

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(Supl. I): 13-20

Aplicaciones del ibuprofeno intravenoso. Urgencias y áreas de cuidados críticos

C. Peralta, A. García, J. T. Herrera, L. Artaza, A. Abad Gurumeta¹, S. D. Bergese² y A. Martínez Ruiz

Departamento de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Vizkaia). Universidad del País Vasco (UPV/EHU). ¹Departamento de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Departamento de Anestesiología. The Ohio State University Wexner Medical Center. Columbus, Ohio, EE. UU.

Peralta C, García A, Herrera JT, Artaza L, Abad Gurumeta A, Bergese SD y Martínez Ruiz A. Aplicaciones del ibuprofeno intravenoso. Urgencias y áreas de cuidados críticos. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(Supl. I):13-20.

ABSTRACT

Acute pain is frequent among hospitalized patients, its primary cause being surgery. Even so, it is a symptom that affects patients in the emergency room, preceding a surgical procedure, and those critically ill.

In terms of physiology, pain serves the human body to be alert and to prevent further injury. However, once the cause of the pain has been diagnosed, or if we are dealing with post-operative pain, what remains is an activation of sympathetic nervous system, an increase in blood pressure, cardiac output and respiratory rate. Also, immovilitation is prolonged and so its morbimortality associated.

Opioids are still a main treatment of acute pain, but its use is frequently limited by their secondary effects. They ease the painful sensation and provide comfort but they don't improve its causing condition. Non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) are useful in combination with opioids, reducing their requirements and contributing to the treatment with antiinflammatory properties.

In this review we will go through the latest bibliography about intravenous ibuprofen administration to patients in the emergency room and the critical care units.

Key words: Ibuprofen, emergency, critical care.

RESUMEN

El dolor agudo es un problema habitual entre los pacientes hospitalizados, siendo su etiología más frecuente la cirugía. No obstante, es un signo clínico que aparece a menudo, tanto en los pacientes en el área de urgencias, previamente a una intervención quirúrgica, como en los pacientes ingresados en áreas de cuidados críticos (1).

Fisiológicamente, el dolor sirve para situar al cuerpo humano en una situación de alerta ante un estímulo y para prevenir un daño posterior. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico principal causante de dicho dolor, o si se trata de dolor postoperatorio, éste sólo provoca una activación del sistema nervioso simpático y un incremento de la presión arterial, del gasto cardíaco y de la frecuencia respiratoria. A su vez, alarga el tiempo de inmovilización e incrementa la morbimortalidad asociada.

Los opioides continúan siendo el tratamiento principal del dolor agudo, pero su uso está limitado frecuentemente por los efectos secundarios que éstos generan. Atenúan la sensación de dolor que experimentan los pacientes y aumentan el confort, pero no mejoran el proceso agudo subyacente. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son útiles en combinación con los analgésicos opiáceos como coadyuvantes, reduciendo los requerimientos de opiáceos y contribuyendo al tratamiento con sus propiedades antiinflamatorias.

En esta revisión queremos analizar las últimas revisiones acerca de las indicaciones del ibuprofeno intravenoso administrado a pacientes en las áreas de urgencias y de cuidados críticos.

Palabras clave: Ibuprofeno, urgencias, cuidados críticos.

INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es un AINE, grupo farmacológico que actúa inhibiendo las isoenzimas ciclooxigenasa 1 (COX-1) y

ciclooxigenasa 2 (COX-2). Estos fármacos son comúnmente utilizados por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Sin embargo, el uso de ibuprofeno en el paciente hospitalizado ha estado limitado por la falta de formulación intravenosa.

Estos fármacos tienen, por un lado, un efecto analgésico directo y, por otro, son capaces de prevenir la sensibilización al dolor de los receptores presentes en el lugar de la lesión. Actúan tanto de forma central como periférica.

La Organización Mundial de la Salud incluye a los AINE en el primer escalón de su Escala Analgésica para el tratamiento del dolor leve y moderado, y como coadyuvantes en el tratamiento del dolor persistente y severo en los escalones 2 y 3, respectivamente.

Como resultado de una inhibición selectiva de la COX-1, estos fármacos bloquean la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas (PGE) y, por tanto, la cascada inflamatoria, de lo que resulta un potente efecto antipirético. Al igual que el efecto analgésico, el efecto antipirético es central y periférico.

