Rev Int Salud Materno Fetal. 2019; 4(2): 15 - 19

POTENCIAL EFECTO DE IBUPROFENO Y CELECOXIB EN LA FERTILIDAD EN RATAS HEMBRAS

POTENTIAL EFFECT OF IBUPROPHENE AND CELECOXIB IN FERTILITY IN FEMALE RATS

Daisy Flores Cortez [1,a], Leidy Stefanie Bacalla Gabriel [2], Milagros Osorio Tarrillo [2], Juan Rodriguez-Tafur Davila [1,a], Eduardo Villalobos Pacheco [3,b]

1. Médico. Magister en Farmacología.
2. Tesista para obtener el título de Licenciada en Obstetricia
3. Licenciado en Obstetricia. Magister en Fisiología.

a. Laboratorio de investigación de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
b. Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del Ibuprofeno y Celecoxib en la fertilidad en ratas hembras. **Material y métodos:** Se seleccionaron 22 ratas hembras Holtzman de 14 semanas, que se encontraban en la etapa de diestro, determinada mediante evaluación de citología vaginal, quienes fueron distribuidas en tres grupos, y tratados oralmente durante dos días, de la siguiente manera: Grupo control: suero fisiológico 1 ml/100g, grupo experimental 1: Ibuprofeno 120 mg/kg/día y grupo experimental 2: Celecoxib 20 mg/kg/día. Después de dos días fueron apareados con los machos, hasta el término del próximo ciclo estral. Las ratas fueron eutanizadas 10 días después de la separación del macho y se evaluó la presencia y número de embriones implantados. **Resultados:** El porcentaje de ratas que no presentaron gestación fue 14.3, 71.4 y 37.5% en los grupos control, Ibuprofeno y Celecoxib respectivamente; mientras que los promedios de embriones implantados fueron: grupo control 8.4, Ibuprofeno 2.0 y Celecoxib 3.3. La proporción de inhibición de la fertilidad fue 76.3% para el grupo Ibuprofeno y 60% para Celecoxib. **Conclusión:** Se concluye que tanto el Celecoxib como el Ibuprofeno disminuyen la fertilidad en ratas.

Palabras clave: Celecoxib, Ibuprofeno, Ratas, Fertilidad

Financiamiento
Autofinanciado.

Conflicto de interés
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Proceso editorial
Recibido: 02 de Junio del 2019
Aprobado: 29 de Junio del 2019

Correspondencia
Daisy Flores Cortez. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
dfloresc@unmsm.edu.pe

Cita bibliográfica
Flores-Cortez D, Bacalla-Gabriel L, Osorio-Tarrillo M, Rodriguez-Tafur J, Villalobos-Pacheco E. Potencial efecto de ibuprofeno y Celecoxib en la fertilidad en ratas hembras. Rev Int Salud Matern Fetal. 2019; 4(2): 15 - .19.

ABSTRACT

Objectives: The purpose was to evaluate the effect of Ibuprofen and Celecoxib on fertility in female rats. **Material and methods:** 22 female Holtzman rats of 14 weeks, were determined by vaginal cytology, then they were distributed in three groups, and were treated orally during two days, in the following: Control group: saline 1 ml / 100 g, experimental group 1: Ibuprofen 120 mg / kg / day and experimental group 2: Celecoxib 20 mg / kg / day. After two days they were mated with the males, until the end of the next estrous cycle. The rats were euthanized 10 days after male separation and the presence and number of embryos implanted was evaluated. **Results:** The percentage of rats not pregnant was 14.3, 71.4 and 37.5% in the control of the groups, Ibuprofen and Celecoxib respectively; the average of implanted embryos were: control group 8.4, Ibuprofen 2.0 and Celecoxib 3.3. The proportion of inhibition of fertility was 76.3% for the Ibuprofen group and 60% for Celecoxib. **Conclusion:** Celecoxib and Ibuprofen decrease fertility in rats.

