DOLOR OSTEOMUSCULAR Y REUMATOLÓGICO

Evidencias sobre el uso del diclofenaco y del CBD (cannabidiol) tópicos

Avalado por
Fundación OAFI

OSTEOARTHRITIS
FOUNDATION
INTERNATIONAL

OSTEOARTHRITIS FOUNDATION INTERNATIONAL. C/ Tuset 19, 3º-2ª • 08006 • BARCELONA
+34 931 594 015
www.oafifoundation.com

DOLOR OSTEOMUSCULAR Y REUMATOLÓGICO

DEFINICIÓN Y TIPOS

El dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial" según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) (Merskey 2018).

Dentro del **DOLOR OSTEOMUSCULAR Y REUMATOLÓGICO** encontramos varias entidades, de las que destacamos las siguientes:

» El **dolor musculoesquelético** es una consecuencia conocida del esfuerzo repetitivo, el uso excesivo y los trastornos musculoesqueléticos relacionados con el trabajo. Estas lesiones incluyen una variedad de trastornos que provocan dolor en los huesos, articulaciones, músculos o estructuras circundantes. El dolor puede ser agudo o crónico, focal o difuso. El dolor de la parte baja de la espalda es el ejemplo más común de dolor musculoesquelético crónico. Otros ejemplos incluyen tendinitis y tendinosis, neuropatías, mialgia y fracturas por estrés.

» La **osteoartrosis u osteoartritis** es una enfermedad inflamatoria articular que produce alteraciones estructurales en el cartílago hialino articular y esclerosis del hueso subcondral. Tiene origen multifactorial con síntomas localizados en las articulaciones afectadas y su tratamiento va dirigido al dolor, inflamación, funcionalidad y prevención de deformidades.

» La **artritis reumatoide** es una enfermedad crónica que afecta el tejido conectivo. Produce sinovitis crónica con afectación de las articulaciones periféricas. Su etiología es desconocida y se han encontrado alteraciones inmunológicas importantes. Su clínica es insidiosa y lenta con aparición de rigidez en las articulaciones de las manos.

» Los **síndromes dolorosos musculotendinosos** ocurren a nivel de hombro, codo, muñeca, cadera, rodilla, tobillo y pie. Presentan una clínica localizada.

» La **fibromialgia** es un estado doloroso crónico generalizado, no articular, donde hay una afectación muscular predominante y sensibilidad en múltiples puntos predefinidos. Más frecuente en mujeres de edad media. Su fisiopatología no está clara.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Existen diferentes clasificaciones del dolor (Mesas 2012):

1. Según su duración, el dolor puede ser agudo o crónico:

El **DOLOR AGUDO** es la **CONSECUENCIA INMEDIATA** de la activación de los sistemas nociceptivos, suele asociarse a daño tisular y desaparece con la curación de este. Aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos. Suele ser de localización definida y su intensidad se relaciona con el estímulo que lo genera. Se acompaña de reflejos protectores (retirada de la extremidad dañada, espasmos musculares, etc.).

El **DOLOR CRÓNICO**, persiste más allá de **3-6 MESES**, incluso aunque los factores desencadenantes hayan desaparecido. No posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. El dolor crónico afecta de forma importante la calidad de vida (Atzeni 2018). **En España, la duración media del dolor crónico es de aproximadamente 10 años, y el 50-64% de los pacientes refieren limitaciones en su vida cotidiana por este motivo** (Dueñas 2015).



Se estima que **uno de cada seis españoles sufre dolor crónico** (Torralba 2014) y que este representa la segunda causa de consulta en atención primaria, donde más del 50% de las intervenciones están relacionadas con el dolor (Sánchez 2016). Según la Encuesta Nacional de Salud de España de 2017, cinco de las diez enfermedades más prevalentes se relacionan con el dolor, con un impacto notablemente superior en las mujeres (ENSE 2018).

2. Según su fisiopatología, el dolor puede ser nociceptivo o neuropático:

El **DOLOR NOCICEPTIVO** está causado por la **ACTIVACIÓN LOS NOCICEPTORES** (receptores del dolor) como consecuencia de una lesión o estímulo nocivo sobre tejidos corporales, que puede ser secundario a una lesión, inflamación, enfermedad, infección o cirugía. Es una respuesta fisiológica a una agresión. Una característica importante de este tipo de dolor es que, en general, existe una importante correlación entre la percepción del dolor y la intensidad del estímulo desencadenante.

