



Farmacocinética del ibuprofeno: comparación de la combinación fija de ibuprofeno y cafeína con lisinato de ibuprofeno o ácido de ibuprofeno

Resultado de dos estudios de dosis única (abiertos, aleatorizados, de un solo centro, cruzados)

Thomas Weiser, PhD

Los analgésicos que contienen ibuprofeno en su forma ya soluble (como lisinato) se desarrollaron con el objetivo de garantizar un alivio más rápido del dolor que el que se daba con ibuprofeno en su forma ácida mediante una absorción más rápida en el tracto gastrointestinal. Dado que el nivel de llenado gástrico puede influir significativamente en la absorción, dos estudios investigaron la farmacocinética del lisinato de ibuprofeno y del ácido de ibuprofeno (combinado con cafeína) con el estómago vacío (en ayunas) y después de un desayuno estándar. La absorción del ibuprofeno como lisinato fue más rápida solo cuando se tomaba con el estómago vacío; después de un desayuno estándar, el tiempo transcurrido hasta alcanzar los niveles plasmáticos máximos con el ácido de ibuprofeno (con cafeína) fue realmente más corto que con el lisinato de ibuprofeno. Dado que los analgésicos no suelen tomarse con el estómago vacío, esto reduce las supuestas ventajas del lisinato de ibuprofeno.

Los pacientes esperan obtener un efecto analgésico agudo rápido y eficaz. Para conseguirlo y mejorar aún más el efecto analgésico ya demostrado del ibuprofeno, existen esencialmente dos modos: combinarlo con otras sustancias como la cafeína (adyuvante analgésico) o preparar el ibuprofeno como sal de lisina para acelerar su absorción en el torrente sanguíneo (lo que genera un alivio más rápido del dolor).

Se ha establecido claramente una eficacia superior del ibuprofeno (400 mg) en combinación con cafeína (100 mg) que del ibuprofeno (400 mg) solo [1]. En dos ensayos clínicos se evaluó también la farmacocinética del ibuprofeno en combinación y la del lisinato de ibuprofeno, al tomarse ambos con el estómago vacío (+10 h de ayuno) o tras la ingestión de un desayuno estándar [2].

Métodos

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos, cada uno con 36 sujetos. En el primer estudio (NCT01879371) se comparó la farmacocinética del ibuprofeno en combinación con cafeína con la del ibuprofeno (como ácido o lisinato) en dos

preparados de comparación. Estos preparados del estudio se tomaron después de más de 10 horas de ayuno, durante las cuales solo se permitió beber agua.

En el segundo estudio (NCT02629354) se comparó la farmacocinética del ibuprofeno en combinación con la del ibuprofeno (como lisinato) tras la ingestión de un desayuno estándar.

Estos estudios de dosis única fueron abiertos, aleatorizados, de un solo centro y cruzados. Los parámetros clave que se midieron fueron las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$), el tiempo para alcanzarlas ($t_{máx}$) y la exposición total (AUC_{0-t}). Estos parámetros también se midieron para la cafeína. Los métodos analíticos y estadísticos usados fueron los habituales [2].

Resultados

La toma con el estómago en ayunas mostró los resultados esperados: el ibuprofeno como lisinato se absorbió más rápido que el ácido de ibuprofeno (tanto en la combinación como en el ibuprofeno solo); y a pesar de que la exposición fue

Media aritmética (desviación estándar) de C_{max} , AUC_{0-t} y valores medianos de t_{max}

Parámetro [unidad]	Estudio 1 estómago en ayunas		Estudio 2 tras desayuno estándar	
	Ibuprofeno (combinado)	Ibuprofeno (lisinato)	Ibuprofeno (combinado)	Ibuprofeno (lisinato)
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	31,4 (5,22)	44,9 (8,77)	27,43 (7,10)	24,71 (7,09)
AUC_{0-t} [$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$]	136 (31,5)	124 (24,4)	106,7 (18,22)	110,1 (18,94)
t_{max} [min]	113	30	75	98

C_{max} = concentración plasmática máxima, AUC = Área bajo la curva (exposición), t_{max} = tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima, Combinación = 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína/ibuprofeno (lisinato)

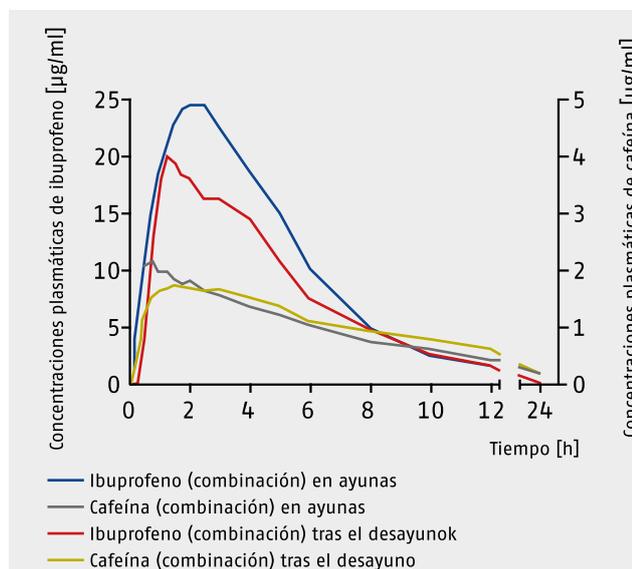


Fig. 1 Perfiles de las medias aritméticas de concentración plasmática-tiempo del ibuprofeno y la cafeína en combinación

