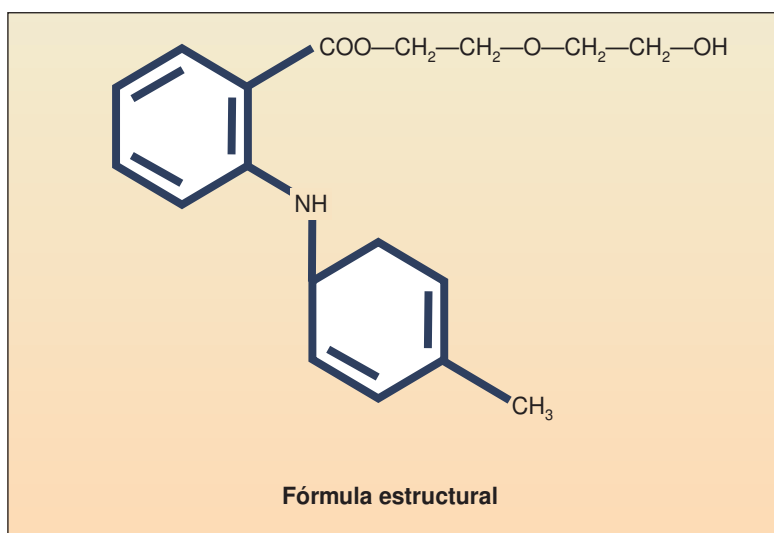


## MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

## Etofenamato

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Etofenamato es un nuevo y potente agente antiinflamatorio utilizado por vía percutánea. Es compatible con otros tratamientos vía oral y, debido a su alta penetración a través de la piel, produce rápidas mejorías clínicas con una excelente tolerancia. Su utilidad clínica está ampliamente demostrada en pacientes con enfermedades reumáticas agudas o crónicas, o con traumatismos contusos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la inflamación y el dolor musculoesquelético de origen reumático, producido por lesiones traumáticas o debido a artropatías.

Los AINE son un grupo de fármacos estructuralmente muy diversos, agrupados en seis tipos y que se caracterizan por producir efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Los AINE se administran generalmente por vía oral, pero existen también AINE de administración tópica.

El uso extensivo de AINE en las dolencias musculoesqueléticas se halla asociado en ocasiones a la aparición de efectos adversos gástricos

que se han intentado reducir a través de la educación sanitaria y la coadministración de protectores gástricos. El uso de AINE por vía tópica reduce notablemente el riesgo de complicaciones gastrointestinales.

Etofenamato posee una estructura alcohol-éster-éster que le confiere una gran lipofilia, lo cual facilita una alta penetración del fármaco a través de la piel intacta. Su consistencia oleosa lo convierte en ideal para formulaciones farmacéuticas en gel.

#### Mecanismo de acción

Diferentes estudios farmacológicos muestran que tras la administración cutánea y oral se observa:

- Una acción antiinflamatoria acompañada de una acción analgésica.

- Una inhibición del edema inflamatorio durante su administración aguda y crónica en forma de gel gracias a la alta absorción percutánea del principio activo a través de la piel intacta.

- La acción del gel de etofenamato es independiente del lugar de aplicación en una zona dolorosa o inflamada.

- El efecto antiinflamatorio de etofenamato se compara favorablemente con el del ácido flufenámico mientras que su toxicidad es similar o menor.

- El abanico terapéutico de etofenamato es muy amplio.

#### Farmacocinética

Se han realizado diversos estudios en voluntarios sanos y en pacientes afectados por patologías reumáti-

cas para evaluar las concentraciones de etofenamato en plasma, líquido sinovial y orina tras su administración por vía oral y cutánea y se han obtenido los resultados siguientes:

– La absorción oral de etofenamato es muy rápida, con un pico de concentración plasmática máxima de 10 mg/l al cabo de una hora de la administración de 300 mg.

– Etofenamato posee una buena penetración cutánea debido a sus características fisicoquímicas mixtas de solubilidad (alta lipofilia combinada con hidrofilia residual).

– La capacidad de penetración cutánea de etofenamato es independiente del pH o del medio ácido de la piel, a diferencia de otros fármacos que se inactivan en dichas capas cutáneas ácidas.

