

EDITORIAL

REPORTES DE CASOS DE IBUPROFENO INHALADO EN PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS CRÓNICAS

AUTORES :

Matozza, Francesco 1; Cortiglia, Alejandro 2; Schinca, Ana 3; y Bugarin, Nerina 4

1 Neurorradiólogo, París, Francia ORCID 0000-0003-4014-0529

2 Médico de Familia, Argentina

3 Farmacóloga, Argentina

4 Farmacóloga, Argentina

Autor correspondiente: drfrankmatozza@gmail.com

<https://doi.org/10.55634/1.2.6>

RESUMEN

Un gran número de patologías respiratorias tienen un único factor en común: la inflamación. Es indiscutible la limitación que provocan en la calidad de vida de los pacientes, así como el enorme coste económico que provocan en los sistemas productivos y de salud.

La solución hipertónica de ibuprofeno de Na (NIH) inhalada, tiene características muy importantes para hacer frente a un alto porcentaje de estas patologías incapacitantes.

PALABRAS CLAVE : Ibuprofeno Inhalado Inflamación Patologías Respiratorias

INTRODUCCIÓN

La inflamación 1,2 es el factor común en muchas enfermedades pulmonares crónicas (Fig. 1) 3 .

I	II	III
INJURY	INFLAMMATION	REPAIR
<ul style="list-style-type: none"> ★ EPIETHALIAL / ENDOTHELIAL CELL DAMAGE ★ PLATELET ACTIVATION ★ FIBRIN-RICH CLOT FORMATION 	<ul style="list-style-type: none"> ★ CYTOKINE, CHEMOKINE, GROWTH FACTOR RELEASE ★ (MYO)FIBROBLAST DIFFERENTIATION, EMT AND FIBROCYTE RECRUITMENT ★ ANGIOGENESIS 	<ul style="list-style-type: none"> ★ APOPTOSIS AND PHAGOCYTOSIS ★ WOUND CONTRACTION ★ RE-EPIETHALIALIZATION ★ REGENERATION

Fig. 1: Etapas En La Reparación Y El Daño Pulmón

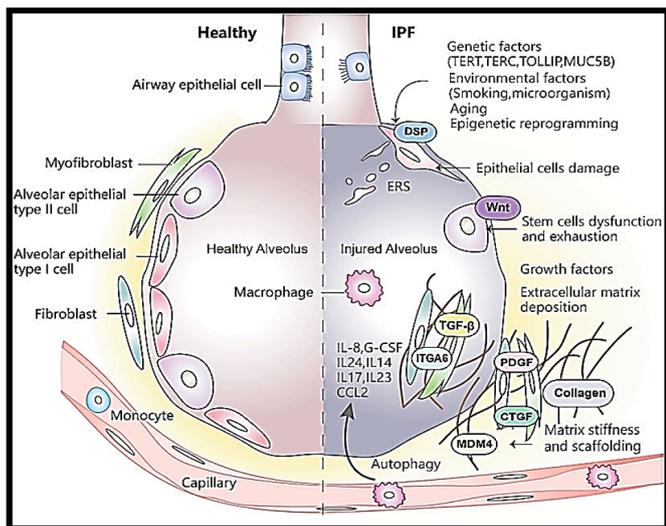


Fig. 2: Patogenia De La Fibrosis Pulmonar Idiopática

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de entidades que afectan los espacios alveolar-intersticiales y la vasculatura pulmonar (Fig. 2) 4-6.

NEUMOCONIOSIS

La neumoconiosis comprende un amplio grupo de enfermedades causadas por la inhalación crónica de altas concentraciones de polvo inorgánico (Fig. 3) 7-10 .

