

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(Supl. I): 3-12

Farmacología del ibuprofeno intravenoso

J. L. Poveda Andrés, A. A. García Robles y P. Pérez Huertas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Poveda Andrés JL, García Robles AA y Pérez Huertas P. Farmacología del ibuprofeno intravenoso. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):3-12.

ABSTRACT

Ibuprofen is a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) widely used orally for its analgesic, antiinflammatory and antipyretic properties. The use of intravenous ibuprofen to control pain and fever in hospitalized adult patients has been studied and has a great experience of use in some countries. Ibuprofen is an arylpropionic derivative that is synthesized as a racemic mixture in which the active enantiomer is the S [+]. The pharmacokinetic profiles of intravenous ibuprofen is considered similar to oral, presenting linear kinetics at therapeutic doses. It is mainly eliminated by the hepatic cytochrome P450. The mechanism responsible for its pharmacological effect is largely due to reversible inhibition of cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) that catalyze prostanoid synthesis from arachidonic acid. Ibuprofen is a drug with a known and tolerable toxicity profile. Among the most notable side effects are gastrointestinal and cardiovascular disorders. This chapter aims to describe the main pharmacokinetics, pharmacodynamic and pharmacogenetic characteristics, in addition to adverse reactions profile and drug interactions of intravenous ibuprofen.

Key words: Ibuprofen, NSAID, intravenous, pharmacokinetics, adverse reactions.

RESUMEN

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente utilizado vía oral por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. La utilización del ibuprofeno intravenoso para el control del dolor y la fiebre en pacientes adultos hospitalizados ha sido extensamente estudiada y cuenta con una amplia experiencia de uso en algunos países. El ibuprofeno es un derivado arilpropiónico que se sintetiza como una mezcla racémica en la que el enantiómero activo es el S[+]. El perfil farmacocinético del ibuprofeno intravenoso se considera similar al oral, presentando linealidad cinética a dosis terapéuticas. Se elimina principalmente a través del citocromo P450 hepático. El mecanismo responsable mayoritariamente del efecto farmacológico es la inhibición reversible de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) que catalizan la síntesis de prostanoideos a partir del ácido araquidónico. El ibuprofeno es un fármaco con un perfil conocido y tolerable de toxicidad. Entre los efectos secundarios más destacables están los trastornos gastrointestinales y cardiovasculares. Este artículo tiene por objeto describir las principales características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacogenéticas, además del perfil de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas del ibuprofeno administrado por vía intravenosa.

Palabras clave: Ibuprofeno, AINE, intravenoso, farmacocinética, reacciones adversas.

INTRODUCCIÓN

El dolor agudo supone uno de los principales problemas para los pacientes hospitalizados, pudiendo ser ocasionado por traumatismos, intervenciones quirúrgicas, procesos patológicos o enfermedades agudas.

Los fármacos analgésicos opioides constituyen el pilar fundamental del manejo del dolor postoperatorio y agudo en los pacientes hospitalizados (1), aunque su uso suele verse limitado en muchas ocasiones por efectos secundarios, tales como sedación, depresión respiratoria, reacciones alérgicas y trastornos digestivos. El empleo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) junto con opioides para el tratamiento del dolor disminuye los efectos secundarios de ambos al reducir las dosis necesarias para conseguir el objetivo terapéutico. Además, los AINE pueden ser útiles para favorecer la curación y la resolución del dolor por sus propiedades antiinflamatorias (1).

Los AINE conforman un grupo heterogéneo de fármacos clasificados tradicionalmente según sus diferentes estructuras químicas (2), y que poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. La alta prevalencia de cuadros clínicos susceptibles de ser tratados con AINE hace que sean uno de los grupos farmacológicos más utilizados en terapéutica, y que registra mayor consumo en España (3). El consumo de AINE en España ha pasado de 38,7 DHD en el año 2000, a 49 DHD en el año 2012, lo que supone un incremento del 26,5 %. No obstante, desde el año 2009 se observa una tendencia descendente del consumo global. En términos absolutos, los derivados arilpropiónicos son los AINE más utilizados a lo largo de todo el periodo, representando el 65,1 % del consumo de AINE en 2012 (4) (Figura 1).

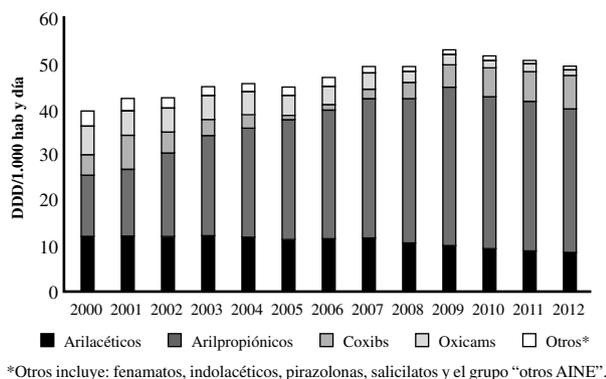


Fig. 1. Consumo de AINE en España (4).

