se clasifican en función de múltiples características (estructura química, tipo de unión al receptor, etc.) y, sobre todo, en función de la selectividad inhibitoria sobre la COX. El ibuprofeno es un AINE tradicional o clásico, no selectivo, con una relación inhibición COX-1/COX-2: 2,5/1 (5).

Las PG actúan en la misma célula que la sintetiza o a nivel local (células adyacentes). La presencia de uno u otro tipo de PG depende del tipo de tejido. Valorando sobretodo los posibles efectos secundarios del ibuprofeno, debemos tener en cuenta que, por ejemplo, las plaquetas sintetizan tromboxano A₂ (TXA₂), y la célula endotelial sintetiza PGI₂. El TXA₂ causa vasoconstricción y agregación plaquetaria, mientras que la PGI₂ provoca la acción contraria: vasodilatación e inhibición de la agregación de plaquetas. Las prostaglandinas PGD₂, PGE₂ y PGF₂ actúan en el tono y la permeabilidad vascular.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En general, los AINE que tienen mayor grado de inhibición de COX-1 tienen mayor riesgo de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, renal, cardiovascular y antiagregante con riesgo de sangrado, y los que inhiben en mayor grado COX-2 tienen mayor riesgo de efectos secundarios a nivel cardiovascular. Un AINE con un efecto balanceado sobre COX-1 o COX-2, como es el ibuprofeno, tiene un buen perfil de seguridad dentro del grupo de los AINE (6,7), a dosis bajas (hasta 1.200 mg al día), comparable con el de paracetamol (8), y tiene riesgos relativamente bajos a nivel gastrointestinal y hepatorenal en comparación otros AINE y coxibs. En algunos estudios se ha visto un riesgo un poco más alto de eventos cardiovasculares; se ha reportado en algunos, pero no todos los estudios, aunque sigue siendo, en general, más bajo que con algunos coxibs y diclofenaco (9). Las propiedades farmacocinéticas del ibuprofeno, especialmente la semivida de eliminación corta y el no desarrollo de metabolitos patológicos relacionados, explica su bajo potencial tóxico. La mayoría de las complicaciones relacionadas con el tratamiento con AINE se asocian predominantemente con el uso de los AINE a largo plazo, mientras que el uso de AINE en el perioperatorio se considera relativamente seguro.

TABLA I
PROCESOS FISIOLÓGICOS DE LAS PROTAGLANDINAS

<i>Función fisiológica</i>	<i>Prostaglandina implicada</i>
Vasodilatación	PGE ₂ , PGF ₂ , PGI ₂
Agregación plaquetaria	TXA ₂
Vasoconstricción	TXA ₂
Broncodilatación	PGE ₂ , PGI ₂
Protección mucosa gástrica	PGE ₂ , PGI ₂
Aumento perfusión renal	PGE ₂ , PGD ₂
Aumento del filtrado glomerular	PGE ₂ , PGD ₂

Hipersensibilidad

Los AINE son los medicamentos más frecuentemente asociados a reacciones de hipersensibilidad (10). Estas reacciones pueden ser debidas a la liberación de mediadores inflamatorios en ausencia de reconocimiento específico inmunológica, o inmunoglobulina E (IgE), o respuestas de células T selectivas. El segundo grupo incluye respuestas selectivas a un único AINE con buena tolerancia a otros inhibidores de la ciclooxigenasa (10).

Pueden existir reacciones cruzadas, por lo que el ibuprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ibuprofeno, con otros AINE o cualquiera de los excipientes de la formulación, y en pacientes que hayan experimentado crisis de asma, poliposis, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (por ejemplo ácido acetilsalicílico u otros AINE) (11).

En pacientes con asma puede existir reacción con AAS y, por lo tanto, con ibuprofeno (12). El mecanismo de acción en la intolerancia, que resulta ser lo más frecuente, tiene que ver con alteraciones en el metabolismo de los leucotrienos, presentándose también en un 30 % un mecanismo inmunológico no siempre fácil de determinar, resultando ser muy estructura-asociado. La prevalencia de intolerancia a AINE en los pacientes asmáticos muestra cifras muy variables según los distintos estudios, siendo el 10-12 % la más coincidente (ver forma de actuar en apartado de grupos de riesgo, pacientes asmáticos).