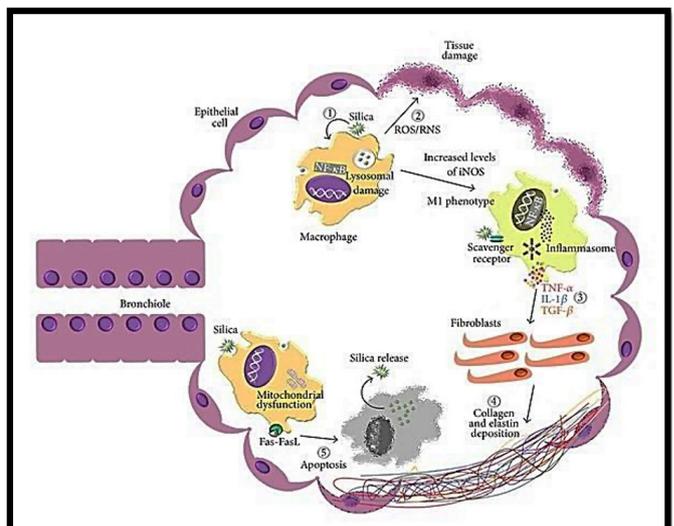


Fig. 3: Patogenia De La Neumoconiosis (Basada En Silicosis)

EOSINOFILIA PULMONAR

La eosinofilia pulmonar (EP) agrupa enfermedades que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea o pulmonar (fig. 4) 11,12 .

EOSINOFILIA PULMONAR INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los fármacos como causa de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) corresponden al 3% de todas las EPI (Fig. 5) 13.

Eosinophilic dysregulation	
●	Simple eosinophilic pneumonia
●	Chronic eosinophilic pneumonia
●	Acute eosinophilic pneumonia
●	Churg-Strauss granulomatosis
●	Idiopathic eosinophilic syndrome
Infectious Causes	
●	Allergic Bronchopulmonary Aspergilosis
●	Parasite related pulmonary eosinophilia
○	Strongyloides
○	Ancylostoma
○	Toxacara
○	Ascaris
○	Paragonimus westermani
●	Fungus related pulmonary eosinophilia
○	Coccidiosis
○	Aspergillus
Miscellaneous	
●	Drug-induced pulmonary eosinophilia

Fig. 4: Causas De La Eosinofilia Pulmonar

ALVEOLITIS ALÉRGICA

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE), o neumonitis por hipersensibilidad (HP), es una enfermedad intersticial difusa causada por la inhalación de productos orgánicos (Fig. 6) 11,12.

Disease	Source	Antigens
Farmer's lung	Mouldy hay/vegetable material	Micropolyspora faeni, thermophilic actinomycetes
Mushroom picker's lung	Mushroom dust	Thermophilic actinomycetes
Bird fancier's lung	Avian excreta and feathers	Various proteins
Malt worker's lung	Germinating barley	Aspergillus clavatus
Humidifier fever	Contaminated humidifiers	Various bacteria and/or amoebae

Fig. 6: Antígenos Más Frecuentes En La Alveolitis Alérgica Extrínseca

EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la limitación del flujo de aire causada por una respuesta inflamatoria a las toxinas inhaladas, a menudo el humo del cigarrillo 14-19.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción del flujo de aire poco reversible y una respuesta pulmonar inflamatoria anormal

Medication name	Pharmacological group		
Daptomycin	Antibiotics		
Minocycline			
Nitrofurantoin			
Azithromycin			
Dapsone			
Sulfonamide			
Ceftaroline			
Ethambutol			
Ampicillin			
Imipenem			
Isoniazid			
Piperacillin-tazobactam			
Cefaclor			
Clarithromycin			
Roxithromycin	Antimalarial		
Tosufloxacin			
Tetracycline			
Dapsone-pyrimethamine			
Fansidar			
Mefloquine			
Atovaquone/proguanil			
Methotrexate		Chemotherapy	
Gemcitabine			
Tegafur uracil UFT			
Fludarabine			
Aminoglutethimide			
Cisplatin			
Amitriptyline/Maprotiline	Antipsychotic		
Venlafaxine			
Risperidone			
Clozapine			
Trazodone			
Paroxetine			
Duloxetine			
Sertraline			
Levetiracetam		Antiepileptic	
Valproic acid			
Idantoin/Phenytoin			
Carbamazepine			
Captopril	Antihypertensive		
Ifenprodil			
Mesalamine			Antiinflammatory
Sulfasalazine			
Ibuprofen			
Piroxicam			
Diclofenac			
Balsalazide			
Benzbromarone			
Nimesulide			
Bucillamine			
Naproxen	Immunotherapy		
Ustekinumab			
Interferon alpha			
Infliximab			
Abatacept			
FK-506			
Amiodarone		Cardiac	
Mexiletine			
Diltiazem			
Simvastatin			Lipid-reducing
Acetaminophen			
Progesterone	Others		

