

Revisión clínica y farmacológica del S-enantiómero puro: dexibuprofeno

A. ACOSTA PEREIRA

RESUMEN

El dexibuprofeno o S(+)-ibuprofeno es el esteroisómero dextro y activo del ibuprofeno donde residen en forma casi exclusiva las propiedades antiinflamatorias derivadas de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (Evans, 1992). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ejercen la mayoría de su efectos farmacológicos inhibiendo la transformación del ácido araquidónico a tromboxano y diversas prostaglandinas mediadas por la enzima ciclooxigenasa. El dexibuprofeno ha demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos controlados. La eficacia analgésica del dexibuprofeno a dosis de 600-1.200 mg/d es equivalente a la del ibuprofeno a dosis de 1.200-2.400 mg/d, por lo cual puede administrarse el enantiómero puro (dexibuprofeno) en dosis un 50% menores que las del compuesto racémico (ibuprofeno), lo que reduce la carga metabólica hepática y la cantidad total de metabolitos formados. El dexibuprofeno es un fármaco bien tolerado y la incidencia de reacciones adversas es menor comparado con ibuprofeno; está acreditado como un antiinflamatorio para el tratamiento de trastornos como la artrosis y el dolor leve a moderado.

Palabras clave: Dexibuprofeno. AINE.

ABSTRACT

Dexibuprofen or S(+)-ibuprofen, is the active glucose stereoisomer of ibuprofen which almost exclusively includes the anti-inflammatory properties derived from inhibition of the cyclo-oxygenase enzyme (Evans 1992). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), exercise the majority of their pharmacological effects by inhibiting the transformation of arachidonic acid into thromboxane and various prostaglandins mediated by the cyclo-oxygenase enzyme. Dexibuprofen has been proven to be efficient and safe in controlled clinical trials. The analgesic efficacy of dexibuprofen at doses of 600-1,200 mg day is equivalent to that of ibuprofen at doses of 1,200-2,400 mg day, and so the pure enantiomer (dexibuprofen) can be administered at doses 50% below those of the racemic compound (ibuprofen) thus reducing the liver metabolic load and the total amount of metabolites formed. Dexibuprofen is a well tolerated drug and the incidence of adverse reactions is lower in comparison to ibuprofen. It is approved as a anti-inflammatory for the treatment of disorders such as arthrosis and mild to moderate pain.

Key words: Dexibuprofen. NSAID.

Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Asunción Acosta Pereira
Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
San Antoni M.^a Claret, 167
08025 Barcelona
E-mail: asuncion70@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El tratamiento sintomático de las enfermedades reumáticas habitualmente consiste en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para lograr un efecto antiinflamatorio y analgésico¹.

Dexibuprofeno: el S(+)-enantiómero(isómero) puro del ibuprofeno racémico, farmacológicamente activo, registrado en Austria en 1994, pertenece a la clase de AINE ácido 2-arilpropiónico^{1,2}.

La idea de utilizar enantiómeros como preparaciones puras S-enantiómero (dexibuprofeno) en lugar de ibuprofeno racémico surge por las siguientes ventajas: 1) reducción de la carga metabólica; 2) se administra el compuesto terapéuticamente activo, mientras que los que reciben el ibuprofeno racémico reciben cantidades variables del compuesto activo a causa de la inversión quiral unidireccional dependiente del tiempo de R(-) a S(-)-ibuprofeno (Kantoci y Wechter); 3) evitar la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con otros fármacos; 4) los pacientes que toman ibuprofeno que contiene el R(-)-ibuprofeno se exponen innecesariamente a lo que el organismo llama un segundo fármaco, con propiedades farmacológicas y farmacocinéticas diferentes y vías metabólicas poco frecuentes como es la implicación con los triglicéridos, intervención en el metabolismo lipídico (William, et al., 1986); 5) prevención de eventos adversos que pueden surgir por la no acción del R(-)-ibuprofeno sobre la enzima COX, y 6) se puede administrar el enantiómero puro en dosis un 50% menores que las del compuesto racémico, reduciendo así la carga metabólica².

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ibuprofeno racémico, el cual contiene igual cantidad de R(-)-ibuprofeno y S(+)-ibuprofeno, ha sido usado como un agente antiinflamatorio y analgésico por más de 30 años³. El enantiómero S(+) es capaz de inhibir la ciclooxigenasa (COX forma 1 y 2) en concentraciones clínicamente relevantes. El R(-)-ibuprofeno no es inhibidor de COX. Con esto pudiéramos especular que como los R-enantiómeros no inhiben la síntesis de prostaglandinas, entonces no son eficaces antiinflamatorios y analgésicos *in vivo*, pero esta regla no es válida, ya que los R-enantiómeros experimentan una extensiva inversión quiral mediada por enzimas en animales experimentales, «que transforman el R-enantiómero a S-enantiómero»⁴⁻⁸.