Hasta 2010, el ketorolaco era el único AINE intravenoso disponible en Estados Unidos, y se usaba en un gran número de pacientes como fármaco antipirético y analgésico de reconocida eficacia. Sin embargo, su uso está limitado a una terapia máxima de 5 días de duración. Estudios demostraron que el ibuprofeno oral era tan eficaz como el ketorolaco intravenoso en el tratamiento del dolor en el departamento de urgencias (2). Los autores también reflejaron el elevado coste del ketorolaco comparado con el del ibuprofeno.

Mediante esta revisión se pretende realizar un análisis de las últimas publicaciones existentes acerca de la utilización del ibuprofeno intravenoso en áreas de urgencias y cuidados críticos, prestando especial atención a dos revisiones: una publicada por Brandon y cols. en el año 2010 (3), y la otra realizada en 2014 por Wonuk Koh y cols. (4).

Dosificación

Como en lo relativo a todas las terapias farmacológicas (Tabla I), se debe usar la dosis mínima eficaz y el menor tiempo posible que nos permita alcanzar el objetivo marcado en cada paciente. La dosis máxima diaria de ibuprofeno intravenoso es de 3.200 mg (5).

Para el tratamiento analgésico con ibuprofeno en adultos se recomienda una dosificación de 400 mg a 800 mg cada 6 horas.

Como tratamiento antipirético se infunden 400 mg inicialmente, y tras ellos 400 mg cada 4-6 horas o 100-200 mg cada 4 horas (Tabla II).

Los pacientes deben ser correctamente hidratados previo a la administración de este fármaco para reducir el riesgo de efectos adversos renales.

Las guías de administración recomiendan un mínimo tiempo de infusión de 30 minutos. En 2015, un estudio fase IV, multicéntrico y abierto, estudió las diferencias existentes entre la forma habitual de administración y una administración rápida en 5-10 minutos, en pacientes hospitalizados. Se advirtió que la nueva forma de administración era bien tolerada por los pacientes, y el efecto adverso más frecuente eran molestias locales en el sitio de administración (6,7). Para prevenir la flebitis durante la administración hay que diluir previamente el ibuprofeno hasta una concentración final máxima de 4 mg/ml, resultando una solución final de 100 ml (400 mg) o 200 ml (800 mg).

Efectos adversos asociados a la terapia con ibuprofeno en el área de urgencias y pacientes críticos

El paciente crítico es, por definición, un paciente inestable que puede necesitar diversos tratamientos de soporte (ventilación mecánica, fármacos vasopresores, hemofiltración renal, etc.) y una monitorización avanzada. Los efectos secundarios derivados de la utilización del ibuprofeno son menores, del tipo digestivo fundamentalmente (náuseas, flatulencias, vómitos), dolor leve en la zona de infusión y, de forma ocasional, cefaleas o mareos. En líneas generales estos efectos no afectan a la evolución clínica ni al confort de estos pacientes. Podemos decir que los efectos secundarios de los AINE, en este caso de ibuprofeno, están relacionados con la inhibición de la COX-1, inherente a la acción de estos fármacos. La selectividad de cada AINE hacia la inhibición de la COX-1 o la COX-2 está relacionada con la probabilidad de incidencia de los efectos adversos.

Los principales efectos adversos relacionados con la inhibición enzimática que provocan los AINE son: hematológicos, renales y gastrointestinales (8,9).

Otros efectos adversos son idiosincrásicos y menos relacionados directamente con la inhibición de la COX.

La COX-1 es responsable de la formación de tromboxano A₂, que se expresa en las plaquetas maduras, y actúa como un agregante plaquetario. Además, estimula la actividad de otros proagregantes, incluida la trombina. El ácido acetil salicílico actúa como un inhibidor irreversible de la COX-1 y, por tanto, de la producción de tromboxano A₂ de una forma dosis dependiente. A diferencia del AAS, el efecto de los AINE sobre las plaquetas es temporal y reversible. Esta inhibición incompleta de la agregación plaquetaria parece ser la responsable de un aumento de la incidencia de fenómenos trombóticos adversos asociados a AINE, incluido el ibuprofeno (8). Este efecto se relaciona con tratamientos crónicos con AINE, no específicamente con ibuprofeno y, además, no habituales en pacientes críticos. En cualquier caso, se refuerza la necesidad de una adecuada profilaxis antitrombótica en este grupo de pacientes ingresados en reanimación, se les administre o no ibuprofeno (8).

