
PRINCIPIOS ACTIVOS

DOLOR 2006;21:38-46

Ibuprofeno-arginato. Farmacología y papel en el tratamiento del dolor agudo

E. GARCÍA-QUETGLAS, B. SÁDABA Y J.R. AZANZA

RESUMEN

El aminoácido arginina acelera la absorción de ibuprofeno, lo que se traduce en un efecto analgésico más rápido. La importancia de este hecho radica en que una rápida actuación sobre los mecanismos que conducen a la hiperalgesia evita, o al menos retrasa, el desarrollo de la misma, proporcionando un mayor efecto analgésico y prolongando la duración del mismo. Asimismo, este aminoácido es un precursor fisiológico del óxido nítrico que mantiene los mecanismos protectores de la mucosa gastrointestinal, lo que conlleva una disminución del riesgo de lesión gástrica. Estas características convierten a ibuprofeno arginato en una alternativa terapéutica idónea en el tratamiento del dolor agudo.

Palabras clave: Ibuprofeno arginato. Ibuprofeno. Dolor agudo. Hiperalgesia.

ABSTRACT

Amino acid arginine facilitates rapid absorption of ibuprofen delivering an analgesic effect more rapidly. This fact is meaningful because an acute onset on mechanisms that characterize hyperalgesia, attenuate or at least delay its development, providing a greater analgesic effect and prolonging its duration. On another way, this amino acid is a physiological precursor of nitric oxide that is a critical mediator of mucosal defence and has shown to reduce the severity of gastric mucosal injury. These characteristics convert ibuprofen arginate in a suitable therapeutical choice for the treatment of acute pain.

Key words: Ibuprofen arginine. Ibuprofen. Acute pain. Hyperalgesia.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR Y EPIDEMIOLOGÍA

En el año 1979, la IASP (*International Association for the Study of Pain*) define el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión hística, presente o potencial, o descrita en términos de la misma». El dolor puede clasificarse, de acuerdo con su fisiopatología, en nociceptivo y neuropático. Característicamente, puede reconocerse un origen visceral o somático, que se localiza en piel, músculo, cápsulas articulares y hueso, y que a su vez puede tener un origen superficial o profundo.

A la hora de clasificar el dolor, debe considerarse también la duración del mismo. Se denomina dolor agudo aquel típicamente nociceptivo cuya duración es menor a uno, tres o seis meses según distintos autores. Por el contrario, el dolor crónico es el que perdura pese a la curación de la enfermedad, que en la mayoría de las ocasiones es insuficiente para justificar la propia existencia de dolor. El dolor crónico puede ser nociceptivo, neuropático o ambos, y ser ocasionado por heridas, enfermedades malignas y una gran variedad de enfermedades crónicas sin compromiso vital. Dentro del dolor crónico se distingue: el dolor agudo recurrente (cefaleas migrañas); el dolor crónico agudo (dolor oncológico); y el dolor crónico no maligno, que incluye una gran variedad de procesos como la osteoartritis, el dolor lumbar, el dolor miofascial, la fibromialgia, cefalea tensional, cefalea en racimos, el dolor central, la neuropatía periférica, neuralgia postherpética y trigeminal, etc.

El dolor es, probablemente, el síntoma que con mayor frecuencia lleva al paciente a la consulta del médico y se estima que puede llegar a afectar hasta a un 30% de la población de los países desarrollados. El dolor agudo debe considerarse como un síntoma, a menudo secundario a un traumatismo o intervención quirúrgica, y debe diferenciarse del dolor crónico que en la mayoría de las ocasiones adquiere tal entidad, que debería considerarse como una enfermedad en sí misma.

En un estudio realizado con la participación de 263 investigadores repartidos por todo el territorio español y que incluyó a 1.435 pacientes con dolor agudo de intensidad leve a moderada, la distribución por etiologías fue: un 59,8% musculoesquelético con un período de evolución inferior a siete días; un 14,6% odontológico con un período de

evolución inferior a dos días; dismenorrea en un 9,8% con una evolución inferior a dos días; cefalea en un 9,7% con una evolución inferior a cuatro días; y posquirúrgico en un 2,9% con una evolución inferior a tres días; mientras, el resto de pacientes (3,2%) presentó otras causas de dolor como la otalgia (0,3%)¹.