Los derivados arilpropiónicos han sido el grupo de AINE más consumido, con 13,1 DHD en 2000 y 31,9 DHD en 2012 (incremento del 143,7 %). El ibuprofeno fue el principio activo más utilizado en términos absolutos y su consumo aumentó de 6,2 DHD en 2000 a 26,5 DHD en 2009. Sin embargo, a partir de ese año, su consumo descendió hasta 21,5 DHD en 2012. No obstante, representa el 43,9 % del consumo total de AINE en 2012 (4).

El uso del ibuprofeno en pacientes hospitalizados o en el ámbito postoperatorio se ha visto limitado por la falta de

formulaciones parenterales comercializadas. Esto se debe a la complejidad en la fabricación de preparados intravenosos con la suficiente hidrosolubilidad, ya que el compuesto presenta una lipofilia muy marcada. En España, sólo se dispone de ibuprofeno en solución intravenosa (Pedeia®; Orphan Europe, Puteaux, France) para el tratamiento del *ductus arteriosus* persistente en neonatos (5). Desde el año 2009, se está comercializando en EE. UU. una forma intravenosa de ibuprofeno para el tratamiento del dolor leve a moderado, o junto con opioides en el dolor moderado a severo y para el tratamiento de la fiebre (Caldolor®; Cumberland Pharmaceuticals, Nashville, TN, Estados Unidos) (6). Los ensayos clínicos de eficacia fase III demostraron que el ibuprofeno intravenoso mejoraba el control del dolor y disminuía el uso de opioides en el ámbito de la cirugía ortopédica y abdominal (1,7,8), y redujo la fiebre en pacientes críticos y no críticos (9).

PRESENTACIONES COMERCIALES INTRAVENOSAS

Actualmente, en España se dispone de Pedeia® (Orphan Europe, Puteaux, France), que contiene ibuprofeno en solución acuosa con tris(hidroximetil)aminometano (THAM o más conocido como trometamol) como tampón, que está indicado para el tratamiento del *ductus arteriosus* persistente en neonatos (5). Pedeia® 5 mg/ml solución inyectable es una solución transparente, de incolora a amarilla pálida, que se presenta en ampollas que contienen 2 ml. Pedeia® debe administrarse en forma de una infusión corta durante 15 minutos, preferiblemente sin diluir. En caso necesario, el volumen de la inyección puede ajustarse con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %).

La presentación de ibuprofeno i.v. disponible en EE. UU. para el tratamiento del dolor leve a moderado, o junto con opioides en el dolor moderado a severo y para el tratamiento de la fiebre (Caldolor®; Cumberland Pharmaceuticals, Nashville, TN, Estados Unidos) (6), contiene ibuprofeno en forma de arginina, ratio de 0,92:1, para favorecer la solubilidad. Caldolor® está disponible como vial de 400 mg/4 ml (100 mg/ml) y 800 mg/8 ml (100 mg/ml), que debe ser diluido hasta una concentración final de 4 mg/ml o menos con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución de ringer lactato previamente a la infusión intravenosa.

La nueva presentación del ibuprofeno i.v. que se va a comercializar en España para las indicaciones de tratamiento del dolor leve a moderado, o junto con opioides en el dolor moderado a severo y para el tratamiento de la fiebre, Solibu® (GES Genéricos Españoles Laboratorio, S.A., Madrid, España), contiene ibuprofeno en solución acuosa con tris(hidroximetil)aminometano (THAM o más

conocido como trometamol) como tampón. Solibu® es una solución para perfusión que contiene 400 mg de ibuprofeno en bolsas de poliolefina de 100 ml (4 mg/ml), con envoltura de lámina de aluminio, listas para su administración. Hay que tener en cuenta que cada bolsa de 100 ml, contiene 13 mmol (303 mg) de sodio (10).

FARMACOCINÉTICA

En ensayos clínicos fase I no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre las características farmacocinéticas tras la administración intravenosa, en comparación con la administración oral (11).

La administración de una dosis única de 400 mg de ibuprofeno por vía intravenosa a voluntarios adultos sanos obtuvo una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 39,8 mg/l, un valor de AUC de 109,3 mg·h/l y una semivida de eliminación de 2,2 horas. No se encontraron diferencias entre la infusión en 30 o 60 minutos (11) (Tabla I). Se considera que, a dosis terapéuticas, ibuprofeno sigue una cinética lineal en todos los procesos.

