

Revisión Farmacológica de ibuprofeno

Autores:

Dra Ingrid Amalinalli Ortíz Reyes
Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.3> Ciudad de México

Resumen

Los AINES son de los medicamentos más utilizados de los cuales el ibuprofeno es el segundo más utilizado después del paracetamol. El ibuprofeno puede atravesar la barrera placentaria. Al ser un inhibidor de la COX sus efectos adversos pueden tener impacto en el desarrollo a nivel del sistema cardiorrespiratorio, así como reproductor. El ibuprofeno puede influir en respuestas inmunológicas, así como endocrinas.

Palabras clave:

Ibuprofeno, Terapéutica.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: dfjam@unam.mx

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Introducción

El ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, pertenece a los medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE).² El ibuprofeno es el segundo AINE más utilizado en el primer trimestre en el embarazo al ser un analgésico de venta libre después del paracetamol; actualmente solo está contraindicado después de las 24 semanas de gestación. 1. Su mecanismo de acción esta mediado por la unión reversible a los receptores COX evitando que se una el ácido araquidónico. 2. El ibuprofeno provoca alteraciones en el desarrollo de óvulos y testículos fetales, bajo peso al nacer, disminución de la función renal fetal y neonatal, defectos cardiacos, y asma. 3. El ibuprofeno además puede asociarse además a la modulación de líneas celulares disminuyendo cáncer gástrico, de próstata y de la respuesta neuro inflamatoria y ser utilizado en el cierre del conducto arterioso, el cual puede ser un efecto benéfico o dañino según las semanas en las que sea utilizado ya que su uso profiláctico se puede asociar a mayor riesgo de oliguria, aumento de los niveles de creatinina, hemorragia gastrointestinal, enfermedad pulmonar crónica y enterocolitis necrotizante. 5 En leche materna tiene metabolitos sin embargo no so perjudiciales.

CLASIFICACIÓN

Los AINES los podemos dividir de acuerdo a su vida media, potencia y selectividad de las COX.

	<5 horas	5-15 horas	>15 horas
Vida media	AAS Paracetamol Ibuprofeno Diclofenaco	Naproxeno Metamizol	Piroxicam
Potencia	Analgésico, pero no antiinflamatorio	Moderados	Potentes
Selectividad	Paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> • IBUPROFENO • Diclofenaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Diproona • Indometacina

Fig. 1. Selectividad de los AINES de acuerdo a COX.