Fig. 5: Fármacos Relacionados Con La Neumonitis Eosinófilica

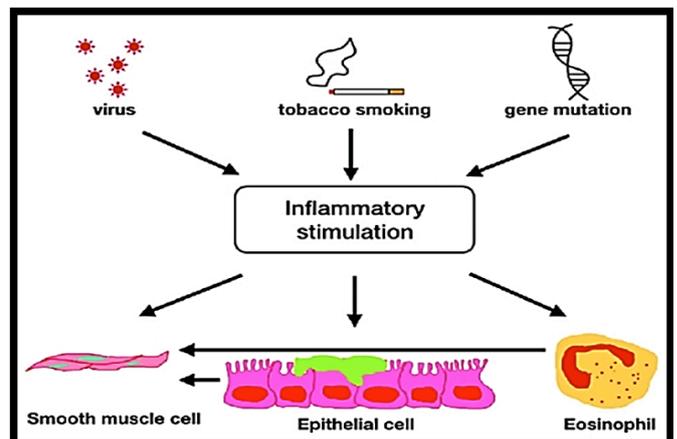


Fig. 7: Fisiopatología De La EPOC

APNEA DEL SUEÑO

Trastorno en el que las pausas en la respiración durante el sueño ocurren con más frecuencia de lo normal. La apnea del sueño puede ser obstructiva (AOS, en la que la respiración se interrumpe por un bloqueo del flujo de aire), central (CSA, en la que se detiene la respiración inconsciente regular) o una combinación de ambas (Fig. 8).

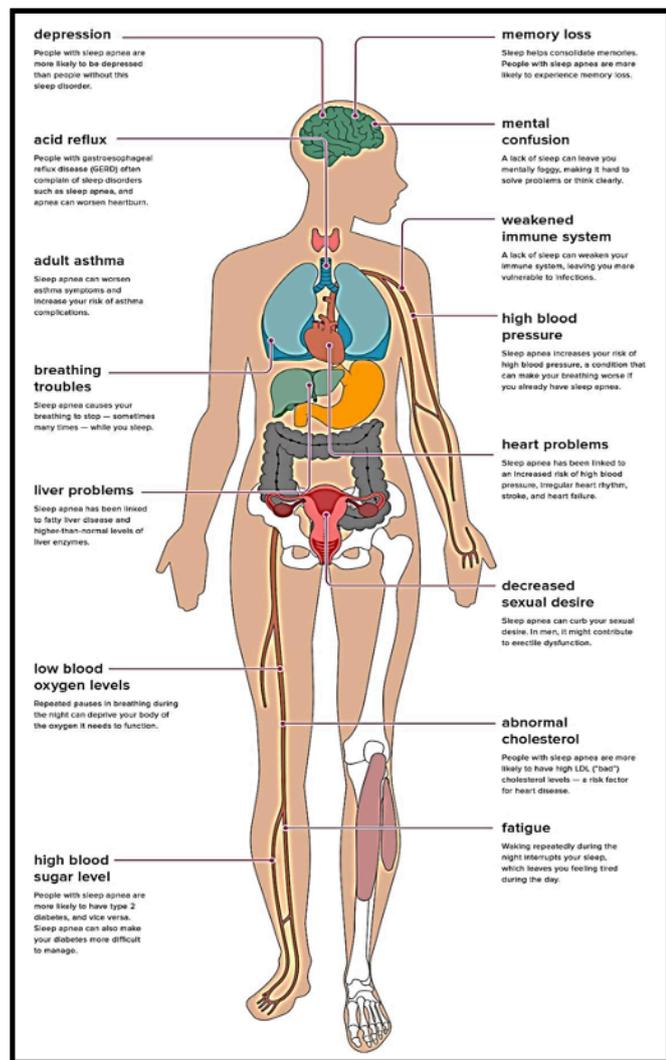


Fig. 8: Consecuencias De La Apnea Del Sueño

FIBROSIS PULMONAR

La fibrosis pulmonar parece ser el final del camino para la mayoría de las patologías mencionadas (fig. 9) 14-19.