TABLA I
TABLA COMPARATIVA DE LOS ANALGÉSICOS INTRAVENOSOS MÁS UTILIZADOS. INFORMACIÓN OBTENIDA DE LAS FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS (19) Y OPINIÓN DE AUTOR

	<i>Posología (adultos) Presentación</i>	<i>Poder analgésico</i>	<i>Poder antiinflamatorio</i>	<i>Poder antipirético</i>	<i>Advertencias</i>	<i>Utilización pre/intra quirófano</i>
Paracetamol i.v.	1 g/6-8 h (máx. 4 g/24 h) Bolsa o botella (no manipulación/no error)	++	-	+++	Enfermedades hepáticas	- Sí/Sí
Metamizol i.v.	2 g/8 h (máx. 6 g/24 h) Ampolla	+++	++	++	- Agranulocitosis - Porfiria	- Sí/No recomendado
Ibuprofeno i.v.	400-800 mg/6-8 h Bolsa (no manipulación/no error)	+++	+++	+++	HTA + IR + Sangrado+	Sí/Sí
Dexketoprofeno i.v.	50 mg/8-12 h, (máx. 150 mg/24 h) Ampolla	+++	+++	+	HTA ++ IR ++ Sangrado++	No/Sí
Ketorolaco i.v.	10-30 mg/ 6-8 h (máx. 90 mg/24 h) Ampolla	+++	++	+	HTA +++ IR +++ Sangrado+++	No/Sí
Cl. mórfico (opiáceos) i.v.	Variable	+++	-	-	Síntomas derivados de deterioro del nivel de consciencia, broncoespasmo, disminución de la tos, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, rash, astenia, prurito, depresión respiratoria, retención urinaria (más frecuente vía epidural o intratecal)	Sí/Sí

En el riñón, tanto en la médula como en la corteza, las enzimas COX sintetizan prostaglandinas. Estas sustancias

tienen un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y en el mantenimiento del flujo plasmático renal,

TABLA II
POSOLOGÍA DEL IBUPROFENO i.v.

	<i>Analgésico</i>	<i>Antipirético</i>
Adultos	400/800 mg 6-8 h i.v., calculado sobre 10 mg/kg (máx. 800 mg por dosis)	Inicialmente 400 mg, seguido de 400 mg/6 h o 100-200 mg/4 h
Niños	10 mg/kg	5-10 mg/kg

especialmente en pacientes afectados de una enfermedad crónica de la larga evolución y en los que presentan una deplección de volumen corporal total (9).

Estos efectos son los responsables de la hipertensión arterial asociada a la terapia prolongada con AINE. Los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas mantienen el flujo plasmático renal y la filtración glomerular, y una inhibición de su producción se relaciona con una disminución de la perfusión renal y un empeoramiento de la función renal, no evidenciándose en el paciente crítico de una forma específica, ni en incidencia, ni en gravedad (9).

La PGE2 tiene, además, un efecto citoprotector sobre las células del tracto gastrointestinal, protegiéndolas de úlceras pépticas e, incluso, produciendo una disminución de la secreción ácida (8). La inhibición de la COX-1 provoca un incremento en la incidencia de úlceras pépticas y del sangrado gastrointestinal, riesgo que ya existe en estos pacientes *per se*. Conocida es la necesidad, en los pacientes críticos, de una adecuada protección gástrica.

Otro efecto adverso relacionado con el tratamiento con AINE es el broncoespasmo, que es más prevalente en pacientes con historia de asma o vía aérea hiperreactiva (8). La inhibición de las enzimas COX disminuyen la producción de PGE2 y PGI2, encargadas de relajar el músculo liso bronquial (9). El ácido araquidónico, sin embargo, sintetiza los leucotrienos, que contraen el músculo liso de la vía aérea.

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos tras la administración de ibuprofeno intravenoso como tratamiento del dolor fueron las náuseas, las flatulencias, las hemorragias, los vómitos, las cefaleas, los mareos y la retención urinaria.

Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes en tratamiento antipirético con ibuprofeno intravenoso fueron la eosinofilia y la anemia (10).

Otros posibles efectos secundarios descritos son similares a los demás AINE. Pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, de enfermedades gastrointestinales (como sangrado gastrointestinal o úlceras), aumento de enzimas hepáticas, aparición o empeoramiento de hipertensión arterial, retención hídrica y enfermedades cutáneas graves.

