

# Ibuprofeno y analgesia

Dr. Pedro F. Bejarano. Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos, Madrid.

## OBJETIVO

Revisar y resumir los principios farmacológicos, conceptos y datos más relevantes del uso del ibuprofeno en analgesia.

## ORIGEN DE LOS DATOS

Medline, PubMed, Base de datos Cochrane, Ovid, Oxford Pain Internet Site, Bandolier, revisiones de expertos y bibliografías de los artículos más relevantes (todos hasta diciembre de 2005).

## INTRODUCCIÓN: UNA MOLÉCULA EXITOSA

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al subgrupo de los derivados del ácido propiónico (naproxeno, ketoprofeno), que posee una eficaz actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica. Es probablemente la molécula más estudiada clínicamente entre todos los AINEs, y su popularidad ha aumentado recientemente a expensas del descubrimiento del polimorfismo de las cicloxigenasas y su aplicación a la clínica con los coxibs<sup>1</sup>, pues ha sido usado como el comparador en muchos estudios en la era de la investigación epidemiológica moderna, de la cual trataremos de presentar aquí los aspectos más necesarios para su uso en la práctica diaria.

## FARMACODINAMIA: LO QUE NECESITAMOS ENTENDER PARA PRESCRIBIR

El sistema enzimático "Cicloxigenasas" (COX) cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PGs) biológicamente activas dentro de múltiples procesos homeostáticos en casi todos los órganos del cuerpo (protección gastrointestinal, homeostasis renal, funciones uterinas, regulación de la temperatura y hasta del ritmo circadiano entre otras). En el caso que compete a nuestro título, las prostaglandinas y otras citoquinas regulan los procesos reparativos correspondientes a la respuesta inflamatoria periférica y la consecuente sensibilización neuronal y dolor. Al inhibir la COX y regular a la baja la producción de las PGs, los AINEs adquieren sus indi-

caciones terapéuticas (disminuyen la inflamación ("anti-inflamatorios") reduciendo la hiperalgesia inflamatoria ("analgesia periférica"), y regulando respuestas neuronales basales ("antipiresis"), así como procesos de transmisión neuronal nociceptiva en el sistema nervioso central (hiperalgesia neurogénica secundaria: "analgesia central").

Semejante diferencia y variabilidad de efectos dependen en primer lugar del órgano o funciones donde intervenga nuestra enzima, y en segundo lugar de su capacidad estructural de adaptación a varias funciones (el llamado polimorfismo). Pues bien nuestro sistema COX es una familia de *isoenzimas* (las hasta ahora conocidas COX1, COX2, COX3) que son a la vez constitutivas (participan en funciones normales) y también son inducibles (aumentan su cantidad y efecto como el caso de la COX2 en inflamación)<sup>2</sup>. La diferencia de un AINE en el perfil de inhibición sobre cada una de las tres isoenzimas es probablemente la responsable de la eficacia en sus efectos terapéuticos e indeseables<sup>3,4</sup>. En el caso de ibuprofeno, las tres isoenzimas son por él inhibidas de forma eficaz<sup>5</sup>.

## FARMACOCINÉTICA: SIMPLE Y PRÁCTICA

Los AINEs son todos rápidamente absorbidos por vía oral. Una revisión de ibuprofeno muestra concentraciones de 20-40 µg/mL después de una dosis oral de 400 mg, alcanzando la concentración pico en 1-2 horas, disminuyendo a 5 µg/mL 6 horas después<sup>6</sup>. El tejido sinovial está altamente vascularizado y recibe la droga a través de la circulación, sin embargo es esperable que la concentración en el líquido sinovial sea un poco más lenta en alcanzar las concentraciones pico, y posteriormente tienda a ser más alta en el líquido sinovial que en el plasma<sup>7</sup>. El tiempo que toma el equilibrio de la concentraciones entre plasma y líquido sinovial se ha demostrado que correlaciona bien con las vidas medias de los AINEs<sup>8</sup>. Tras suministrar dosis múltiples de 400 mg/8 h o 3 veces al día (1200 mg/día) durante dos días a 15 pacientes con artritis, las concentraciones medias de ibuprofeno en plasma fueron de 20 µg/mL, con una media de concentración sinovial de 7,5 µg/L<sup>9</sup>.

