

Acciones cardiovasculares del ibuprofeno

Ibuprofen cardiovascular actions

Loipa Galán Martínez^I; Alain Osorio Acevedo^{II}; Ana Iris López Medina^{III}; Julio Álvarez Collazo^{IV}; Julio L. Álvarez^V

IDoctora en Ciencias Farmacéuticas. Laboratorio de Electrofisiología. Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

IIDoctor en Medicina Veterinaria. Laboratorio de Electrofisiología. Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

IIIALumna de 4to. año de Licenciatura en Biología. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

IVAlumno de 4to. año de Licenciatura en Bioquímica. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

VDoctor en Ciencias. Laboratorio de Electrofisiología. Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El ibuprofeno (IB) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de amplio uso por su alta efectividad y buen margen de seguridad. Sin embargo, poco se conoce de sus posibles acciones cardiovasculares. Algunas evidencias clínicas sugieren que este AINE pudiera tener efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. El objetivo de esta investigación fue estudiar las posibles acciones colaterales del ibuprofeno sobre corazón y músculo liso vascular, tomando como "patrón" de comparación el ácido flufenámico (AF), fármaco con probada acción inotrope negativa. Se utilizó la técnica clásica de corazón de rata aislado y perfundido (Langendorff), registrando electrograma superficial y la fuerza de contracción. También se estudió el efecto sobre la contracción de aorta abdominal de rata inducida por KCl isotónico y por fenilefrina (10 $\mu\text{mol/L}$). En comparación con el AF ($\text{IC}_{50}=9,5 \mu\text{mol/L}$), el IB tuvo un pobre efecto inotrópico negativo ($\text{IC}_{20}=30 \mu\text{mol/L}$). A la concentración máxima utilizada (100 $\mu\text{mol/L}$), el IB fue menos efectivo que el AF en reducir el intervalo QT ($25 \pm 7 \text{ ms vs. } 60 \pm 15 \text{ ms}$; $N \geq 5$) y alargar el intervalo RR ($60 \pm 10 \text{ ms vs. } 145 \pm 20 \text{ ms}$; $N \geq 5$). Mientras que el AF no tuvo acción sobre la contracción aórtica

inducida por KCl o por fenilefrina, el IB provocó una vasorrelajación de $\approx 30\%$ de la contracción aórtica inducida por KCl o por fenilefrina aunque solo a la concentración máxima ($100\ \mu\text{mol/L}$). Estos resultados sugieren que las acciones cardiovasculares directas del IB son mínimas lo cual contribuye al buen margen de seguridad para su uso en clínica en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Ibuprofeno, ácido flufenámico, antiinflamatorios no esteroideos, AINES.

ABSTRACT

Ibuprofen (IB) is a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) widely used because of its high effectivity and good safety margin. However, little is known about its possible cardiovascular actions. Some evidences in clinics suggest that this NSAID could have adverse side effects on the cardiovascular system. The aim of this investigation was to study the possible side effects of IB on the heart and vascular smooth muscle, taking as a "reference" the flufenamic acid (FA) a drug with known negative inotropic action. We used the isolated perfused rat heart (Langendorff) and recorded the surface electrogram and the force of contraction. We also studied the effects of IB on the KCl- or fenilephrine- ($10\ \mu\text{mol/L}$) induced contraction of rat abdominal aorta. Compared to FA ($\text{IC}_{50} = 9.5\ \mu\text{mol/L}$), IB showed a small negative inotropic effect ($\text{IC}_{20} = 30\ \mu\text{mol/L}$). At the maximal concentration used ($100\ \mu\text{mol/L}$), IB was less effective than FA in reducing the QT interval ($45 \pm 10\ \text{ms}$ vs. $60 \pm 15\ \text{ms}$; $N \geq 5$) and prolonging the RR interval ($60 \pm 10\ \text{ms}$ vs. $145 \pm 20\ \text{ms}$; $N \geq 5$). While FA had no effect on the aortic contraction (KCl or fenilepinephrine), IB relaxed aortic contraction (KCl or fenilephrine) by $\approx 30\%$ but only at the highest concentration ($100\ \mu\text{mol/L}$). The present results suggest that cardiovascular actions of IB are minimal contributing to its good safety margin when used in clinics in patients not suffering from cardiovascular diseases.