Hay que distinguir del síndrome de hipersensibilidad retardada o síndrome de metabolitos reactivos. Es una reacción adversa grave e impredecible descrita con varios fármacos y productos naturales, entre los que destacan por su frecuencia los anticomiciales, algunos antibióticos y los AINE. La incidencia estimada de síndrome de metabolitos reactivos secundario al consumo de AINE es de 1 a 10 casos por 100.000 al año, siendo más frecuente como respuesta a diclofenaco pero descrito también con ibuprofeno. Se caracteriza por la aparición de una serie de signos y síntomas que, si bien no son patognomónicos de esta entidad, sí son sugerentes de la misma, como fiebre, rash cutáneo, eosinofilia, edema periorbitario, etc., con o sin afectación de otros órganos (hígado, pulmones, riñones, etc.), al cabo de unos días después de la administración del fármaco. Debido a su difícil diagnóstico, ya que requiere un alto índice de sospecha, se trata de una patología infradiagnosticada e infranotificada (13).

Gastrointestinales

El ibuprofeno es uno de los AINE con el riesgo más bajo de eventos gastrointestinales graves (8). En comparación

con los coxibs, el ibuprofeno ha mostrado una incidencia ligeramente más alta de efectos secundarios gastrointestinales cuando se administra a corto plazo (1-3 meses), ya no a largo plazo (14). Dado que no podemos comparar con ningún AINE selectivo por vía endovenosa, el perfil de seguridad gastrointestinal del ibuprofeno endovenoso respecto al resto de opciones de AINE endovenosos es claramente favorable al mismo.

En diversos estudios epidemiológicos, la incidencia de eventos gastrointestinales se encuentran entre la más baja de todos los AINE que fueron estudiados (15).

Los efectos secundarios gastrointestinales son dosis dependiente, más frecuente cuanto mayor afinidad COX-1 en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en ancianos, siendo el antecedente de úlcera péptica un factor de riesgo independiente (16). Se debe recomendar también precaución especial en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver apartado "Interacciones").

En el periodo postoperatorio, la mucosa gástrica es especialmente susceptible a complicaciones hemorrágicas gastrointestinales. No está claro el riesgo gastrointestinal en un periodo corto de tiempo, pero dada la mayor susceptibilidad de la mucosa se aconseja asociar el ibuprofeno a inhibidores de la bomba de protones (17), y de manera indiscutible en la población de riesgo descrita.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el ibuprofeno aumenta la permeabilidad intestinal y se han descrito recurrencias en tan sólo 9 días de tratamiento (18), por lo que el ibuprofeno debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología. Se desaconseja su uso, aunque sea en un corto periodo de tiempo (Tabla II).

TABLA II
FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR
COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

1)	Ancianos
2)	Dosis dependiente: dosis altas a partir de 1.200 mg
3)	Administración simultánea otros AINE
4)	Anticoagulantes o AAS a dosis antiagregantes
5)	Historia previa de úlceras gastroduodenales
6)	Artritis reumatoide
7)	Tabaquismo
8)	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>

Cardiovascular

Para los AINE tradicionales, las evidencias del riesgo cardiovascular provienen de los ensayos de coxibs en los que han actuado de comparadores y de estudios epidemiológicos (de los que no podemos extraer causalidad), de ahí que sólo se pueden sacar conclusiones más o menos fiables respecto a diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) advierte que los AINE tradicionales pueden estar asociados a un moderado incremento del riesgo de eventos trombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se usan a dosis altas y de forma continuada, y llega a las siguientes conclusiones para el ibuprofeno, que también suscribe la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): la administración de dosis de 2.400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios trombóticos. Para dosis de 1.200 mg/día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas por vía endovenosa, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento del riesgo.