La administración tópica es una innovación analgésica eficaz, que comparada con la vía oral y en dosis repetidas puede lograr concentraciones hasta 4-7 veces mayores en los meniscos y cartílagos, y hasta cien veces más en las vainas tendinosas<sup>10</sup>. Resultan así concentraciones en suero y en el líquido sinovial más bajas que por vía oral (menos del 5% que las plasmáticas) lo cual explica la ausencia de efectos adversos gastrointestinales por esta vía<sup>10, 11</sup>.

### EFICACIA, DOSIS Y EFECTIVIDAD: LA INFORMACIÓN ES LA CLAVE

En la tabla de la “Liga de NNTs de Oxford” luego de dosis únicas para un alivio mínimo del 50% de dolor moderado a severo durante 4-6 horas, el ibuprofeno se sitúa entre los más efectivos (Tabla 1).

La eficacia analgésica del ibuprofeno ha sido evaluada extensamente, y presenta una relación dosis respuesta de comportamiento lineal que facilita enormemente su manejo clínico como se muestra en las siguiente tabla y gráficos de una revisión sistemática de 52 EAC sumando 6358 pacientes (3789 activos/ 2569 placebo) con dosis única en dolor postoperatorio (Tabla 2).

Como se puede observar, se podría alcanzar un máximo de analgesia con una dosis de 800 mg (lo que le colocaría a la cabeza de la liga), sin embargo sus efectos secundarios se comportan en la misma forma de dosis/respuesta, por lo cual probablemente hay suficiente información para recomendar la dosis de 400 mg como óptima en la relación analgesia/efectos secundarios.

### EFECTOS SECUNDARIOS: “PRIMUM NON NOCCERE”

En el manejo del dolor agudo y postoperatorio los efectos secundarios de dosis únicas de ibuprofeno no se diferencian del placebo<sup>13</sup>, y en un metanálisis de 5 estudios aleatorizados y controlados (EAC) para el tratamiento de la migraña aguda, su utilización en plazos cortos no presentó efectos adversos mayores en dosis menores de 1600 mg/día<sup>14</sup>.

Sin embargo, cuando se trata de la administración crónica de los AINEs, la incidencia comparativa de efectos secundarios graves puede llegar a ser diferente entre las diferentes moléculas debido en parte a características farmacodinámicas intrínsecas (su perfil de selectividad sobre las tres ciclooxigenasas), y en forma probablemente más

importante a las características farmacocinéticas individuales (acumulación de vidas medias por ejemplo).

### Complicaciones gastrointestinales

Las complicaciones graves (hemorragia grave, perforación, muerte) representan la mayor amenaza, especialmente en las poblaciones de riesgo (mayores de 75 años, historia de enfermedad ulcerosa, hemorragia gastrointestinal previa). La administración de ibuprofeno -como todos los AINEs- puede producir erosiones gástricas, úlceras, sangrado y muerte por hemorragia gastrointestinal, sin embargo su administración a largo plazo se correlaciona con una menor incidencia de sangrado intestinal comparativa con otros AINEs (Tabla 3), como se deriva de dos estudios (un metanálisis de estudios de casos control y una cohorte de 130.000 pacientes por encima de 50 años) que comparan el riesgo relativo de hemorragia gastrointestinal por otros AINEs contra la del ibuprofeno<sup>15, 16</sup>, y un estudio de casos y control frente a placebo en una población de estudio de 780.000 pacientes<sup>17</sup>.

