

 **Ibuprofeno: ¿fármaco seguro?****Ibuprofen: a safe drug?** [http:// dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.5](http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.5)Lilian Barrios ^a  <https://orcid.org/0000-0001-5775-1516>Andrea Correa ^b  <https://orcid.org/0000-0002-9710-5030>Silvana Gomendio ^c  <https://orcid.org/0000-0002-5886-4747>Arlette Machado ^d  <https://orcid.org/0000-0002-6321-9152>

(a) Regimiento Misiones de Caballería Blindado N° 5. Tacuarembó. Uruguay.

(b) Batallón "Treinta y Tres Orientales" de Infantería Mecanizado N° 10. Treinta y Tres. Uruguay.

(c) División Epidemiología - Vigilancia de Fronteras. Ministerio de Salud Pública. Montevideo. Uruguay.

(d) Especialista en Alergología. Mutualista Hospital Evangélico. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo, con una larga historia de seguridad y efectividad, utilizado en población adulta tanto por indicación médica como por automedicación al ser un fármaco de venta libre. Variados efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares, renales, entre otros han sido reportados por su uso, en muchos casos debido a la coadministración e interacción con otros fármacos, dosis utilizada, duración del tratamiento o factores de riesgo personales del paciente. Por lo cual es imprescindible por parte del personal médico educar al paciente con respecto a evitar la automedicación, conocer los antecedentes personales del mismo e indicar la mínima dosis efectiva por el menor tiempo requerido, para evitar potenciales efectos adversos. El presente trabajo tiene el objetivo de analizar bajo las evidencias disponibles, la seguridad del Ibuprofeno a nivel de los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios no Esteroideos; Ibuprofeno / efectos adversos.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug, with a long history of safety and effectiveness, used in the adult population both by medical indication and as self-medication as an over-the-counter drug. Various gastrointestinal, cardiovascular, renal adverse effects, among others, have been reported after its use, in many cases due to co-administration and interaction with other drugs, dose used, treatment duration or personal risk factors of the patient. Therefore, it is essential for the medical staff to teach the patient about avoiding self-medication, to know the patient's personal history and to indicate the minimum effective dose for the shortest time required, in order to avoid potential adverse effects. The present paper has the objective of analyzing, according to the available evidence, the safety of Ibuprofen at the level of the different organs and systems of the human body.

KEY WORDS: Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal; Ibuprofen / adverse effects.

Recibido para evaluación: Agosto 2018

Aceptado para publicación: Febrero 2019

Correspondencia: Ruta 5, Km 395. Tacuarembó. Uruguay. Tel.: (+598) 46323506.

E-mail de contacto: rosajo08@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al subgrupo de los derivados del ácido propiónico, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (1).

Con un amplio rango de dosis terapéuticas (dosis mínima de 400mg hasta 1200mg/día, a máxima de 2400 mg-3200 mg/día) en población adulta (2).

Historia

Nació hace poco más de medio siglo en un pequeño Laboratorio situado a las afueras de Nottingham, Inglaterra. Descubierta por el Dr. Stewart Adams y sus colegas: John Nicholson, Jeff Bruce Wilson, Andrew RM Dunlop y Colin Burrows de la farmacéutica Boots Group en el año 1961, al hallar las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos (3).

En 1966 se iniciaron los primeros ensayos clínicos, para ser lanzado comercialmente en Reino Unido en 1969 como tratamiento para la artritis reumatoidea, en Estados Unidos y resto del mundo a partir de 1974. En 1983 empezó a venderse sin receta en Reino Unido. La anécdota más famosa es que el propio Dr. Adams probó por primera vez su fármaco durante una resaca (Dr. Stewart Adams: "I tested ibuprofeno on my hangover") (4).

Indicaciones

Destacándose como fármaco eficaz para multitud de afecciones como migrañas, cefalea, odontalgia, dismenorrea, mialgias, neuralgias, fiebre, cólico nefrítico, afecciones reumáticas inflamatorias, dolor postquirúrgico, entre otras. Y aunque su abuso preocupa en diversos ámbitos sanitarios, las continuas investigaciones han descubierto nuevos usos, por ejemplo como parte del tratamiento para el acné debido a sus propiedades antiinflamatorias, además un estudio de la universidad de Harvard asegura que las personas que consumen regularmente ibuprofeno tienen un 38% menor riesgo de padecer Parkinson, así como su uso prolongado previene el Alzheimer. En enero de 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sa-

nitarios publicó un informe de utilización de AINE en España durante el periodo 2000-2012; siendo el Ibuprofeno el más utilizado, representando el 43,9% del consumo total de AINE (5).