Keywords: Celecoxib, Ibuprofen, Rats, Fertility

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los fármacos más prescritos en nuestro país siendo el Ibuprofeno el de mayor consumo y al pertenecer al grupo de fármacos de venta libre es empleado de modo indiscriminado por la población; no siendo infrecuente su uso en mujeres en edad reproductiva; de hecho, las mujeres son las mayores consumidoras de AINES, especialmente entre 31 y 59 años. [1] En el campo de la ginecología los AINES son los fármacos de primera línea para el tratamiento de dismenorrea, debido a que pacientes con este trastorno presentan altos niveles de prostaglandinas, hormonas que causan dolor abdominal tipo cólico característico. Por tanto los AINE inhiben la acción de la ciclooxigenasa (COX), una enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas. [2] De igual manera otros trastornos dolorosos asociados a este campo médico, como la endometriosis, mastalgia, enfermedad inflamatoria pélvica entre otros son controlados con AINES. [2] Otras patologías que obligan su uso prolongado son enfermedades musculoesqueléticas crónicas y articulares como lumbalgia y artritis reumatoide. Los AINEs no están exentos de reacciones adversas entre ellos destacan gastropatía, trastornos cardiovasculares, hipertensión arterial y renal, entre otros. [3] Durante el embarazo, los AINES pueden tener efectos adversos, incluidos la prolongación del parto, el cierre prematuro del ductus arterioso fetal y el aumento del riesgo de hemorragia posparto . [4]

Pese al tiempo desde su venta en el mercado farmacéutico, existen evidencias clínicas poco concluyentes acerca de la influencia de los AINES en la función reproductiva. La primera vez que se propone la relación entre AINES y ovulación fue en 1973, observándose que, aunque la indometacina no bloquea la liberación de la hormona luteinizante, sí interfiere con una fase tardía del proceso ovulatorio. Todo este proceso puede ser revertido por la PGE2 en el ovario . [5] En un reporte de caso se encuentra que los óvulos extraídos para fertilización in vitro, en una paciente tratada previamente con piroxicam, se encontraban inmaduros y fallaron en fertilizarse; sin embargo luego de la descontinuación de piroxicam 7 óvulos fueron fertilizados, permitiendo la implantación del embrión. [6] De igual manera se reportan otros casos de mujeres con artritis reumatoidea tratadas con diclofenaco, indometacina y naproxeno que presentan infertilidad inexplicable, y quienes después de la descontinuación de los AINES pudieron concebir en el 70% de los casos. [7-9]

En general, estudios pequeños controlados e informes de casos han demostrado una posible asociación entre el uso de AINEs y retraso de la ovulación o el fracaso de la ovulación; sin embargo se requieren estudios más sólidos para determinar la implicancia clínica de estos hallazgos, para delinear las diferencias, si las hay, entre los AINE y los inhibidores selectivos de la COX-2. [10]

El trabajo que se presenta se realizó con el propósito de comprobar el efecto de Ibuprofeno y Celecoxib en la fertilidad en ratas hembras.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental, con un grupo control, el cual no recibió los fármacos evaluados. Para la asignación de las ratas a los grupos de tratamiento se empleó un muestreo aleatorio simple.

Animales

Se emplearon 22 ratas hembras y 11 machos de la cepa Holtzman adquiridas en el Instituto Nacional de Salud, de 14 semanas las cuales fueron alojadas en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en jaulas metálicas con un ciclo de luz-oscuridad 12:12 horas, a una temperatura ambiental aproximada de 23°C. Así mismo recibieron una dieta balanceada paletizada y agua ad libitum. El tiempo de acondicionamiento previo al inicio del experimento fue 7 días.