TABLA I

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL IBUPROFENO INTRAVENOSO ADMINISTRADO EN 30 Y 60 MINUTOS COMPARADO CON LA FORMA ORAL. LOS VALORES REPRESENTADOS SON MEDIAS (11)

| <i>Ibuprofeno dosis y administración</i> | <i>C_{máx} (mcg/ml)</i> | <i>t_{máx}(h)</i> |
|--|---------------------------------|---------------------------|
| 400 mg | | |
| Infusión en 30 minutos | 39,8 | 0,5 |
| Infusión en 60 minutos | 39,2 | 1,0 |
| Oral | 30,3 | 1,6 |
| 800 mg | | |
| Infusión en 30 minutos | 84,2 | 0,5 |
| Infusión en 60 minutos | 72,6 | 1,0 |
| Oral | 63 | 1,5 |

Distribución

El ibuprofeno se une extensamente a proteínas plasmáticas (> 99 %) a concentraciones terapéuticas, mayoritariamente con la albúmina. Pese a esta alta afinidad, aún no se ha definido su posible implicación en interacciones por desplazamiento con otros fármacos. En efecto, la administración conjunta del ibuprofeno con warfarina o fenitoína no parece dar lugar a una mayor exposición y toxicidad

de estos fármacos. Esta unión a proteínas plasmáticas es saturable a concentraciones mayores de 20 mg/l, generando una cinética no lineal (12).

En este sentido, la elevada unión a proteínas plasmáticas origina un bajo volumen de distribución aparente, aproximadamente de 0,1-0,2 l/kg, similar al volumen plasmático. Presenta una alta distribución a tejidos periféricos como el sistema nervioso central o el fluido sinovial de las articulaciones donde ejerce su acción.

Se ha observado que en los pacientes críticos, el ibuprofeno presenta un volumen de distribución mayor. Este hecho está relacionado con la menor exposición al fármaco en este subgrupo (AUC de 70,6 mg·h/l tras una dosis única de 400 mg), requiriendo mayores dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas (12).

Transportadores

El ibuprofeno tiene la capacidad de interactuar con varias clases de transportadores celulares. La influencia en la entrada o salida de ibuprofeno de las células, o su relación con la distribución y excreción, aún no está definida claramente. El ibuprofeno es un ácido débil soluble en lípidos, por lo tanto es factible que pueda ser capaz de atravesar membranas biológicas sin la necesidad de transportadores específicos. Sin embargo, se han observado interacciones clínicamente significativas de ibuprofeno con otros fármacos, relacionadas con la competencia por los sitios de unión de estas proteínas transportadoras.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el ibuprofeno es sustrato de los transportadores SLC22A6 y SLC22A8 y tiene capacidad para inhibir SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC22A9, SLC22A1, SLC15A1, SLC5A8, y SLC16A1 (13). Aunque el ibuprofeno no es un sustrato del transportador de aniones orgánicos polipéptidos, sí que interactúa con SLC01B1 y SLC01B3, pudiendo incrementar la absorción de fármacos como pravastatina e inhibir la absorción de otros. Se requieren más estudios *in vivo* para corroborar si esta interacción puede resultar clínicamente relevante.

Una interacción farmacocinética en la que los transportadores pueden desempeñar un papel clave es la del ibuprofeno y el metotrexato. Se ha comprobado que la administración conjunta de AINE reduce el aclaramiento de metotrexato, lo que puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas del antineoplásico, provocando una mayor toxicidad. En experimentos *in vitro*, la interacción se produce por la inhibición de la captación de metotrexato por SLC22A6, SLC22A8 y SLC22A9, lo que sugiere que la inhibición de estos transportadores en el riñón puede contribuir a la reducción del aclaramiento renal de metotrexato si se administran junto con ibuprofeno. Otro posible mecanismo que también se ha estudiado para explicar la dismi-

nución del aclaramiento renal del metotrexato es a través de la inhibición de la ABCC2 y ABCC4 (14).

Otras interacciones relacionadas con transportadores pueden aumentar la eficacia o limitar la toxicidad del fármaco con el que interactúa. Por ejemplo, el ibuprofeno se ha estudiado para modular la actividad de ABCB1 (glicoproteína-P), de manera que en el tratamiento de sarcomas la administración del ibuprofeno invierte el flujo de salida del antineoplásico doxorubicina mediado por ABCB1, produciendo un aumento de la acumulación del fármaco intracelular y la apoptosis. Del mismo modo, el ibuprofeno puede aumentar las concentraciones intracelulares y potenciar la eficacia antiviral de los inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo zidovudina, lamivudina, tenofovir y abacavir, a través de la inhibición de la ABCC4, que media la exportación de estos fármacos fuera de los linfocitos T. La inhibición de transportadores también puede reducir la toxicidad de algunos fármacos. Se ha estudiado la administración del ibuprofeno para reducir la nefrotoxicidad del antiviral adefovir mediante la inhibición del transportador SLC22A6 en las células renales (14). Pese a todo, son necesarios más estudios *in vivo* para clarificar si las interacciones medidas por transportadores pueden tener relevancia clínica.

Eliminación

El proceso de síntesis del ibuprofeno genera una mezcla racémica de dos enantiómeros, R-ibuprofeno y S-ibuprofeno. El enantiómero S-ibuprofeno es el principal responsable de la acción farmacológica del compuesto. Tras la administración, se estima que en torno al 50-65 % de R-ibuprofeno se convertirá en el enantiómero activo a través de la enzima α -metilacil-coenzima A racemasa (AMACR) (15). Esta reacción tiene lugar principalmente en el hígado, aunque también se puede dar en el intestino.