El riesgo es mayor para pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Tampoco se ha logrado aclarar un mayor o menor riesgo entre los diferentes AINE. Aunque hay estudios que concluyen que los pacientes con historia de infarto del miocardio tratados con AINE durante el primer año post-infarto tienen mayor riesgo de muerte que aquellos que no recibieron AINE, en un estudio realizado en pacientes de reanimación cardiaca, el tratamiento con ibuprofeno endovenoso no se relaciona con el aumento del riesgo de cardiopatía isquémica durante una semana, ni en este estudio, a largo plazo (17). Podríamos concluir, atendiendo a estos datos y a varios ensayos clínicos (7,19-21), que la estimación del riesgo cardiovascular desde el punto de vista de la patología isquémica debe hacerse cuando se plantea el tratamiento crónico, no en el tratamiento a corto plazo con ibuprofeno endovenoso. Aunque hay algún estudio contradictorio que concluye (22) que incluso el tratamiento a corto plazo con la mayoría de los AINE se asocia con un mayor riesgo de muerte e infarto de miocardio recurrente en pacientes con infarto de miocardio previo, no recomiendan ninguno de los tratamientos a corto ni a largo plazo con AINE en esta población, pero no especifican respecto al ibuprofeno ni sobre cualquier uso de AINE que debe ser limitado desde el punto de vista de la seguridad cardiovascular.

Sí está claro que se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con ibuprofeno. El ibuprofeno causa poco o ningún efecto en pacientes no hipertensos, pero pueden interferir con la acción de beta-

bloqueantes y diuréticos (no demostrado con IECAS ni antagonistas del calcio) (8).

Existe un riesgo aumentado de incidencia de insuficiencia cardiaca en la población en general que está aumentado unas 5 veces en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. Parece que la vida media plasmática de eliminación juega un papel en el riesgo de insuficiencia coronaria en la medida en que este riesgo parece estar duplicado en la larga vida media frente a fármacos de vida media corta. En este caso, el ibuprofeno sería uno de los de menor riesgo, pero debe evitarse (23).

Riesgo cardiovascular en el perioperatorio

El espectro completo de los riesgos cardiovasculares asociados a AINE, en particular con respecto al uso a corto plazo de estos fármacos, sigue siendo poco apreciado y aún no se ha aclarado completamente. Sobre la base de los datos disponibles, parece que los beneficios del uso de AINE durante el periodo perioperatorio no siempre pueden ser mayores que los riesgos para los pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo cardiovascular. Debemos tener en cuenta la capacidad del ibuprofeno de inhibir el efecto antiagregante de la aspirina en pacientes con cardiopatía isquémica. No hay estudios concluyentes en este subgrupo de población en el periodo perioperatorio y compararlos con el resto de AINE endovenosos disponibles.

Renal

El uso de ibuprofeno se asocia a aumento del riesgo renal. Prostaglandinas homeostáticas, prostaciclina, PGE2 y PGD2, que se generan por acción de la COX-1 en distintas regiones de los riñones, dilatan la vasculatura, disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan la perfusión del órgano. Esto lleva a la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza renal para las nefronas en la región intramedular. La inhibición de estos mecanismos tiende a disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo sanguíneo para la corteza, proceso que culmina en vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y, en ciertas condiciones, insuficiencia renal aguda (24).

En los pacientes con riesgo de disfunción renal [hipovolemia, antecedentes de episodios de insuficiencia renal, insuficiencia renal, ancianos (dado que la función renal disminuye con la edad)] puede provocar insuficiencia renal aguda. Las complicaciones renales inducidas por los AINE son reversibles con la supresión de estos fármacos. Sin embargo, en presencia de condiciones adversas asociadas, pueden, aunque raramente, provocar disfunción renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial o necrosis papilar renal. Estos efectos adversos son dosis dependiente (25).

Respecto al tipo de AINE, en el estudio referido, el ibuprofeno tiene una odds ratio de 1,63 (IC del 95 % 1,23 a 2,8) y sólo fue superado por el piroxicam, fenoprofeno y varios otros AINE de uso único o múltiple. El riesgo ligeramente más alto asociado con la ingesta de ibuprofeno puede ser un reflejo de su uso sin supervisión generalizada.

En cuanto a la duración del tratamiento, parece estar relacionado con tratamientos mantenidos durante 7 días en el periodo perioperatorio.

Sistema nervioso central

De manera frecuente se puede asociar a somnolencia, cefalea y mareo, aunque en los estudios que hacen referencia al uso de ibuprofeno endovenoso en el perioperatorio, el grupo de ibuprofeno endovenoso tiene una menor incidencia respecto al control, dado el mayor uso de opioides por el efecto ahorrador de la morfina.