Los analgésicos son la primera línea de tratamiento en estos casos, principalmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que son particularmente eficaces en el dolor de intensidad leve a moderada y en procesos inflamatorios no crónicos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE

Durante décadas, los AINE se han convertido en los fármacos analgésicos más utilizados en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Estos fármacos ejercen su efecto a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares sintetizados por acción de la enzima ciclooxigenasa (COX). La producción de prostaglandinas, tanto a nivel central como periférico, se ha implicado de manera clave en procesos inflamatorios, sensibilización de nociceptores y generación del dolor, así como diana en el efecto analgésico de los inhibidores de la COX². El descubrimiento de la COX-1 en 1971 ya sugería la participación de distintas isoformas, no siendo, sin embargo, hasta el desarrollo de la biología molecular, la identificación del gen responsable de la expresión de la COX-2 en la década de los 90³. La COX-1 es constitutiva, expresándose en la mayoría de las células, y es responsable de la síntesis de eucosanoides involucrados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (protección de la mucosa gástrica, activación plaquetaria, funciones renales o diferenciación de macrófagos). La COX-2, por el contrario, se expresa de forma restrictiva en condiciones basales, aunque se encuentra presente en el SNC y corteza renal. Sin embargo, su expresión es inducida por diversos mediadores asociados a la inflamación y crecimiento celular.

Dentro de este conjunto de fármacos, destaca ibuprofeno, cuyo relativo éxito, en consonancia con su escasez de reacciones adversas, promovió el desarrollo de numerosas moléculas dentro del grupo de los derivados del ácido fenilpropiónico, con estructuras químicas bien diferenciadas pero bastante homogéneo farmacológicamente. Sus diferencias son fundamentalmente farmacocinéticas, ya que no se observan diferencias significativas en la incidencia

de reacciones adversas o acciones farmacológicas. Todos ellos presentan las acciones farmacológicas características de los AINE: analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetar. A pesar de inhibir ambas isoformas de la COX, su potencia relativa es muy variable y no existe una buena correlación entre la potencia y la eficacia analgésica o antiinflamatoria.

Los derivados propiónicos presentan un carácter quirál; es decir, que en su mayoría las formas farmacéuticas son mezclas racémicas de los enantiómeros R (-) y S (+), siendo esta última la farmacológicamente activa. Asimismo, en el organismo el enantiómero R (-) es invertido a S (+) en una proporción variable, que en el caso del ibuprofeno es aproximadamente de un 60%⁴. Sin embargo, el inicio de la acción farmacológica de ibuprofeno es relativamente lento, 1,5-2 horas tras su administración oral, por lo que el efecto analgésico se alcanza más paulatinamente que con otros fármacos de administración parenteral. Este hecho es un claro inconveniente en el tratamiento del dolor agudo, a pesar de las claras ventajas que posee la vía oral, como son la fácil administración y la comodidad para el paciente, ya que no contribuye a disminuir el «fenómeno» de la hiperalgesia, es decir, el aumento de la sensibilidad que se observa a posibles estímulos nocivos posteriores en aquellas zonas que han sufrido un daño tisular. La importancia de este hecho radica en que modelos experimentales de hiperalgesia inducida han señalado que los AINE son capaces de normalizar el umbral de dolor de estas zonas, alterado por lesiones previas⁵. Inicialmente, a este hecho se le adjudicó la dimensión de que la liberación de prostanoïdes periféricos podían sensibilizar las terminaciones nerviosas, siendo el fenómeno de la hiperalgesia el resultado de una sensibilización periférica aferente. Sin embargo, diversos datos obtenidos de modelos animales sugieren que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) a nivel local no suministra una explicación suficientemente satisfactoria de la eficacia de estos fármacos. Por tanto, la inhibición central de PG adquiere un papel de relevancia⁶. El daño tisular desemboca en una transmisión aferente persistente que inicia una sensibilización espinal. Diversos estudios preclínicos han proporcionado evidencias del efecto directo de los AINE en la médula espinal^{7,8}. La hiperalgesia proviene en parte de la activación de una compleja cascada que se inicia con la activación de neurokinina-1 espinal y de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), secundariamente a la liberación de sustancia P y glutamato. Posteriormente, la activación de fosfolipasas espinales y liberación

de prostanoïdes por la COX espinal conducen a la producción de PG en esta localización⁹. Desde diversos puntos de vista, se ha sugerido que la rápida actuación sobre estos mecanismos que conducen a la hiperalgesia evitaría, o al menos retrasaría, el desarrollo de la misma, proporcionando un mayor efecto analgésico del fármaco y prolongando la duración del mismo¹⁰.

Por este motivo, en los últimos años se ha intensificado la búsqueda de nuevos principios activos y formulaciones que administrados por vía oral alcancen un efecto analgésico rápido. Una de estas investigaciones dio sus frutos, hace ahora una década, con el desarrollo de ibuprofeno arginato, aunque quizás no haya sido considerada otorgándosele la trascendencia adecuada.