El ibuprofeno presenta una semivida de eliminación de 2,2 horas. Se elimina principalmente por metabolismo a nivel hepático, mientras que menos de un 10 % se excreta inalterado por la orina. La principal ruta de eliminación la constituye el metabolismo oxidativo por parte del citocromo P450, originando metabolitos inactivos que van a ser fácilmente conjugados en reacciones de fase 2 hepáticas con compuestos hidrofílicos. Los principales compuestos excretados por orina son carboxibuprofeno y 2-hidroxi-ibuprofeno conjugados con ácido glucurónico, sobre el 37 y el 25 %, respectivamente (15). De una forma más minoritaria, también se excretan compuestos hidroxilados sencillos, como 3-hidroxi-ibuprofeno y 1-hidroxi-ibuprofeno en orina.

La principal isoenzima metabolizadora del citocromo P450 es CYP2C9. Ésta, cataliza la formación de 2-hidroxi-ibuprofeno y 3-hidroxi-ibuprofeno, compuesto que mayoritariamente se convertirá en carboxiibuprofeno a través de

deshidrogenasas citosólicas. El metabolismo a través de CYP2C9 está expuesto a la interacción farmacocinética de otros fármacos inhibidores del metabolismo (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o por sustratos (como los antagonistas de la vitamina K). La isoenzima CYP2C9 metaboliza los dos enantiómeros del ibuprofeno con la misma afinidad *in vitro*, mientras que de manera más minoritaria el CYP2C8 presenta estereoselectividad, teniendo mayor afinidad por la 2-hidroxilación de R-ibuprofeno. A altas concentraciones del fármaco también contribuye al metabolismo el CYP3A4 a través de una 2-hidroxilación, y también puede actuar el CYP2C19 en menor actividad.

Aproximadamente, el 15 % de la dosis de ibuprofeno se metaboliza directamente por glucuronización a ibuprofenoacil glucurónido. En estudios *in vitro* se ha observado que varias enzimas de tipo uridina 5' dihidrofosfoglucuronosiltransferasas (UGTs) son capaces de catabolizar esta reacción, incluyendo UGT1A3, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7 y UGT2B17 (16). En el intestino se encuentra la enzima UGT1A10, que también puede generar el derivado glucurónico del ibuprofeno. Los metabolitos oxidados por el citocromo P450 de ibuprofeno también pueden ser metabolizados a su correspondiente derivado glucurónico, sin embargo las enzimas implicadas no han sido aún estudiadas en profundidad. Se requieren de estudios *in vivo* para medir la influencia de las UGTs en el metabolismo de ibuprofeno.

FARMACODINÁMICA

El principal mecanismo de acción del ibuprofeno es la inhibición no selectiva y reversible de las enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2. Estudios *in vitro* indican que de los dos enantiómeros, el S-ibuprofeno es el inhibidor más potente de las enzimas COX. Se ha observado que el S-ibuprofeno presenta una capacidad inhibitoria similar para la COX-1 y COX-2, con una media de concentración inhibitoria máxima (CI-50) de 2,1 y 1,6 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Por el contrario, el R-ibuprofeno es 15 veces menos potente que el S-ibuprofeno como inhibidor de la COX-1 (CI-50 34,9 $\mu\text{mol/l}$, y prácticamente no tiene capacidad inhibitoria de COX-2 (CI-50 250 $\mu\text{mol/l}$) (14).

Las enzimas COX catalizan la formación de endoperóxidos cíclicos inestables, que se transforman en prostaglandinas como PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , PGI₂, y tromboxanos como TxA₂, a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas están relacionadas con una gran variedad de efectos biológicos a través de la activación de los receptores de prostaglandinas, y juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis normal y durante los procesos patológicos.

El ibuprofeno presenta un amplio intervalo terapéutico para ejercer sus acciones de analgésico, antipirético y antiin-

flamatorio. Se ha establecido la concentración plasmática objetivo entre 10 y 50 mg/l (14).

El efecto farmacológico del ibuprofeno se puede vincular mayoritariamente a la inhibición de la síntesis de prostanoïdes. El ibuprofeno produce una inhibición del 90-96 % de la producción de TxB₂, un metabolito estable de TxA₂ producida por la COX-1, y de un 76-84 % de PGE₂ producido por COX-2, en modelos *ex vivo*. Tanto PGE₂ como PGI₂ son prostaglandinas con propiedades proinflamatorias que inducen la formación de edema, aumentan la permeabilidad vascular, promueven la infiltración de leucocitos y reducen el umbral de estimulación de las neuronas sensoriales nociceptivas (17).

La actividad antiálgica del ibuprofeno es de intensidad moderada y alcanzan un techo analgésico inferior al de los opioides, pero presentan como ventaja que su uso no se ve limitado con tanta frecuencia por los efectos adversos ni presentan fenómenos de dependencia o tolerancia.

El ibuprofeno se considera útil en dolores de diversa etiología, así como en el generado en escenarios inflamatorios agudos, especialmente en aquellos caracterizados por una participación importante de las prostaglandinas.