Key words: Ibuprofen, flufenamic acid, non steroid anti-inflammatories, NSAID.

INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno (IB; ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil) fenil) propanoico o según la antigua nomenclatura ácido isobutil-propanoico-fenólico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de uso muy común que resulta ser eficaz para aliviar la fiebre, los síntomas de la artritis, la dismenorrea y como analgésico cuando hay un componente inflamatorio. Es un compuesto con un buen perfil de seguridad y debe su actividad analgésica a su acción antiinflamatoria como inhibidor de las ciclooxigenasas (COX)-1 y COX-2. Su amplio uso parece estar relacionado al hecho de que sus efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal ocurren con una menor incidencia.¹ No obstante, existen unas pocas publicaciones que reportan efectos cardíacos adversos en particular arritmias cardíacas.^{2,3} Algunos estudios (en los que se incluyó al IB) han sugerido la posibilidad de los AINEs selectivos a COX-2 y no selectivos aumenten el riesgo de sufrir infarto del miocardio en pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica⁴ o que agraven la insuficiencia cardíaca.^{5,6}

Experimentalmente muy poco se ha hecho para buscar las posibles acciones cardiovasculares del IB. Un estudio reciente⁷ mostró que el IB era capaz de producir arritmias letales *in vivo* e *in vitro* en cobayos. Como mecanismo probable de acción se propuso el acortamiento en la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo, así como la reducción en la velocidad máxima de despolarización del potencial de acción. No obstante, en este estudio se utilizaron concentraciones muy elevadas con respecto a la concentración plasmática efectiva del IB.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar las posibles acciones cardiovasculares del IB en un rango de concentraciones cercano a la concentración plasmática efectiva definida farmacocinéticamente, tomando como "patrón" de comparación el ácido flufenámico (AF), fármaco de muy poco uso clínico pero con probada acción inotrope negativa. Para ello se utilizaron los modelos de corazón de rata aislado y perfundido y de aorta abdominal de rata. Los resultados sugieren que las acciones cardiovasculares directas del IB son mínimas, lo cual contribuye al buen margen de seguridad para su uso en clínica en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

MÉTODOS

En los experimentos se utilizaron ratas Wistar (machos adultos jóvenes de 6 sem). Los animales fueron heparinizados (1000 UI) y anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg de peso) y los corazones rápidamente extraídos y canulados por la aorta, montados en una columna de Langendorff y perfundidos con una solución Tyrode (tabla; flujo > 10 mL/min) a $35 \pm 1^\circ\text{C}$. Para registrar el electrograma de superficie (ECG) y la fuerza de contracción cardíaca (FC), se utilizó la metodología estandarizada en el laboratorio:⁸ En el epicardio ventricular izquierdo (VI) se colocó un electrodo bipolar y el ECG se registró a través de un amplificador biofísico AVB-10 (Nihon Kohden, Japón). En la base del VI se colocó un electrodo bipolar de estimulación conectado a un estimulador electrónico SEN-7103 (Nihon Kohden, Japón) a través de una unidad de aislamiento SS-102J (Nihon Kohden, Japón). El ápex cardíaco se fijó, con un hilo de seda 5-0, a la palanca de un transductor fuerza-desplazamiento SB-1T (Nihon Kohden, Japón) y la FC se registró a través de un amplificador ACH-8 (Nihon Kohden, Japón). Las señales obtenidas fueron digitalizadas (100 μs de intervalo de muestreo) con un convertidor analógico-digital Labmaster 125 DMI (Solon, Ohio, USA), almacenadas en una PC y analizadas "off-line" utilizando el programa ACQUIS1 (Licencia CNRS, Francia). El ECG y la FC se registraron en corazones espontáneos y estimulados eléctricamente. La frecuencia de estimulación (pulsos de 2 ms de duración y 2 veces la amplitud umbral) se fijó a 150/min, valor que es ligeramente superior a la frecuencia espontánea media en nuestras condiciones. Los corazones se dejaron estabilizar (a frecuencia espontánea) durante 30 min antes de comenzar los experimentos.