FARMACOCINÉTICA DE IBUPROFENO ARGINATO

Ibuprofeno se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de aproximadamente un 95%. Los productos de ibuprofeno disponibles comercialmente alcanzan concentraciones séricas máximas 1,5 y 2 horas tras su administración por vía oral. La asociación de ibuprofeno al aminoácido L-arginina modifica el perfil farmacocinético de este antiinflamatorio, puesto que lo transforma en una sal muy soluble en agua, facilitando su rápida disolución en la luz gastrointestinal y favoreciendo la absorción a través de la mucosa gastrointestinal. Se ha constatado que la administración de ibuprofeno arginato presenta la misma biodisponibilidad que ibuprofeno, aunque se obtiene una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) más alta y en menor tiempo¹¹. La $C_{m\acute{a}x}$ tras la administración de 200 mg de ibuprofeno arginato presentó un valor medio de 23,3 mg/l (DS: 8,5 mg/l), superior al valor medio de 12,6 mg/l (DS: 7,7 mg/l) observado con la administración de ibuprofeno. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanzó en 16,9 minutos ($t_{m\acute{a}x}$) de media tras la administración del fármaco con arginina, frente a los 90 minutos que se necesitaron tras administrar únicamente ibuprofeno. A partir de las seis horas, los valores de concentraciones plasmáticas de ibuprofeno fueron similares tras la administración de ambas formulaciones. El valor medio del área bajo la curva (ABC) tras la administración por vía oral del ibuprofeno como arginato a dosis de 200 mg, fue 4.014 ± 853 mg*min/l, sin arginina de 4.113 ± 1.020 mg*min/l, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de ibuprofeno arginato e ibuprofeno base tras una dosis única en 16 voluntarios sanos

Parámetros	Ibuprofeno arginato		Ibuprofeno base	
	200 mg	400 mg	200 mg	400 mg
C _{máx} (mg/l)	16,3 ± 3,9	43,0 ± 8,5	26,1 ± 5,8	56,4 ± 13,6
t _{máx} (h)	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,3	1,5 ± 1,2	1,1 ± 0,5
ABC (mg·h/l)	240.840 ± 51.180	430.020 ± 112.380	246.840 ± 61.200	429.660 ± 112.380
V _d (l/kg)	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,04	0,14 ± 0,05
t _{1/2} (h)	1,91 ± 0,8	1,85 ± 0,4	2,38 ± 0,9	1,95 ± 0,5
Cl (l/h)	3 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3 ± 0,6	3,6 ± 1,2

Ibuprofeno se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas; un 99% del fármaco circula unido a la albúmina. Esta unión a proteínas es saturable, de forma que la farmacocinética deja de ser lineal a partir de una dosis de 600 mg.

El volumen aparente de distribución (V_d) tras la administración del ibuprofeno por vía oral oscila entre 6,4 y 23,5 l. Ibuprofeno apenas se excreta en la leche, y alcanza concentraciones de la fracción libre en líquido sinovial similares a las observadas en plasma. La asociación con arginina no modifica la distribución de ibuprofeno.

Las diferencias en las concentraciones en las primeras seis horas y la rapidez de la absorción no influyen en la fase de eliminación del ibuprofeno. La semivida de eliminación (t_{1/2}) no presenta diferencias significativas tras la administración por vía oral de una dosis de 200 mg de ibuprofeno arginato, con valores de 114,6 ± 45,7 minutos, y de 142,8 ± 54,8 minutos sin arginina. El aclaramiento (Cl) de ibuprofeno es dosis-dependiente.

El ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación, con mediación de las isoenzimas CYP2C9. Posteriormente, los metabolitos son conjugados con glucurónido. Los metabolitos carecen de actividad farmacológica.

La eliminación del ibuprofeno se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada por la orina, y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

Una vez administrado, el 63% de R-ibuprofeno se transforma en S-ibuprofeno, el enantiómero activo. Esta inversión es dependiente de la velocidad de absorción, de forma que se produce mucho más rápidamente con la administración de ibuprofeno arginato⁴.

La edad no influye significativamente sobre la velocidad de absorción, concentración plasmática ni ve-

locidad de eliminación del ibuprofeno. En pacientes con función renal deteriorada puede producirse acumulación de los metabolitos. No se han observado modificaciones en la farmacocinética de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha constatado que la administración concomitante de algunos fármacos no modifica la farmacocinética de ibuprofeno (paracetamol, ranitidina, cimetidina, antiácidos, codeína, anticonceptivos orales o colestipol). Tanto sucralfato como colestiramina pueden reducir la absorción de ibuprofeno.