La capacidad antipirética del ibuprofeno se puede atribuir a la inhibición de la síntesis de PGE₂. Esta prostaglandina es sintetizada en el hipotálamo ante la inducción de sustancias pirógenas (citoquinas, endotoxinas, productos de leucocitos activados, etc.). Por otro lado, la inhibición tanto de PGF₂α y PGE₂, las cuales desencadenan espasmos del músculo liso uterino y dolor, es responsable de la eficacia terapéutica del ibuprofeno en la dismenorrea primaria (18). Como la mayoría de los AINE tradicionales, el ibuprofeno inhibe la producción de TxA₂, metabolito de la COX-1 en las plaquetas. TxA₂ provoca la vasoconstricción capilar y promueve la activación y agregación plaquetaria, lo que conduce a la formación de trombos. Al inhibir la COX-1 de las plaquetas de manera reversible, el ibuprofeno presenta un efecto antiagregante plaquetario leve y transitorio (18). Además de esta inhibición directa de la síntesis de prostaglandinas, el ibuprofeno ejerce otros efectos biológicos que pueden contribuir a su acción antiinflamatoria. Varios estudios han sugerido que el ibuprofeno puede inhibir la agregación de neutrófilos y su degranulación, así como la producción de citoquinas proinflamatorias por las células inmunes tanto *in vitro* como *in vivo* (14). Durante el proceso inflamatorio, las células inmunes producen especies reactivas de oxígeno (como el anión superóxido y el radical hidroxilo) y especies reactivas de nitrógeno (como el óxido nítrico y el anión peroxinitrito), que contribuyen a la fisiopatología de los procesos inflamatorios. A concentraciones altas de ibuprofeno se ha observado *in vitro* la capacidad para neutralizar estos radicales libres y la producción de derivados del óxido nítrico (12).

El efecto analgésico del ibuprofeno también puede ser atribuible a la elevación de los niveles de anandamida. Este

cannabinoide endógeno activa el eje antinociceptivo a través de los receptores CB1 y CB2 en el SNC. Estudios en animales han sugerido que el ibuprofeno inhibe el metabolismo de la anandamida, generando así un efecto antinociceptivo sinérgico. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos aún no se ha investigado en ensayos clínicos (14).

En conjunto, los estudios sugieren que los efectos pleotrópicos antiinflamatorios exhibidos por ibuprofeno tienen un origen múltiple: inhibición de la síntesis de prostaglandinas, disminución en la producción de radicales libres de oxígeno y nitrógeno y la modificación de la síntesis de óxido nítrico. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar si los efectos del ibuprofeno en las células inmunes y las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno pueden estar relacionados con la reducción en la producción de prostaglandinas.

FARMACOGENÉTICA

Estudios farmacogenéticos con ibuprofeno han analizado los efectos de los polimorfismos genéticos sobre las propiedades farmacocinéticas (aclaramiento, vida media, área bajo la curva), farmacodinámicas (inhibición de la COX-1 y COX-2), el perfil de seguridad (eventos adversos gastrointestinales), y la eficacia terapéutica (analgesia, cierre del ductus y la quimiopreención del cáncer) (14).

Varios estudios han investigado el efecto de las variaciones genéticas en el CYP2C8 y CYP2C9 sobre la farmacocinética del ibuprofeno, dada la relevancia de estas enzimas en el aclaramiento hepático. En los portadores del alelo CYP2C9 * 3 variante, el aclaramiento del ibuprofeno se redujo significativamente en comparación con los que presentaban el genotipo CYP2C9 * 1 / * 1, mientras que el CYP2C9 * 2 variante no parece tener un impacto significativo sobre la farmacocinética del ibuprofeno (19). Un estudio halló que la reducción en el aclaramiento del ibuprofeno en los portadores del alelo variante CYP2C9 * 3 fue acompañado por un aumento del efecto farmacológico. Concretamente, la inhibición prolongada de TxB₂ y la síntesis de PGE₂, grado de inhibición de la COX-1 o COX-2 (20).

Del mismo modo, se han reportado datos contradictorios en la relación entre la CYP2C8 * 3 variante y la variabilidad interindividual en la farmacocinética del ibuprofeno. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han sugerido que el aclaramiento se reduce por el alelo CYP2C8 * 3, pero un estudio halló que el aclaramiento del ibuprofeno es un 20 % mayor en los portadores del alelo variante CYP2C8 * 3, en comparación con los individuos con el CYP2C8 * 1 / * 1 (19).

Algunos estudios han sugerido que una disminución en el aclaramiento, que conlleva niveles sostenidos de ibuprofeno, puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal

en los portadores del alelo variante CYP2C8 y CYP2C9, pero los datos son contradictorios (14).