En el caso de que los tejidos afectados donde se origina el estímulo doloroso sean piel, músculos, cápsulas articulares y huesos, hablamos de dolor nociceptivo *somático*. En el caso que se origine en órganos internos, hablamos de dolor nociceptivo *visceral*.

El **DOLOR NEUROPÁTICO** es el resultado de una **LESIÓN Y ALTERACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA** a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios suelen ser temporales; pero si en algunos casos se hacen persistentes, alteran la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor.

3. Otros tipos de dolor:

Se consideran a parte otros tipos de dolor como son el **DOLOR ONCOLÓGICO** (dolor originado por un proceso cancerígeno) y el **DOLOR PSICÓGENO** (sin naturaleza orgánica sino características psicosomáticas derivadas de una patología psiquiátrica).

DOLOR OSTEOMUSCULAR Y REUMATOLÓGICO

FISIOLOGÍA DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

El **DOLOR** y la **INFLAMACIÓN** son respuestas fisiológicas del organismo a lesiones tisulares, infecciones y alteraciones genéticas.

La **SENSACIÓN DE DOLOR** se genera por la **estimulación de los nociceptores** situados en los tejidos donde hay una lesión u otro estímulo nocivo. Su estimulación se transmite a través de las neuronas aferentes hacia la médula espinal hasta el cerebro, donde se produce la percepción del dolor referida al lugar del estímulo, con la finalidad de alertarnos para que podamos reaccionar.

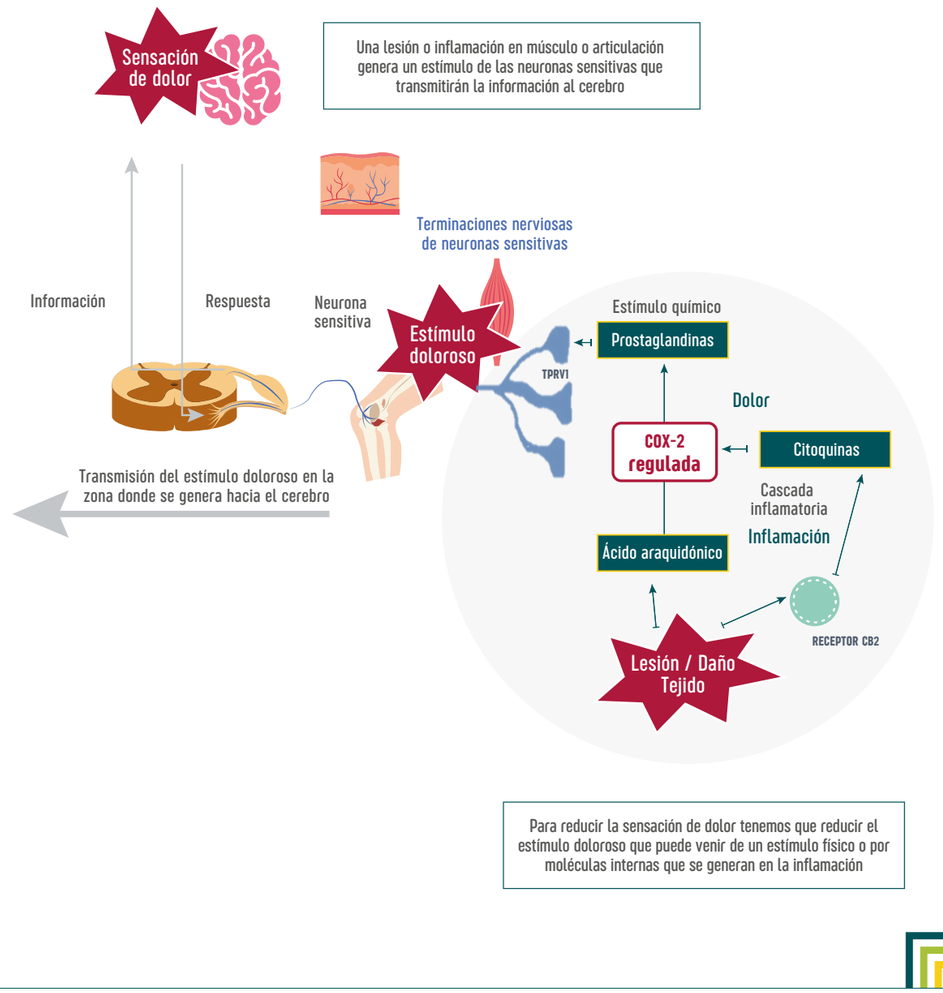
Los **nociceptores** son receptores sensoriales de neuronas especializadas en detectar estímulos mecánicos, físicos o químicos que lesionan o que podrían lesionar tejidos de nuestro organismo. Son terminaciones periféricas de las fibras nerviosas aferentes sensoriales primarias que reciben y transforman los estímulos locales de tejidos, en potenciales de acción que son transmitidos hacia el sistema nervioso central. Las fibras aferentes penetran en la médula a través de las raíces dorsales y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris. Ahí contactan con neuronas medulares que llevan la señal a las regiones cerebrales responsables de la percepción del dolor. Las neuronas medulares transportan la señal al tálamo contralateral, desde donde se conduce a la corteza frontal y somatosensitiva (Del Arco 2015). Además de estos, existen otros circuitos neuronales que poseen receptores sensibles a opioides endógenos y exógenos que intervienen en la modulación del dolor (Del Arco 2015).