El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con asma, reacciones alérgicas previas al ácido acetil salicílico y pacientes que van a ser intervenidos de cirugía de bypass de arterias coronarias.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes que han sufrido un sangrado gastrointestinal o una úlcera, enfermedad hepática y renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca y pacientes ancianos (10).

También se debe utilizar con precaución si se prevee un sangrado intraoperatorio o postoperatorio importante, o el sangrado tolerable intraoperatorio es mínimo, ya que la inhibición de la síntesis de tromboxano A2 inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado comparado con placebo (11).

Interacciones farmacológicas asociadas a la terapia con ibuprofeno en el área de urgencias y pacientes críticos

Los pacientes críticos reciben de forma habitual diversos fármacos intravenosos, por ello es especialmente importante atender a sus posibles interacciones. El ibuprofeno no presenta interacciones con los fármacos utilizados en Unidades de Críticos (fármacos vasopresores, antibióticos, sedantes, hipnóticos, etc.).

La formulación intravenosa del ibuprofeno, al igual que la oral, interacciona con otros fármacos mediante tres mecanismos: reduciendo la unión a proteínas, causando efectos adversos aditivos e inhibiendo la síntesis de prostaglandina renal. La aspirina tiene un mecanismo de acción similar al ibuprofeno y, por tanto, similares efectos secundarios. Cuando se administran concomitantemente, la proteína de unión al ibuprofeno está disminuida, mientras que el aclaramiento del ibuprofeno libre no se altera, por lo que aumenta la fracción libre activa del fármaco. El efecto de esta interacción no se conoce con exactitud (5).

Además, no está recomendada la administración de ácido acetil salicílico u otro AINE en combinación con ibuprofeno intravenoso, debido a una inhibición aditiva de la COX y, por tanto, de sus efectos adversos. Los pacientes que siguen una terapia con dos AINE concomitantes tienen un riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal con respecto a los que sólo reciben uno.

Hay que prestar especial atención si la administración concomitante de un AINE es con anticoagulantes (warfarina, heparina, etc.), pues contribuye a efectos adversos adicionales, incrementando el riesgo de sangrado gastrointestinal (5). En pacientes ancianos, el riesgo de sangrado gastrointestinal es mayor y las consecuencias pueden ser fatales.

Cuando combinamos AINE con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los primeros inhiben la síntesis de prostaglandina renal y, por tanto, disminuyen el efecto antihipertensivo de los segundos fármacos

(5). Esta inhibición disminuye el flujo de la arterial renal aferente y causa una disminución del filtrado glomerular consecuente, especialmente en población anciana. La combinación de estos dos fármacos se ha convertido en la primera causa de insuficiencia renal aguda inducida por fármacos en este grupo de población.

La deplección de sodio puede ser un precipitante del fallo renal, por lo que la asociación de AINE y diuréticos puede conducir a esta situación. Este efecto es en pacientes crónicos (tratamiento prolongado de meses) y no afecta al grupo de pacientes críticos (5).

El aclaramiento de litio puede estar disminuido hasta en un 20 % debido a la disminución de la producción de prostaglandinas (5).

Múltiples estudios han demostrado la relación entre el fallo renal y la asociación de metotrexato con AINE (12). Cuando se asocian estos fármacos, se debe realizar un seguimiento analítico exhaustivo, tanto del litio como del metotrexato, para prevenir la toxicidad asociada.

INDICACIONES

Fiebre

El control de la fiebre, tanto en urgencias como en un paciente crítico, es un objetivo en sí mismo.

La fiebre, signo clínico presente en una gran parte de los pacientes tanto en Unidades de Críticos como en Urgencias, puede ser consecuencia de una infección, un estrés agudo, trombosis, enfermedades autoinmunes, oncológicas o de causa desconocida. La reducción de la fiebre no sólo favorece el bienestar del paciente, sino que reduce el compromiso metabólico que ocasiona la fiebre mantenida y la morbimortalidad que ésta asocia.

El ibuprofeno y el paracetamol son los fármacos de primera elección en la reducción de la fiebre, tanto en adultos como en niños. Su efecto antipirético reside en la inhibición de la producción de la prostaglandina E2. Los estudios demuestran una eficacia equivalente entre uno y otro fármaco, observándose 2 características farmacocinéticas que dan ventaja al ibuprofeno sobre el paracetamol: el rápido inicio de acción y una actividad antipirética prolongada.