Hasta la fecha, pocos estudios han evaluado el efecto de la variación genética en la eficacia terapéutica del ibuprofeno. Un estudio ha investigado el efecto de los polimorfismos en la COX-1 (PTGS1) y la COX-2 (PTGS2) en la percepción del dolor, ya sea con ibuprofeno o rofecoxib después de la extracción de la muela del juicio (20). Los autores también cuantificaron el nivel de expresión del ARNm de las ciclooxigenasas y otros genes relacionados en biopsias de la mucosa antes y 2-4 horas después de la cirugía oral. No se observaron asociaciones significativas con respecto a las variantes en PTGS1. Sin embargo, una variante situada en el promotor PTGS2, rs20417 (-765G> C) se asoció con una menor expresión de ARNm PTGS2 en el tejido de la mucosa, y una mayor respuesta analgésica al ibuprofeno en los portadores del alelo variante. A las 48 horas de la cirugía, los pacientes portadores del alelo menor de rs20417 (CC + CG) obtuvieron menor puntuación en una escala analógica visual de dolor después del tratamiento con ibuprofeno en comparación con rofecoxib (ibuprofeno: $7,0 \pm 1,9$ mm frente a rofecoxib: $37,0 \pm 6,8$ mm; $p < 0,01$), mientras que los pacientes homocigotos para el alelo mayor (GG) tuvieron una mejor respuesta a rofecoxib que con ibuprofeno (ibuprofeno: $31,3 \pm 6,7$ mm frente a rofecoxib: $7,2 \pm 2,5$ mm, $p < 0,01$) (21). Estos resultados sugieren que la variante rs20417 PTGS2 puede tener utilidad para orientar en la selección de inhibidores selectivos de la COX-2 frente a los AINE tradicionales después de la extracción de la muela de juicio, pero son necesarios estudios adicionales para validar estos resultados.

Otro estudio evaluó la relación entre las variantes de CYP2C8 y CYP2C9 y la respuesta a ibuprofeno para el cierre del ductus persistente en neonatos prematuros. Se fundamentaba en que las concentraciones séricas superiores de ibuprofeno se habían asociado previamente con mayores tasas de respuesta. No se observaron asociaciones significativas entre genotipos CYP2C8 o CYP2C9 y la respuesta a ibuprofeno después del análisis multivariante, lo que puede reflejar la heterogeneidad clínica sustancial en esta población de pacientes, así como la influencia potencial de desarrollo de la expresión y la actividad catalítica de las enzimas CYP2C (22).

Numerosos estudios han investigado el efecto de las variantes genéticas sobre la eficacia de los AINE para la quimioprevención del cáncer, con resultados contradictorios (14). Un área interesante para la investigación futura es cómo el medicamento puede interactuar con variantes AMACR y modular el riesgo de aparición de enfermedades oncológicas (23). Se han detectado niveles elevados de proteína AMACR, que convierte R-ibuprofeno a S-ibuprofeno en las células cancerosas, como en las del cáncer de próstata. Sin embargo, el potencial del ibuprofeno para modificar estas relaciones aún no se ha estudiado ampliamente (23).

Hasta la fecha, el hallazgo más robusto con respecto a la farmacogenómica del ibuprofeno ha sido la relación entre el CYP2C9 * 3 variante y una disminución del aclaramiento. Teniendo en cuenta la amplia ventana terapéutica del ibuprofeno, la importancia clínica de esta relación no está clara, pero los portadores del alelo variante CYP2C9 * 3 pueden tener mayor riesgo de eventos adversos o interacciones con otros medicamentos, particularmente con el uso concomitante de otros sustratos del CYP2C9 (como los antagonistas de la vitamina K). Aunque se han hallado algunas asociaciones entre la variación genética y la eficacia terapéutica del ibuprofeno, se necesitan estudios adicionales para validar estos hallazgos, así como para definir el papel de la farmacogenómica en la orientación de la terapia de ibuprofeno (14).

REACCIONES ADVERSAS

El ibuprofeno se considera un fármaco relativamente seguro, dada su amplia ventana terapéutica y vida media plasmática corta. Parece que las enfermedades crónicas (como la artritis) o estados de insuficiencia renal o hepática leve no tienen un impacto importante en la farmacocinética del ibuprofeno. Aunque las enfermedades graves de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se han reportado en pacientes en tratamiento con ibuprofeno, estos son muy poco frecuentes, a razón de menos de uno por millón de usuarios por semana para la mayoría de los AINE (24).

Trastornos gastrointestinales

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran los trastornos gastrointestinales. Los AINE deben ser administrados con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). La perforación, la ulceración o el sangrado gastrointestinal (GI) se puede desarrollar con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de alerta o antecedentes previos de alteraciones gastrointestinales graves, pudiendo ser mortal. El riesgo de trastorno GI se incrementa al aumentar la dosis de AINE en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si ha habido complicaciones previas por hemorragia o perforación; por ello, en estos pacientes se recomienda empezar el tratamiento con la dosis más baja posible. Además, se recomienda precaución en pacientes que reciban otra medicación concomitante que pueda incrementar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o agentes antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS).