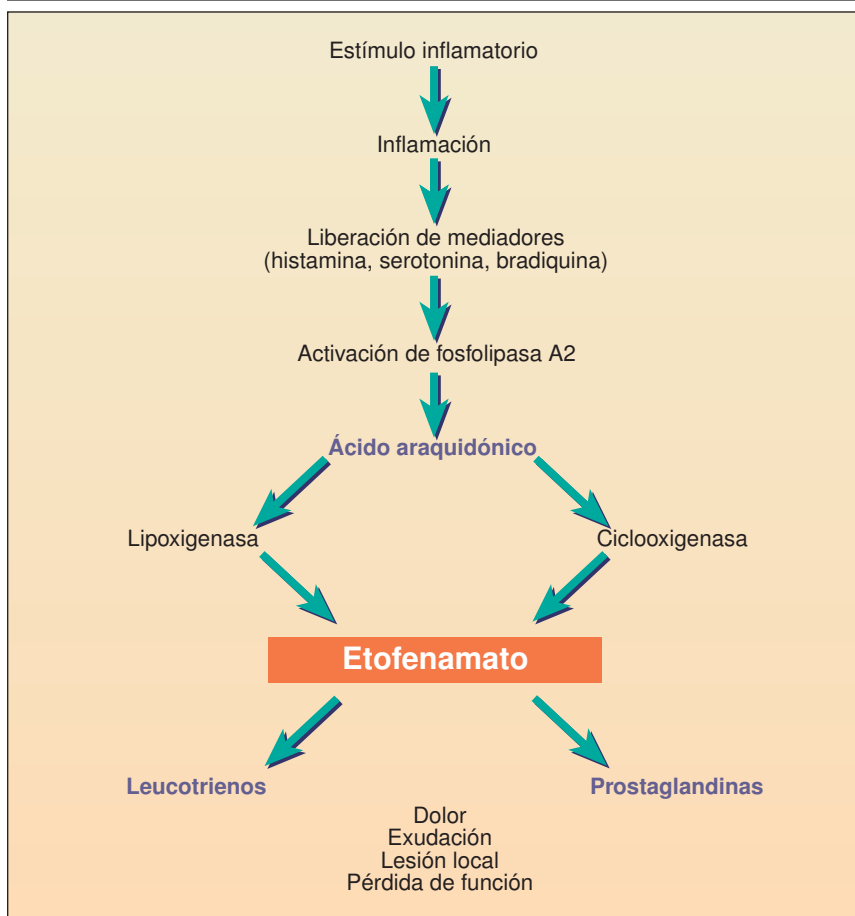
La absorción oral de etofenamato es muy rápida, con un pico de concentración plasmática máxima de 10 mg/l al cabo de una hora de la administración de 300 mg

– La biodisponibilidad de etofenamato administrado por vía cutánea es del 21% en seres humanos, cifra considerablemente superior a la observada en otros fármacos antiinflamatorios.

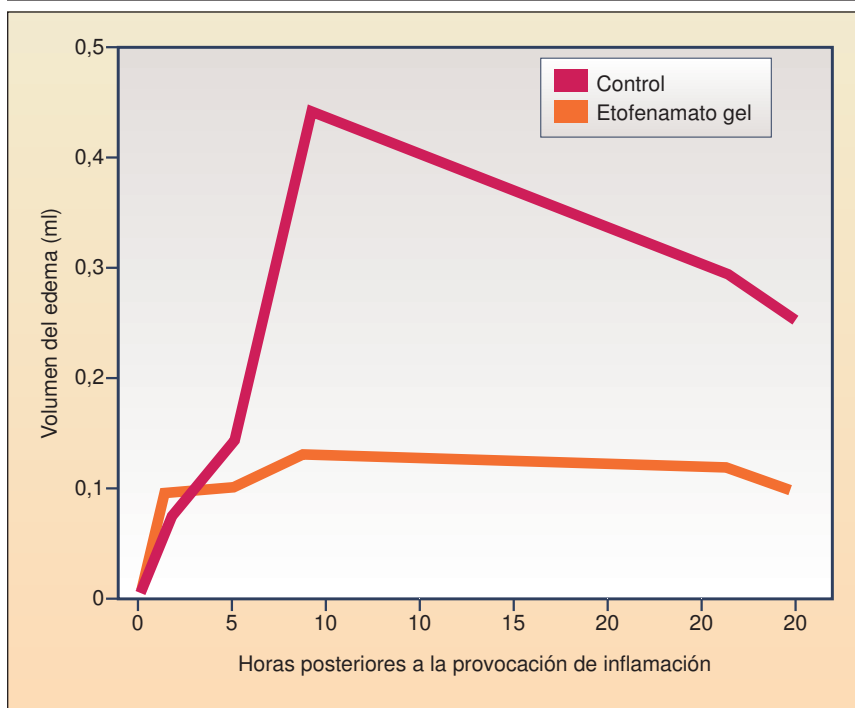
### Farmacología

Etofenamato se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Su vida media de eliminación es de 1,6 horas tras la administración oral y de 3,3 horas tras la administración cutánea, observándose una concentración plasmática máxima de 150 ng/l a las 2 horas. La eliminación vía renal de etofenamato tras una única administración oral o cutá-