La incidencia de eventos cerebrovasculares para el ibuprofeno es de 1,47 en un estudio, pero sin significancia estadística.

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico, por lo que se recomienda precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico, así como en aquellos con enfermedad mixta del tejido conectivo.

Hepático

En general, los datos sugieren que las reacciones hepáticas rara vez se asocian con ibuprofeno. La incidencia de efectos secundarios graves a nivel hepático es muy baja con AINE, excepto para el diclofenaco, y no es el caso del ibuprofeno, aunque está contraindicado en cirrosis hepática tanto compensada como descompensada.

Como ocurre con otros AINE, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros de función hepática, así como aumentos significativos de las transaminasas. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento.

Hematológico

Los casos raros observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia apásica o anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudo-gripales, cansancio extremo, hemorragia nasal y cutánea. Es importante valorar el riesgo de sangrado, al margen de los poco frecuentes efectos secundarios a nivel hemato-

lógico. El riesgo de sangrado se incrementa con la edad avanzada, la historia previa de sangrado y el uso de anti-coagulantes.

En los ensayos clínicos realizados no se ha observado un aumento de sangrado. En un estudio realizado en amigdalectomías (26), los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de acontecimientos adversos graves, la pérdida quirúrgica de sangre, la incidencia de hemorragia postoperatoria o la necesidad de re-exploración quirúrgica entre los grupos.

Consolidación ósea

Recientemente se ha sugerido que el uso de AINE podría ser problemático en pacientes con riesgo de cicatrización de la fractura retardada; el bloqueo de la COX-2 puede causar la inhibición de la vía de osificación endocondral, con lo que los AINE podrían tener una influencia en la remodelación ósea (27).

Dado que el uso de ibuprofeno endovenoso se indica en dolor agudo postoperatorio, es importante valorar la acción del ibuprofeno en la consolidación ósea. En el artículo en que se estudiaron pacientes sometidos a cirugía cardíaca (17) no se vio ninguna interferencia en este proceso de reparación fisiológica que se había descrito en animales, pero es dudoso en humanos. En este ensayo no se vieron diferencias en la cicatrización esternal.

Reacciones cutáneas graves

El evento adverso más común que conduce a la interrupción del tratamiento con ibuprofeno endovenoso fue el prurito (< 1 % de los pacientes).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necólisis epidérmica tóxica, con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE y descritas también con ibuprofeno.

Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ibuprofeno ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Efectos secundarios derivados de la administración endovenosa

Los efectos secundarios derivados de la forma de administración, no del fármaco en sí, los analizamos a partir de

los ensayos publicados, con especial referencia al estudio publicado el año 2015 en el que los autores revisan la seguridad del mismo (7).

Desde 2002, la seguridad y la eficacia de ibuprofeno i.v. se ha investigado en diez estudios clínicos.

Se evaluó la seguridad del ibuprofeno endovenoso analizando los datos de 10 ensayos clínicos previos. En general, 1.752 pacientes adultos habían sido incluidos en los ensayos de seguridad y eficacia; 1.220 de estos pacientes habían recibido el ibuprofeno i.v. y 532 recibieron placebo o medicamento comparador. En general, el ibuprofeno i.v. había sido bien tolerado por los pacientes ambulatorios hospitalizados, tanto si se administraba antes o después de la cirugía y después de la operación, tanto como analgésico o antipirético. La incidencia global de acontecimientos adversos fue baja en pacientes que recibieron ibuprofeno i.v. en comparación con los que recibieron placebo. Análisis específicos de hematológicos y efectos renales no mostraron mayor riesgo para los pacientes que recibieron ibuprofeno i.v.

La administración endovenosa de ibuprofeno puede estar asociada al dolor en el sitio de la inyección, que está relacionado con la velocidad de infusión. Los primeros estudios utilizaron una infusión de 60 minutos, y después una infusión de 30 minutos se utilizó para los estudios pivota-les/registro que demuestren la eficacia y la seguridad. Otro estudio reciente realizado en voluntarios sanos (28) demostró una infusión rápida segura y tolerable (5-7 minutos) de ibuprofeno por vía intravenosa.