El tratamiento profiláctico combinado con agentes protectores, como inhibidores de la bomba de protones, debería considerarse para estos pacientes, y también para los que requieren una dosis baja de AAS concomitante u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo GI (10). Se debe retirar el tratamiento con ibuprofeno en caso de aparecer hemorragia GI o ulceración.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se ha informado sobre retención de líquidos, hipertensión y edema, asociados al tratamiento con AINE.

Los datos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo (mayor de un año), puede estar asociado con un discreto aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (por ejemplo, 1.200 mg al día) estén asociadas a un mayor riesgo de infarto de miocardio (10).

Un reciente metanálisis de 280 ensayos aleatorizados de AINE *versus* placebo y 474 ensayos de un AINE *versus* otro AINE se centró en los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales de esta clase de fármacos entre las diferentes poblaciones de pacientes, especialmente los que están en mayor riesgo de enfermedad vascular (25). En comparación con el placebo, el empleo de dosis altas de ibuprofeno aumentó significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria), aunque el número de eventos fue bajo y, de manera similar a otros AINE, se asoció con un aumento de complicaciones gastrointestinales superiores. Todos los AINE, incluyendo el ibuprofeno, duplicaron el riesgo de insuficiencia cardiaca desencadenando el ingreso hospitalario, y ninguno de los AINE estudiados se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. A pesar de que el empleo de altas dosis de ibuprofeno aumentó significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores, se necesitan más estudios para verificar si los riesgos cardiovasculares asociados con ibuprofeno son comparables a los asociados con los inhibidores de la COX-2 selectivos (25). Por otra parte, el riesgo cardiovascular asociado con el uso a corto plazo de dosis bajas de ibuprofeno es un tema de debate. En general, en relación con otros AINE, especialmente los inhibidores de la COX-2 selectivos, el ibuprofeno podría tener menor riesgo gastrointestinal y cardiovascular, especialmente cuando se utiliza en periodos cortos de tiempo y a dosis bajas, aunque se requieren estudios con gran tamaño muestral con un poder estadístico adecuado, aleatorizados, controlados y de larga duración para resolver esa cuestión.

Como consecuencia de estos hallazgos, los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca conges-

tiva, enfermedad coronaria establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con ibuprofeno si la evaluación de la relación riesgo-beneficio es favorable, al igual que los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares conocidos (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Efectos renales y hepáticos

El ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal y, en particular, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede causar retención de líquidos y disminución de la función renal. En estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe ser la más baja posible y se debe realizar un seguimiento regular de la función renal (10).

En caso de deshidratación, hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos, ya que la deshidratación puede ser un factor desencadenante en la aparición de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal y deshidratación se han dado casos de hiperpotasemia tras la administración de dosis altas de trometamol.

En general, el uso habitual de analgésicos, especialmente su combinación, puede provocar daños renales duraderos, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, pacientes tratados con diuréticos o inhibidores de la ECA tienen mayor riesgo de padecerla.

Al igual que otros AINE, el ibuprofeno puede causar incrementos leves transitorios en pruebas de función hepática, así como un aumento significativo de transaminasas. En caso de que se produzca un aumento significativo de estos parámetros, el tratamiento debe interrumpirse (10).

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden consistir en:

- Reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis.
- Reactividad de las vías respiratorias, por ejemplo asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea.
- Muy raramente se ha informado acerca de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de otros AINE. El mayor riesgo de sufrir estas reacciones para los pacientes parece ser al inicio del tratamiento, ya que suele ocurrir en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Este medicamento debe suspenderse en la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad (10).

Otras reacciones adversas

Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Esto está posiblemente asociado al mecanismo de acción de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Parece que los pacientes con trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo) están más predispuestos a padecerlas (10).

Sobredosis

La vida media del ibuprofeno en una sobredosis es 1,5-3 horas. Los síntomas varían según la cantidad de ibuprofeno ingerida. La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades importantes de AINE desarrollan náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, más raramente, diarrea. También pueden aparecer: acúfenos, dolor de cabeza, mareo, hipotensión y hemorragia gastrointestinal. En una intoxicación más grave, la toxicidad se observa en el sistema nervioso central, manifestándose como somnolencia, excitación (ocasionalmente) y desorientación o coma. También pueden producirse convulsiones, insuficiencia renal aguda y hepática, acidosis metabólica

y un aumento en el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con acciones de factores de coagulación circulantes. La exacerbación del asma es posible en pacientes asmáticos.

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, e incluir el mantenimiento de las vías respiratorias despejadas y un control de los signos cardíacos y vitales hasta que se establezcan. La administración oral de carbón activo debe considerarse si el paciente presenta una cantidad potencialmente tóxica de ibuprofeno dentro de 1 hora desde la ingestión. En el caso de convulsiones frecuentes o prolongadas, se deben tratar con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. En caso de asma, se deben administrar broncodilatadores (10).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Las interacciones del ibuprofeno con otros medicamentos son numerosas (10). Las más relevantes se muestran en la Tabla II.