Tabla. Composición de las soluciones (mmol/L)

	Normal	KCl isotónico
NaCl	140	--
KCl	2,5	142,5
MgCl ₂	0,5	0,5
CaCl ₂	2	2
Tris - HCl	10	10
Glucosa	5	5
pH	7,4	7,4

Las soluciones fueron continuamente burbujeadas con O₂
 * Tris hidroximetil aminometano

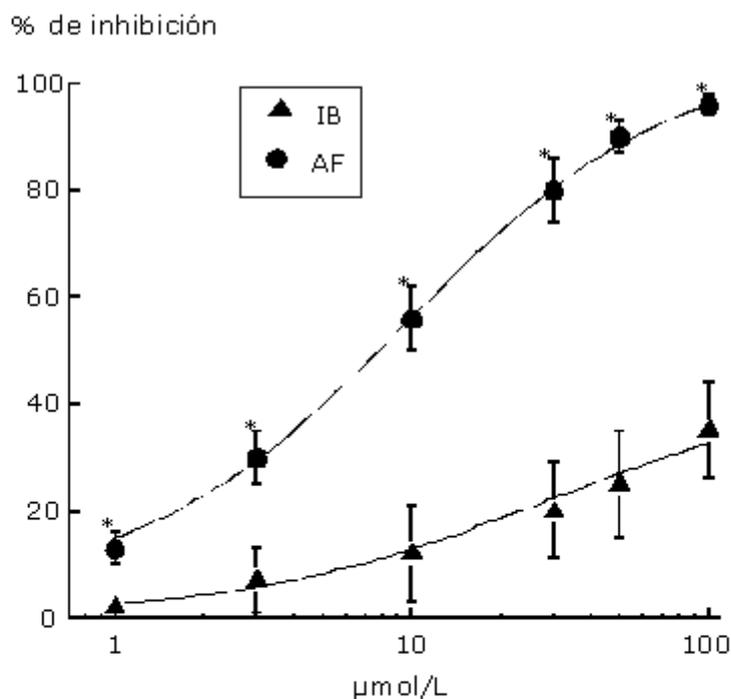
Se utilizaron anillos de aorta abdominal según la metodología estandarizada en nuestro laboratorio.⁸ Los anillos, dispuestos en una cámara de registro, fueron perfundidos con solución Tyrode (ver tabla) a razón de 10 mL/min (35 ± 1°C) y se fijaron a la palanca del transductor fuerza-desplazamiento, se dejaron estabilizar durante 1 h, con baja carga, antes de comenzar los experimentos. La tensión de reposo establecida fue equivalente a 800 mg. La contracción aórtica se indujo de dos maneras: a) sustituyendo todo el NaCl por KCl (isotónico) en la solución Tyrode (anillos libres de actividad endotelial); b) por fenilefrina a concentración 10 µmol/L.

Las diferentes concentraciones finales de IB y AF en el Tyrode se obtuvieron a partir de soluciones madre de ambos fármacos (10 mmol/L). En ambos casos el rango de concentración estuvo entre 1 y 100 µmol/L (siguiendo una escala logarítmica de incrementos). El IB se disolvió en dimetil sulfóxido (DMSO) y el AF en etanol absoluto. Las concentraciones máximas de ambos vehículos en el Tyrode fueron de 1 % las cuales carecen de efectos sobre los parámetros registrados.

Los resultados fueron analizados estadísticamente por medio de un test t de *Student* para muestras pareadas y no pareadas, según el caso, tomando p < 0,05 como nivel de significación y se expresan como medias ± errores estándar de las medias.