Ibuprofeno puede interaccionar con otros fármacos, desplazándolos de su unión a proteínas y, como consecuencia del incremento de la fracción libre, favorecer el desarrollo de toxicidad. Los resultados no han sido consistentes cuando se ha evaluado la repercusión sobre la farmacocinética de digoxina, warfarina, metotrexato o salicilatos, aunque las observaciones de casos aislados de toxicidad recomiendan precaución al utilizar esos fármacos de forma concomitante con ibuprofeno¹².

En la tabla 1 se presentan los parámetros farmacocinéticos de ibuprofeno arginato comparativamente con los de ibuprofeno base¹¹.

EFICACIA CLÍNICA DE IBUPROFENO ARGINATO

Con el fin de corroborar si las ventajas farmacocinéticas de ibuprofeno arginato tenían una traducción a nivel de la eficacia terapéutica, se ha realizado un amplio desarrollo clínico de ibuprofeno arginato en distintos tipos de dolor. La eficacia analgésica de 400 mg de ibuprofeno arginato por vía oral se ha comparado con la de 30 mg de ketorolaco intramuscular en el control del dolor postoperatorio tras herniorrafia inguinal y cesárea, así como con la

de 2 g de metamizol en 106 pacientes tras cirugía de implante de prótesis total de cadera. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre 400 mg de ibuprofeno arginato oral y 30 mg de ketorolaco intramuscular, así como tampoco entre el primero y 2 g de metamizol intramuscular, en cuanto a la eficacia analgésica, en pacientes sometidas a cesárea, con dolor moderado tras reparación de una hernia inguinal y dolor tras implante de una prótesis total de cadera¹³⁻¹⁵.

Se han realizado ensayos clínicos en pacientes con cefalea, tanto tensional como migraña^{16,17}. En éstos se ha evaluado la eficacia analgésica de 400 mg de ibuprofeno arginato frente a 20 mg de piroxicam betaciclodextrina en cefalea tensional, así como sin fármaco comparador en migraña. En ambos estudios se demuestra que ibuprofeno arginato produce un rápido efecto analgésico en ambos tipos de cefalea.

Resultados similares se han obtenido en pacientes con dolor articular crónico en los que la disminución de la intensidad del dolor fue más rápida con ibuprofeno arginato que con ibuprofeno, con diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos de la administración. La disminución del dolor cervical, dorsal y lumbar tras dosis repetidas ofrece también diferencias estadísticamente significativas.

No obstante, al margen del dolor típicamente del postoperatorio, existen otros prototipos de dolor agudo que por su frecuencia cotidiana hacen que este fármaco adquiera una especial relevancia en la vida habitual de las personas: la dismenorrea y el dolor dentario son dos situaciones con las que se asocia una intensidad leve a moderada pero que pueden ser muy incapacitantes. Se han realizado estudios en pacientes con dismenorrea que demuestran una clara eficacia de ibuprofeno en la recuperación de estas pacientes. Con respecto al dolor dentario, en dos ensayos clínicos se compara el efecto de ibuprofeno arginato por vía oral con aceclofenaco y naproxeno administrados también por vía oral para el tratamiento del dolor por cirugía dental. El primero es un estudio simple ciego, que compara 600 mg de ibuprofeno arginato con 100 mg de aceclofenaco en 81 pacientes a los que se les extrae algún molar inferior. El dolor se evaluó mediante una escala semicuantitativa de 0 a 3 puntos. Ibuprofeno arginato produjo un alivio del dolor más rápido con diferencias estadísticamente significativas a los 15 y 30 minutos de la administración¹⁸. En el segundo estudio, doble ciego y controlado con placebo, se compararon 400 mg de ibuprofeno arginato con 550 mg de naproxeno administrados

15 minutos antes de la extracción del tercer molar en 139 pacientes. El perfil de eficacia fue similar en ambos casos, aunque la disminución del dolor fue discretamente superior en el grupo tratado con ibuprofeno arginato¹⁹.

