

# Fármacos empleados en trastornos inflamatorios no inmunológicos

## FIISIOPATOLOGÍA BÁSICA DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN

El **dolor** puede definirse como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que el sujeto asocia a una lesión real o potencial de algún tejido. En función de su **duración** se puede clasificar en:

- **Agudo:** que generalmente implica una señal de alarma disparada por una lesión somática o visceral y que suele durar lo mismo que la lesión. A su vez puede ser somático (superficial o profundo) o visceral.
- **Crónico:** es el dolor que dura más de entre 3 y 6 meses, a pesar de estar siendo tratado por procedimientos adecuados.

En función de su **origen** se clasifica en:

- **Nociceptivo:** se genera por la estimulación de los nociceptores somáticos y viscerales por diferentes **agentes algógenos**. Es la forma más común de dolor y, dentro de éste, lo son los **dolores osteomusculares y articulares**. En los músculos existe una gran cantidad de receptores nerviosos para el dolor. Por este motivo, cualquier lesión, por pequeña que sea, suele manifestarse con la aparición de un dolor de carácter agudo y de mayor o menor intensidad.
- **No nociceptivo:** puede originarse por una lesión neurológica (*dolor neuropático*), por mecanismos psicológicos (*dolor psicógeno*) o incluso por otros actualmente desconocidos pero no relacionados con la nocicepción.

El **dolor oncológico** puede estar directamente relacionado con el

crecimiento tumoral o con el propio tratamiento. Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos está el dolor por invasión ósea, el dolor neuropático y el dolor visceral. Considerando los mecanismos neuroquímicos implicados en la transmisión y modulación del dolor nociceptivo, las **estrategias para conseguir analgesia** podrán ser la inhibición de la transmisión excitatoria y la activación de los sistemas moduladores inhibitorios de la nocicepción.

La **inflamación** es consecuencia de una respuesta defensiva del organismo ante un estímulo que considera lesivo; se trata de una reacción característica del tejido conjuntivo vascular mediada por **agentes químicos**. El proceso inflamatorio se caracteriza por constricción arteriolar transitoria, seguida de dilatación arteriolar y venular. El aumento de flujo axial favorece la acumulación central de células y la estasis sanguínea. Los leucocitos se adhieren al endotelio vascular y el aumento de la permeabilidad vascular favorece su migración y la formación de edema por extravasación de líquido intravascular. Un proceso inflamatorio agudo puede evolucionar hacia la resolución o bien hacia la cicatrización, la supuración o la inflamación crónica.

## ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los receptores opioides son receptores específicos situados en las membranas de las neuronas encefalinérgicas, que forman parte del control de apertura o barrera, que modula la transmisión del dolor. Estos receptores fueron identificados como diana de los analgésicos opioides. Su estimulación anula la liberación

de neurotransmisores excitatorios, bloqueando así la transmisión del impulso doloroso. Existen tres tipos principales de receptores opioides implicados en la farmacología del dolor: **receptor  $\mu$  (mu)**, **receptor  $\delta$  (delta)** y **receptor  $\kappa$  (kappa)**, de los que se han descrito varios subtipos.

Los efectos de las sustancias con propiedades farmacológicas de tipo opioide son consecuencia de la acción de éstas sobre los diversos receptores específicos y dependen, básicamente, de tres factores: *afinidad por los receptores* (fuerza de la unión fármaco-receptor), *actividad intrínseca sobre los receptores* (efecto: agonista/estimulante o antagonista) y *perfil de receptores* (combinación específica de tipos de receptores sobre los que actúan). Los fármacos opioides se pueden clasificar en:

- **Agonistas puros** (tipo morfina): es el grupo más ampliamente utilizado. Su medicamento de referencia es la morfina. Los efectos preponderantes corresponden a un potente y relativamente selectivo efecto agonista sobre receptores  $\mu$ , lo que da lugar a una potente acción analgésica y euforizante, pero tienen una elevada capacidad para producir adicción. Otros son codeína, hidromorfona, oxycodona, fentanilo y análogos, metadona, petidina, tramadol, tapentadol, etc.
- **Agonistas parciales:** tienen acciones euforizante y depresora respiratoria inferiores a las de la morfina. El medicamento de referencia es la buprenorfina que puede desplazar a la morfina de los receptores  $\mu$ , actuando como antagonista en casos de dependencia elevada.
- **Antagonistas puros:** tienen una alta afinidad por todos los receptores opioides, pero sin actividad

intrínseca, a dosis convencionales. Su medicamento de referencia es la naloxona. Son capaces de competir con el resto de los opioides y antagonizar sus efectos, por ello son utilizados en casos de sobredosis (naloxona) y en tratamientos de deshabituación de opiáceos y de alcohol (naltrexona, nalmefeno).