En un estudio observacional transversal, método encuesta realizado en farmacias comunitarias de España durante el año 2013, se obtuvo como resultado que: los analgésicos son el primer grupo terapéutico con el que la población se auto-medica, siendo el Ibuprofeno y el Paracetamol los fármacos más utilizados. El 75,6% de los usuarios solicitaron un analgésico por dolor leve-moderado para uso propio. El 45% acuden a la farmacia a retirar un fármaco con receta médica, el 21% se auto-medica y otro porcentaje solicita información y selección del analgésico por parte del farmacéutico (34,1% de los mismos seleccionan Ibuprofeno, 27% Paracetamol, 12% otro tratamiento y 13% derivan al médico tratante). Las tres patologías más frecuentes en la automedicación son las cefaleas, los procesos gripales y la fiebre. Según percepción del farmacéutico el 80% de los usuarios tiene un conocimiento insuficiente sobre los analgésicos para asegurar un correcto uso de los mismos (6).

FARMACODINAMIA

Los AINE inhiben el sistema enzimático "Ciclooxigenasas" (COX) que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, existen dos isoenzimas, las COX1 y COX2. La COX1 es expresada o producida en forma constante (constitutiva, sin necesidad de ningún estímulo) en muchos tejidos, tiene un rol fisiológico, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, funciones en la homeostasis, respuesta inmune y pulmonar, el sistema nervioso central, cardiovascular y reproductivas. La COX2 es inducida por procesos inflamatorios, daño local, citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento. Ambas COX1 y COX2 tienen un rol importante en la homeostasis para mantener un equilibrio fisiológico. Por un lado la actividad de la COX1 está relacionada con la síntesis de tromboxano A2 (con efectos de agregación plaquetaria, vasoconstric-



ción y proliferación de células lisas), mientras que la COX2 media la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales (con efecto de relajación de las células musculares lisas vasculares, vasodilatación y actividad antiplaquetaria). La inhibición selectiva del COX2 podría romper el equilibrio, con disminución relativa de producción de prostaciclina, mientras que la producción de tromboxano A2 queda inalterada, favoreciendo la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de trombosis y eventos vasculares. La diferencia de un AINE en el perfil de inhibición sobre cada una de las isoenzimas es probablemente la responsable de la eficacia en sus efectos terapéuticos e indeseables. En el caso de Ibuprofeno las dos isoenzimas son por él inhibidas de forma moderada pero eficaz (3).

FARMACOCINÉTICA

El ibuprofeno se absorbe rápidamente y de forma total por vía oral, con rápido inicio de acción. Los alimentos reducen la velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida. 99% se une fuertemente a la albumina. Y tiene una vida media de eliminación corta (de 1 a 8 horas) lo cual favorece su bajo potencial tóxico (7).

REACCIONES ADVERSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la reacción adversa a medicamentos (RAM) como "cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas". Los factores de riesgo de manifestar una RAM se clasifican en dos: los relacionados con el fármaco (como la vía de administración parenteral, dosis elevadas, largo periodo de tratamiento, ingestión simultánea de varios medicamentos o polifarmacia) y los relacionados con el paciente (edad, insuficiencia renal, factores genéticos, antecedentes de reacción adversa a los medicamentos, historia general de alergias, otras enfermedades) (8).

Un análisis realizado en Cuba en el año 2007, so-

bre sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides, el medicamento que alcanzó el mayor porcentaje de notificaciones como causante de sospecha RAM fue el Ibuprofeno, si bien la mayoría de las reacciones fueron leves, los órganos más afectados fueron el digestivo y la piel. Ocupando los analgésicos no opioides el segundo lugar como causantes de RAM luego de los antimicrobianos (9).