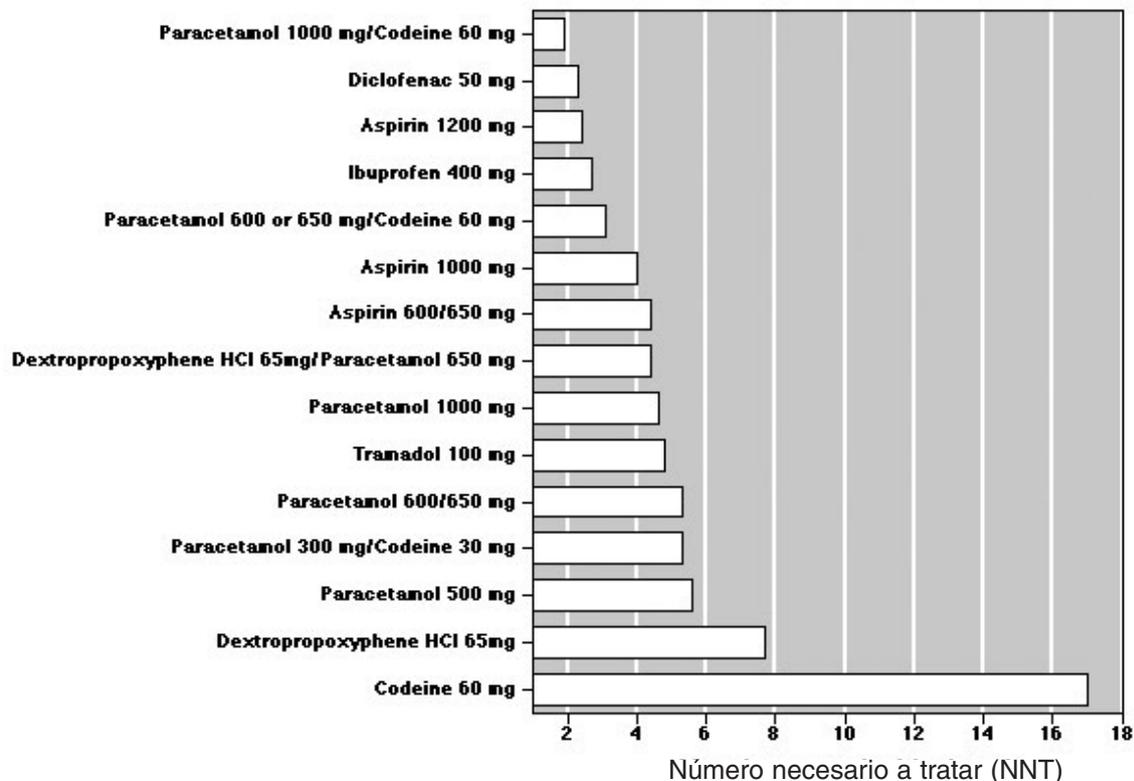
Como se ve en la Tabla 3, a pesar de las variaciones en magnitud, la dirección de las diferencias es la misma tendencia a menor riesgo de hemorragia.

### Complicaciones renales y cardiovasculares

El fallo renal agudo es un evento que puede ser precipitado por la exposición a AINEs en pacientes de edad avanzada, con enfermedad renal o cardíaca pre-existente, con terapia de diuréticos de asa, o en aquellos que hayan perdido el 10% o más del volumen sanguíneo. En un gran estudio observacional<sup>18</sup> se encontró que el fallo renal fue mayor en los pacientes expuestos (18%) que en los controles (11%). La incidencia para los expuestos a AINES tuvo un Odds Ratio de 1,6% (95% CI 1,3 -1,9), existiendo una dosis respuesta para el riesgo en el caso de ibuprofeno e indometacina. Aunque por causas diferentes, los AINEs más implicados fueron el ibuprofeno (el más usado), y el piroxicam e indometacina (cuya vida media prolongada a más de 12 horas correlaciona con la incidencia de fallo renal). En conclusión, la correlación entre AINEs y fallo renal en pacientes de riesgo es tan inequívoca, que en este estudio aquellos que habían suspendido la ingesta de antiinflamatorios en los últimos 30 días no tuvieron incremento en el riesgo.

En cuanto a los fenómenos cardiovasculares, es

Tabla 1. Liga de número necesario a tratar (NNT) de Oxford (tomado de 12).



claro que los AINEs pueden causar hiperkalemia, retención hídrica e hiponatremia como consecuencia de su interferencia con la función reguladora que ejercen las PGs en los túbulos renales. De esta forma puede elevar la tensión arterial e inhibir la respuesta a los diuréticos.

**Otras interacciones**

Los AINEs pueden causar broncoespasmo en el 5-10% de los pacientes con asma, especialmente aquellos con historia de pólipos nasales y rinitis crónica. El ibuprofeno y todos los fármacos de

esta clase lo poseen, y todos deben contraindicarse cuando hay antecedentes de broncoespasmo por alguno de ellos.

**CONCLUSIONES**

Siendo uno de los AINEs más estudiado, el ibuprofeno es un referente de eficacia y perfil de seguridad dentro de su grupo gracias a la información proveniente de las ciencias básicas y clínicas. La aplicación adecuada de esta información será la base de una terapia racional y segura.

Tabla 2. NNTs para al menos 50% de alivio del dolor postoperatorio por 4 a 6 horas para las diferentes dosis de ibuprofeno comparadas con placebo. Tomado de (13).