Los opioides, se administran a través de una amplia variedad de vías, utilizando en ocasiones sistemas de liberación controlada para conseguir un efecto terapéutico más mantenido en el tiempo. En general, el grado de **biodisponibilidad** oral es bajo (15-40%) y tienen un elevado **volumen de distribución aparente**. Todos son **metabolizados** en el hígado, mayoritariamente mediante enzimas del citocromo P450 (CYP) y su **semivida de eliminación** suele ser baja (<6 horas). Las vías de administración son:

- **Vía oral:** es de elección cuando se trata de un dolor estable que responde satisfactoriamente al tratamiento. Cuando se requiere una acción rápida y/o existe un efecto de primer paso relevante, se utilizan formulaciones sublinguales. Esta vía admite dosis elevadas sin producir efectos peligrosos.
- **Administración transdérmica:** permite reducir el número de administraciones diarias y está indicada en pacientes afectados por dolor crónico. El fentanilo reúne las mejores condiciones para administrarlo por esta vía (elevada lipofilia y gran potencia), lo que permite utilizarlo en cantidades muy pequeñas.
- **Administración parenteral:** se utiliza para controlar con rapidez el tratamiento del dolor intenso agudo. Las inyecciones repetidas de bolos por vía parenteral pueden hacerse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC), siendo la IM la más empleada para administraciones esporádicas. Si se requiere la administración IV, se suele preferir la infusión continua.
- **Administración espinal o intratecal:** se utiliza para dolores intensos, tanto de carácter agudo

como crónico, permite asociar fármacos con mecanismos distintos y la duración del efecto es superior a la conseguida por cualquier otra vía.

Los opioides presentan un amplio perfil toxicológico. Los riesgos de generar dependencia física y de provocar depresión respiratoria son reales, pero un uso adecuado de los opioides limita notablemente este potencial adverso.

## ANALGÉSICOS/ ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROÍDICOS

Los **AINE** inhiben de forma inespecífica las COX (COX-1 y COX-2), disminuyendo así la síntesis de prostaglandinas (PG). Los **analgésicos antitérmicos** pueden considerarse una subdivisión de los AINE, pero carecen prácticamente de efecto antiinflamatorio. En relación con el efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, se distinguen 4 mecanismos específicos:

- **Inhibidores de tipo 1** (ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, celecoxib, etc.): inhibición reversible, simple y competitiva, mediante la competición con el ácido araquidónico por la zona activa de COX-1 y COX-2, con mayor o menor selectividad hacia cada isoforma. El desacoplamiento del fármaco de la COX permite la recuperación funcional de ésta.
- **Inhibidores de tipo 2** (indometacina, flurbiprofeno, ácido meclofenámico, etc.): inhibición reversible, dependiente del tiempo y competitiva mediante la unión a la zona activa de la COX, formando un complejo inhibitorio enzimático reversible que, si es retenido durante el tiempo suficiente, inactiva la enzima de forma irreversible.
- **Inhibidores de tipo 3** (paracetamol): inhibición reversible, de carácter débil y no competitivo.
- **Inhibidores de tipo 4** (ácido acetilsalicílico): inactivación química irreversible de la enzima, que implica la pérdida de su actividad

catalítica. La capacidad de síntesis de prostaglandinas no podrá ser recuperada hasta que la célula sintetice nuevas moléculas de enzima.

En el grupo de los **ácidos arilalcanoicos** se distinguen los **ácidos arilacéticos** cuyo fármaco de referencia del grupo es el **diclofenaco**, cuyo efecto antiinflamatorio es intenso y mayor que su efecto analgésico. Poseen un efecto antitérmico útil en clínica. Los **ácidos arilpropiónicos** tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos significativos, y un efecto antipirético clínicamente útil. Los **ácidos arilbutíricos** son farmacológicamente idénticos a los ácidos arilpropiónicos.