Los 2 enantiómeros del ibuprofeno son diferentes en término de sus propiedades farmacológicas y pueden ser considerados como 2 fármacos diferentes. Ellos también difieren en términos de su perfil metabólico, por ejemplo: el R(-)-ibuprofeno está involucrado en las vías del metabolismo lipídico, y es incorporado dentro de los triglicéridos junto con los ácidos grasos endógenos. La consecuencia de la participación del R-enantiómero en el metabolismo lipídico es desconocida. El S(+)-ibuprofeno no está involucrado en esta reacción metabólica, por lo que se le considera «más limpio» desde el punto de vista metabólico que el ibuprofeno racémico³⁻⁵.

El dexibuprofeno tiene alta solubilidad y buena tolerabilidad⁴.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El dexibuprofeno ejerce su acción a través del mecanismo común de todos los AINE: la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX forma 1 y 2), que determina una marcada reducción de la síntesis de prostaglandinas *in vitro*, y efectos analgésicos, antiinflamatorios *in vivo*^{4,5,9}.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración oral, el dexibuprofeno es rápida y casi totalmente absorbido. El pico sérico se alcanza en 1-2 h. El fármaco circula extensamente unido a las proteínas del suero (99%) y posee una vida media plasmática de 2 h.

Sufre un intenso proceso de metabolización en el hígado. Más del 90% de la dosis se excreta por la orina en forma de metabolitos, productos de su oxidación y sus glucurónidos. Menos del 10% se elimina no modificado^{3,4}.

En pacientes con insuficiencia hepática se observa un aumento del tiempo de vida media y del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; en pacientes con insuficiencia renal crónica el área bajo la curva puede aumentar 2-3 veces⁴.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología debe ajustarse en función del trastorno o molestia del paciente; en caso de administración cró-

nica, la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas. La dosis diaria recomendada es de 600 a 900 mg de dexibuprofeno, repartida hasta en 3 tomas; en pacientes con procesos agudos o exacerbaciones puede aumentarse la dosis temporal hasta 1.200 mg/d. La dosis máxima diaria es de 1.200 mg. Para el tratamiento del dolor leve a moderado se recomienda dosis iniciales de 200 mg por toma y dosis máximas diarias de 600 mg.

EFFECTOS ADVERSOS

La experiencia clínica ha demostrado que el riesgo de efectos secundarios inducidos por dexibuprofeno es comparable al del ibuprofeno racémico, siendo los efectos adversos más frecuentes los de naturaleza gastrointestinal.

CONTRAINDICACIONES

Dexibuprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al dexibuprofeno, aspirina u otros fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa.

También lo está en diátesis hemorrágica, úlcera gastrointestinal activa; trastornos graves en las funciones hepáticas y renales, antecedentes de hemorragias o úlceras gastrointestinales.

Embarazo y lactancia: dexibuprofeno se puede administrar durante el período de lactancia, a la dosis efectiva más baja y durante un período corto de tratamiento. No se recomienda su administración durante el embarazo; a partir del inicio del sexto mes el dexibuprofeno está formalmente contraindicado.

INTERACCIONES

La administración de dexibuprofeno junto a otros medicamentos puede conducir a mayor o menor efecto de los fármacos.

Anticoagulantes: los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes sobre el tiempo de sangrado. De ser necesario, ajustar dosis de anticoagulantes y mantener en control los tiempos de coagulación.

Metotrexato: al utilizar AINE se puede producir un aumento del nivel plasmático de metotrexato a consecuencia de un descenso de su aclaramiento renal, por lo tanto en los pacientes que reciben tratamien-

to con dosis elevadas de metotrexato (mayor e igual a 15 mg/semana) el uso concomitante con dexibuprofeno no está recomendado.

Litio: los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio por reducción de su aclaramiento renal. La administración conjunta no está recomendada. Si la combinación es necesaria deben realizarse controles de litio, y existe la posibilidad de reducir dosis.

Digoxina: los AINE pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando el riesgo de toxicidad de la misma.

Fenitoína: el ibuprofeno puede desplazar la fenitoína de los lugares de unión a las proteínas, originando un aumento de los niveles plasmáticos y toxicidad. Se recomienda ajuste de la dosis de fenitoína en caso de ser necesario.