En un Hospital Regional de México se realizó un estudio retrospectivo sobre notificaciones de RAM durante un período de un año (2013) observándose en primer lugar a los antibióticos, seguidos de los antirretrovirales y en tercer lugar los analgésicos en causar reacciones adversas (8).

Reacciones adversas cutáneas

Ibuprofeno como otros AINE, está asociado con la ocurrencia de reacciones en piel, catalogadas como menores o no serias (7).

Los pacientes con reacciones del tipo cutánea presentan una combinación variable de urticaria, angioedema o exantema maculopapuloso entre una a seis horas de la administración del fármaco (10).

El paciente con urticaria en sucesivas exposiciones puede presentar una reacción anafiláctica (11).

Las reacciones cutáneas del tipo exantema constituyen el 3% de las mismas, no se asocian a enfermedades concomitantes. Puede expresarse como exantema maculopapuloso, exantema fijo por AINE y dermatitis de contacto (12).

También puede provocar Síndrome de Hipersensibilidad o Síndrome de Dress el cual se caracteriza por erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (13).

Se puede provocar exacerbación de enfermedades preexistentes como la Mastocitosis (14).

Raramente ocurren reacciones fotoalérgicas, eczema de contacto irritativo y reacciones similares al eritema multiforme. Los pacientes con historia de dermatitis de contacto alérgico por AINE, se les debe aconsejar que eviten la administración sistemática de los fármacos del mismo grupo al que están sen-

sibilizados por vía tópica, salvo que se le demuestre tolerancia mediante pruebas de administración controlada con la adecuada supervisión médica (12).

Reacciones adversas respiratorias

Las reacciones de intolerancia inducidas por AINE ocurren habitualmente en pacientes con rinitis crónica, sinusitis, pólipos nasales y asma bronquial. El diagnóstico se establece si el paciente presenta reacción adversa tras su consumo, exacerbando la enfermedad (15).

El paciente con asma inducido por AINE suele ser un adulto con episodios recurrentes de asma y rinosinusitis, siendo raro su debut en la infancia. Se desarrolla en primer lugar rinitis persistente, con o sin pólipos nasales y brotes de sinusitis bacteriana. En segundo lugar aparece asma bronquial que progresa en intensidad. El cuadro clínico consiste en rubor facial generalizado, congestión nasal, hidrorrea y crisis asmática a los 30 minutos o 4 horas luego de la ingestión del fármaco. También se puede provocar laringoespasma, urticaria o hipotensión (16).

Reacciones adversas cardiovasculares

Existen tres consideraciones a tener en cuenta para valorar la seguridad cardiovascular del ibuprofeno, en primer lugar la posibilidad de desencadenar una falla cardíaca congestiva o infarto agudo de miocardio (IAM). En segundo lugar, los AINE incluido el ibuprofeno aumentan la presión arterial (PA) en individuos hipertensos. Y en tercer lugar, la posibilidad del Ibuprofeno de reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico y así reducir la efectividad antitrombótica del mismo (7).

El ibuprofeno al igual que el naproxeno, presentan un bajo riesgo de asociación a enfermedades cardiovasculares serias como el IAM, en comparación con otros AINE (diclofenac, celecoxib, rofecoxib) siempre que su dosis diaria sea baja (menor a 1200 mg/día).

En un estudio realizado comparando el riesgo de IAM en personas que reciben o no AINE, teniendo en cuenta dosis y duración del tratamiento, el resultado sugiere que su uso frecuente está asociado a

un incremento de riesgo de IAM. Además el riesgo de esta patología asociado a AINE aumenta inmediatamente a la exposición del mismo, observándose una probabilidad de incremento del riesgo del 92% al 99% entre el primer día y el séptimo día de recibirlo. También se encontró una relación entre el aumento de dosis diaria de AINE y el riesgo de IAM, con una probabilidad mayor al 50% con dosis altas. En cambio la duración del tratamiento con dichos fármacos no se ve asociado a mayor probabilidad de riesgo y el mismo decrece con el tiempo de suspendido el mismo (17).

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca previa, al recibir AINE podrían incrementar su riesgo de falla cardíaca congestiva. El ibuprofeno tiene relativa baja asociación, tiene menor riesgo relativo que el diclofenac, pero mayor que el naproxeno. Siendo el riesgo doble con AINE de vida media larga en relación con los de vida media corta (7).