Las **oxicamas** son potentes inhibidores competitivos, reversibles de la COX. El **piroxicam** es el fármaco de referencia del grupo. Es de 100 a 200 veces más potente que el ácido acetilsalicílico y de 10 a 30 veces más que la indometacina, aunque su efecto analgésico es más moderado. Tienen efectos antipiréticos pero no se utilizan para este fin.

En el grupo de los **coxibes**, el **celecoxib** fue el primer antiinflamatorio comercializado capaz de inhibir de forma selectiva la COX-2, sin afectar sustancialmente a la COX-1.

Dentro de los **benzoatos ortosustituidos**, los **salicilatos** inhiben la síntesis de prostanoïdes de forma reversible, tienen interés como analgésicos y antipiréticos y, actualmente, se usan por vía tópica. Los **acetilsalicilatos** que provocan una inactivación irreversible de la COX y tienen un efecto antiinflamatorio neto, un efecto relajante sobre la musculatura lisa, amén del efecto analgésico, antipirético y efecto antiagregante plaquetario a dosis bajas. Los **antranilatos** tienen un mecanismo de acción idéntico al de los salicilatos puros. Farmacológicamente, se caracterizan por la preponderancia de los efectos analgésico y antipirético sobre el antiinflamatorio.

El **metamizol**, representante de las **pirazolonas**, se utiliza fundamentalmente como analgésico y antitérmico, aunque también tiene cierta actividad antiinflamatoria y antiespasmódica.

Por último, en los **aminofenoles**, el **paracetamol** se utiliza como analgésico y antitérmico con escasa actividad antiinflamatoria.

La gran mayoría de los AINE se absorbe bien en el tracto digestivo. En general, presentan tasas de **biodisponibilidad** oral por encima del 80%, aunque a veces la velocidad de absorción digestiva sea más bien lenta. Por vía IM la absorción es en general muy rápida y completa mientras que por vía rectal suele ser más lenta que la oral. En general tienen valores bajos de **volumen de distribución** y un elevado grado de **unión a las proteínas plasmáticas**. Prácticamente todos los AINE son extensamente metabolizados en el hígado. Esto implica una dependencia metabólica y un riesgo de interacción con otros fármacos.

Los AINE son excelentes analgésicos y se utilizan con frecuencia en el tratamiento de dolores de intensidad leve a moderada. Hay numerosos análisis que comparan la eficacia de algunos AINE, en dosis y vías de administración diversas, que permiten visualizar con cierto grado de rigor la eficacia analgésica. Entre estos análisis, destaca el denominado *The Oxford League table of analgesic efficacy*.

El **ibuprofeno** suele percibirse como más efectivo que el **paracetamol**, debido a que su capacidad antiinflamatoria y su mayor techo analgésico consiguen aliviar el malestar general en mayor medida. Las eficacias del metamizol, el ibuprofeno y el paracetamol son comparables, aunque el ibuprofeno y el metamizol logran una mayor disminución de la temperatura que el paracetamol, y el efecto del metamizol es más prolongado.

Los **AINE** pueden producir, con mayor o menor frecuencia y gravedad, toxicidad digestiva, cardiovascular, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad hematológica y reacciones de hipersensibilidad.

## CORTICOSTEROIDES

Las hormonas esteroídicas producidas en la corteza suprarrenal

producen múltiples efectos a nivel orgánico, aunque básicamente pueden agruparse en dos: **glucocorticoide** y **mineralocorticoide**. Los corticosteroides ejercen sus diversas acciones a través de dos mecanismos básicos diferenciados, uno **genómico** y otro **no genómico**, aunque ambos pueden converger. El **mecanismo genómico** está relacionado generalmente con los efectos *a largo plazo* de las hormonas esteroídicas y el **mecanismo no genómico** es el principal responsable de los *efectos rápidos* de estas hormonas.

La **absorción** de los corticosteroides es buena prácticamente por cualquier vía de administración. Según el corticoide utilizado en terapéutica, variará su grado de **unión a las proteínas plasmáticas**. Su **semivida plasmática** varía entre los 90 y los 300 minutos, dependiendo del producto. La duración del efecto varía entre las 8 y las 50 horas. El **metabolismo** de estos compuestos se produce principalmente, aunque no de forma exclusiva, a nivel hepático.