Según su ubicación podemos encontrar **nociceptores cutáneos, nociceptores musculares-articulares y nociceptores viscerales.** Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y se estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular, y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación.

El daño de los tejidos libera sustancias químicas con capacidad inflamatoria en el entorno inmediato de los nociceptores, como leucotrienos, bradicininas y prostaglandinas entre otros. Las prostaglandinas son mediadores locales o cofactores que aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres. En los tejidos lesionados, la presencia de sustancias como las **prostaglandinas** provocan que los nociceptores aumenten su sensibilidad, generando una señal dolorosa. A este fenómeno se le conoce como sensibilización (Del Arco 2015). Las prostaglandinas son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como producto de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradicinina. Los nociceptores, además de desencadenar la señal del dolor, también liberan mediadores que inducen la producción y liberación de mediadores inflamatorios (Del Arco 2015).

La **INFLAMACIÓN** es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares de finalidad defensiva frente a agresiones. La respuesta inflamatoria del tejido lesionado se inicia por la liberación de sustancias químicas mediadoras de la inflamación. Esta respuesta se puede dividir en dos fases: aguda y crónica. La f**ase aguda inflamatoria** es inespecífica y se caracteriza por vasodilatación local, aumento de la permeabilidad capilar, acumulación de líquido y proteínas sanguíneas en los espacios intersticiales, extravasación de neutrófilos y liberación de mediadores inflamatorios. Estos agentes proinflamatorios también son capaces de provocar hiperalgesia mediante la activación de los receptores correspondientes, que se expresan por terminales nociceptivos. Si el desencadenante del daño no se resuelve, el proceso inflamatorio progresa hacia una **inflamación subaguda/crónica**, caracterizada por cambios inmunopatológicos, como la infiltración de células inflamatorias, sobreexpresión de genes proinflamatorios, alteración de la señalización celular o pérdida de la función de barrera (Bruni 2018).

RESUMEN DOLOR E INFLAMACIÓN



DICLOFENACO TÓPICO

El **DICLOFENACO** (ácido 2- [2,6-dicloranilino] fenilacético) es un **antiinflamatorio no esteroideo** (AINE) ampliamente utilizado en enfermedades musculo-articulares (Moore 2004).

Por vía tópica, los AINE pueden ser una alternativa a la vía oral para reducir el dolor con efectos secundarios mínimos (Tugwell 2004). **La administración local puede mejorar la liberación del fármaco a los tejidos afectados, con una mayor facilidad de uso, una menor absorción sistémica y menos interacciones** (Tugwell 2004). La administración tópica permite alcanzar concentraciones elevadas de diclofenaco en el menisco, la vaina del tendón y el cartílago, superiores a las del plasma o el líquido sinovial (Bouchier 90, Mitayake 2009, Tieppo 2017). También se ha demostrado que la aplicación tópica de diclofenaco produce concentraciones más altas, frente a formulaciones orales, en el tejido adiposo adyacente y el musculoesquelético (Brunner 2005, Miyatake 2009).

