

# Farmacia Abierta

## Antiinflamatorios no esteroideos tópicos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son utilizados para el tratamiento de inflamaciones y dolores musculoesqueléticos tanto de origen reumático como traumático o asociados a artropatías. Su aplicación tópica proporciona analgesia por el mismo mecanismo de acción que los AINE orales, permitiendo una acción localizada, rápida y efectiva, a la vez que se minimizan las reacciones adversas derivadas de su administración oral.

**ANTONIETA GARROTE<sup>a</sup> Y RAMON BONET<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Farmacéutica

<sup>b</sup>Doctor en Farmacia

Dolor, edema, enrojecimiento, calor e incapacidad funcional son los elementos definitorios de cualquier proceso inflamatorio. La mayor parte de las manifestaciones de la respuesta

inflamatoria pasan por la activación de la ciclooxigenasa (COX), un complejo enzimático que cataliza la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, a partir de los cuales se

sintetizan diferentes eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos) que participan activamente en la génesis, amplificación y desarrollo del proceso inflamatorio.



Todas estas sustancias actúan como mediadores que pueden ejercer su acción en la mayoría de los tejidos produciendo allí diversas acciones: las prostaglandinas primarias son las responsables de la aparición del dolor, vasodilatación e inflamación; la prostaciclina provoca vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y fibrinólisis; mientras que los tromboxanos inducen vasoconstricción y agregación plaquetaria.

Adicionalmente, el ácido araquidónico mediante la intervención de lipooxigenasas puede dar lugar a diversos leucotrienos, que juegan un papel muy importante en la respuesta inflamatoria y el dolor. Los leucotrienos favorecen la exudación y la agregación leucocitaria y son potentes quimiotaxinas, además de poseer acciones vasculares y propiedades broncoconstictoras.

La ciclooxigenasa posee dos isoformas (estructuras similares con acciones similares): COX-1 y COX-2. La primera es una forma fisiológica que se encuentra de una manera habitual en la mayoría de células y tejidos del organismo, pero muy especialmente en el riñón, tracto gastrointestinal, monocitos/macrófagos y plaquetas. Se expresa liberando prostaglandinas esenciales (las llamadas *constitutivas*) que desempeñan sus funciones fisiológicas y homeostáticas (protección de la mucosa gástrica, riñón, plaquetas, endotelio vascular, etc.). Su concentración, si bien puede experimentar moderados aumentos, se mantiene prácticamente inalterada con el tiempo.

En contraposición, la COX-2 es prácticamente indetectable en los tejidos normales. Se trata de una forma *inducible*, es decir, que parece manifestarse en algunas células liberando las llamadas *prostaglandinas inflamatorias* o *inducibles* como respuesta a ciertos estímulos nocivos que conducen a la aparición de los mecanismos inflamatorios y la amplificación de las señales dolorosas en las áreas inflamadas. Ello hace que en determinadas circunstancias su concentración pueda aumentar entre 10 y prácticamente 100 veces.

Todos los AINE tienen en común su mecanismo de acción: la mayoría de ellos actúan inhibiendo de forma este-

reoespecífica y competitiva la enzima COX. Algunos de ellos lo hacen de forma reversible, mientras que otros lo hacen de forma irreversible, destruyendo la capacidad catalítica de la enzima que no podrá ser recuperada hasta que la célula sintetice nuevas moléculas del mismo. Cuanto más potente es la inhibición de la COX mejor efecto antiinflamatorio. No obstante –y como se ha mencionado anteriormente– la ciclooxigenasa es una enzima ubicua, presente en prácticamente todas las células, siendo necesaria su mediación en la producción de ciertas prostaglandinas no inflamatorias que permitirán

### **La efectividad de los AINE aplicados por vía tópica en forma de aerosol, gel, emulsión o parche ha sido reiteradamente puesta en duda, atribuyendo en muchos casos el beneficio observado al masaje producido en la zona durante su aplicación.**

el correcto funcionamiento de muchos órganos y sistemas.

El problema derivado del uso de este tipo de fármacos es que la gran mayoría de los AINE actualmente disponibles en el mercado poseen una acción inespecífica, es decir, inhiben de forma no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la COX-1, lo que da lugar a la aparición de los efectos indeseables característicos de este grupo de fármacos.

### **AINE tópicos**

Los AINE son un conjunto heterogéneo de principios activos que comparten acciones terapéuticas para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre. Si bien sus estructuras químicas y estructurales pueden ser muy distintas y no necesariamente relacionadas entre sí, confiriéndoles propiedades farmacocinéticas diferentes, su eficacia clínica así como sus efectos secundarios los hacen equiparables entre ellos.

La actividad analgésica de los AINE es de intensidad media a moderada, especialmente si se compara con la acción de los analgésicos opioides, no obstante son

mucho más utilizados en la clínica diaria al no interferir en la percepción ni alterar el sensorio. Los AINE están indicados, especialmente, en el tratamiento de dolores donde las prostaglandinas tienen una participación destacada, ya que su acción analgésica tiene lugar a nivel periférico mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas generadas como respuesta a una agresión o lesión tisular.

Las prostaglandinas parecen tener, a nivel periférico, un destacado efecto sensibilizador de las terminaciones nociceptivas, potenciando el efecto algógeno de la bradicinina, por lo cual su inhibición provocaría una disminución del dolor.