### Etofenamato inhibe las principales enzimas implicadas en la producción de mediadores inflamatorios



### Reducción del edema inducido por caolín en pata de rata tras administrar etofenamato gel (17 g por animal)



**Principales propiedades farmacológicas del etofenamato**

- Inhibición de la acción de la ciclooxigenasa
- Inhibición de la acción de la lipooxigenasa
- Inhibición de la liberación de la histamina
- Inhibición de la liberación de la bradiquinina
- Inhibición de la liberación de la serotonina
- Inhibición de la liberación de la hialuronidasa
- Inhibición de la liberación de complemento
- Estabilización de las membranas lisosomales
- Supresión de la reacción de cuerpo extraño

nea se realiza principalmente durante las primeras 24 horas tras su administración.

Etofenamato es un AINE lipofílico con hidrofilia residual con una alta absorción tras su administración tópica. Este fármaco es absorbido percutáneamente y se acumula específicamente en el tejido inflamado como compuesto no metabolizado. Su acción farmacológica principal se debe al principio activo y no a sus metabolitos. Etofenamato se halla principalmente en los tejidos inflamados mientras que en plasma se halla principalmente ácido flufenámico.

Un AINE tópico requiere para ser aplicado con éxito que, además

de poseer eficacia farmacológica, sea capaz de alcanzar el tejido diana. Para ello debe penetrar las diversas capas de la piel, el estrato córneo (capa externa de células epidérmicas muertas), la epidermis viable (capa que carece de vasos sanguíneos), la membrana basal y la dermis (capa que contiene vasos sanguíneos). A partir de la dermis se produce la absorción del fármaco en la circulación sistémica o la penetración en tejidos más profundos. Pero las capas de la piel muestran características fisicoquímicas distintas, el estrato córneo es mayoritariamente lipofílico y la capa epidérmica es predominantemente acuosa. Por ello, un AINE

administrado vía tópica debe poseer cualidades fisicoquímicas mixtas, como posee etofenamato.

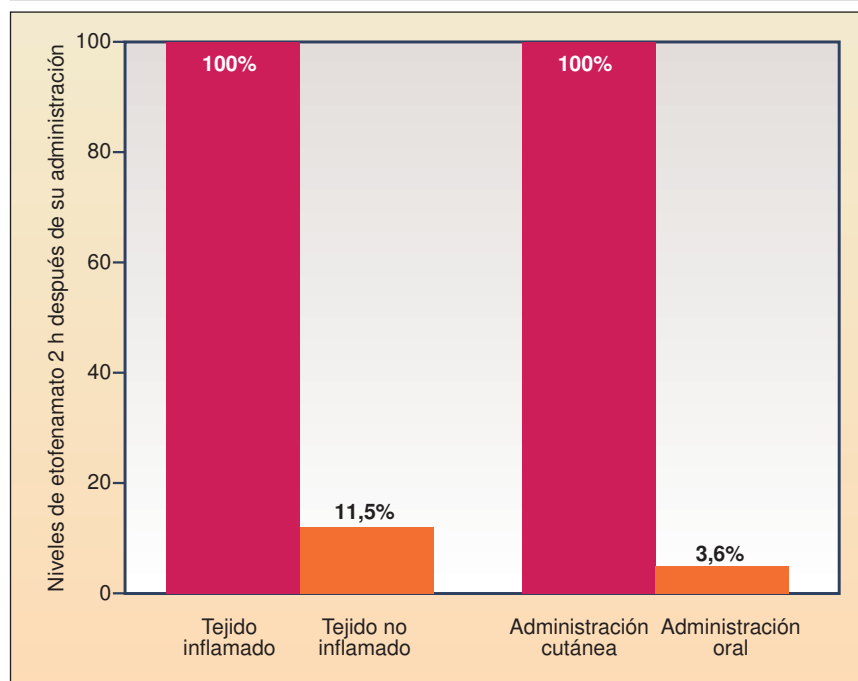
La actividad antiinflamatoria de etofenamato ha sido probada en diferentes ensayos clínicos y muestra las siguientes características:

- La administración oral de etofenamato es más eficaz en producir inhibición del edema inflamatorio que el ácido flufenámico.

- Etofenamato muestra un elevado índice terapéutico y presenta un bajo riesgo de ulcerogenicidad, incluso a dosis orales elevadas y siendo menor dicho riesgo que el de otros principios activos antiinflamatorios.