CORRESPONDENCIA:
Ana Alejandra García Robles
garcia_anarob@gva.es

TABLA II
INTERACCIONES RELEVANTES DEL IBUPROFENO

| <i>Fármaco</i> | <i>Efecto</i> | <i>Recomendación</i> |
|-----------------------------|---|---|
| AAS (dosis bajas) | Puede inhibir el efecto de dosis bajas de AAS sobre la agregación plaquetaria | Precaución |
| Aminoglucósidos | El efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos puede ser potenciado por los AINE, sobre todo si éstos se han administrado en dosis altas durante periodos prolongados | Precaución |
| Antiagregantes plaquetarios | Aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal | Precaución |
| Anticoagulantes | Los AINE pueden incrementar el efecto de los anticoagulantes, como warfarina y heparina | Monitorización del nivel de coagulación |
| Ciclosporina | El riesgo de daño renal debido a la ciclosporina se incrementa | Precaución |
| Corticoesteroides | Pueden incrementar el riesgo de padecer reacciones adversas, especialmente las relacionadas con el tracto gastrointestinal (ulceración o sangrado gastrointestinal) | Precaución |
| Digoxina | Puede aumentar los niveles séricos de digoxina | Como norma general en un uso correcto (duración máxima de 4 días), no se requiere la comprobación de los niveles de digoxina en suero |

(Continúa en la página siguiente)

| <i>Fármaco</i> | <i>Efecto</i> | <i>Recomendación</i> |
|--|---|--|
| Diuréticos, IECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina-II | Los AINE pueden reducir el efecto de medicamentos diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada puede provocar un empeoramiento mayor de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, el cual normalmente es reversible | Precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse una monitorización de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y una monitorización periódica |
| Diuréticos ahorradores de potasio | Puede producir hiperpotasemia | Monitorización de niveles séricos de potasio |
| Fenitoína | Puede aumentar los niveles séricos de fenitoína | Como norma general en un uso correcto (duración máxima de 4 días), no se requiere la comprobación de los niveles de fenitoína en suero |
| Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) | Pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal | Precaución |
| Litio | Puede aumentar los niveles séricos de litio | Como norma general en un uso correcto (duración máxima de 4 días), no se requiere la comprobación de los niveles de litio en suero |
| Metotrexato | La administración de ibuprofeno 24 horas antes o después de la administración de metotrexato puede dar lugar a concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento de su efecto tóxico | |
| Otros AINE | Incrementa el riesgo de úlceras gastrointestinales y de sangrado debido a efectos sinérgicos | Evitar uso concomitante |
| Probenecid y sulfinpirazona | Pueden retrasar la excreción de ibuprofeno | Precaución |
| Quinolonas | Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones | Precaución |
| Tacrolimus | El riesgo de nefrotoxicidad aumenta | Precaución |

BIBLIOGRAFÍA

- Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Ther* 2009;31(9):1922-35.
- Flórez J, Simón JAA, Martínez ÁM. *Farmacología humana*. Elsevier España; 2013. p. 3098.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35(4); Available from: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/SubgruposATCvol35n4.pdf (Acceso febrero 2016).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/AIN/V1/15012014; Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf> (Acceso febrero 2016).
- Ficha técnica de Pedeo®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).
- Caldolor®- Full prescribing information.
- 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 Med Malden Mass* 2010;11(8):1284-93.
- Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract Off J World Inst Pain* 2011;11(1):23-2.
- 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. *Crit Care Lond Engl* 2010;14(3):R125.

10. Ficha técnica Solibu®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).
11. Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: Implications of time of infusion in the treatment of pain and fever. *Drugs* 2012;72(3):327-37.
12. Scott LJ. Intravenous ibuprofen: In adults for pain and fever. *Drugs* 2012;72(8):1099-109.
13. Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(2):534-9.
14. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, et al. PharmGKB summary: Ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25(2):96-106.
15. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (R)-ibuprofen. *Clin Rheumatol* 2001;20 Suppl 1:S9-14.
16. Basu NK, Kubota S, Meselhy MR, Ciotti M, Chowdhury B, Hartori M, et al. Gastrointestinally distributed UDP-glucuronosyltransferase 1A10, which metabolizes estrogens and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, depends upon phosphorylation. *J Biol Chem* 2004;279(27):28320-9.
17. Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(135):3-8.
18. Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009;17(6):275-342.
19. López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, Román-Martínez M, Torrado J, Gisbert JP, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2008;58(1):77-84.
20. Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmöller J. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(1):62-75.
21. Lee Y-S, Kim H, Wu T-X, Wang X-M, Dionne RA. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2006 May;79(5):407-18.
22. Durrmeyer X, Hovhannisyann S, Médard Y, Jacqz-Aigrain E, Decobert F, Barre J, et al. Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? *PLoS One* 2010;5(8):e12329.
23. Lloyd MD, Yevglevskis M, Lee GL, Wood PJ, Threadgill MD, Woodman TJ. α -Methylacyl-CoA racemase (AMACR): Metabolic enzyme, drug metabolizer and cancer marker P504S. *Prog Lipid Res* 2013;52(2):220-30.
24. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2010;67(3):206-13.
25. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2013;382(9894):769-79.