En personas normotensas, el uso de AINE causa poco o nulo incremento de la presión arterial (PA), en cambio las personas portadoras de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con cualquier tipo de AINE, presentan niveles de PA sistólica significativamente más elevada y un porcentaje mayor de HTA descontrolada que las personas con HTA que no recibían. Sin embargo los pacientes medicados con ibuprofeno tuvieron cifras de PA sistólica similares a aquellos sin tratamiento AINE. El mecanismo postulado para explicar este efecto indeseado de los AINE sería la elevación de la PA inducida por una estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el deterioro de la función renal, llevando a un peor control de la HTA (18).

Portadores de cardiopatía isquémica reciben usualmente ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75-100 mg/día) por su efecto cardioprotector. Su cumplimiento se asocia a bajo riesgo de IAM, pero este beneficio no se observa en pacientes que toman AINE y AAS. El ibuprofeno interfiere en los efectos antiagregantes plaquetario del AAS, efecto que no se observa con paracetamol, diclofenac ni rofecoxib. Una sola dosis de Ibuprofeno 400 mg puede transi-



toriamente interferir en los efectos del AAS, que se recuperarían completamente después de 6 horas. De ser necesario recibir ambos fármacos, debería indicarse la dosis de Ibuprofeno 30 minutos antes u ocho horas después de la dosis de AAS para abolir el potencial efecto adverso (7).

Un estudio reciente mostró que el ibuprofeno era capaz de producir arritmias letales (fibrilación ventricular) in vivo e in vitro en cobayos, como mecanismo de posible acción se propuso el acortamiento en la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, así como la reducción en la velocidad máxima de despolarización del potencial de acción. Pero en este estudio se utilizaron concentraciones muy elevadas de ibuprofeno con respecto a la concentración plasmática efectiva del mismo (19).

En otro estudio realizado para valorar las posibles acciones cardiovasculares del ibuprofeno en un rango de concentración cercana a la plasmática efectiva y en corazones sanos de animales jóvenes, los resultados sugieren que la acción cardiovascular directa del ibuprofeno son mínimas, lo cual contribuye al buen margen de seguridad para su uso en pacientes sin enfermedad cardiovascular, mientras que en corazones insuficientes (por isquemia o miocardiopatía) o corazones envejecidos, es posible que el ibuprofeno a dosis comunes tenga acciones proarrítmicas. A nivel celular se sugiere que el ibuprofeno bloquea los canales rápidos de Na^+ y canales lentos de Ca^{2+} , lo cual sería dosis dependiente, disminuyendo la propagación de excitación en el corazón, como substrato arritmogénico (20).

Reacciones adversas renales

Ibuprofeno produce los mismos efectos a nivel renal que los otros AINE:

- 1) insuficiencia renal isquémica aguda,
- 2) efectos en la homeostasis del agua, sodio y potasio, por la interferencia en la terapia con diuréticos y antihipertensivos,
- 3) nefritis intersticial aguda,
- 4) necrosis papilar renal.

La disfunción renal puede ser más pronunciada en

pacientes con factores de riesgo como enfermedad renal previa o empeoramiento de su función renal. En raras ocasiones patología renal grave ha sido observada con ibuprofeno. En general los estudios sugieren que el ibuprofeno es un factor de riesgo bajo para desarrollar afecciones renales agudas o crónicas, pero al igual que otros AINES, existe un riesgo creciente particularmente en personas mayores o aquellas con compromiso de la función renal, cuando los fármacos se consumen a dosis altas (7). Los AINE inhiben las isoenzimas COX1 y COX 2, los trastornos renales varían de acuerdo a la selectividad de estas dos isoenzimas, así como a la dosis y al tiempo de administración. La nefrotoxicidad por AINE es muy rara en personas sanas, sin embargo los pacientes adultos mayores y aquellos con comorbilidades (falla cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica) e interacción medicamentosa (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertasa) pueden desarrollar insuficiencia renal aguda (3).