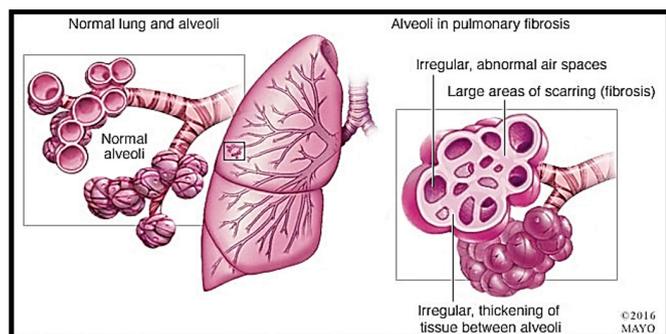


Fig. 9: Daño Del Tejido Estructural Relacionado Con La Fibrosis Pulmonar

IBUPROFENO INHALADO

IBU es un compuesto AINE. Los AINE se utilizan ampliamente en la terapia debido a sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (Fig. 10) 20-23.

IBU inhibe la migración, adhesión y agregación de los leucocitos y disminuye la liberación de enzimas lisosomales. Mantiene el peso corporal óptimo y mejora el FEV1. La terapia local administra medicamentos directamente a los pulmones, con absorción limitada en la circulación sistémica, minimizando los posibles efectos secundarios. Se dispone de una gran superficie para la administración con una vasculatura densa, lo que proporciona un rápido inicio de acción.

No se produce degradación del fármaco por enzimas gastrointestinales ni metabolismo de primer paso en el hígado.

Es bactericida, virucida, mucolítico y tiene una conocida propiedad antiinflamatoria 24,25.

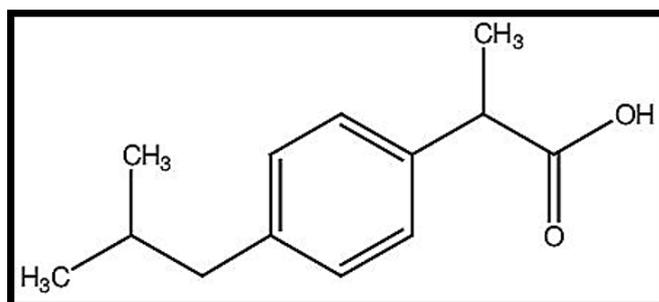


Fig. 10: Estructura Química Del Ibuprofeno

PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS

Mediada por la inhibición de la ciclooxigenasa, también se observa que la NIH produce una marcada disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta reducción de ROS solo se observó cuando se administró ibuprofeno de sodio por inhalación.

PROPIEDADES BACTERICIDAS

Se basan en que el NIH penetra y desestabiliza las membranas lipídicas. Esta interacción está fuertemente estabilizada por la presencia de una alta fuerza iónica de la solución hipertónica.

PROPIEDADES VIRUCIDAS

Los estudios in vitro demostraron actividad virucida del NIH contra virus envueltos o recubiertos de lípidos.

PROPIEDADES MUCOLÍTICAS

Estos se deben a tres mecanismos diferentes que se observan actuando juntos:
1- la formulación alcalina neutraliza el pH ácido presente en las células caliciformes, lo que permitiría que la estruc-

tura de las mucinas que están superenrolladas a pH ácido se fluidicen y así queden expuestas al medio más fácilmente, 2- El ibuprofeno puede unirse y eliminar el Ca^{++} se encuentra en el extremo amino de las mucinas y que las mantiene juntas formando un gran complejo estable, lo que les permite fluidificarse para una secreción más fácil, y 3 - la presencia de alta fuerza iónica en la formulación facilita la disociación de las mucinas que se encuentran adheridas al tejido pulmonar al romper la interacción electrostática de las mucinas con las células a las que están adheridas, logrando así la liberación de secreciones pulmonares que permiten mejor ventilación.

