Ibuprofeno

Ibuprofeno es un derivado del ácido fenil-propiónico con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas; su acción analgésica no es de tipo narcótico y su actividad farmacológica se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, del dolor y de la inflamación.[1,2]Fue aprobado por la FDA en 1981.[3]

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que cuando se toman dosis únicas de ibuprofeno 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.[1,2]

El papel de los AINEs en el manejo del SARS-CoV2 ha sido ampliamente discutido. Informes y advertencias de funcionarios de salud han sugerido contra el uso de AINEs en la atención de pacientes con COVID-19; sin embargo, ni la FDA, la EMA u OMS han identificado evidencia que relacione los AINEs con el deterioro clínico relacionado con COVID. Los coronavirus humanos, incluido el SARS CoV-2, usan ACE2 para unirse a sus *targets* y obtener acceso a las células objetivo. Se ha teorizado que los AINEs, debido a la regulación positiva en ACE2 en células diana humanas, pueden conducir a un curso más grave de COVID-19. Si bien no se ha publicado eventos adversos con causalidad definitiva con AINEs en el tratamiento de COVID-19, existen riesgos bien conocidos de agentes antiinflamatorios no esteroideos que incluyen eventos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales. En el contexto de la neumonía bacteriana, los AINEs pueden disminuir el reclutamiento de células polimorfonucleares, lo que resulta en una respuesta inflamatoria tardía y una tardía resolución de la infección. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal. Se necesitan estudios clínicos para comprender mejor la seguridad de los AINEs en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico para evaluar el papel del naproxeno en los pacientes críticos con COVID-19.[4,5]

El 19 de marzo del 2020, la FDA emitió un comunicado estableciendo que hasta el momento, la FDA no tiene conocimiento de evidencia científica que relacione el uso de AINEs, como el ibuprofeno, con el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. La agencia está investigando esto más a fondo y se comunicará públicamente cuando haya más información disponible. Sin embargo, todas las etiquetas de AINEs recetadas advierten que "la actividad farmacológica de los AINE para reducir la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos de diagnóstico para detectar infecciones".[6]

La guía de la Universidad de Washington menciona que no existe evidencia que respalde su uso para mitigar la respuesta inflamatoria asociada con COVID-19. Se han expresado inquietudes con respecto al empeoramiento clínico de COVID-19 en pacientes que toman Ibuprofeno, pero en este momento no tienen fundamento. No recomiendan los AINEs principalmente debido a la falta de evidencia para el beneficio. Estos medicamentos también pueden exacerbar la lesión renal aguda en el contexto de una enfermedad grave.[7]

Estudios clínicos con COVID-19

Debajo se encuentra el link a los estudios clínicos en curso, planificados y finalizados que involucran COVID-19 e Ibuprofeno:

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ibuprofen&cntry=&state=&city=&dist=

Dosis y administración[1]

*Adolescentes a partir de 12 años (*de más de 40 kg de peso*) y adultos:*
200 mg- 400 mg de ibuprofeno cada 4-8 horas. No se tomarán más de 1.200 mg al cabo de 24 horas. El intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 horas.

Población pediátrica:
La dosis a administrar de ibuprofeno depende de la edad y el peso del paciente:

Niños de 20 a 29 Kg de peso (7-8 años aproximadamente):
La dosis recomendada 200 mg de ibuprofeno tres veces al día, siendo la dosis máxima diaria recomendada de 600 mg.

Niños de 30 a 39 kg de peso (8 -12 años aproximadamente):
La dosis recomendada es 200 mg de ibuprofeno por toma. Dependiendo del peso del niño, pueden administrarse 3 ó 4 tomas, siendo la dosis máxima diaria recomendada de 600 mg a 800 mg. El intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 horas.

Niños y adolescentes de más de 40 kg de peso (mayores de 12 años):
Seguirán la posología de adultos

No se recomienda el uso de este medicamento en niños de peso inferior a 20 kg (aproximadamente 7-8 años) ya que la dosis de 200 mg de ibuprofeno no se adapta a la posología recomendada en estos pacientes.

Población de edad avanzada

La posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiaca:

Reducir la dosis. No se deberá utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Para uso ocasional, durante periodos de tiempo limitados.

Si se requiere utilizar este medicamento durante más de 3 días en caso de fiebre o 5 días en caso de dolor en los adultos, o durante más de 3 días en niños y adolescentes, o si los síntomas empeoran, debe consultarse al médico.