Los datos disponibles indican que el diclofenaco tópico puede penetrar en tejidos más profundos, con una relación plasma-tejido más baja que el diclofenaco oral, aunque alcanza una concentración que parece suficiente para ejercer su efecto terapéutico (Hagen 2017).

Los estudios con **diclofenaco tópico** muestran similitudes en cuanto a diseño, duración y evaluación de los resultados. En osteoartritis sintomática de rodilla, varios estudios aleatorizados han demostrado que el diclofenaco tópico es un tratamiento eficaz en comparación con placebo durante un período corto (fase aguda y subaguda), con eficacia clínica evidente en la primera semana y una duración del efecto de hasta 12 semanas, probablemente relacionada con la concentración local alcanzada.

Datos limitados sugieren que el alivio del dolor comienza a las pocas horas de la administración tópica y generalmente se mantiene durante el intervalo de dosificación de 12 h. Tras la administración tópica, el diclofenaco se acumula en el tejido inflamado (Bariguian 2020).

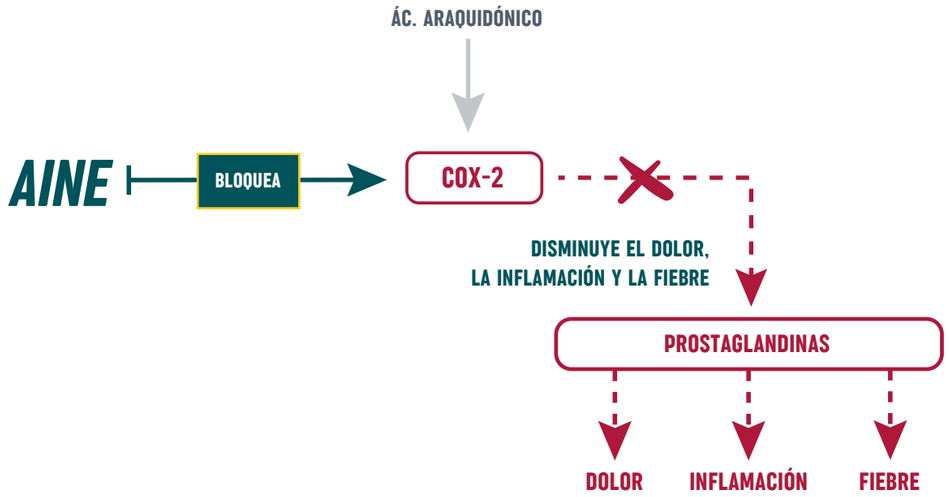
MECANISMO DE ACCIÓN

Como ocurre con todos los AINE, el **diclofenaco ejerce su efecto inhibidor de prostaglandinas mediante la inhibición de la cicloxigenasa COX.** Existen dos isoformas de COX: COX-1 y COX-2.

La **COX-1** se expresa de manera constitutiva y relativamente estable en la mayoría de los tejidos, donde media la función plaquetaria normal, regula el flujo sanguíneo renal y protege la mucosa gástrica (Tegeder 2001). En cambio, la expresión de **COX-2** aumenta en presencia de tejido dañado y mediadores proinflamatorios, lo cual induce la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de leucotrienos en la inflamación y el dolor.

De esta forma los AINE, entre ellos el diclofenaco, al inhibir la expresión de la COX-2, reducen la síntesis de prostaglandinas y por ello pueden reducir la inflamación y el dolor (Tegeder 2001). Aunque el diclofenaco es cuatro veces más selectivo para la COX-2 que otros AINE, en concentraciones terapéuticas también inhibe el 70% de la COX-1, lo cual puede explicar su perfil favorable en cuanto a eventos cardiovasculares (Warner 99).

MECANISMO DE ACCIÓN DE DICLOFENACO FRENTE A UNA LESIÓN



AINE: Diclofenaco
Adaptado de Feira M. 2014

SEGURIDAD

Los únicos efectos adversos (EA) publicados con el uso tópico de diclofenaco son sequedad cutánea (18,2%) e irritación local leves (Nair 2010). Respecto a la formulación oral, la tópica se asocia a una reducción significativa de eventos cardiovasculares, gastrointestinales y alteraciones de laboratorio. Ensayos controlados con placebo de diclofenaco tópico en trastornos musculoesqueléticos encontraron que una minoría de pacientes experimentaron reacciones cutáneas locales como sequedad, erupción cutánea y prurito, pero no reacciones adversas gastrointestinales, cardiovasculares o renales (Zacher 2008, Hsieh 2010, Predel 2004, Spacca 2005, Burnham 98, Touma 2021).