Evaluación del ciclo estral

Durante un periodo de 10 días se extrajeron muestras de frotis vaginal de cada rata; para realizar un seguimiento del periodo estral mediante análisis citológico. [11] La identificación de la etapa estral (diestro, proestro, estro y metaestro) fue realizada a través de la evaluación de las características citológicas mediante la técnica de Allen & Doisy. [9] Solo fueron incluidos en el experimento los animales que mantuvieron ciclos estrales regulares.

Diseño Experimental

Las ratas fueron seleccionadas y distribuidas aleatoriamente en 3 grupos. Cuando se encontraban en la etapa de diestro (1er día del ciclo), se les administró vía intragástrica los siguientes tratamientos: grupo control (n=7): suero fisiológico 1 ml/100g, grupo experimental 1 (n=7): Ibuprofeno 120 mg/kg/día y grupo experimental 2 (n=8): Celecoxib 20 mg/kg/día. Los tratamientos fueron administrados en dos dosis con un intervalo de 12 horas durante 2 días.

En la etapa de estro (3er día del ciclo), se aparearon 2 ratas hembras con un macho y se mantuvieron diez días, a partir del primer día de tratamiento. De este modo se aseguró que las ratas hembras estuvieran con los machos durante dos estros. Concluido este tiempo las ratas hembras fueron separadas de los machos y se mantuvieron separadamente cada rata por jaula durante diez días.

Las ratas fueron sacrificadas 10 días después de la separación con los machos. Se evaluó la presencia y número de embriones implantados.

Valoración de resultados

Concluidos el experimento todas las ratas hembras fueron eutanizadas de acuerdo al método de eutanasia recomendado por Report of the AVMA Panel on Eutanasia (1993) y el Euthanasia of Experimental Animals, de la Unión Europea (1995), mediante el empleo de Pentobarbital 100 mg/kg vía intraperitoneal. [12]

Posteriormente se realizó una laparotomía abdominal y se expuso el útero de las ratas. Se determinó la presencia o no de gestación y el número de embriones implantados en cada cuerno uterino.

Análisis estadístico

El porcentaje de gestación fue analizado mediante la prueba de Chi-cuadrado. El número de embriones implantados se expresó como la media ± la desviación estándar, se realizó análisis de varianza (ANOVA), seguida del test Tukey para comparaciones múltiples entre las medias. El nivel de confianza establecido fue menor del 95%.

Resultados

Resultados del diagnóstico gestacional

La tabla 1 señala el diagnostico de gestación en cada grupo de tratamiento. La presencia de embriones en el útero confirma la gestación. El 85.7% de las ratas controles presentan gestación positiva, observándose una disminución significativa de la fertilidad en el grupo Ibuprofeno (p=0.037); sin embargo, aunque en los animales que recibieron Celecoxib, el 37.5% no presentó gestación, este porcentaje no fue estadísticamente diferente del grupo control donde se observa un 14.3% de ausencia de gestación (Tabla 1)

Promedio de embriones implantados en ratas tratadas con AINEs

El promedio de embriones implantados en úteros del grupo control es significativamente mayor que los grupos tratados con Ibuprofeno (p=0.012) y Celecoxib (p=0.042). Así también no se han observado diferencias en el número de embriones implantados en el grupo Ibuprofeno y Celecoxib (Figura 1).

Tabla 1. Diagnóstico gestacional en animales tratados con Ibuprofeno y Celecoxib

	Diagnóstico gestacional				p valor
	Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	
Grupo					
Control	6	85.7	1	14.3	-
Ibuprofeno	2	28.6	5	71.4	0.037
Celecoxib	5	62.5	3	37.5	0.320

Tabla 2. Embriones implantados en úteros de ratas tratadas con Ibuprofeno y Celecoxib

	Promedio de embriones			p valor
	Media	D.S.	%	
Grupo				
Control	8.4	1.49	61.3	-
Ibuprofeno	2.0	1.31	14.6	0.012
Celecoxib	3.3	1.32	24.1	0.042

El promedio en el número de fetos de acuerdo a grupos de tratamiento fue 8,4 en el grupo control; 3,3 en el grupo que recibió Celecoxib y 2 en el grupo que recibió Ibuprofeno.