Dosis Ibuprofeno (mg)	Número de estudios	Más del 50% de alivio del dolor número/total (%)		Beneficio Relativo (95% CI)	NNT (95% CI)
		Ibuprofeno	Placebo		
50	3	50/159 (31)	17/157 (10)	2,9 (1,8 a 4,8)	4,7 (3,3 a 7,9)
100	4	60/192 (31)	16/204 (8)	3,7 (2,2 a 6,0)	4,3 (3,2 a 6,3)
200	16	365/805 (45)	52/609 (9)	5,0 (3,9 a 6,6)	2,7 (2,5 a 3,1)
400	49	1454/2595 (56)	302/2108 (14)	3,9 (3,5 a 4,3)	2,4 (2,3 a 2,6)
600	3	90/114 (79)	38/89 (43)	1,9 (1,4 a 2,4)	2,4 (2,0 a 4,2)
800	1	39/39 (100)	14/37 (38)	2,6 (1,8 a 4,0)	1,6 (1,3 a 2,2)

Tabla 3. Riesgo Relativo de complicaciones gastrointestinales con AINEs, relativos a ibuprofeno (I, II) o no-uso (III)

Druga	I. Metanálisis de estudios casos-control [12]	II. Cohorte [16]	III. Estudio de casos-control* [17]
No uso	1,0	1,0	1,0
Ibuprofeno	1,6 (1,0 a 2,5)	3,1 (0,7 a 13)	2,1 (0,6 a 7,1)
Fenoprofeno	1,6 (1,3 a 2,0)		
Aspirina	1,8 (1,4 a 2,3)	1,4 (0,7 a 2,6)	2,7 (1,5 a 4,8)
Diclofenaco	2,1 (1,6 a 2,7)		
Sulindac	2,2 (1,2 a 4,1)		
Diffusinal	2,2 (1,7 a 2,9)	1,4 (0,9 a 2,5)	4,3 (1,6 a 11,2)
Naproxeno	2,4 (1,9 a 3,1)	1,3 (0,7 a 2,3)	5,4 (1,6 a 18,9)
Indometacina	3,0 (1,8 a 4,9)		
Tolmetin	3,8 (2,7 a 5,2)	2,8 (1,8 a 4,4)	9,5 (6,5 a 13,8)
Piroxicam	4,2 (2,7 a 6,4)	1,3 (0,7 a 2,6)	3,2 (0,9 a 11,9)
Ketoprofeno	9,2 (2,0 a 21)	4,1 (2,5 a 6,7)	24,7 (9,6 a 63,5)
Azopropazona			
Ketorolaco			

Conflicto de intereses: no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bejarano PF, Herrero JF. COX2 selective inhibition and analgesia: How good so far? *Pain Practice* 2003;**3**(3):201-217.
2. Lipsky LP. Defining Cox-2 Inhibitors. *J Rheum* 2000;**27**(Supl 60):13-16.
3. Polisson R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 1996;**100**(suppl 2A):31-36.
4. Willoughby D, Moore A, Colville-Nash P. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;**355**:646-48.
5. Bejarano P. Management of inflammatory pain with selective COX-2 inhibitors: promises and facts. *Curr Rev Pain* 1999;**3**(6):432-439.
6. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;**34**:101-54.
7. Wallis WJ, Simkin PA. Antirheumatic drug concentrations in human synovial fluid and synovial tissue. *Clin Pharm* 1983;**8**:496-522.
8. Rolf C, Engstrom B, Beauchard C, Jacobs LD, Le Liboux A. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology* 1999;**38**:564-567.
9. Whittan JB, Brown KF, Crooks MJ, Room GF. Trans-synovial distribution of ibuprofen in arthritic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981;**29**:487-492.
10. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000;**60**:555-574.
11. Anónimo. Topical analgesics: Review of reviews and a bit of perspective. *Bandolier Extra* 2005. (Consultado en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/Topextra3.pdf>)
12. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;**42**:71-9.
13. Barden J, Edwards JE, Collins SL, McQuay HJ, Moore RA. Single dose ibuprofen for postoperative pain. The Cochrane Library, Update Software, Oxford 2002.
14. Anónimo. Ibuprofen for acute migraine. *Bandolier* 2000 (Consultado en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Migraine/ibuacute.html>).
15. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L, Perez Guttann S, carson JL, Griffin M *et al*. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;**312**:1563-6.
16. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE *et al*. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;**315**:1333-7.
17. Garcia Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;**158**:33-39.
18. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000;**151**:488-496.