En fechas más recientes, se han publicado otros tres ensayos clínicos en los que se compara la eficacia analgésica de ibuprofeno arginato con ibuprofeno en el tratamiento del dolor dentario postoperatorio. En el primero de ellos, un estudio doble ciego y aleatorizado en 226 pacientes, se administró una dosis única de 200 o 400 mg de ibuprofeno, ibuprofeno arginato o placebo. El comienzo del efecto analgésico se estimó considerando tanto el más mínimo alivio del dolor como el momento de alcanzar una analgesia satisfactoria mediante el método del doble cronómetro. La intensidad del dolor y la disminución del mismo se estimaron utilizando las escalas categóricas tradicionales durante un período de seis horas. Mientras la eficacia analgésica fue similar con ambos fármacos y dosis, la precocidad en el alivio del dolor fue significativamente superior en los pacientes tratados con ibuprofeno arginato²⁰. En la figura 1 se representan las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno arginato e ibuprofeno base frente a las diferencias en la intensidad del dolor.

En el segundo de ellos, que incluía 500 pacientes, se administró una dosis única de ibuprofeno arginato (200 o 400 mg), ibuprofeno convencional (200 o 400 mg) o placebo en un estudio aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos. Los resultados demostraron que ibuprofeno arginato fue superior al ibuprofeno convencional tanto en la magnitud con que se alivió el dolor como en la rapidez con la que se produjo éste. El inicio de la acción analgésica, considerando la mediana de los tiempos en los que se alcanzaba una disminución satisfactoria del dolor, se alcanzó a los 32 y 31 minutos tras ibuprofeno arginato 200 y 400 mg, respectivamente, y 64 y 58 minutos tras la administración de 200 y 400 mg de ibuprofeno convencional²¹.

Finalmente, en un último estudio de características muy similares al anterior, 498 pacientes, mismos tratamientos y a las mismas dosis que en los casos anteriores, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, el alivio satisfactorio del dolor se produjo a los 29 y 28 minutos con las dosis de 200 y 400 mg de ibuprofeno arginato, respectivamente, y a los 52 y 44 minutos con las mismas dosis de ibuprofeno convencional. El porcentaje de pacientes que obtuvo una reducción satisfactoria del dolor durante la primera hora tras la administración se con-