La fiebre puede tener repercusiones clínicas más severas en los niños. Se ha estudiado de forma especial en las áreas de urgencias, donde se realizaron también análisis farmacocinéticos en niños febriles, demostrando una concentración máxima alcanzada entre 0,75 y 1,5 horas tras la administración oral a una dosis de 5 a 10 mg/kg. El volumen de distribución fue similar al de los adultos (0,16-0,18 l/kg). Aunque la absorción gastrointestinal del ibuprofeno oral es del 100 %, éste presenta un retraso en la máxima actividad antipirética de hasta 2,5 horas tras el pico plasmático máximo (Cmax) (13).

La edad es un determinante en la farmacocinética del ibuprofeno aplicada en los niños. Wilson y cols. estudiaron las diferencias en la respuesta antipirética del ibuprofeno en niños > 6 años y en niños ≤ 6 años (14). Estos investigadores describieron diferencias farmacocinéticas en niños pequeños (< 2,5 años), en los que se observó un aclaramiento incrementado de este fármaco, probablemente debido a su mayor volumen de distribución.

Asimismo, se recomendó la utilización de ibuprofeno oral a 10 mg/kg en los niños con fiebre superior a 39,2 para compensar su actividad antipirética más reducida comparado con el ibuprofeno i.v.

Kauffman y cols. observaron un rápido efecto antipirético en niños menores de 1 año, comparado con los niños mayores de 6 años. Este efecto fue independiente de diferencias en las propiedades farmacocinéticas.

La rapidez de respuesta al ibuprofeno y sus efectos prolongados en el control de la fiebre lo convierten en el fármaco ideal en Unidades de Críticos y Urgencias.

Profilaxis de dolor postoperatorio

Otros autores (14) estudiaron la eficacia del ibuprofeno intravenoso, administrado de forma preoperatoria en el control del dolor tras la cirugía de amigdalectomía en los pacientes pediátricos. Para ello, administraron preoperatoriamente ibuprofeno 10 mg/kg (i.v.) y compararon las necesidades del fentanilo postoperatorias con el grupo placebo. Se estudiaron 161 pacientes pediátricos en EE. UU. de entre 6 y 17 años, que fueron aleatorizados a recibir una dosis única (10 mg/kg) de ibuprofeno intravenoso, o placebo (suero salino 0,9 %). El dolor postoperatorio se trató con fentanilo intravenoso a 0,5 mcg/kg, cuando la VAS era mayor de 30 mm.

Se observó una disminución significativa del número de dosis postoperatorias y cantidad de fentanilo administrado tras la cirugía en el grupo del ibuprofeno intravenoso comparado con el grupo placebo ($p = 0,021$). No hubo diferencias significativas ($p = 0,662$) en la incidencia de efectos secundarios como el sangrado intraoperatorio, la incidencia de sangrado postoperatorio o la necesidad de una reexploración quirúrgica entre uno y otro grupo. Por tanto, demostraron que la administración del ibuprofeno intravenoso a 10 mg/kg de forma preoperatoria disminuye la necesidad de administración de fentanilo para los pacientes pediátricos intervenidos de amigdalectomía.

Fibrosis quística

La mayoría de fármacos administrados a pacientes con fibrosis quística experimentan una variación de sus propiedades farmacocinéticas, incluido el ibuprofeno. La primera

alteración es una reducción en la absorción, un mayor volumen de distribución y un aclaramiento más rápido (15). La reducción de la absorción del ibuprofeno oral conlleva una reducción de la Cmax y del área bajo la curva de un 27 y un 46 %, respectivamente, comparándolo con niños sanos. Por tanto, la vía intravenosa puede ser especialmente ventajosa para este grupo de población.