Reacciones adversas gástricas

Los AINE se asocian a un aumento significativo del riesgo de eventos adversos gastrointestinales, que varían en función del AINE, de la dosis y de la presencia de factores de riesgo personales, por lo cual es necesario una evaluación individualizada de cada paciente antes de indicarlos. Como sistema defensivo de la mucosa gástrica, las prostaglandina (PGE2 y PGI2) estimulan la secreción de moco y bicarbonato, y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, además inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, siendo la base fisiopatológica y patogénica de la gastropatía por AINE, por inhibición de las prostaglandinas derivadas tanto de la COX1 como COX2, además la COX2 interviene en el proceso de cicatrización de la úlcera gástrica (3).

En un estudio realizado en España en 2010, sobre la

variabilidad entre diferentes AINE y el probable riesgo de hemorragia digestiva alta, el ketorolaco y el piroxicam fueron los más gastrolesivos, mientras que el ibuprofeno el de mejor perfil de seguridad (21).

No existen diferencias significativas entre ibuprofeno y paracetamol en la ocurrencia de efectos adversos gástricos con la toma de 1 sola dosis o múltiples por día, sí hay una tendencia a incrementarse los riesgos al prolongarse el tratamiento con ambos. Ibuprofeno puede considerarse con un bajo riesgo de reacción adversa gastrointestinal, comparable al paracetamol. Su vida media corta de eliminación podría explicar su bajo rango de ocurrencia de efectos adversos, en comparación con otros AINE (diclofenac, piroxicam, naproxeno e indometacina). Los factores de riesgo encontrados para desencadenar efectos adversos por ibuprofeno fueron: el uso de medicación concomitante, historia previa de patología gastrointestinal y sexo femenino (7).

Los síntomas son variados (nauseas, acidez, dolor epigástrico y/o abdominal, dispepsia, vómitos, estreñimiento, diarrea) y justificaría retirar al paciente la terapia con AINE o indicarle un protector gástrico. Con ibuprofeno los síntomas no son serios y probablemente reversibles al cesarlo, y no se diferencian a los del paracetamol y son menos serios que con el ácido acetilsalicílico.

Como ya mencionamos es necesario una evaluación individualizada de cada paciente antes de indicarle un AINE, así como evaluar la necesidad de una estrategia de prevención gastrointestinal con gastroprotectores si fuera necesario, por ejemplo en pacientes añosos que tienen mayor riesgo de padecer úlceras gástricas y hemorragia digestiva al recibir AINE, como en pacientes que reciben tratamiento prolongado con los mismos.

Estudios realizados en Holanda, Italia y Reino Unido, señalan que los pacientes en tratamiento con AINE no tratados con gastroprotección tenían entre 2,5-4 veces más riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal alta que los que estaban cubiertos. Además los pacientes con baja adherencia al tratamiento gastroprotector presentaron un riesgo

mayor de complicaciones digestivas altas comparado con los pacientes con buena adherencia (22).

Varios estudios realizados sobre la eficacia de asociar Ibuprofeno con famotidina (como protector gástrico), han demostrado que su combinación es eficaz y segura en gastroprotección, comparado con ibuprofeno solo (23, 24).

La combinación de ibuprofeno/famotidina proporcionó una reducción de casi 51 y 59% en el riesgo de desarrollar una úlcera gastrointestinal alta (gástrica y duodenal) en pacientes menores de 60 años y mayores de 60 años de edad, respectivamente (25).

Reacciones adversas hepáticas

El diagnóstico de hepatotoxicidad por drogas es menos frecuente que otras causas de enfermedad hepática. Antibióticos, AINE y anticonvulsivantes son los fármacos más involucrados. Siempre hay que descartar otras patologías hepáticas como hepatitis aguda A, B o C, hepatitis autoinmunes, enfermedad de Wilson, colangitis, entre otras.

Criterios que favorecen el diagnóstico de hepatotoxicidad incluye identificar manifestaciones de hipersensibilidad y rápida mejoría clínica y paraclínica luego de discontinuar la droga, siendo el gold standard para el diagnóstico el recrudescimiento de los mismos al reiniciar la droga (26).