Porcentaje de reducción de la fertilidad en ratas tratadas con AINEs.
El porcentaje de reducción de la fertilidad en el grupo que recibió Ibuprofeno fue 76,27%; mientras que en el grupo que recibió Celecoxib se presentó un 59,96% de inhibición de la gestación. No se presentaron diferencias significativas entre los grupos Celecoxib e Ibuprofeno.

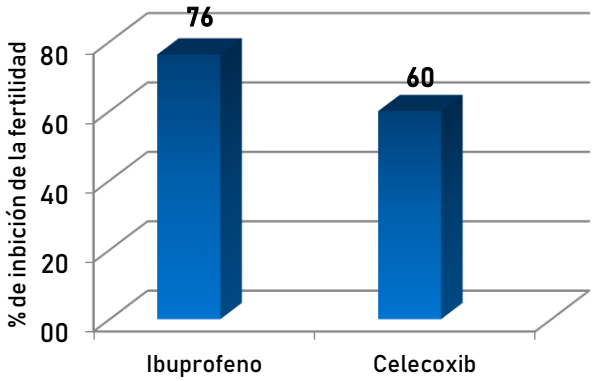

Figura 1. Reducción de la fertilidad en ratas tratadas con AINEs

Discusión

La ovulación es un proceso complejo que depende de los efectos coordinados de las gonadotropinas pituitarias que media el desarrollo folicular, la maduración del oocito y la ruptura folicular en los ovarios. El factor activador del plasminogeno estimula la conversión de sustancias que degradan la membrana basal de la pared folicular. El proceso fisiológico de ruptura folicular ovárica u ovulación comparte características biofísicas y bioquímicas de una reacción inflamatoria típica; que implica la participación de sustancias con propiedades vasoactivas, mitogénicas y de diferenciación. [13]

El modelo estandarizado empleado en este trabajo fue caracterizado para evaluar el efecto sobre la fertilidad y la capacidad ovulatoria de los animales al administrar los AINES antes de la etapa de ovulación. Los periodos estrales cíclicos confirman la capacidad de fecundación de los animales. En la tabla 2 se muestra un mayor número de embriones en el grupo control, significativamente mayor que los otros grupos de tratamiento ($p<0.05$). Así también no se observó diferencias en el número de embriones entre el grupo con Celecoxib e Ibuprofeno.

En relación al efecto de los AINES sobre la fertilidad se muestra una disminución significativa de la misma en las ratas tratadas con Celecoxib e Ibuprofeno respecto al grupo control (Figura 1). A pesar de que Ibuprofeno mostró una reducción de la fertilidad porcentualmente mayor que el grupo Celecoxib; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Por otro lado, en el grupo control a quien se le administró suero fisiológico se observó una tasa de fertilidad del 100% lo que confirma la fertilidad referencial en roedores. Estudios previos demuestran que el Celecoxib a dosis de 80 y 160 mg/kg/día administrado postcoitalmente puede disminuir la implantación de embriones en ratas en un 75 y 100% respectivamente, probablemente debido a defectos de decidualización de los inhibidores específicos de la COX-2; sin embargo, dicho estudio no menciona el efecto de este en el proceso de ovulación. [14] En nuestros resultados Celecoxib 20 mg/kg/día presentó una reducción de fertilidad del 60%, cuando se administra antes de la concepción.