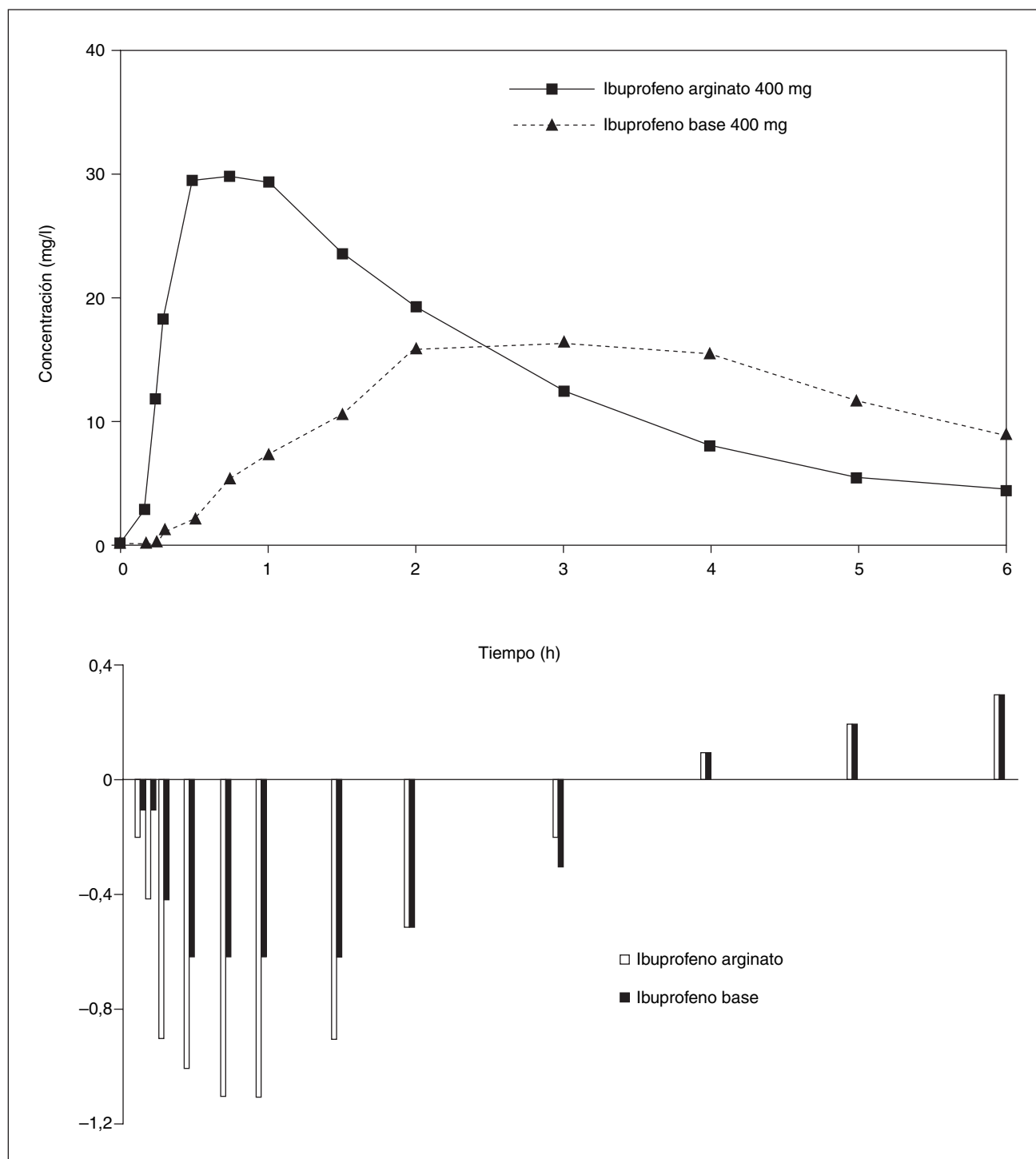


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de ibuprofeno y disminución de la intensidad del dolor.

cretó en el 77,6 y 83,7% de los pacientes a los que se administró ibuprofeno arginato a las dosis descritas, y en el 61 y 63% de los pacientes a los que se administró ibuprofeno convencional. Resultados similares fueron referidos por un 39,8% de los pacientes a los que se administró placebo. No obstante, en compa-

ración con este último grupo de pacientes, aquellos que recibieron ibuprofeno arginato alcanzaron un alivio significativo del dolor entre 20-30 minutos tras la administración y durante seis horas, mientras que en los pacientes a los que se administró ibuprofeno convencional el alivio satisfactorio del dolor se pro-

Tabla 2. Eficacia analgésica de ibuprofeno arginato en dolor dentario postoperatorio

	Diferencia intensidad de dolor	Alivio total del dolor	Alivio máximo de dolor	Tiempo hasta alivio satisfactorio (min)	Tiempo hasta rescate (h)
IBU ARG					
200 mg	-0,1	5,8	2,6	42	3,0
400 mg	1,2	7,9	3,0	24	4,0
IBU					
200 mg	-0,9	5,4	2,1	50	2,6
400 mg	0,7	7,3	2,7	48	4,0
PLA	-3,7	1,7	1,5		1,5
IBU ARG					
200 mg	5,9	13,6	3,1	32	4,5
400 mg	5,8	13,3	3,2	31	4,4
IBU					
200 mg	3,6	10,0	2,3	64	3,8
400 mg	5,2	12,4	2,7	58	4,2
PLA	0	4,5	1,4		2,3
IBU ARG					
200 mg	5,7	13,1	3,2	29	4,0
400 mg	6,7	15,0	3,4	28	4,5
IBU					
200 mg	5,4	12,6	2,9	52	4,2
400 mg	6,7	14,9	3,2	44	5,2
PLA	1,2	6,9	2,0		1,3

dujo transcurridos 45 minutos-1 hora. Tras la primera hora, la duración del efecto analgésico fue similar para ambos fármacos²².

En la tabla 2 se describen los ensayos clínicos publicados en los que se evalúa la eficacia analgésica de ibuprofeno arginato en dolor dentario postoperatorio.

TOLERABILIDAD DE IBUPROFENO ARGINATO

La tolerabilidad del ibuprofeno es similar a la de los demás AINE, aunque es menos gastrolesivo que los salicilatos e indometacina y presenta menor toxicidad hematológica que las pirazolonas y menor toxicidad neurológica que los indolacéticos. Pueden aparecer dispepsias, toxicidad gastrointestinal, sedación, mareo y cefaleas, reacciones de hipersensibilidad o aumento del tiempo de hemorragia como con el resto de los AINE.

La acción lesiva de los AINE se produce por un doble mecanismo, uno tópico y, por tanto, local sobre el

epitelio gástrico, quizás de menor importancia, y un efecto sistémico secundario a la reducción de PG, ya que estos eicosanoides ejercen su actividad sobre componentes fundamentales de la barrera mucosa gástrica, como la secreción de moco y bicarbonato, los procesos de restitución y reparación celular y el flujo sanguíneo mucoso. De hecho, desde hace varios años se ha especulado que las propiedades antiinflamatorias de este tipo de fármacos se deberían a la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos adversos, como la gastrolesividad, resultarían de su acción inhibitoria sobre la COX-1.