SEGURIDAD DEL IBUPROFENO

En un protocolo diseñado para exponer ratas a una dosis muy alta de los NIH, las ratas fueron nebulizadas durante una hora durante tres meses, después de lo cual fueron sacrificadas para una evaluación histopatológica de los pulmones.

No se encontró ninguna lesión significativa inducida por los NIH.

La concentración final de este preparado es de 50 mg de ibuprofeno de sodio/ml de solución isotónica.

El ibuprofeno (ácido 2,4-isobutilfenilpropanoico) es un ácido débil.

Por tanto, sometiéndolo a una reacción mol a mol con bicarbonato de sodio (base débil), en una solución isotónica de cloruro de sodio adecuadamente conservada, se obtiene la sal de este ácido (ibuprofeno de sodio).

Esta molécula resultante tiene características anfifílicas, la parte polar es hidrófila (el grupo carboxilo) y la apolar es lipófila (cola de hidrocarburo), adquiriendo así propiedades tensioactivas (Fig. 11).

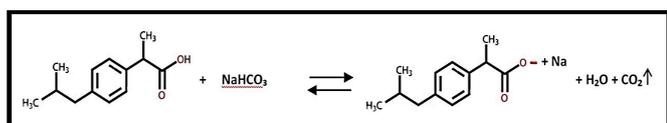


Fig. 11: Reacción Química Del Ibuprofen Al Ibuprofenato De Sodio

ELECCIÓN/USO CORRECTO DEL DISPOSITIVO NEBULIZADOR

El ibuprofeno de sodio es una solución saponificada. Entonces, cuanto mayor sea la turbulencia generada por el dispositivo nebulizador, más espuma producirá.

La espuma puede quedar adherida a las paredes de los conductos del nebulizador, reduciendo la cantidad de principio activo que llega al pulmón.

Se prefieren los nebulizadores clásicos con pistones.

Los nebulizadores ultrasónicos deben programarse a la menor potencia posible.

REPORTES DEL CASO

Entre mayo de 2022 y abril de 2023 atendimos a ocho pacientes con diferentes condiciones restrictivas pulmonares.

Caso # 1

Hombre, 44 años.

32 años fumando.

EPOC ORO 4.

Puntuación de disnea: 5

Requerimiento permanente de O2.

Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.

Recibió INH dos veces al día durante dos meses, sin suspender medicación previa.

Necesidad de O2 reducida a un uso muy esporádico.

Disnea reducida a puntuación 3.

Caso # 2

Hombre, 68 años.

52 años fumando.

Fibrosis pulmonar.

Puntuación de FPI muy grave (<24,3 % de la capacidad vital)

Puntuación de disnea: 5

Requerimiento intermitente de O2.

Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.

Recibió INH dos veces al día durante dos meses, sin suspender medicación previa.

Sin necesidad de O2.

Disnea reducida a puntuación 3.

Caso # 3

Mujer, 51 años.

Fibrosis pulmonar post COVID.

Puntuación de FPI grave (<45 % de la capacidad vital)

Puntuación de disnea: 4

Requerimiento intermitente de O2.

Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.

Recibió INH dos veces al día durante un mes, sin suspender medicación previa.

Sin necesidad de O2.

Disnea reducida a puntuación 2.

Caso # 4

Mujer, 56 años.

41 años fumando.

EPOC ORO 4.

Puntuación de disnea: 4

Requerimiento intermitente de O2.

No hay respuesta a los corticosteroides inhalados.

Recibió INH dos veces al día durante 1,5 meses, sin suspender la medicación previa.

Sin necesidad de O2.

Disnea reducida a puntuación 2.

Caso #5

Hombre, 56 años.
 43 años fumando.
 EPOC ORO 4.
 Puntuación de disnea: 5
 Requerimiento permanente de O₂.
 No hay respuesta a los corticosteroides inhalados.
 Recibió INH dos veces al día durante 2 meses, sin suspender medicación previa.
 Requerimiento intermitente de O₂.
 Disnea reducida a puntuación 3.