Toxicidad hepática se puede presentar desde elevación de enzimas hepáticas transitorias y asintomática, hasta una falla hepática fulminante, puede aparentar una hepatitis viral aguda, presentarse como una hepatitis crónica, cirrosis, enfermedad veno-oclusiva, y eventualmente neoplasma. En el 80% de los casos los síntomas ocurren en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento con el fármaco involucrado. Los mismos son inespecíficos, incluyendo astenia, anorexia, nauseas, dolor abdominal, fiebre, ictericia, coluria y acolia. La hepatopatía por ibuprofeno puede ser de tipo hepatocelular o colestásico, hay descrito un caso de hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático (27).

Pero considerando el uso extensivo del ibuprofeno, tiene una baja incidencia de hepatotoxicidad, repor-



tándolo como más frecuente productor de reacción hepática adversa cuando se usa concomitantemente con otra droga hepatotóxica (7).

Factores genéticos pueden jugar un rol significativo en la inducción farmacológica al daño hepático, a los cuales se atribuye entre el 60-80% de la variabilidad de la respuesta a los fármacos, así como ambientales (tratamiento concomitante, alcohol, tabaco), que pueden modificar la actividad de las enzimas metabolizadoras de medicamentos como por ejemplo la enzima citocromo P450C9 (CY2C9), que constituye una parte importante del contenido del citocromo en el hígado humano y metaboliza aproximadamente el 16% de los fármacos de uso habitual (AINE, entre otros). Existen polimorfismos del CY2C9 en diferentes poblaciones, y su relación con eficacia o fracaso terapéutico, así como con la aparición de reacciones adversas (28).

Reacciones adversas neurológicas

El vértigo ha sido identificado como una reacción del sistema nervioso central significativamente aumentado en su aparición después de múltiples dosis de ibuprofeno, no así con dosis simple (7).

La meningitis aséptica de origen farmacológico es una entidad poco frecuente. El ibuprofeno es la causa más frecuente de meningitis aséptica inducida por fármacos, aunque también se han descrito casos con otros AINE como diclofenac, naproxeno, piroxicam o rofecoxib. El primer caso fue descrito por Widener y Littman en 1978. La clínica y hallazgos de laboratorio son similares a la meningitis infecciosa. El mecanismo por el que se produce es desconocido, aunque se sugiere que podría estar relacionado con mecanismos de hipersensibilidad. El diagnóstico de meningitis por ibuprofeno es de exclusión, luego de descartar etiología infecciosa, y debe sospecharse en pacientes con episodios repetidos de meningitis con cultivos estériles, y relación temporal con el consumo de ibuprofeno, siendo el tratamiento la retirada del fármaco (29).

En un estudio realizado sobre Enfermedad de Parkinson y uso de ibuprofeno, se encontró que el uso

de este fármaco se asocia con bajo riesgo de padecer dicha enfermedad, que no es compartido por el uso de otros AINE, ni paracetamol ni ácido acetilsalicílico. Además se demostró que los consumidores de ibuprofeno tienen aproximadamente un 30% menos de riesgo de padecer la Enfermedad de Parkinson que los que no lo consumen (30).

El ibuprofeno tendría un potencial efecto neuroprotector, también demostrado en otros estudios en los cuales se demuestra una asociación entre su uso prolongado y la reducción de riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer (31).

OTRAS REACCIONES ADVERSAS

Oftalmológicas: Alteraciones visuales se han detectado ocasionalmente en pacientes que reciben ibuprofeno en dosis terapéuticas, las más comunes reportadas son: ambliopía, escotoma y cambios en visión de colores, también puede generar una lesión multifocal transitoria del campo visual. Ocurre más frecuentemente en adultos (32).

Fertilidad femenina: Los AINE fueron asociados con un 80% de riesgo de aborto, y más riesgo cuando son consumidos cerca del día de la concepción o por un periodo de una semana cerca del mismo. Además hay una hipótesis, que el uso de AINE podría reducir la fertilidad. Por lo cual sería prudente que la mujer que desea embarazarse no reciba dichos fármacos cerca de la fecha de la concepción. Además las prostaglandinas juegan un papel importante en mantener el conducto arterioso fetal abierto durante el tercer trimestre de embarazo. Por lo cual es importante no recibir ibuprofeno durante los tres últimos meses de gestación dado que causa problemas en el embarazo y en el feto (33).