RESULTADOS

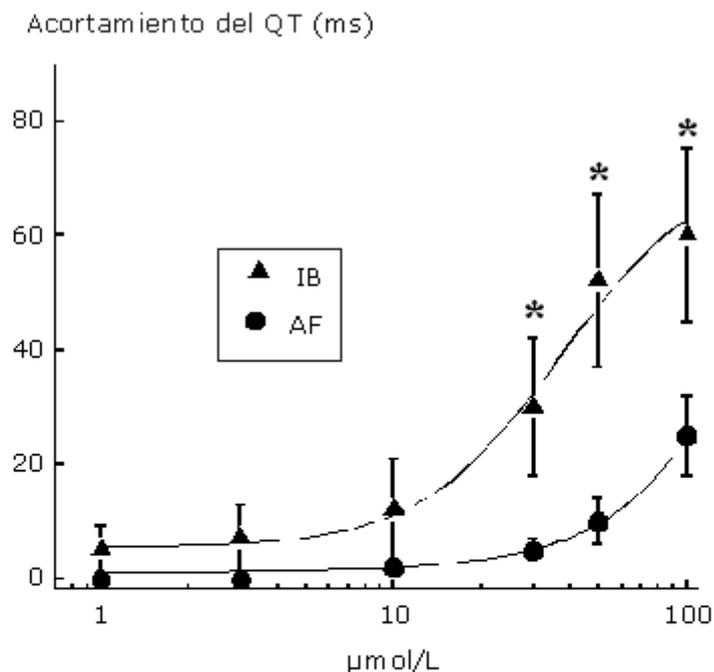
Efectos sobre corazón. Tanto el IB como el AF tuvieron una acción inotrope negativa dependiente de la concentración utilizada. No obstante, el AF tuvo una acción mucho más potente. En la figura 1 se muestran las relaciones concentración-efecto obtenidas para ambos compuestos. La concentración inhibitoria al 50 % (IC₅₀) del AF fue de 9,5 µmol/L (ajustada a una función de Hill). Los valores obtenidos para el IB no pudieron ajustarse a una IC₅₀ (35 ± 9 % de inhibición a 100 µmol/L). El ajuste se forzó a una "IC₂₀" cuyo valor fue 30 µmol/L.



Los puntos experimentales se ajustaron a una función de Hill. Para el AF el IC50 es de 9,5 µmol/L. En el caso del IB, el ajuste se "forzó" para obtener un IC20 que fue de 30 µmol/L; * p < 0,05 respecto al IB; N > 5 para cada punto experimental.

Fig. 1. Relaciones concentración-efecto para la inhibición de la contracción cardíaca por el ibuprofeno (IB) y el ácido flufenámico (AF).

Como se muestra en la figura 2, ambos AINE acortaron la duración de la actividad eléctrica cardíaca (intervalo QT). Los datos que se muestran en esta figura fueron obtenidos durante la estimulación eléctrica, con el objetivo de evitar la estimación del intervalo QT corregido para frecuencia en corazones espontáneos. Ambos AINE fueron poco potentes para acortar el QT. No obstante, de nuevo el AF tuvo mayor potencia de acción con un acortamiento de 60 ± 15 ms (vs 25 ± 7 ms para el IB; $p < 0,05$) a la mayor concentración utilizada (100 µmol/L). Los ajustes forzados a una función de Hill permitieron determinar un "IC35" de 37,6 µmol/L para el AF y un "IC15" de 29,9 µmol/L para el IB.



Los puntos experimentales se ajustaron a una función de Hill. Para el AF el ajuste "forzado" a un IC35 es de 37,6 µmol/L. En el caso del IB, el ajuste se "forzó" para obtener un IC15 que fue de 29,9 µmol/L; * p < 0,05 respecto al IB; N > 5 para cada punto experimental.

Fig. 2. Relaciones concentración-efecto para la reducción del intervalo QT por el ibuprofeno (IB) y el ácido flufenámico (AF).

En lo que respecta al intervalo RR en corazones espontáneos, los efectos del IB y el AF no tuvieron una relación clara con las diferentes concentraciones. A la concentración máxima utilizada (100 µmol/L) el IB aumentó el RR en 60 ± 10 ms y el AF en 145 ± 20 ms (N > 5). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa entre ambos AINE y con respecto a los controles (p < 0,05).

Efectos sobre anillos de aorta abdominal. Ni el IB ni el AF tuvieron efectos significativos sobre la contracción aórtica inducida por KCl o por fenilefrina a concentraciones menores de 100 µmol/L. A esta concentración, sin embargo, el IB provocó una relajación de $32,5 \pm 11$ % (N = 4; p < 0,05) de la contracción inducida por KCl y un $26,8 \pm 8$ % (N = 4; p < 0,05) de la contracción inducida por fenilefrina. Por su parte el AF no tuvo acción significativa sobre la contracción inducida por KCl ni siquiera a esta concentración. Tampoco sobre la contracción inducida por fenilefrina aunque es de señalar que en 2 (de 5) preparaciones incrementó discretamente la contracción en 4 y 8 %.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que los AINE estudiados pueden tener acciones cardiovasculares adicionales a su actividad como inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2. En particular el AF, posee una potente acción inotrope negativa la cual puede ser explicada por su acción inhibitoria sobre las corrientes de Na^+ y Ca^{2+} en cardiomiocitos ventriculares de rata (Alvarez JL, Vassort G; observaciones no publicadas). La reducción de la contractilidad, el acortamiento del intervalo QT y la