MECANISMO DE ACCIÓN

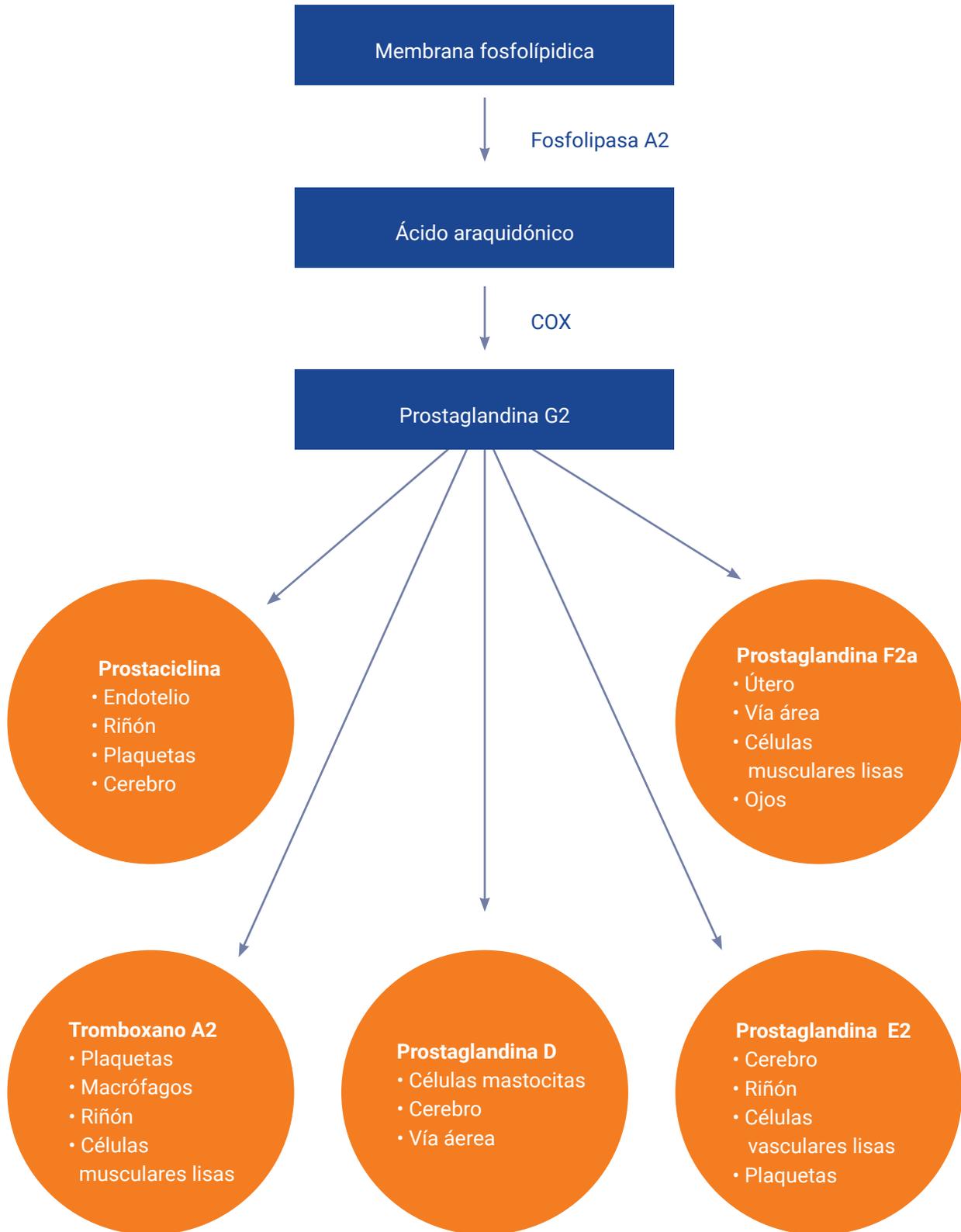
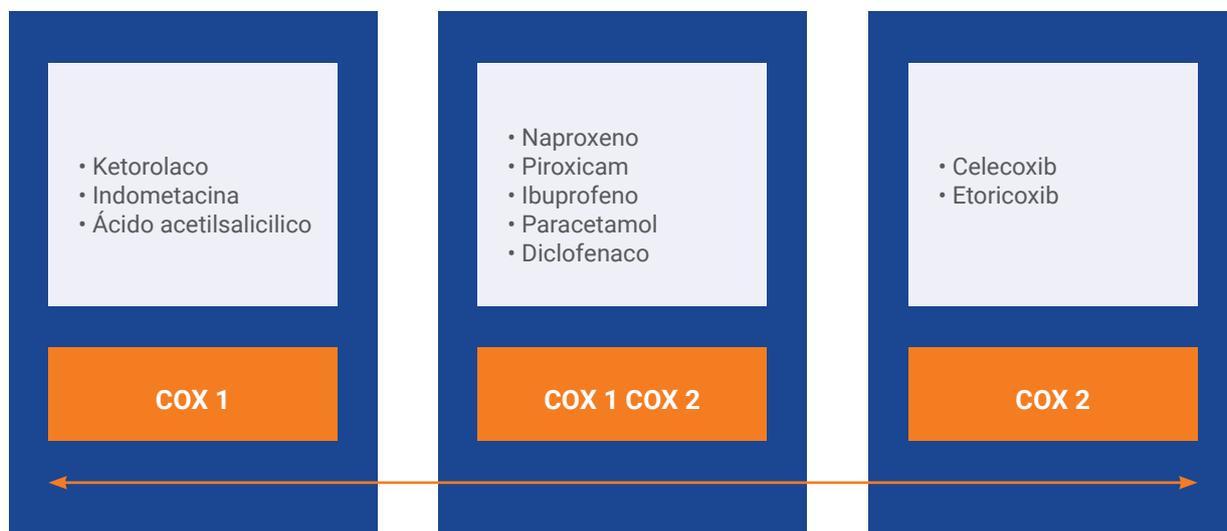


Fig. 2 Estructuras involucradas en la utilización de COX.