Se ha encontrado como efecto secundario más frecuente el dolor en el sitio de infusión seguido por náusea, flatulencia, anemia y bradicardia, sin asociarse en ningún ensayo ningún efecto secundario grave relacionado con ibuprofeno.

INTERACCIONES

Tiene múltiples interacciones medicamentosas a destacar con anticoagulantes orales del tipo dicumánicos y medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

- a) *Anticoagulantes orales*: puede aumentar los efectos de los anticoagulantes orales tipo dicumánicos. Al igual que sucede con otros AINE, el ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.
- b) *Antiagregantes plaquetarios*: efecto aditivo de acción antiagregante con ticlopidina. En el otro extremo, los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno pue-

de inhibir el efecto de las dosis bajas de la aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la administración de aspirina de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos en vivo con la situación clínica, implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

- c) *Corticoides*: cuando se utilizan conjuntamente pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- d) *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*: pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- e) *Otros AINE*: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, ya que puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- f) *Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores*: si se administran AINE y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato. Por ello, debe evitarse esta combinación a dosis altas. A dosis bajas puede aumentar los niveles, por lo que habrá que realizar una estrecha vigilancia clínica y analítica.
- g) *Hidantoínas y sulfamidas*: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- h) *Litio*: los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal, por lo que si no se puede evitar debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis. Hay que recordar la necesidad de monitorizar niveles e iones en el periodo perioperatorio.
- i) *Mifepristona*: los AINE no deben administrarse en los 8-12 días posteriores, ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- j) *Digoxina y otros glucósidos cardiotónicos*: los AINE pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando el riesgo de toxicidad por digoxina.

USO EN EL PERIODO PERIOPERATORIO: SEGURIDAD

Merece la atención tener en cuenta el riesgo de sangrado, el posible mayor riesgo de lesiones gastrointestinales, la no

mayor incidencia de infecciones y la no demostración de más eventos isquémicos en el contexto del periodo perioperatorio.

USO EN POBLACIONES DE RIESGO

En general, las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible. Este axioma es válido para todos los grupos de riesgo, excepto para los pacientes alérgicos.

1. *Antecedentes de alergia a AINE*: no utilizar ibuprofeno, aunque siempre hay que confirmar con derivación a alergología para estudio.
2. *Pacientes asmáticos*: el diagnóstico se debe hacer en base a la historia clínica, ocurriendo en muchas oportunidades que se termina realizando un test de provocación diagnóstico o como alternativa terapéutica. Los modificadores de leucotrienos podrían tener un efecto beneficioso a largo plazo en estos pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Aun así, esta terapia no les permite recibir aspirina o AINE sin riesgos. Cuando un paciente con idiosincrasia a AINE requiere tratamiento con estos fármacos, el profesional puede optar por un inhibidor selectivo de la COX-2 (no disponible por vía endovenosa), pero su tolerancia debe ser comprobada previamente en una unidad de Alergología. En caso de necesidad imperiosa de ibuprofeno, el paciente debe ser sometido a un protocolo de desensibilización. Teniendo en cuenta la indicación de ibuprofeno en este contexto endovenoso, sencillamente hay que evitar el ibuprofeno endovenoso en asma y poliposis nasal.
3. *Ancianos*: hay riesgo aumentado de efectos secundarios gastrointestinales pero no contraindicado y, dado que el uso endovenoso es a corto plazo, puede utilizarse con inhibidores de la bomba de protones.

La población geriátrica tiene más riesgo de toxicidad renal relacionada con el uso de los AINE. Los compuestos pueden inhibir las prostaglandinas que mantienen la tasa de filtración glomerular en los estados de depleción de volumen, lo que puede conducir a diversas enfermedades renales, incluyendo insuficiencia renal aguda. El uso concomitante de AINE con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o del receptor de angiotensina II (ARA II), generalmente comunes en los pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión y enfermedad inflamatoria o dolor crónico, se asocia con un mayor riesgo de lesión renal aguda, especialmente al comienzo del tratamiento, por lo que en estos casos sería mejor evitar el ibuprofeno endovenoso.

4. *Pacientes con enfermedad aparato digestivo alto*: utilizar con inhibidores de la bomba de protones. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de

hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).