Terapia de reemplazo hormonal: Estudios demuestran que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres reduce significativamente eventos cardiovasculares. Sin embargo en mujeres que reciben TRH y AINE se encontró un incremento en el riesgo de IAM (33).

Trombocitopatías adquiridas: Se han descrito más de 100 fármacos, alimentos y suplementos que pue-

den inhibir la función plaquetaria. El ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno, inhiben la conversión de la COX1 del ácido araquidónico a tromboxano A2, inhibiendo la función plaquetaria de forma irreversible (34).

Cirugías dentales: Estudios realizados sobre el efecto del ibuprofeno durante cirugías dentales, se demostró que incrementa el sangrado intraoperatorio durante operaciones periodontales cuando el fármaco es administrado previo a la cirugía (35).

INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS

Ha sido reportado cuando los AINE son coadministrados con otros fármacos, dicha interacción puede resultar por: interacción farmacocinética (alteración en la absorción de drogas, volumen de distribución, metabolismo o excreción), interacción farmacodinámica (efecto aditivo, sinérgico, antagonista), incompatibilidad farmacológica (combinación de ácidos y bases), disminución de unión a proteínas plasmáticas, aumento del porcentaje de formas libres, o combinando mecanismos. Por ejemplo, la warfarina (anticoagulante) es desplazada por los AINE de su unión a las proteínas plasmáticas, dando lugar a una tendencia aumentada al sangrado. Los diuréticos, especialmente furosemide, cuando son coadministrados con AINE, ven reducidos sus efectos, por inhibición de prostaglandinas renales, retención de líquidos, resultando en un aumento de la PA. Los antihipertensivos betabloqu coastantes (propranolol, atenolol) y calcioantagonistas (amlodipina, verapamil) también se ven afectados, por lo cual se recomienda en pacientes con HTA que requieren este tipo de medicación no reciban AINE crónicamente. Algunos antidepresivos como el litio, la inhibición de prostaglandinas renales por AINE reduce la excreción renal del mismo, aumentando su concentración plasmática. El consumo de alcohol es un factor de riesgo independiente para provocar hemorragia gastrointestinal, pero se ve exacerbada cuando se administra con AINE, siendo la misma dosis dependiente. Este efecto aditivo es debido a toxicidad directa de la mucosa gástrica, varices esofágicas, y disminución de

los factores de coagulación en personas alcohólicas crónicas con enfermedad hepática o cirrosis. Ibuprofeno no fue asociado a un incremento del riesgo de hemorragia aguda gastrointestinal en estos pacientes, pero sí con el ácido acetilsalicílico (33).

CONCLUSIÓN

El Ibuprofeno es un AINE, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, considerado un fármaco “todoterreno” dado que es eficaz en múltiples afecciones, uno de los más prescritos en muchos países además de muy utilizado en automedicación. Tiene un relativo bajo riesgo de presentar eventos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, en comparación con otros AINE, seguramente debido a la combinación de sus propiedades farmacocinéticas y moderada inhibición de COX1 y COX2.

Los fármacos cuando se usan en forma adecuada impactan positivamente en la salud de las personas. Su uso racional requiere que los pacientes reciban la medicación adecuada a su patología clínica, en dosis y período de tiempo necesarios, teniendo en cuenta sus antecedentes personales y factores de riesgos, y educándolos sobre los riesgos de automedicación.