Existe evidencia de que el etofenamato posee otros efectos antiinflamatorios de importancia entre los que se incluyen la inhibición de la bradiquinina y de la serotonina

**Etofenamato muestra una afinidad específica por el tejido inflamatorio y se acumula de manera preferente en el tejido afectado por la inflamación después de su administración cutánea**



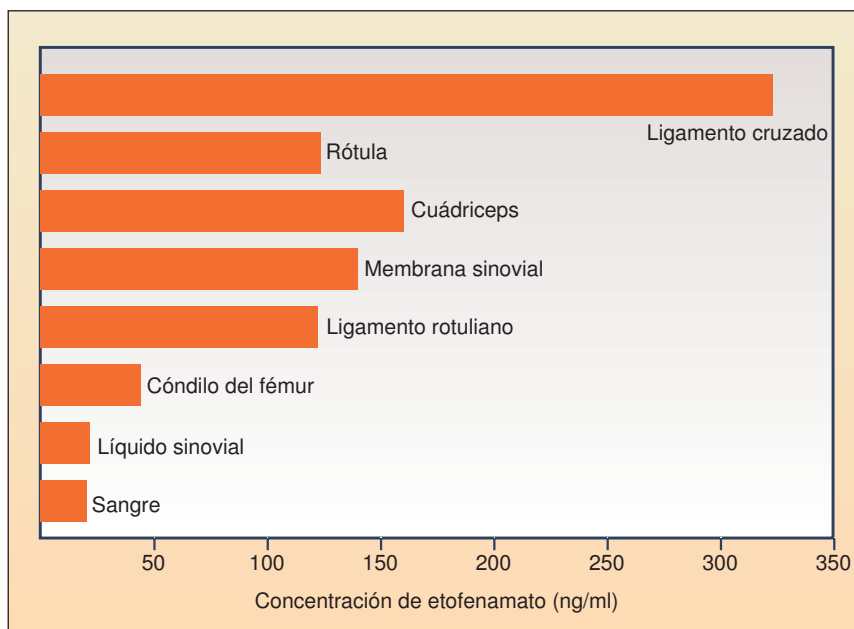
- El mecanismo de acción de etofenamato, al igual que el de otros AINE, está basado en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. El etofenamato también inhibe la formación de leucotrienos al inhibir la lipooxigenasa.

- Existe evidencia de que el etofenamato posee otros efectos antiinflamatorios de importancia entre los que se incluyen la inhibición de la bradiquinina y de la serotonina, la supresión de la liberación de histamina y la inhibición de enzimas lisosomales a través de un efecto estabilizador de membrana.

**Toxicología**

Diversos estudios toxicológicos realizados tras la administración cutánea de etofenamato muestran

**Concentración de etofenamato en los tejidos periarticulares de la rodilla 12 h después de la administración de etofenamato en gel al 10%**



su excelente tolerabilidad cutánea al no registrarse manifestaciones de intolerancia incluso a dosis terapéuticas altas y sólo se observaron reacciones locales transitorias en la piel lesionada.

No se ha observado teratogenicidad, efectos fetotóxicos ni capacidad mutagénica ni carcinogénica con dosis elevadas de etofenamato.

La baja toxicidad del fármaco es atribuible a sus propiedades favorables y no a su baja absorción.

**Efectos secundarios**

Etofenamato raramente muestra efectos secundarios durante el tratamiento de alteraciones inflamatorias agudas y crónicas. La tasa de efectos secundarios cutáneos hallada en diversos estudios multicéntricos realizados sobre miles de pacientes tras el tratamiento tópico con etofenamato, es del 0,9-3% en forma de reacciones alérgicas irritantes y locales. No se observaron reacciones de fotosensibilidad relacionadas con el fármaco.

**Indicaciones**

Etofenamato aplicado externamente sobre la piel, en su formulación

como gel al 5%, está especialmente indicado para el tratamiento de las manifestaciones reumatológicas y los traumatismos contusos, proporcionando un efecto inicial refrigerante gracias a dicha formulación en gel.

Las indicaciones son las siguientes.

- Enfermedades reumáticas de los tejidos blandos del sistema musculoesquelético: mialgias, periartropatía hmeroscapular, lumbalgia, ciática, tendinitis, tendosinovitis, bursitis y epicondilitis.

- Enfermedades reumáticas vertebrales y articulares producidas por sobrecarga y degeneración: artrosis vertebral, coxartrosis, gonartrosis y espondilosis.

- Traumatismos contusos por deporte o accidente: contusiones, distensiones, luxaciones y esguinces.

**Conclusión**

Etofenamato es un nuevo principio activo con poder analgésico y antiinflamatorio. Es compatible con otros tratamientos vía oral y, debido a su alta penetración a través de la piel, produce rápidas mejorías clínicas con una excelente tolerancia. □