Durante los últimos años se han desarrollado diversas estrategias dirigidas a disminuir la toxicidad gastrointestinal de los AINE, desde la utilización de formulaciones distintas hasta su asociación con inhibidores de la secreción ácida o prostaglandinas. La comercialización de nuevos antiinflamatorios con selectividad por la COX-2 tampoco ha respondido a las expectativas que en torno a este grupo de fármacos se habían levantado, ya que la gastrolesividad no se ha reducido en la magnitud que se esperaba y, además, han surgido otras complicaciones, como su posible asociación a un riesgo aumentado de apari-

ción de fenómenos trombóticos. Sin embargo, aunque el mecanismo fundamental implicado en la toxicidad gastrointestinal de AINE es la inhibición de las PG, nuevas evidencias confirman la importancia de otros factores relacionados con los cambios que estos fármacos producen sobre la microvascularización digestiva. El óxido nítrico (NO), en equilibrio con las PG, posee un efecto protector sobre la mucosa, ya que a consecuencia de su acción vasodilatadora y estabilizadora de la barrera defensiva favorece la liberación de moco y los procesos proliferativos o reparadores. Bajo esta perspectiva, la administración de fármacos donadores de NO asociados a los AINE debería reducir el riesgo de lesión gástrica de forma equiparable a como lo hacen los antagonistas H_2 o los inhibidores de la bomba de H^+ .

La arginina, precursora fisiológica del NO, administrada con ibuprofeno mejora considerablemente el tamaño y las características de las lesiones dosis-dependientes en la mucosa gástrica. A los pocos minutos de la administración de AINE se producen alteraciones isquémicas con adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular en los capilares que irrigan la pared digestiva. Con posterioridad, se produce una activación metabólica de la xantinoxidasa, con una importante liberación de radicales libres y mediadores proinflamatorios. La arginina por vía oral disminuye de forma significativa la actividad de la enzima y los niveles de lipoperóxidos formados tras el proceso isquémico, sugiriendo la posible recuperación del equilibrio homeostático vascular relacionado con la administración oral del aminoácido ante la lesión inducida por el AINE. La arginina parece incluso capaz de reestablecer el flujo sanguíneo mucoso disminuido por la administración de ibuprofeno.

Los AINE disminuyen la secreción de moco, y con ello su espesor, lo que favorece la lesión gástrica; la arginina previene esta disminución y mantiene la capacidad protectora del moco sobre la mucosa gástrica.

Por tanto, la arginina demuestra ser un aminoácido capaz de estimular la enzima COX-1, acción que se mantiene incluso hasta 90 minutos después de la administración de ibuprofeno. Posteriormente, la potente acción inhibitoria del AINE es patente aun en presencia del aminoácido. No obstante, el hecho de que sea precisamente en los primeros minutos cuando se preservan las PG es una circunstancia tremendamente beneficiosa para la pared gástrica, ya que es casi inmediatamente después de la administración del AINE cuando se produce la alteración de la barrera defensiva mucosa con disminución del riego

sanguíneo, adelgazamiento de la capa de moco gástrico y formación de múltiples microtrombos que obstruyen los vasos, con la cascada de acontecimientos anteriormente descrita.

Estos datos experimentales permiten sugerir algunos de los mecanismos implicados en el mejor perfil de seguridad gastrointestinal de ibuprofeno arginato, puesto de manifiesto en los resultados de un estudio endoscópico efectuado en pacientes tratados con dosis de 600 o 1.200 mg/24 horas de ibuprofeno arginato, en los que no se detectaron lesiones en la mucosa gastroesofágica en comparación con placebo²³. En un estudio reciente se confirma que ibuprofeno arginato presenta un menor índice de efectos adversos en comparación con ibuprofeno base (50 vs 67%; $p < 0,05$)²⁴. A lo largo del desarrollo clínico de esta nueva sal se ha constatado una baja incidencia de efectos adversos gastrointestinales leves (2%), con lo que se reafirma su utilización como una estrategia adecuada más para hacer frente al serio inconveniente que presenta esta familia de fármacos, como lo es su perfil de tolerabilidad gastrointestinal, obteniendo además una importante mejora en la rapidez de acción y sin renunciar a su potente efecto analgésico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las posibles interacciones de ibuprofeno con otros fármacos no son distintas de las que se presentan con otros AINE. La administración asociada de ibuprofeno con anticoagulantes y antiagregantes debe ser evitada por el riesgo de hemorragias. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de la furosemida y diuréticos tiazídicos debido a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, lo que debe considerarse en caso de utilizar una terapia combinada. Puede ocasionar una reducción del efecto hipotensor de los betabloqueantes, así como potenciarse el posible efecto ulcerogénico tras la administración concomitante de corticosteroides. En algunos casos aislados se ha observado un incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina, fenitoína y litio tras su administración conjunta con ibuprofeno. La administración de ibuprofeno en ocasiones puede aumentar la toxicidad de metotrexato y no debe utilizarse en asociación con otros AINE.