Caso # 6

Hombre, 60 años.
 Fibrosis pulmonar post COVID.
 Puntuación de FPI grave (<45 % de la capacidad vital)
 Puntuación de disnea: 4
 Requerimiento intermitente de O₂.
 Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.
 Recibió INH dos veces al día durante 2 meses, sin suspender medicación previa.
 Requerimiento esporádico de O₂.
 Disnea reducida a puntuación 2.

Caso # 7

Hombre, 60 años.
 46 años fumando.
 EPOC ORO 4.
 Puntuación de disnea: 5
 Requerimiento permanente de O₂.
 Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.
 Recibió INH dos veces al día durante dos meses, sin suspender medicación previa.
 Necesidad de O₂ reducida a uso intermitente.
 Disnea reducida a puntuación 3.

Caso # 8

Mujer, 60 años.
 39 años fumando.
 EPOC ORO 3.
 Puntuación de disnea: 4
 Mala respuesta a los corticosteroides inhalados.
 Recibió INH dos veces al día durante dos meses, sin suspender medicación previa.
 Disnea reducida a puntuación 2.

ESTADÍSTICAS DE CASOS

Estudiamos 8 (ocho) sujetos.
 Tres mujeres (37,5 %) y 5 hombres (62,5 %) (Fig. 12)
 La edad osciló entre 44 y 68 años, con una mediana de 51,9 años (fig. 13).
 La EPOC fue el diagnóstico más frecuente, encontrándose

se en cinco sujetos (62,5 %) (Fig. 14).

La fibrosis post COVID fue el segundo diagnóstico encontrado en nuestra serie.

El requerimiento de O₂ estuvo presente en 7 sujetos (87,5 %). La respuesta previa a los corticosteroides inhalados había sido pobre (75 %) a nula (12,5 %).

La disnea después de la INH se redujo alrededor del 50 %, en comparación con el estado previo.

El requerimiento de O₂ se redujo en un 80 %, y se suspendió en un sujeto.