Fármacos que aumentan los niveles plasmáticos de potasio. El tratamiento de dexibuprofeno concomitante con fármacos que aumentan los niveles séricos de potasio, como los diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inmunosupresores como la ciclosporina, heparina, pueden asociarse con un incremento de los niveles de potasio, por lo que deberán monitorizarse los niveles séricos de potasio.

Trombolíticos, ticlodipina y antiagregantes plaquetarios. El dexibuprofeno inhibe la agregación plaquetaria. Se recomienda precaución para uso combinado con dexibuprofeno, trombolíticos y ticlodipina.

Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio. El empleo conjunto de AINE y un diurético pueden incrementar el riesgo de fallo renal secundario a una reducción del flujo sanguíneo renal.

Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con AINE puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas.

Antihipertensivos. Los AINE pueden reducir la eficacia de los β -bloqueadores. El uso concomitante de AINE con inhibidores de la ECA puede producir un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal previamente deteriorada.

REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS

En el ensayo publicado por Dionne y McCullag (1998), estudio doble ciego, paralelo, realizado en un mo-

Tabla 1. Mejoría del índice WOMAC osteoartritis

	Dexibuprofeno 400 mg			Ibuprofeno racémico 800 mg		
	Dolor	Rigidez	Función física	Dolor	Rigidez	Función física
Media	6,30	2,60	20,40	5,50	2,10	15,60
DE	3,95	1,96	13,25	3,28	1,65	12,22
Mediana	6,0	2,0	18,0	5,0	2,0	14,0
N	56	56	56	59	59	59
Pooled MW				0,578		
LB 95% CI				0,498		

Test para equivalencia de dexibuprofeno 400 mg vs ibuprofeno racémico 800 mg (parámetros estadísticos, Mann-Whitney con un límite inferior de un 95% del intervalo de confianza).

delo de cirugía dental, se incluyó a 176 pacientes distribuidos en grupos, los cuales recibieron las medicaciones a dosis únicas de la siguiente manera: dexibuprofeno 200 mg (n = 51), dexibuprofeno 400 mg (n = 50), ibuprofeno 400 mg (n = 50), y placebo (n = 25). Como objetivo principal evaluaron el dolor en base a una escala análoga visual y una escala categórica, obteniendo como resultados que a los 15 min de administrar la medicación el ibuprofeno no tenía una diferencia significativa con respecto al placebo en actividad analgésica, mientras que al administrar el dexibuprofeno en ambas dosis, mostraba actividad analgésica y difería significativamente del ibuprofeno. Estas diferencias significativas respecto al ibuprofeno racémico se mantenían hasta los 60 min en el caso de la dosificación de 200 mg y hasta los 240 min con 400 mg. Asimismo, se obtuvo como resultados que para una dosis de dexibuprofeno de 200 mg el inicio de acción analgésica fue de 22 min, y para la dosis de 400 mg fue de 23 min. Con este estudio se concluyó que el dexibuprofeno muestra una rapidez de acción superior al ibuprofeno, probablemente debido a que su solubilidad es prácticamente el doble de la del ibuprofeno racémico¹⁰.

En el estudio realizado por Singer, et al., doble ciego, aleatorizado, los objetivos fueron: 1) demostrar la eficacia equivalente del dexibuprofeno (+)-ibuprofeno a dosis de 1.200 mg/d vs ibuprofeno racémico 2.400 mg/d y 2) definir la relación dosis-respuesta de dexibuprofeno 1.200 mg/d comparado con dexibuprofeno 600 mg/d. Se incluyeron 178 pacientes con diagnóstico de artrosis dolorosa de cadera, distribuidos en 3 grupos de tratamiento: 400 mg 3/d de dexibuprofeno (n = 59 pacientes), 200 mg 3/d de dexibuprofeno (n = 60), 800 mg 3/d de ibuprofeno racémico (n = 59). Los pacientes fueron evaluados el día inicial, día 8 y día 15 de tratamiento, utilizando el índice de WOMAC de artrosis. Los resultados del estudio al evaluar el índice de WOMAC demostraron equivalencia estadísticamente significativa del dexibuprofeno 400 mg 3/d comparado con ibuprofeno racémico 800 mg 3/d; utilizando el método estadístico de Mann-Whitney se obtiene un resultado de 0,578 (Tabla 1 y Fig. 1). Asimismo hubo un test de superioridad del dexibuprofeno 400 mg 3/d comparado con el dexibuprofeno 200 mg 3/d en el sentido de una relación dosis-respuesta, en la mejoría del índice de WOMAC en osteoartritis (Tabla 2). En