Su **uso clínico** se basa fundamentalmente en sus propiedades antiinflamatorias, potentes y rápidas, independientemente de la causa que la provocó, amén de su uso en terapias de restauración hormonal (enfermedad de Addison). En general, los **glucocorticoides** están indicados para el tratamiento de sustitución en la insuficiencia adrenal y, por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora, en numerosas patologías. Por su parte, la **fludrocortisona** está indicada para el tratamiento sustitutivo mineralocorticoide en insuficiencias suprarrenales primarias o secundarias.

Los efectos secundarios de los corticoides derivan de su propia actividad farmacológica y aparecen con mayor probabilidad con dosis elevadas y, especialmente, tras la administración prolongada. Las principales **interacciones** en las que se ven implicados los corticoides están relacionadas con sus propias acciones farmacológicas (hiperglucemia, hipopotasemia, inmunosupresión, etc.).

## AGENTES DE ACCIÓN LENTA ACTIVOS SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA DE LA OSTEOARTRITIS (SYSADOA)

Son un grupo heterogéneo de fármacos con capacidad específica para controlar los síntomas de la osteoartritis y paliar el dolor. Tienen una acción reparadora o protectora de los condrocitos, a través de mecanismos diversos como la inhibición de la producción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , que participan en la degradación del cartílago, la inducción de enzimas reparadoras o la incorporación de sustratos necesarios para la reconstrucción del cartílago. Tienen un lento comienzo de acción y van incrementando su eficacia clínica, hasta llegar a un nivel similar al de los AINE, aunque con una mayor duración, y cuyos efectos persisten durante algunas semanas tras la suspensión del tratamiento. En España los fármacos autorizados son: **condroitín sulfato**, **glucosamina**, **diacereína** y **ácido hialurónico**.

## ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS TÓPICOS

Para administración tópica se retoman **AINE** que dejaron de estar disponibles en forma sistémica (**etofenamato**, **bencidamina**, etc.). También aparecen derivados de AINE conocidos diseñados para su administración tópica (**piketoprofeno**). La administración por esta vía da lugar a concentraciones sanguíneas muy bajas. Las concentraciones alcanzadas en las zonas inflamadas y en el fluido sinovial de las articulaciones llegan a ser entre 4 y 7 veces superiores que tras la administración oral y las conseguidas en las vainas de los tendones son varios cientos de veces mayores que las obtenidas con la administración sistémica. La incidencia de eventos adversos locales o sistémicos o la de suspensiones del tratamiento debido a los AINE tópicos son muy infrecuentes. Los pocos eventos adversos que se describen (eritema local moderado, dermatitis, irritaciones

locales, picor en el punto de aplicación) desaparecen al suspender el tratamiento.

El uso de **corticoides por vía tópica** tiene una finalidad estrictamente antiinflamatoria y al lugar de aplicación, evitando la aparición de efectos secundarios. La diferencia entre los diferentes preparados tópicos de corticoides radica en su potencia antiinflamatoria que depende de la naturaleza del principio activo, concentración del principio activo, formulación y lugar de aplicación. Los corticoides tópicos pueden clasificarse en 4 categorías dependiendo de su potencia (baja, moderada, alta y muy alta). Se debe elegir el preparado de menor potencia que proporcione una respuesta adecuada, en función de la gravedad, extensión y ubicación de la lesión.

Los **contraírritantes** son sustancias capaces de reducir el dolor, aprovechando los mecanismos fisiológicos de modulación de la sensación dolorosa. Provocan calor, frío, irritación, etc. en la zona dolorida para inducir la puesta en marcha del mecanismo de control de apertura de la transmisión medular de dolor. Su formulación es importante para alcanzar con mayor o menor éxito su cometido terapéutico. Están específicamente indicados preferentemente en contracturas musculares, mialgias, lumbalgias y, en general, en dolores no asociados a cuadros inflamatorios. Pueden clasificarse en función de las terminaciones nerviosas cutáneas sobre las que actúan.