Precauciones y advertencias[1]

- Sangrado gastrointestinal, úlceras y perforaciones: debe evitarse la toma de ibuprofeno en combinación con otros AINEs, incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2. Se han notificado casos de sangrado gastrointestinal, úlceras y perforaciones, algunos con desenlace mortal, con todos los AINEs. Se aconseja precaución en pacientes que están recibiendo medicación concomitante que podría incrementar el riesgo de úlceras o hemorragias como los corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria como ASA. Si los pacientes que están tomando este medicamento sufren sangrado gastrointestinal o úlceras, el tratamiento debe ser interrumpido. Los AINEs deben utilizarse solo con precaución en pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales (colitis, enfermedad de Crohn) ya que dicha enfermedad puede empeorar.
- Efectos en los sistemas cardiovascular y cerebrovascular: debe actuarse con precaución antes de comenzar el tratamiento en pacientes con historial previo de presión sanguínea elevada y/o insuficiencia cardíaca ya que se han notificado casos de retención de fluidos, hipertensión y edema asociados con la terapia con AINEs. Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) y en tratamientos prolongados puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2400 mg/día). También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).
- Reacciones cutáneas graves: en raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas con desenlace fatal, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) en asociación con el uso de AINE. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o

cualquier otro signo de hipersensibilidad. Los pacientes que experimenten alteraciones visuales durante la terapia con ibuprofeno deberán interrumpir el tratamiento y someterse a un examen oftalmológico.

- El uso de AINEs puede enmascarar los síntomas de las infecciones. En casos excepcionales, pueden producirse infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando, durante infecciones de varicela.
- Este medicamento debe tomarse únicamente después de un estudio cuidadoso de la relación beneficio-riesgo en caso de:
    - Alteraciones congénitas del metabolismo de porfirinas (ej. porfiria aguda intermitente)
    - Lupus eritematoso sistémico (SLE) y colagenosis mixta (enfermedad del tejido conjuntivo mixto).

- El ibuprofeno, principio activo de este medicamento, puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.
- En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los 2 medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico
- Con tratamientos de larga duración con este medicamento, resulta necesaria la monitorización regular de los valores hepáticos, función renal y recuento sanguíneo.
- Si se toman analgésicos durante largos períodos de tiempo, pueden producirse dolores de cabeza, que no deben ser tratados con dosis aún mayores del producto.
- Los pacientes que experimenten alteraciones visuales durante la terapia con ibuprofeno deberán interrumpir el tratamiento y someterse a un examen oftalmológico.
- El uso de AINEs combinado con alcohol puede incrementar los efectos adversos causados por el principio activo, en particular aquellos que afectan el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central.
- Fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden alterar la fertilidad a través de un efecto sobre la ovulación.

Eventos adversos[1]

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca asociados al tratamiento con AINEs.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trombocitopenia, supresión de la médula ósea, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, hemorragia nasal y cutánea. Problemas en la producción de células de la sangre.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema, broncoespasmo

	Muy raras	Reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Reacción psicótica, depresión,
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, cefalea, mareo, agitación, irritabilidad, cansancio, fatiga, insomnio.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Trastornos auditivos
Trastornos cardiacos	Raras	Insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, palpitaciones (especialmente a dosis altas)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sangrado (no gastrointestinal)
	Raras	Hipertensión , accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Condiciones asmáticas, broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, estreñimiento.
	Poco frecuentes	Estomatitis ulcerosa, estreñimiento, diarrea, ulceras, exacerbación de Crohn o colitis ulcerosa, gastritis.
	Muy raros	Esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, perforación gastrointestinal, pancreatitis, inflamación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, ulceración gastrointestinal, hemorragias por úlcera gastrointestinal, malestar oral.
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis, ictericia, aumento de las transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea.
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), rash cutáneo.
	Raros	Eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
	Muy raros	Reacciones ampollosas, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica.

		Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela.
	Desconocido	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales e urinarios	Muy raros	Nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, alteración renal y necrosis papilar renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Raros	Hipertermia
	Muy raros	Podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Inserto Ibugesic

(Archivo descargable)

(1) Inserto Doctril Forte 400 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPs). 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62258/FT_62258.html

(2) Inserto Ibuprofeno TecniGen 600 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPs). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65912/FT_65912.html

(3) Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drugs. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018197

(4) Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-8
(5) Adnet F, Slama Schwok A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633.
(6) Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety and Availability. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19
(7) Universidad de Washington. COVID-19 Treatments. Disponible en: https://covid.idea.medicine.uw.edu/page/treatment/drugs