La capacidad antiinflamatoria de los AINE es variable, siendo generalmente más efectivos frente a inflamaciones agudas que crónicas. Estos fármacos, en el proceso inflamatorio, inhiben localmente la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, con lo que reducen la actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica.

La efectividad de los AINE (ketoprofeno, dexketoprofeno, piroxicam, ibuprofeno, diclofenaco, piketoprofeno, etofenamato, etc.) aplicados por vía tópica en forma de aerosol, gel, emulsión y/o parche ha sido reiteradamente puesta en duda, atribuyendo en muchos casos el beneficio observado al masaje producido en la zona durante su aplicación. Estudios recientes muestran que esta apreciación no es correcta y que la aplicación de este tipo de preparados en la zona donde hay dolor es efectiva en el tratamiento de dolores musculares y articulares, ya que reducen los procesos que causan dolor e inflamación en los tejidos afectados.

Estos medicamentos están indicados en pacientes mayores de 12 años para el alivio local del dolor y de la inflamación leve y ocasional originada por pequeñas

contusiones, golpes, distensiones, contracturas, lumbalgias y esguinces leves como consecuencia de una torcedura. Este tipo de lesiones musculoesqueléticas suelen ser resultantes de la acción de agentes físicos y/o mecánicos (caídas accidentales, sobrecargas puntuales o crónicas, desgastes, etc.) que afectan mayoritariamente a las extremidades inferiores y superiores. Estas lesiones, si bien de modo general no son graves, por la importante funcionalidad de las zonas afectadas sí condicionan la calidad de vida del paciente y requieren de un tratamiento que alivie y/o disminuya la sintomatología.

Los AINE también son prescritos por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias para el tratamiento de procesos dolorosos degenerativos de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos. Este tipo de procesos crónicos tiene una mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada, y son cada vez más frecuentes al aumentar la longevidad de la población. Su tratamiento farmacológico clásico está dirigido al tratamiento sintomático de la enfermedad, es decir, intentar reducir el dolor y la inflamación.

Las características fisicoquímicas de grupo farmacológico deben hacerlos compatibles con los excipientes más comúnmente utilizados en este tipo de formulaciones de administración tópica y facilitar una buena penetración cutánea (suelen ser moléculas lipófilas aunque con una cierta hidrofilia residual). Asimismo, la estabilidad de la molécula activa y su capacidad de penetración debe mantenerse independiente del pH o del medio ácido de la piel.

La formulación galénica es un elemento clave para determinar la eficacia del AINE vehiculado, no dependiendo esta exclusivamente de la potencia farmacológica intrínseca del principio activo, sino de su capacidad de ser absorbida y alcanzar la lesión. Es por ello que un mismo fármaco puede tener actividad claramente diferente en función del vehículo utilizado para su administración.

Una vez se ha producido su absorción, se distribuyen preferentemente a las zonas inflamadas, donde ejercen



**Se debe tener la precaución de aplicarse únicamente en la zona afectada, en áreas de piel no lesionada y en las que no concurra ningún otro proceso cutáneo patológico.**

su acción. Existen evidencias de que en líquido sinovial se mantienen concentraciones terapéuticamente activas, no obstante, la absorción sistémica tras la aplicación tópica es muy baja, especialmente si se compara con los niveles plasmáticos del AINE después de la administración oral.

Se debe tener la precaución de aplicarse únicamente en la zona afectada, en áreas de piel no lesionada y en las que no concurra ningún otro proceso cutáneo patológico. Se debe evitar siempre el contacto con mucosas y con los ojos.

Se recomienda proteger las zonas tratadas mediante el uso de ropa durante el tratamiento, así como durante las dos semanas siguientes a la finalización de su aplicación con el propósito de evitar el riesgo de fotosensibilización. Sin embargo, está contraindicado el vendaje oclusivo en el área afectada tras su administración.

#### **Efectos adversos**

Son frecuentes los efectos adversos asociados a la administración de AINE orales y, entre ellos, los que afectan al aparato digestivo son especialmente relevantes (pirosis, dispepsias, gastritis, gastralgia,

diarrea, estreñimiento, erosiones y úlceras gástricas y duodenales).

La utilización de AINE por vía tópica se ha demostrado que reduce en gran medida el riesgo de complicaciones gastrointestinales, ya que, si bien el fármaco se encuentra en concentraciones farmacológicamente significativas en los tejidos adyacentes a la zona de aplicación, las concentraciones plasmáticas son muy inferiores a las alcanzadas tras la administración de la misma dosis por vía oral, lo que sin duda contribuye a su menor gastrotoxicidad. De todos modos, debe evitarse el tratamiento en áreas extensas durante un largo periodo de tiempo.

Las reacciones cutáneas locales asociadas a su administración tópica suelen ser infrecuentes y de carácter leve: erupción, picor, enrojecimiento o escozor en la zona de contacto con el medicamento y de forma muy rara (uno de cada 10.000 pacientes) reacciones de fotosensibilidad con signos de quemadura solar con picor, hinchazón y ampollas.

En general puede afirmarse que la administración tópica de AINE es bien tolerada y en el caso de aparición de algún efecto irritativo cutáneo suele ceder al retirar la terapia local. □