El ibuprofeno actúa para inhibir la actividad de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y -2), que tienen varias funciones críticas a través de la producción de prostaglandinas, en la regulación del flujo sanguíneo y las vías inflamatorias. ⁽¹⁰⁾



Farmacocinética

El ibuprofeno se absorbe rápido, tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, tiene un extenso metabolismo hepático (90%) que se convierte en hidroxilatos y carboxilatos teniendo excreción renal de los metabolitos. Su tiempo $t_{1/2}$ es de 2 hrs. El ibuprofeno y los metabolitos cruzan la placenta.

Reacciones Adversas

Existen diferentes reacciones adversas que se pueden presentar de acuerdo al trimestre en el que se administren y aunque no se hayan estudiado en su totalidad se ha visto con algunos estudios que pueden tener reacciones benéficas pero también efectos que pueden afectar la organogénesis, benéficos como lo es la disminución de líneas cancerígenas, cierre del ductus arterioso y fomentar el apoyo en la neuroinflamación sin embargo existen otras perjudiciales como lo es la predisposición de asma, insuficiencia renal, toxicidad cardiopulmonar, riesgo de malformación cardíaca o digestivas entre otras, por lo que la FDA lo clasifica como B en el primer trimestre y D en el segundo y tercer trimestre.

Primer y segundo trimestre	Tercer trimestre
<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de aborto • Malformaciones cardíacas (Dependente de la dosis) • Gastrosquisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad cardiopulmonar (Cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) • Disfunción renal que puede progresar a fallo renal u oligohidramnios • Inhibición de las contracciones uterinas

Fig. 3. Las reacciones adversas de acuerdo al trimestre.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los AINES son contraindicados por el riesgo de toxicidad cardiopulmonar y disfunción renal en el feto por lo que se recomienda su uso solo en el primer trimestre del embarazo.

- **Órganos sexuales:** La afectación de las células germinales con una exposición prolongada durante la vida fetal puede afectar la organogénesis ovárica fetal y el riesgo posterior de la reserva folicular por un mecanismo de toxicidad del ibuprofeno dependiente de TP53 que también implica un aumento en la expresión de CDKN1A (también conocida como p21) (Bonelli et al. , 2011 ; Ikegaki et al., 2014; Jansen et al., 2008; Tsai et al. , 2004). El ibuprofeno actúa bloqueando la COX, en el ovario fetal la COX1 esta expresada en las células somáticas y la COX 2 esta en la periferia del ovario donde se encuentran las células totipotenciales lo que interfiere en la participación del desarrollo del ovario. La señalización de prostaglandina E2 (PGE2) se relacionó con una mayor expresión de genes de supervivencia de células germinales en ovarios fetales humanos (Bayne et al. , 2009), y se descubrió que los analgésicos inducen la muerte celular en líneas celulares de cáncer de ovario humano (Andrews et al. , 2008 ; Zerbini et al. , 2011 ; Duncan et al. , 2012 ; Lima et al. al. , 2015.) La supresión de la expresión y producción de INSL3 inducida por ibuprofeno podría estar relacionada con un mayor riesgo de criptorquidia congénita en niños cuyas madres estuvieron expuestas a ibuprofeno durante el embarazo. El ibuprofeno puede influir además en el CYP11A1, CYP17A1 y HSD17B3. CYP11A1 es importante ya que cataliza la primera reacción de esteroidogénesis (es decir, la conversión de colesterol en pregnenolona), afectando a las células de Sertoli como en las de Leydig y expresión de genes de células germinales como POU5F1, TFAP2C, LIN28A, ALPP y KIT . Estos genes se expresan en una población de células germinales fetales mitóticas denominadas gonocitos, afectando la producción de hormonas testiculares

en el primer trimestre así como múltiples efectos en las células de Sertoli, Leydig y germinales. ⁽¹⁾