En los ovarios la enzima ciclooxigenasa (COX), es activada durante el desarrollo folicular, siendo las prostaglandinas las que probablemente participen en la liberación del folículo maduro. [15,16] Existen evidencias de que las prostaglandinas inducen la movilización de las células de la teca interna y la granulosa y también puede inducir la generación de enzimas proteoliticas requeridas para la ruptura folicular. [17] Por lo tanto la inhibición de la enzima o las prostaglandinas genera el síndrome de la no ruptura del folículo, una condición anovulatoria caracterizada por signos clínicos de ovulación pero en la ausencia de la ruptura folicular y liberación del óvulo. [17] Los AINES inhiben la producción de prostaglandinas vía inhibición de la COX; por lo que explicaría la reducción de fertilidad en los animales pretratados con AINES. Es posible que se relacione con la frecuencia del uso de AINES y se cree que pudiera ser reversible. [7] Sin embargo, como hemos observado tanto el inhibidor no específico de la COX (Ibuprofeno) como el inhibidor selectivo COX-2 (Celecoxib) tienen la misma capacidad de disminuir la fertilidad y disminución de la capacidad ovulatoria en las ratas.

Dado que los AINE y los inhibidores de la COX-2 son comúnmente prescritos y utilizados en las mujeres en edad fértil, es necesario tomar en cuenta estos posibles efectos adversos, sobre todo en las mujeres que sufran infertilidad. Por otra parte, se requieren mayores investigaciones que permitan el estudio del efecto potencial de los AINEs en la anticoncepción poscoital no hormonal. En conclusión, según nuestros resultados experimentales demostramos la disminución de la fertilidad del Ibuprofeno y Celecoxib en ratas hembras.

Referencias bibliográficas

1. Sanchez L, Hernández F. Reacciones adversas por antiinflamatorios no esteroideos. Rev Cuba Farm [Internet]. 2011 [cited 2019 Jun 2];45(1):60–8.

2. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Jul 30 [cited 2019 May 30].

3. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 2];35(1):63–71.

4. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. Curr Drug Metab [Internet]. 2012 May 1 [cited 2019 May 30];13(4):474–90.

5. Tsafriri A, Koch Y, Lindner HR. Ovulation rate and serum LH levels in rats treated with indomethacin or prostaglandin E2. Prostaglandins [Internet]. 1973 Apr [cited 2019 May 30];3(4):461–7.

6. Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B. A new case of NSAID-induced infertility. Rev Rhum Engl Ed [Internet]. 1999 Mar [cited 2019 May 30];66(3):167–8

7. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2000 Aug [cited 2019 May 30];39(8):880–2.

8. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. Br J Rheumatol [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 May 30];35(1):76–8.

9. Allen E, Doisy EA. Landmark article Sept 8, 1923. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. JAMA [Internet]. 1983 Nov 18 [cited 2019 May 30];250(19):2681–3.

10. Alcántara-Montero A, Sánchez-Carnerero CI, Ibor-Vidal PJ, Alonso-Verdugo A. Antiinflamatorios no esteroideos e infertilidad. Semer - Med Fam [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 May 30];43(1):72–3.

11. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. Brazilian J Biol [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 May 30];62(4a):609–14.

12. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth E-M, Bromage N, Bunyan J, et al. Recomendaciones para la Eutanasia de los Animales de Experimentación. Lab Anim (NY). 1997;31:1–32.

13. Reich R, Daphna-Iken D, Chun SY, Popliker M, Slager R, Adelmann-Grill BC, et al. Preovulatory Changes in Ovarian Expression of Collagenases and Tissue Metalloproteinase Inhibitor Messenger Ribonucleic Acid: Role of Eicosanoids. Endocrinology [Internet]. 1991 Oct [cited 2019 May 30];129(4):1869–75

14. Santana Sookvanichsilp N, Pulbutr P. Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats. Contraception [Internet]. 2002 May [cited 2019 May 30];65(5):373–8.

15. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. Fertil Steril [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 May 30];81(3):493–4.

16. Lim H, Paria BC, Das SK, Dinchuk JE, Langenbach R, Trzaskos JM, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. Cell [Internet]. 1997 Oct 17 [cited 2019 May 30];91(2):197–208.

17. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Reversible Female Infertility. Drug Saf [Internet]. 2002 [cited 2019 May 30];25(8):545–51.