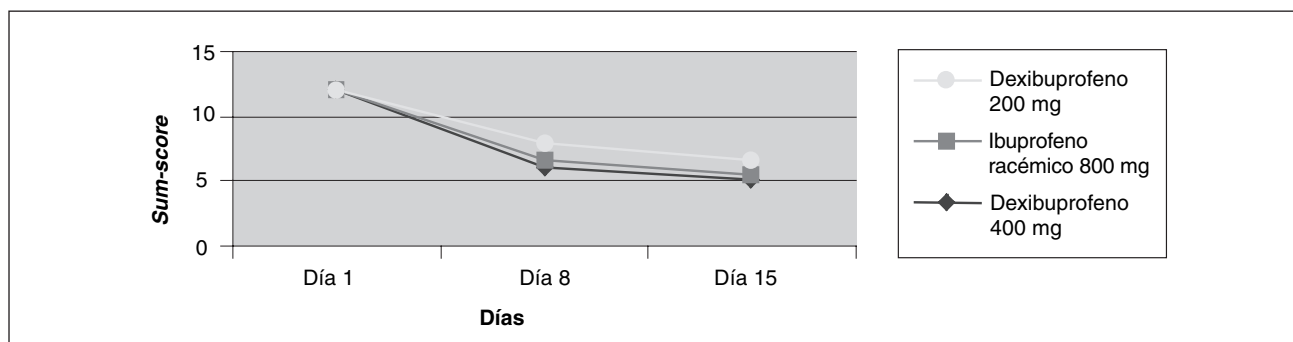


Figura 1. Mejoría del índice de WOMAC OA (Dolor).

Tabla 2. Relación dexibuprofeno de 400 y 200 mg

	Dexibuprofeno 400 mg			Dexibuprofeno 200 mg		
	Dolor	Rigidez	Función física	Dolor	Rigidez	Función física
Media	6,30	2,60	20,40	5,10	1,80	16,30
DE	3,95	1,96	13,25	4,64	1,88	13,73
Mediana	6,0	2,0	18,0	5,0	1,0	13,50
N	56	56	56	60	60	60
Pooled MW				0,597		
LB 95% CI				0,517		
Valor p				0,023		

Test de superioridad de dexibuprofeno 400 mg versus dexibuprofeno 200 mg (parámetros estadísticos, Mann-Whitney con un límite inferior de un 95% del intervalo de confianza).

este estudio no hubo serios eventos adversos, sólo se registraron manifestaciones gastrointestinales: 11,67% en pacientes con dexibuprofeno 200 mg, 11,86% dexibuprofeno 400 mg y 15,25% ibuprofeno racémico 800 mg. Como conclusión final: el enantiómero activo dexibuprofeno es un eficaz antiinflamatorio no esteroideo, con una relación dosis-respuesta significativa en pacientes con artrosis dolorosa de cadera¹¹.

En el ensayo doble ciego, paralelo, llevado a cabo en 4 centros de rehabilitación de enfermedades reumáticas en Austria por Hawel en 1997, fueron estudiados un total de 110 pacientes con diagnóstico de osteoartrosis de rodillas y distribuidos en 2 grupos: un primer grupo de pacientes fueron tratados con diclofenaco sódico a dosis máxima de 150 mg (50 mg/8 h) y un segundo grupo tratados con dexibuprofeno que recibieron el 75% de la máxima dosis recomendada, es decir, 900 mg (300 mg/8 h). Los resultados del estudio demostraron la equivalencia de ambos tratamientos en la reducción de la puntuación del índice de Lequesne¹².

Los AINE son efectivos no solamente en enfermedades reumáticas, sino también en condiciones como la dismenorrea. El estudio dirigido a evaluar la eficacia y tolerabilidad del dexibuprofeno 600 y 900 mg con ibuprofeno racémico 1.200 mg/d en pacientes con dismenorrea incluyó 102 pacientes. El tratamiento fue recibido por 3-5 días, en 3 ciclos menstruales consecutivos, con dolor moderado a grave, concluyendo que dexibuprofeno 300 y 200 mg es tan efectivo para la dismenorrea primaria como ibuprofeno racémico de 400 mg. Ambas preparaciones se mostraron eficaces en el alivio del dolor, observándose una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa entre dexibuprofeno 300 mg y dexibuprofeno 200 mg¹³.

Hawel y Klein realizaron un estudio clínico para evaluar la eficacia terapéutica del enantiómero activo dexibuprofeno y del inhibidor selectivo COX-2 (celecoxib) en adultos con artrosis de cadera y verificar la hipótesis de que el perfil de tolerabilidad/seguridad del dexibuprofeno es semejante al del celecoxib. El estudio incluyó 148 pacientes que recibieron: dexi-

Tabla 3.