REFERENCIAS

- (1) Bejarano PF. Ibuprofeno y analgesia. *EMB (Ed. Esp.)* 2006; 5:39-42.
- (2) Farmanuario. Guía farmacológica y terapéutica para profesionales de la salud. Montevideo: Farmanuario, 2014, p.74-76.
- (3) Oscanoa-Espinoza T. Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53(2):172-179.
- (4) Ogburu O, Marks JW. Ibuprofen. [Sitio Web]. San Clemente, California, USA. Disponible en: <https://www.medicinenet.com/ibuprofen/article.htm> [Consulta 12/02/2018].
- (5) Navarro-Martínez A, Vidal-Martínez M, García-Rosa I, Lázaro-Gómez MJ, Brotons-Román J. Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético. *Rev Calidad Asistencial* 2015; 30(5):256-264. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.007
- (6) Arrebola C, García-Delgado P, Labrador Barba E, Orera Peña M, Martínez-Martínez F. Percepción farmacéutica del uso de analgésicos y su práctica en dolor leve-moderado. Encuesta DOLOR-OFF. *Aten Primaria* 2016; 48(6):366-373. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.010>
- (7) Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x
- (8) González-Jiménez B, Estrada-Hernández L. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. *Med Int Mex* 2014; 30(5):520-530.
- (9) Chao Cardeso A, Díaz Mato I, Jiménez López G, López Valdez Y, Fernández Rodríguez X. Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba-2007. *Boletín Fármacos* 2009; 12(2):1-6.
- (10) Quiralte J, López-Pascual E, Palacios L, Sáenz de San Pedro B, Navarrete M, Florido F. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 2004; 19:185-194.
- (11) Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to non steroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drugs challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3):678-685.
- (12) Ophaswongse S, Maibach H. Topical non steroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis* 1993; 29(2):57-64.
- (13) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137:357-364.
- (14) Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: current concepts in diagnostic and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81:677-690.
- (15) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen M. Prevalence of asthma aspirin intolerance, nasal polypsis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4):717-722.
- (16) Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarg JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma: a 6 year follow up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(1):76-81.
- (17) Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909

- (18) González-Juanatey JR, Ricera J, Gabriel Sánchez R, Reviriego Almohalla B, Casimiro C. Efecto del tratamiento con AINE sobre la presión arterial en paciente hipertenso con riesgo cardiovascular elevado. *An Med Int* 2006; 23(9):420-427.
- (19) Galán Martínez L, Osorio Acevedo A, López Medina AI, Alvarez Collazo J, Alvarez JL. Acciones cardiovasculares del ibuprofeno. *Rev Cubana Invest Biomed* 2010; 29(3):331-338.
- (20) Yang Z, Wang H, Zheng Y, Zhang Y, Liu Y, Li C. Possible arrhythmogenic mechanism produced by ibuprofen. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(4):421-429.
- (21) Massó-González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62(6):1592-601.
- (22) Sostres C, Lanás A. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin* 2016; 146(6):267-272.
- (23) Bello AE, Grahn AY, Ball J, Kent JD, Holt RJ. One-year safety of ibuprofen/famotidine fixed combination versus ibuprofen alone: pooled analyses of two 24-week randomized, double-blind trials and a follow-on extension. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(3):407-420.
- (24) Laine L, Kivitz AJ, Bello A, Grahn A, Schiff M, Taha AS. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. Ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(3):379-386.
- (25) Bello AE, Kent JD, Holt RJ. Gastroprotective efficacy and safety of single-tablet ibuprofen/famotidine in older persons. *Phys Sportsmed* 2015; 43(3):193-199.
- (26) Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade R. Hepatotoxicity in 2011- advancing resolutely. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103(9):472-479.
- (27) Kutz Leoz M, Bolado Concejo F, Urman Fernández JM, Zozaya Urmeneta JM, Martínez Peñuela AM. Hepatitis colestásica por ibuprofeno. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(9):660-661.
- (28) Álvarez Corredera M, Cervelo Fernández Y, Pérez Hernández B, González Hernández OJ. Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. *Rev Cub Farm* 2015; 49(1):38-46.
- (29) Andrés del Olmo B, Demelo-Rodríguez P, Muñoz delgado C, Sanz Sanz FJ. Meningitis séptica recurrente inducida por ibuprofeno con buena respuesta a glucocorticoides sistémicos. *Med Clin* 2016; 146(3):140.
- (30) Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76(10):863-869.
- (31) Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Prospective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70(19):1672-1677.
- (32) Finsterer J, Brunner S. Ibuprofen-induced unilateral optic neuritis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2012; 70(10):829-830.
- (33) Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1061-1075.
- (34) Moretó Quintana A, Sierra Aisa C, Iruiñ Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz J. Enfermedades de la hemostasia primaria. Púrpuras vasculares. Enfermedades de las plaquetas. *Medicine* 2016; 12(22):1267-1274.
- (35) Shiva Prasad BM, Vijaya M, Reddy SB, Patil SR, Kalburgi NB. The effect of ibuprofen on bleeding during periodontal surgery. *Indian J Dent Res* 2008; 19(1):22-5.