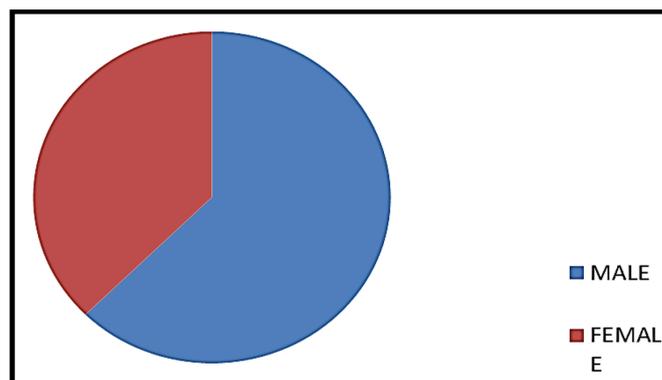


Fig. 12: Género De Los Sujetos

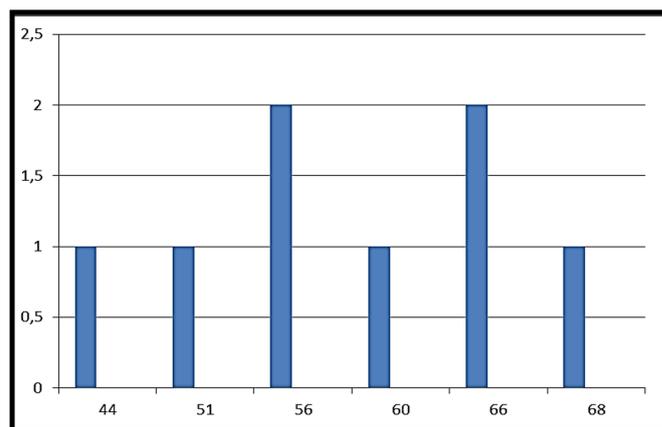


Fig. 13: Edades De Los Sujetos

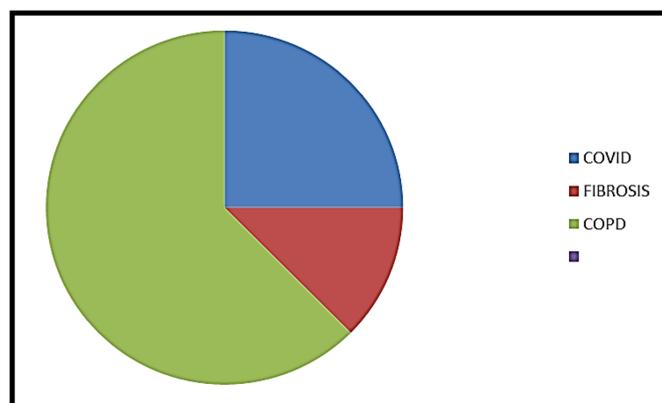


Fig. 14: Diagnósticos De Los Sujetos

CONCLUSIONES

Es indiscutible el inexorable handicap que estas patologías crónicas producen en la calidad de vida de los pacientes afectados, así como el enorme coste económico que originan en los sistemas productivos y sanitarios.

El ibuprofeno inhalado podría dar una respuesta sencilla, económica y muy efectiva a las siguientes condiciones: EPOC, apnea del sueño y otras enfermedades pulmonares crónicas restrictivas, debido a sus múltiples efectos terapéuticos (Fig. 15) 26-28 .

Las limitaciones de este trabajo se basan en la evaluación necesaria en cohortes más grandes.

EFEECTO MUCOLÍTICO	EFEECTO BACTERICIDA	EFEECTO ANTIALÉRGICO	EFEECTO ANTIINFLAMATORIO	ACCIÓN INTERSTICIAL	ACCIÓN EN EL PARÉNQUIMA	ACCIÓN SOBRE LOS BRONQUIOS
X	X	X	X	X	X	X

Fig. 15: Beneficios Del Ibuprofen Inhalado En Referencia A Sus Efectos Y Niveles De Acción

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Hirsch, R., y al Prof. Carvalho, H., por proporcionar referencias bibliográficas y pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Elizabeth A. Middleton, Andrew S. Weyrich y Guy A. Zimmerman: Plaquetas en las respuestas inmunes pulmonares y enfermedades pulmonares inflamatorias <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2015> (2015).
- 2) James F. Chmielab, Michael W. Konstanab, Frank J. Accurso, James Lymp, Nicole Mayer-Hamblette, Donald R. Van Devanterb, Lynn M. Rosee Bonnie, W. Ramseye: uso de ibuprofeno para evaluar biomarcadores inflamatorios en el esputo inducido: Implicaciones para los ensayos clínicos en fibrosis quística. Revista de fibrosis quística (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.007>
- 3) Julio Ancochea Bermúdez y Javier De Miguel Díez: Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. NEUMOMADRID, vol. XII (2008).
- 4) Gianluca Bagnato, Sergio Harari: Interacciones celulares en la patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales. Respirador y revisión europeos 24: 102-114; DOI: 10.1183/09059180.00003214 (2015).
- 5) Alfredo Jalilie: Abordaje diagnóstico de las enfermedades pulmonares difusas. Puerta de la investigación. DOI: 10.1016/j.rm-clc.2015.06.005 (2015).
- 6) Ana Giménez Palleiro, Tomás Franquet: Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. DOI: 10.1016/j.semreu.2013.05.002 Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. vol. 14. N° 4. páginas 97-105 (2013).
- 7) Sonia Gaviola, Vanina Martín, E. del Pilar Rodríguez, María Martha Sapoznik y Adela Contreras: Neumoconiosis ocupacional. Guía de actuación y diagnóstico. de enfermedades profesionales. mtrío. De Producción y Trabajo de la República Argentina (2018).
- 8) C. Martínez González: Neumoconiosis. REV PATOL RESPIR 8(1): 43-44 (2005).
- 9) Miqueias Lopes-Pacheco, Elga Bernardo Bandeira de Melo, Marcelo M Morales: Terapia celular para la silicosis. Células Madre Internacional (5):1-9 DOI: 10.1155/2016/5091838 (2016).
- 10) Martínez González, C.: Neumoconiosis. Disponible en línea en: http://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_8-1_43-44.pdf (2005)
- 11) DJOGBE, Anayce A. et al.: Revista Internacional de Investigación Multidisciplinaria y Actual ISSN: 2321-3124 Artículo de revisión disponible en: <http://ijmcr.com713> | Int. J. de Investigación Multidisciplinaria y Actual, Vol.4 Alergia alimentaria al trigo, la soja y la mandioca en Benin; Revisión de la literatura (2016)
- 12) Allen JN, Davis WB, Pacht ER.: Importancia diagnóstica del aumento de eosinófilos en el líquido de lavado broncoalveolar. Soy Rev Aliento Dis.; 142: 642-67 (1990).
- 13) Bartal, Carmi MD, MHA*; Sagy, Iftach MD; Barski, Leonid MD: Neumonía eosinofílica inducida por fármacos. Una revisión de 196 informes de casos. Medicina 97(4);p e9688, DOI: 10.1097/MD.0000000000009688 (2018).
- 14) Robert A. Wise: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Manuales MSD (2020)