	Dexibuprofeno 400 mg			Celecoxib 100 mg		
	Dolor	Rigidez	Función física	Dolor	Rigidez	Función física
Media	-5,9	-2,5	-18,32	-5,82	-2,44	-18,26
DE	±3,72	±1,82	±11,34	±2,84	±1,31	±9,35
Mediana	6,0	2,0	18,0	6,0	3,0	19,0
N	62	62	62	62	62	62
MW agrupado				0,5129		
LI del IC del 95%				0,4409		

Prueba de la equivalencia de dexibuprofeno 400 mg en comparación con celecoxib 100 mg (parámetros estadísticos estimados de Mann-Whitney) con el correspondiente límite inferior del intervalo de confianza del 95%.

buprofeno 800 mg/d y celecoxib 200 mg/d; como criterio principal evaluaron la mejoría del índice de WOMAC después de 15 días de tratamiento. Como resultado se obtuvo que el dexibuprofeno 400 mg 2/d no es inferior a celecoxib 100 mg 2/d con un estimador de Mann-Whitney de 0,5129 y un límite inferior correspondiente del intervalo de confianza del 95% de 0,4409; asimismo, en cuanto a los efectos adversos se observó que el 8,1% de los pacientes tratados con dexibuprofeno y el 9,5% de los pacientes tratados con celecoxib sufrieron trastornos digestivos. Se concluyó que el dexibuprofeno tiene una eficacia y un perfil de seguridad/tolerabilidad equivalente al celecoxib en pacientes con artrosis de cadera¹⁴ (Tabla 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer F, Mayrhofer F. Evaluación de la relación de eficacia y dosis respuesta del dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno) en pacientes con osteoartritis de la cadera y comparación con ibuprofeno racémico usando índice de osteoartritis de WOMAC. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 38:15-24.
2. Leising G, Resel R. Aspectos físicos del dexibuprofeno e ibuprofeno racémico. *J Clin Pharmacol* 1996;36:3-5.
3. Evans AM. Comparación farmacológica del S(+)-ibuprofeno y (RS)-ibuprofeno. *Clin Rheumatol* 2001; Suppl: 9-14.
4. Evans AM. Farmacología y farmacocinética de los profenos: enantioselectividad, implicaciones clínicas y referencia especial de S(+)-ibuprofeno. *J Clin Pharmacol* 1996;36:7-15.
5. Evans AM. Enantioselectividad, farmacodinamia y farmacocinética de drogas antiinflamatorias no esteroideas quirales. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:237-56.
6. Wechter WW. Quiralidad de la droga: un mecanismo de la clase del ácido R-arylpropiónico. Epimerización en humanos y las implicaciones clínicas para el uso de los racematos. *J Clin Pharmacol* 1992; 34:1036-42.
7. Baillie TA, Adams WJ, Kaiser DG, et al. Mecanismos de la inversión quiral metabólica del R(-)-enantiómero en humanos. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:517-23.
8. Rudy AC, Knight PM, Brater DC, et al. Metabolismo estereoselectivo de ibuprofeno en humanos. Administración de R-, S- e ibuprofeno racémico. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:1113-9.
9. Vane JR. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas como un mecanismo de acción de drogas semejantes a la aspirina. *Nature* 1971; 231:232-5.
10. Dionne RA, McCullagh L. Aumento de la analgesia de la β -endorfina plasmática por el S(+)-ibuprofeno. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:694-701.
11. Singer F, Mayrhofer F, Klein G, Hawel R, Kollenz CJ. Evaluación de la eficacia y relación dosis-respuesta de dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno) en pacientes con osteoartritis de cadera y comparación con ibuprofeno racémico usando índice de WOMAC para osteoartritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:15-24.
12. Hawel R, Klein G, Mitterhuber J, Brugger A. Estudio doble ciego para comparar la eficacia y tolerancia del dexibuprofeno 900 mg con diclofenaco sódico en pacientes con osteoartritis de rodilla. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:53-9.
13. Estudio para comparar la eficacia y tolerabilidad del dexibuprofeno (200-300 mg) vs ibuprofeno racémico 400 mg en pacientes que sufren dismenorrea primaria. Informe interno de Gebro-Pharma III/21.3, 1998.
14. Hawel R, Klein G, Singer F. Comparación de la eficacia y tolerabilidad de dexibuprofeno y celecoxib en el tratamiento de osteoartritis de cadera. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:153-64.