Pacientes críticos

En el ámbito del tratamiento de la sepsis severa, un trabajo publicado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cuidados Críticos, en 2013, realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en el que asignó el tratamiento con ibuprofeno 10 mg/kg (máximo de 800 mg) administrado cada 6 horas, a uno de los grupos, y al otro tratamiento con placebo. 100 pacientes diagnosticados de sepsis severa (definida por fiebre, taquicardia, taquipnea y fracaso de, al menos, un órgano) participaron en el estudio. En los pacientes sometidos a terapia con ibuprofeno se observó una disminución significativa en los niveles urinarios de prostaciclina y tromboxano, una disminución de la presión arterial, temperatura, frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno y ácido láctico. En este grupo no se apreció una incidencia aumentada de efectos secundarios como insuficiencia renal o sangrado gastrointestinal. Sin embargo, el tratamiento con ibuprofeno no demostró una disminución de la duración del estado de shock, ni una disminución en su incidencia, ni del distrés respiratorio asociado. No mejoró el ratio de supervivencia a 30 días (38 % de mortalidad en el grupo ibuprofeno, 41 % en el grupo placebo) (16).

Además, un estudio aleatorizado y controlado del ibuprofeno en sepsis demostró una mejoría en el fracaso multiorgánico asociado en pacientes con hipotermia, sin poder demostrar tampoco un incremento en la supervivencia.

Otro estudio parecido había advertido los mismos resultados en 2010 para el tratamiento de la fiebre en pacientes críticos y no críticos (17).

Las propiedades farmacocinéticas del ibuprofeno intravenoso se estudiaron comparando voluntarios sanos con pacientes hospitalizados con fiebre. Los pacientes ingresados con fiebre fueron divididos entre pacientes críticos y no críticos. En este estudio, los pacientes con fiebre (n = 120) fueron aleatorizados a recibir placebo, 100 mg, 200 mg o 400 mg de ibuprofeno intravenoso. El área bajo la curva de concentración plasmática de ibuprofeno entre las horas 0 y la 4 (AUC0-4) fue proporcional a la cantidad de ibuprofeno administrado. Además, se comprobó que la concentración plasmática de ibuprofeno en el grupo de pacientes críticos estaba significativamente disminuida para todas las dosificaciones, comparada con la de los pacientes no críticos (13). El ibuprofeno 800 mg intravenoso se ha demostrado eficaz en pacientes críticos quemados, pero los perfiles farmacocinéticos no han sido descritos (17).

Indicaciones en estudio

Actualmente hay estudios en curso que están intentando demostrar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en el tratamiento de mialgias tras el TEC y en la exacerbación de migraña aguda, lo que le convierte en un analgésico de referencia en Urgencias y en el tratamiento como coadyuvante en situaciones complejas en Unidades de Críticos, migrañas, neuralgias, etc., que en ocasiones obligan a ingresar en estas unidades para un adecuado control de un dolor especialmente agresivo.

Precauciones

Dolor agudo en fracturas óseas

Diferentes estudios intentaron estudiar la posible inhibición de la formación ósea de los AINE no específicos en fracturas óseas en ratas, debido a la inhibición de la COX-2. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, los autores recomiendan un uso cauteloso de todos los AINE con actividad inhibitoria de la COX-2. Estos resultados pueden aplicarse en humanos debido a una forma muy parecida de neoformación ósea entre la rata y el humano (18). Si bien esta recomendación es válida para tratamientos crónicos durante meses, hemos de recordar que el tratamiento con ibuprofeno en fractura de cadera previo a intervención quirúrgica permite controlar el dolor, sin incrementar el riesgo, siendo el AINE ideal para tal situación clínica.

Dolor agudo en infecciones estreptococo grupo A

El uso de AINE se asocia a infecciones beta hemolíticas del estreptococo grupo A, incluyendo la fascitis necrotizante e infecciones de tejidos blandos (19). Esta asociación es mayor en los pacientes pediátricos y en aquéllos que hayan padecido varicela previamente.

No están claras todavía las causas. Podría ser que la terapia con AINE como antipiréticos y analgésicos pudiera retrasar el diagnóstico de infecciones invasivas en la etapa temprana de la enfermedad (18). También podría ocurrir que con la inhibición de la COX, la actividad leucocitaria y la actividad endotelial disminuyeran en el lugar de infección, disminuyendo así la capacidad inmunitaria (18).

CONCLUSIONES

El ibuprofeno es un fármaco comúnmente usado en el medio ambulatorio debido a sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Sin embargo, el uso de

ibuprofeno en el paciente hospitalizado ha estado limitado por la falta de formulación intravenosa.

Las propiedades farmacocinéticas del ibuprofeno intravenoso no difieren mucho de las del ibuprofeno oral, salvo por conseguir una Cmax más alta y una Tmax más precoz (al evitar el efecto de primer paso hepático), y que incluso se incrementan si esta administración se realiza en 5-7 minutos.