5. *Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal*: evitar en enfermedad de Crohn.
6. *Pacientes con cardiopatía isquémica*: según los estudios de seguridad publicados, por vía endovenosa no está contraindicado ni aumenta el riesgo de evento isquémico.
7. *Pacientes con insuficiencia cardiaca*: evitar el ibuprofeno en este grupo de pacientes, y más en un contexto perioperatorio donde es más frecuente el desarrollo de un episodio de insuficiencia cardiaca por el manejo de líquidos perioperatorios y los posibles cambios en la volemia.
8. *Pacientes hipertensos*: no es obligatorio evitar, pero sí monitorizar.
9. *Pacientes con insuficiencia renal*: mejor evitar el ibuprofeno.
10. *Embarazo y lactancia*: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Existe un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardiacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardiacas se incrementó desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Por ello, el ibuprofeno debe evitarse durante la gestación. Tampoco se recomienda durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.
11. *Otras enfermedades*: evitar en porfiria y en varicela.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Matute Crespo no declara ningún conflicto de intereses que haya podido influenciar la redacción del mismo.

A. Montero Matamala ha realizado consultorías médicas para ges Genéricos Españoles S.A./Genfarma Laboratorio S.L.

CORRESPONDENCIA:

Antonio Montero
amontero@comll.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Morozova TE. Ibuprofen: Safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv (Ter Arkh)* 2013;85(3):118-24.

2. Caldolor (Ibuprofen) Injection Nashville, TN: Cumberland Pharmaceuticals Inc.; 2014.
3. Baer R. Caldolor: old drug, new route. *South Dakota medicine: The journal of the South Dakota State Medical Association (SDJ Med)* 2010;63(1):14-5.
4. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: The first injectable product for the treatment of pain and fever. *Journal of pain research* 2010;3:67.
5. Gomez-Luque, A. Inhibidores de la COX ¿hacia dónde vamos? *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12(6):321-5.
6. Kroll PB. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain management (Pain Manag)* 2012;2(1):47-54.
7. Southworth I, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (caldolor®) in adults. *J Pain Res* 2015;8:753-65.
8. Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol* 2009;7:275-342.
9. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: An update *Clujul Medical* 2015;88(2):128-36.
10. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(3):507-24.
11. Ortega N, Doña I, Moreno E. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(5):308-23.
12. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001;24:829-41.
13. Knowles SR, Uetrecht J, Shear Nh. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2009;356:1587-91.
14. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: A scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol* 2015;68(1):3-12.
15. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
16. Lanasa A, Benito P, cols. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Remato Clin* 2014;10(2):68-84.
17. Qazi SM, Sindby EJ, Nørsgaard MA. Ibuprofen - a safe analgesic during cardiac surgery recovery? A randomized controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015;7(4):141-8.
18. Zamora SA, Hilsden RJ. Intestinal permeability before and after ibuprofen in families of children with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1999;13(1):31-6.
19. Kroll PB. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain practice: The official journal of World Institute of Pain (Pain Pract)* 2011;11(1):23-32.
20. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain medicine* 2010;11(8):1284-93.
21. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Critical care* 2010;14(3):R125.
22. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2011;123:2226-35.
23. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
24. Gerstein NS, Carey ML, Kong Lam NC, Ram H, Spasgil NR, et al. The thrombotic and arrhythmogenic risks of perioperative NSAIDs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;28(2):369-78.
25. Baoutlini M. Antiinflamatorios no esteroideos: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4):538-46.
26. Moss JR. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2014;24(5):483-9.
27. Eras Z, Gokmen T, Erdev O, Ozyurt BM, Saridas B, Dilmen U. Impacta of oral versus intravenous ibuprofen on neurodevelopmental outcome: A randomized controlled parallel study. *Am J Perinatol* 2013;30(10):857-62.
28. Bergesse SD, Candiotti K, Ayad SS, Soghomonyan S, Gan TJ. Intravenous Ibuprofen Surveillance Trial Investigational Sites. The shortened infusion time of intravenous ibuprofen part 1: A multicenter, open-label, surveillance trial to evaluate safety and efficacy clinical therapeutics. *Clin Ther* 2015;37(2):360-7.