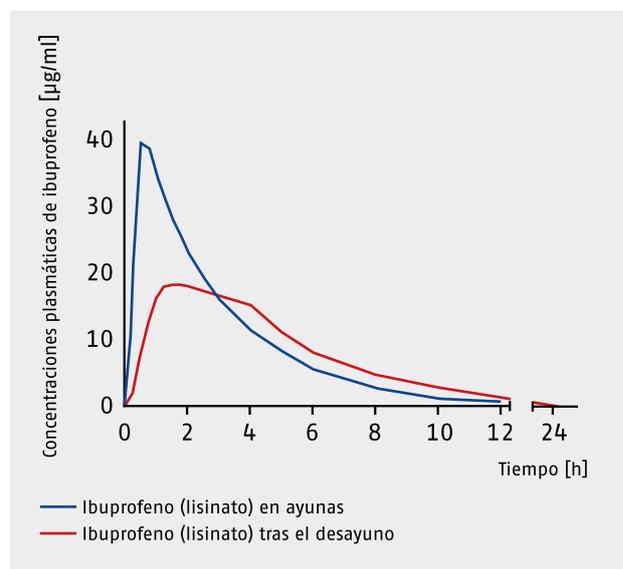


Fig. 2 Perfiles de las medias aritméticas de concentración plasmática-tiempo del ibuprofeno (como lisinato)

comparable, las concentraciones plasmáticas máximas fueron más elevadas (ver **tabla**).

Los resultados fueron distintos si se tomaba después de un desayuno estándar, es decir, con un estómago sin ayuno: en este segundo caso, las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno en combinación fueron mayores que las del lisinato de ibuprofeno y el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas fue menor (véanse la **tabla** y la **figura 1**). La diferencia entre los estados de ayuno y no ayuno fue significativamente menor que en el caso del lisinato de ibuprofeno (**figura 2**).

Discusión y conclusiones

El término “ayuno”, según la definición de las autoridades europeas reguladoras de medicamentos, implica que la persona que participa en un estudio no come nada durante al menos 8 horas antes y 4 horas después de tomar el producto

en investigación, bebe solo agua no carbonatada, y no puede beber nada en absoluto ni una hora antes ni después de la toma. Los productos en investigación deben tomarse con 150 ml exactos de agua [3]. Bajo estas condiciones estandarizadas, es posible comparar diferentes estudios bastante bien; sin embargo, estas condiciones están muy alejadas de la vida diaria.

Por lo general, los analgésicos no se toman en condiciones que correspondan a los requisitos estandarizados de las autoridades reguladoras para al “ayuno”. Para lograr estos requisitos, la persona tendría que tomar un analgésico antes del desayuno (¡y siempre que no haya cenado muy tarde!) y tendría que saltarse el desayuno. Estas son las únicas condiciones en las que se ha demostrado una absorción más rápida (y mayores concentraciones plasmáticas máximas) de ibuprofeno como lisinato en comparación con el ácido de ibuprofeno. Datos anteriores mostraron que después de un

desayuno estándar, el lisinato de ibuprofeno y el ácido tenían propiedades farmacocinéticas comparables, por lo que el lisinato de ibuprofeno no presentaría ninguna ventaja [4]. La publicación más reciente muestra que el ibuprofeno en combinación con cafeína se absorbe más rápidamente en un estómago que no esté en ayunas y alcanza concentraciones plasmáticas máximas más altas que el ibuprofeno lisinato [2].

Literatura

1. Weiser et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain*. 2018;22(1):28–38. doi: 10.1002/ejp.1068.
2. Weiser et al. Pharmacokinetic Properties of Ibuprofen (IBU) From the Fixed-Dose Combination IBU/Caffeine (400/100 mg; FDC) in Comparison With 400 mg IBU as Acid or Lysinate Under Fasted and Fed Conditions-Data From 2 Single-Center, Single-Dose, Randomized Crossover Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(6):742–753. doi: 10.1002/cpdd.672.
3. EMA GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, 2010 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (accessed 05.12.2019).
4. Klüglich et al. Ibuprofen extrudate, a novel, rapidly dissolving ibuprofen formulation: relative bioavailability compared to ibuprofen lysinate and regular ibuprofen, and food effect on all formulations. *J Clin Pharmacol*. 2015;45(9):1055–61.

Conflicto de intereses: T. Weiser es empleado de Sanofi.

Divulgación: Publicación financiada por Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Información sobre el manuscrito

Presentado el día: 13.10.2020

Aceptado el día: 02.01.2021

Publicado el día: 16.08.2021