- **Cáncer:** Se ha demostrado que los AINES promueven la detención del ciclo celular y la apoptosis, lo que disminuye el inicio y/o la progresión de varios tipos de cáncer (colorrectal, de vejiga, de piel, adenocarcinoma esofágico, ovario. En conclusión, mostramos que la exposición a niveles terapéuticos de ibuprofeno durante "ventanas de sensibilidad" específicas puede tener múltiples efectos en el desarrollo y la función de las células de Sertoli, Leydig y germinales en los testículos fetales humanos. Esto incluye efectos sobre la producción de varias hormonas testiculares durante el primer trimestre. Estos hallazgos se basan en los resultados de 2 sistemas modelo diferentes de desarrollo de testículos fetales humanos. ⁽¹⁾
- **Cardiaco:** El uso de ibuprofeno en la semana 27 a 30 puede tener un impacto positivo en la persistencia del conducto arterioso persistente. ⁽⁷⁾ El ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para cerrar un PDA. El ibuprofeno reduce el riesgo de ECN e insuficiencia renal transitoria. Por lo tanto, de estos dos fármacos, el ibuprofeno parece ser el fármaco de elección. ⁽⁸⁾ una dosis estándar de ibuprofeno oral se clasificó como el mejor tratamiento para prevenir la muerte. ⁽⁹⁾
- **Cerebro:** Actualmente se cree que el tratamiento con ibuprofeno reduce la respuesta neuroinflamatoria y deterioro neuronal por aumentos inducidos de citocinas proinflamatorias así como activación glial.

Aunque no se ha comprobado, algunos estudios creen que el ibuprofeno puede ser un factor de riesgo para desarrollar asma a temprana edad ya que la COX-1 es la isoforma predominante en las vías respiratorias y su inhibición conduce a la broncoconstricción y el ibuprofeno inhibe el 90% de la COX-1 a la concentración plasmática máxima.

Prevención

Un adecuado control prenatal puede prevenir el consumo de AINES al establecer una dosis así como indicaciones precisas de los analgésicos. Se debe reevaluar el fácil acceso a los AINE de venta libre para las mujeres embarazadas, y se deben promover de manera más efectiva los peligros potenciales de estos medicamentos para el recién nacido. ⁽⁶⁾ Si bien no pueden traducirse directamente en recomendaciones para el uso de ibuprofeno en humanos, brindan apoyo experimental a la asociación epidemiológica entre el uso de analgésicos y el desarrollo de trastornos reproductivos masculinos, evidencia que apoyaría evitar el uso de ibuprofeno durante el primer trimestre cuando sea factible. ⁽¹⁾

Fuentes de Consulta

1. Leverrier-Penna S, Mitchell RT, Becker E, Lecante L, Ben Maamar M, Homer N, Lavoué V, Kristensen DM, Dejucq-Rainsford N, Jégou B, Mazaud-Guittot S. Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Hum Reprod.* 2018 Mar 1;33(3):482-493. doi: 10.1093/humrep/dex383.
2. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Toxicidad del ibuprofeno. [Actualizado el 29 de diciembre de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34443/books/NBK526078/>
3. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, Rolland AD, Chevrier C, Kristensen DM, Lavoué V, Antignac JP, Le Bizec B, Dejucq-Rainsford N, Mitchell RT, Mazaud-Guittot S, Jégou B. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep.* 2017 Mar.
4. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Ibuprofen. 2021 Jan 18.
5. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 27; doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub5.
6. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):519-23. doi: 10.1542/peds.107.3.519.
7. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):755-763. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1447
8. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11; doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
9. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, Zea AM, Zhang Y, Sadeghirad B, Thabane L. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Mar 27;319(12):1221-1238. doi: 10.1001/jama.2018.1896.
10. Wixey JA, Sukumar KR, Pretorius R, Lee KM, Colditz PB, Bjorkman ST, Chand KK. Ibuprofen Treatment Reduces the Neuroinflammatory Response and Associated Neuronal and White Matter Impairment in the Growth Restricted Newborn. *Front Physiol.* 2019 May 10;10:541. doi: 10.3389/fphys.2019.00541.
11. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, Rolland AD, Chevrier C, Kristensen DM, Lavoué V, Antignac JP, Le Bizec B, Dejucq-Rainsford N, Mitchell RT, Mazaud-Guittot S, Jégou B. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep.* 2017 Mar
12. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):948-59. doi: 10.1111/1471-0528.12192. Epub 2013 Mar 14.