- **Rubefacientes:** producen irritación y calor. Son los contraírritantes más potentes. Su mecanismo consiste en un efecto vasodilatador local y, como consecuencia, una sensación marcada y muy localizada de calor y enrojecimiento en la piel. Los más empleados son la esencia de mostaza, la esencia de trementina, el salicilato de metilo y el nicotinato de metilo.
- **Irritantes:** la **capsaicina** es el más utilizado. Desencadena una irritación local, que se manifiesta sintomáticamente como eritema y una sensación de quemazón, a veces con picor. Es un agonista

de elevada selectividad por el *receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio* (TRPV1).

- **Refrescantes:** actúan estimulando los receptores cutáneos del frío, produciendo una sensación de frescor en la piel. Muchos de ellos tienen un aroma característico, de carácter agradable, que refuerza psicológicamente la acción analgésica. Algunos de los más típicos son el mentol, el alcanfor, el cineol y el eucaliptol.

## ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales impiden de forma reversible la transmisión de la conducción nerviosa y, como consecuencia, la función sensitiva o motora de las fibras nerviosas queda inhibida de forma transitoria en el lugar de administración del anestésico o en el área inervada por las estructuras nerviosas en su vecindad. Las fibras que conducen la sensación dolorosa y las funciones autónomas se bloquean antes que las que conducen otras sensaciones o las funciones motoras. El bloqueo de las funciones autónomas provoca vasodilatación. Presentan un perfil farmacológico muy homogéneo, por lo que solo difieren básicamente en la latencia, la potencia y la duración de su acción anestésica y, en algunos casos concretos, en el riesgo de toxicidad sistémica.

Se utilizan ampliamente en cuadros localizados de dolor agudo (dolor dental, contusiones, etc.) y en la prevención y tratamiento del dolor agudo ligado a intervenciones quirúrgicas. La vasodilatación producida por el anestésico reduce rápidamente su concentración en la zona de anestesia acortando la duración de sus efectos. Por ello, se suelen asociar con vasoconstrictores. No se deben utilizar vasoconstrictores cuando se anestesian mucosas u órganos que no tienen circulación colateral (dedos, pies) y si se realiza anestesia regional. Se utilizarán con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, con cardiopatía isquémica,

arritmias o hipertiroideos. Básicamente, según su utilización clínica, se clasifican en:

- **Solubles:** producen una anestesia profunda. Se usan en anestesia regional, aunque algunos también se emplean en anestesia de superficie.
- **Poco solubles:** se emplean casi exclusivamente en la anestesia local superficial, dado que su absorción es lenta. Producen una anestesia más incompleta, pero sus efectos son más duraderos cuando se aplican localmente.

Administrados tópicamente, los anestésicos locales son en general muy seguros, aunque puntualmente pueden producir ulceración mucosa, dolor en el punto de inyección y, si el fármaco se inyecta directamente sobre un nervio, puede producir efectos adversos neurológicos. Pueden dar lugar a:

- Lesiones reversibles en el musculoesquelético con aumento de los niveles plasmáticos de creatina fosfocinasa.
- Concentraciones suficientemente elevadas en el SNC, pueden producir una respuesta compleja con signos iniciales de estimulación seguidos de depresión funcional neurológica. En función de la concentración puede presentarse un cuadro de depresión respiratoria que puede conducir eventualmente a una parada cardiorrespiratoria.
- Efectos cardiovasculares graves a dosis elevadas. La vasodilatación y la disminución del volumen minuto pueden producir hipotensión arterial sintomática.
- Reacciones alérgicas (5% de los pacientes) que suelen ser cutáneas (urticaria, dermatitis de contacto, prurito) pero, en ocasiones, aparecen reacciones generales graves (crisis asmáticas, reacción anafiláctica o edema angioneurótico).
- La prilocaína (> 600 mg) y algunos otros anestésicos locales pueden producir metahemoglobinemia, que cursa con cianosis, cefaleas y taquicardia.



## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Hasta 16/4/18	23/4/18	25/6/18
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (3ª ed.)</i>	Cerrado	23/4/18	25/6/18
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Cerrado	2/4/18	1/10/18
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Cerrado	12/2/18	14/5/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Farmacia asistencial y salud ocular</i>	8,6
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente

(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.