Ibuprofeno interacciona con el ciprofibrato, desplazándolo de su unión a las proteínas del plasma, llegando a convertir una dosis terapéutica en una

dosís tóxica y pudiendo ocasionar rabdomiólisis y fallo renal. Como ya se ha mencionado, puede interaccionar con hidroclorotiazida, de tal manera que dosis superiores a 1.800 mg/24 horas pueden incrementar la presión sistólica en pacientes hipertensos ancianos. En pacientes diabéticos en tratamiento con glibenclamida debe considerarse su utilización con precaución, ya que puede ocasionar hipoglucemias transitorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-López M, Moreno A, Chavida F, Carrasco JL, Tarré M. Tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderado con lisinato de ibuprofeno: estudio observacional. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:59-67.
- Garavito RM, DeWitt DL. The cyclooxygenase isoforms: structural insights into the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. *Biochim Biophys Acta* 1999;1441(2-3):278-87.
- Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265(28):16737-40.
- Fornasini G, Monti N, Brogini G, et al. Preliminary pharmacokinetic study of ibuprofen enantiomers after administration of a new oral formulation (ibuprofen arginine) to healthy male volunteers. *Chirality* 1997;9(3):297-302.
- Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest* 1998;16(7):509-27.
- Minami T, Nishihara I, Uda R, Ito S, Hyodo M, Hayaishi O. Characterization of EP-receptor subtypes involved in allodynia and hyperalgesia induced by intrathecal administration of prostaglandin E2 to mice. *Br J Pharmacol* 1994;112(3):735-40.
- Gelgor L, Butkow N, Mitchell D. Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischaemia and on reperfusion hyperalgesia in rats. *Br J Pharmacol* 1992;105(2):412-6.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(1):136-46.
- Yaksh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(14):7680-6.
- Padi SS, Kulkarni SK. Differential effects of naproxen and rofecoxib on the development of hypersensitivity following nerve injury in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;79(2):349-58.
- Ceppi Monti N, Gazzaniga A, Giansello V, Stroppolo F, Lodola E. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneimittelforschung* 1992;42(4):556-9.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(2):101-54.
- Laveneziana D, Riva A, Bonazzi M, Cipolla M, Migliavacca S. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postoperative pain. *Clin Drug Invest* 1996;11(Suppl 1):8-14.
- Pagnoni B, Vignali M, Colella S, Monopoli R, Tiengo M. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postcaesarean section pain. *Clin Drug Invest* 1996;11(Suppl 1):15-21.
- De Miguel C, García C, Mella M, et al. Comparación de la eficacia de ibuprofen-arginina oral, metamizol magnésico intramuscular y placebo en pacientes con dolor postoperatorio, tras la cirugía para implante de una prótesis total de cadera. *Clin Drug Invest* 1997;14(4):276-85.
- Laveneziana D, Speranza R, Raulli P, Paredi G. Comparative efficacy of ibuprofen arginine and beta-cyclodextrin piroxicam as treatment for tension-type headache. *Clin Drug Invest* 1996;11(Suppl 1):22-6.
- Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Napoli G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharm Res* 1998;18:145-50.
- Manso FJ, Bascones A, Maqueda MJ, Vadillo JM. Estudio controlado sobre la eficacia y tolerabilidad de ibuprofen-arginina vs. aceclofenaco en el control del dolor post-extracción quirúrgica de molares inferiores. *Av Odontostomatol* 1996;12(8):531-6.
- Borea G, Monopoli R, Colantoni A. Ibuprofen arginine vs. naproxen sodium as prophylactic oral treatment of pain due to dental surgery: a randomised double-blind double-dummy placebo-controlled multicentre study. *Clin Drug Invest* 1996;11(Suppl 1):33-40.
- Desjardins P, Black P, Papageorge M, et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(6):387-94.
- Mehlich DR, Ardia A, Pallotta T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):904-11.
- Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clin Ther* 2002;24(7):1072-89.
- Marini U. Evaluation of the tolerability of the preparation PHZ 136 in man. *Clinical Report Zambon Group*, 1987.
- Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1538-44.