reducción de la frecuencia cardíaca (aumento del intervalo RR), son acciones potencialmente arritmogénicas, especialmente en el corazón insuficiente.⁹ No obstante, hay que destacar que, excepto el marcado inotropismo negativo del AF, las acciones caracterizadas en el presente estudio para el IB ocurren a una concentración mayor que la concentración efectiva determinada farmacocinéticamente (10 µg/mL).^{1,10} Aunque es imposible determinar la concentración efectiva de un fármaco sobre su blanco terapéutico a nivel celular en el organismo, un estimado aproximado indica que 100 µmol/L es equivalente a más del doble de la concentración efectiva plasmática. En un estudio reciente⁷ se mostró que el IB, en animal íntegro y en corazón aislado, podía inducir arritmias ventriculares letales sugiriendo como posibles mecanismos, un trastorno en la conducción de impulso cardíaco y un acortamiento del período refractario efectivo. No obstante, en este estudio se utilizaron altas concentraciones de IB: entre 6 y 12 veces la concentración efectiva en animal íntegro y de 10 a 40 mmol/L en corazón aislado. Es de esperar que a estas concentraciones existan efectos arritmogénicos marcados sin que estos tengan mucho significado para la clínica.

Hay que destacar que nuestro estudio se hizo en corazones sanos de animales jóvenes y por tanto, la única extrapolación posible a la clínica sería la del individuo joven con corazón sano. Es posible que en corazones insuficientes (por isquemia o por miocardiopatías) o portadores de determinadas canalopatías, o más aún, en corazones envejecidos, el IB, a las dosis utilizadas más comúnmente, tenga acciones proarrítmicas o arritmogénicas.⁴⁻⁶ No obstante, esto requiere de estudios más precisos con modelos animales adecuados precisando a nivel celular los posibles mecanismos de acción.

Como en corazón, el IB tuvo poco efecto sobre la contracción aórtica, provocando solo una discreta vasorelajación a la concentración más alta. Esta acción, de confirmarse en clínica, no puede considerarse como un efecto colateral adverso. Desde luego, no podemos excluir la posibilidad de que en vasos sanguíneos remodelados el IB tenga efecto adverso (vasoconstricción).

Estos resultados nos permiten concluir que las acciones cardiovasculares directas del IB, en corazón y aorta de ratas sanas jóvenes, son mínimas lo cual puede dar cuenta del buen margen de seguridad de este AINE en clínica, en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17:275-342.
2. Pratt CM, Hertz RP, Ellis BE, Crowell SP, Louv W, Moyé LL. Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over-the-counter antihistamines, ibuprofen and clemastine. *Amer J Cardiol*. 1994;73:346-52.
3. Douglas RJ. Palpitations following regular ibuprofen dosing in a 13-year-old girl: a case report. *J Med Case Reports*. 2010;4:76.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Brit Med J*. 2005;330:1366.

5. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *Brit Med J.* 2005;330:1370-3.
6. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart.* 2006;92:1610-5.
7. Yang ZF, Wang HW, Zhen YQ, Zhang Y, Liu YM, Li CZ. Possible arrhythmogenic mechanism produced by ibuprofen. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29:421-9.
8. Galán L, Talavera K, Vassort G, Alvarez JL. Characteristics of Ca²⁺ channel blockade by oxodipine and elgodipine in rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 1998;357:93-105.
9. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev.* 2007;87:425-56.
10. Benet LZ, Oie S, Schwartz JB. Appendix II: Design and optimization of dosage regimens. Pharmacokinetic data; "I" drugs. En: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th Edition (CD-ROM) McGraw-Hill Companies; 1996.

Recibido: 25 de mayo de 2010.

Aprobado: 10 de junio de 2010.

Dr C. *Loipa Galán Martínez*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 y A. Vedado. La Habana, Cuba.

Autor de correspondencia: Dr. Julio L. Álvarez. Correo electrónico: alvarezj@infomed.sld.cu