- 15) Lange P, Celli B, Agusti A, et al: Trayectorias de la función pulmonar que conducen a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas e. *N Engl J Med* 373(2):111–122 (2015).
- 16) FELIPE REYES C.: Definición, patogénesis y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*; Versión en línea ISSN 0717-7348 (2019).
- 17) Leslie B Tolle, Brian D Southern, Daniel A Culver, Jeffrey C Horowitz: Fibrosis pulmonar idiopática: lo que los médicos de atención primaria deben saber. *Cleve Clin J Med*;85 (5):377-386. doi: 10.3949/ccjm.85a.17018 (2018).
- 18) Montserrat Vendrell et al.: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Archivos de Broncopulmonología*. vol. 44. Número 11. páginas 629-640 (2008).
- 19) Julie Canter y Sabrina Nelson: complicaciones de la EPOC y otras afecciones. *Enfermedad pulmonar y salud respiratoria*. Web MD (2021).
- 20) Susan J Pizzutto, John W Upham, Stephanie T Yerkovich, Anne B Chang: Antiinflamatorios no esteroideos inhalados para niños y adultos con bronquiectasias. *Biblioteca Cochrane* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007525.pub3> (2016).
- 21) Nestor H. García, Daniela J. Porta, Roxana V. Alasino, Sonia E. Muñoz, Dante M. Beltramo: Ibuprofeno, un fármaco tradicional que puede impactar el curso del COVID-19 nueva formulación efectiva en solución nebulizable. *Hipótesis médicas* <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110079> (2020).
- 22) Química Luar SRL: Ibuprofeno inhalado en COVID 19 sin SDRA. Seguimiento a la compasión ampliada Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Versión 3.0 (2020).
- 23) Harry Heijerman, Elsbeth Westerman, Steven Conway, Daan Touw, Gerd Döring: Medicamentos inhalados y dispositivos de inhalación para enfermedades pulmonares en pacientes con fibrosis quística: un consenso europeo . *Revista de fibrosis quística*. Volumen 8, Número 5, septiembre, páginas 295-315 (2009).
- 24) Carvallo, H.; Hirsch, R.: Ibuprofeno inhalado en patologías respiratorias. Preimpresión RESEARCHGATE DOI: 10.13140/RG.2.2.18286.69448 (2023).
- 25) García NH, Ambasch G, Coscia E, Díaz JLT, Bueno GD, et al. Potencial terapéutico de la inhalación de ibuprofeno para la neumonía por COVID-19: informe de dos primeros casos. *J Clin Images Med Caso Rep*. 2 (5): 1336 (2021).
- 26) Universidad Texas A&M: Respirar una cura: ibuprofeno inhalable en el horizonte. *Ciencia diaria* (2016).
- 27) Petra Party et al: Preparación y caracterización de micropartículas nanoincrustadas que contienen ibuprofeno para administración pulmonar. *Productos farmacéuticos*, 15(2), 545; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020545> (2023).
- 28) Rodríguez Sánchez, I., et al: Reutilización del ibuprofeno inhalado como posible tratamiento adyuvante para la neumonía. *Descubrimiento clínico y traslacional*. Vol. 3, Número 3 <https://doi.org/10.1002/ctd2.204> (2023)