Esta ventaja farmacocinética permite tratar el dolor, en sus diferentes etiologías, más rápidamente a los pacientes hospitalizados, tanto en el servicio de urgencias como en las unidades de cuidados críticos.

Igualmente, ha demostrado su eficacia analgésica como tratamiento profiláctico de dolor postoperatorio administrándolo previo al inicio de la cirugía, sin aumentar el riesgo de sangrado postoperatorio ni la necesidad de una revaloración quirúrgica. Asimismo, se ha demostrado la eficacia y seguridad de su administración para el dolor agudo en el paciente pediátrico.

Atendiendo a sus propiedades antipiréticas y antiinflamatorias, el ibuprofeno, tanto oral como intravenoso, tiene un inicio de acción retrasado y una duración de acción mayor en pacientes febriles que en pacientes que no lo están. Sin embargo, debido a su Cmax mayor y a su Tmax más precoz, el ibuprofeno intravenoso es un fármaco adecuado para disminuir la fiebre en el paciente hospitalizado, sobre todo cuando nos enfrentamos a una situación urgente o un paciente crítico, aportando una doble ventaja con respecto al paracetamol: un inicio de acción antipirético más rápido y un efecto más prolongado en el control de la fiebre. En este grupo de enfermos ha demostrado disminuir las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con el shock séptico, aunque no ha demostrado mejorar la supervivencia ni la duración del shock.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Peralta, A. García, H. Herrera y L. Artaza manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

S. Bergesse participó en el estudio “The shortened infusion time of intravenous ibuprofen part I: A multicenter, open-label, surveillance trial to evaluate safety and efficacy” y “The shortened infusion time of intravenous ibuprofen, part 2: A multicenter, open-label, surgical surveillance trial to evaluate safety” con Cumberland® Pharmaceuticals, por lo cual recibió financiación de esta institución.

A. Abad Gurumeta ha realizado consultorías médicas para GES Genéricos Españoles S.A./Genfarma Laboratorio S.L. A. Martínez Ruiz participó en ensayo clínico de “Ibuprofeno en postoperatorio de dolor moderado-severo”, patrocinado por Ges Genéricos Españoles S.A.

CORRESPONDENCIA:

Alberto Martínez

alberto.martinezruiz@osakidetza.eus

BIBLIOGRAFÍA

1. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice, 2005 Dec 2-4. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:1-42.
2. Arora S, Wagner JG, Herbert M. Myth: Parenteral ketorolac provides more effective analgesia than oral ibuprofen. *Can J Emerg Med* 2007;9:30-2.
3. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: The first injectable product for the treatment of pain and fever. *J Pain Res* 2013;3:67-79.
4. 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.
5. Cadolor [package insert]. Nashville, TN: Cumberland Pharmaceuticals; 2009.
6. Bergese SD, Candiotti K, Ayad SS, Soghomonyan S, Gan TJ, and The 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 Ther* 2015;37(2):360-7.
7. Gan TJ, Candiotti K, Turan A, Buvanendran A, Philip BK, Viscusi ER, et al. The shortened infusion time of intravenous ibuprofen, part 2: A multicenter, open-label, surgical surveillance trial to evaluate safety. *Clin Ther* 2015;37(2):368-75.
8. Smyth E, FitzGerald G. The eicosanoids: Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and related compounds. In: Katzung B, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill.
9. Furst D, Ulrich R, Varkey-Altamirano C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs, non-opioid analgesics, and drugs used in gout. In: Katzung B, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill.
10. Scott LJ. Intravenous ibuprofen: In adults for pain and fever. *Drugs* 2012;72:1099-109.
11. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1109-20.
12. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, DeWitt T, Aziz S, Fant J. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2117-21.
13. 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* 2010;14:R125.
14. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. 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. *Pediatr Anesth* 2014;24(5):483-9.
15. Han EE, Beringer PM, Louie SG, Gill MA, Shapiro BJ. Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:145-56.
 16. Satsuta S. What is a role of ibuprofen in the decreasing of mortality and increasing survival of patients with severe sepsis? 2013. 26th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM 2013 Paris France.
 17. Cumberland Pharmaceuticals. Efficacy (fever and pain) and safety study of Caldolor in hospitalized burn patients NCT00606489; Data on File.
 18. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
 19. Ficha técnica del ibuprofeno i.v.