CANNABIDIOL (CBD)

El **CANNABIDIOL (CBD)** se considera uno de los **cannabinoides de origen vegetal más relevantes desde el punto de vista farmacológico debido a sus efectos analgésicos y antiinflamatorios** sobre el sistema cannabinoide endógeno (National Academies 2017). El CBD es un componente no psicoactivo del cannabis, a diferencia del THC que es el responsable de sus efectos psicoactivos eufóricos (Inglet 2020).

La administración tópica del CBD es interesante para el tratamiento de síntomas localizados relacionados con dolor e inflamación. Se ha descrito de interés en estudios referentes a artritis, inflamación local y dolor muscular (Nitecka 2019), y también en el dolor neuropático periférico (Mason 2004).

Al ser hipoalergénico y lipofílico, el CBD puede solventar posibles desventajas de la vía tópica, como la baja penetración cutánea de fármacos con estructura hidrófila (Bruni 2018). Esto facilita significativamente su penetración a través de la piel (Bruni 2018). De todos los cannabinoides, el CBD parece el más adecuado para mejorar la absorción cutánea (Coffey 96).

MECANISMO DE ACCIÓN

La evidencia de estudios sobre el mecanismo de acción del CBD en animales ha demostrado que ejerce sus **efectos analgésicos y antiinflamatorios** a través de la **modulación de los sistemas endocannabinoide**, inflamatorio y nociceptivo (Kumar 2001).

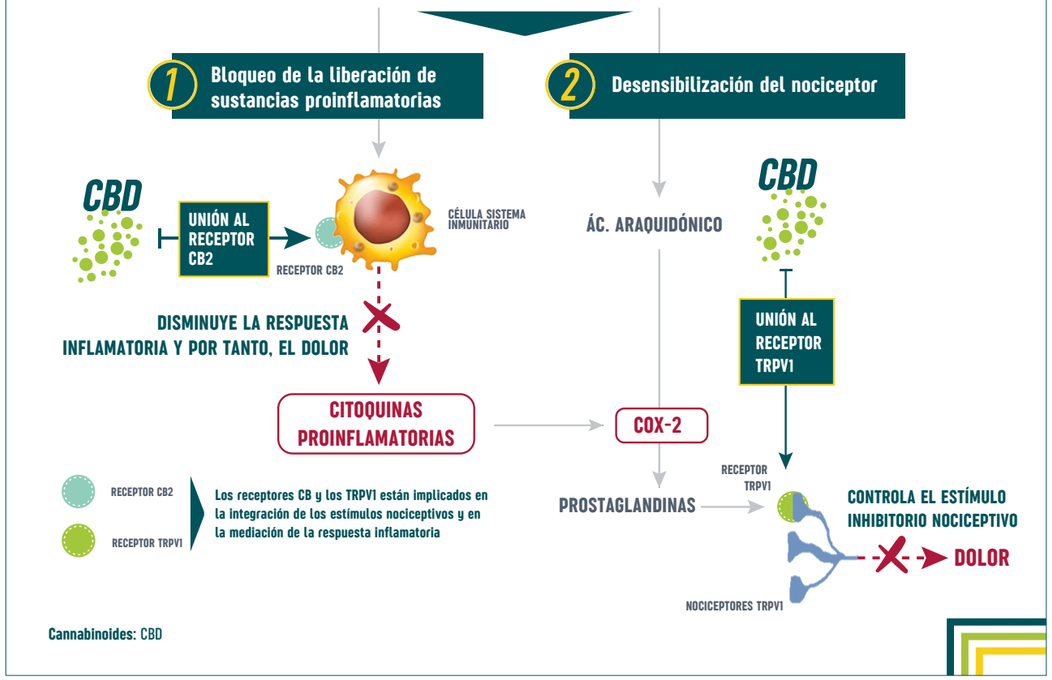
El **sistema endocannabinoide** consta de receptores cannabinoides (CB1 y CB2), cannabinoides endógenos, así como proteínas transportadoras y enzimas que sintetizan y degradan los endocannabinoides. Este sistema interviene en la regulación de muchas funciones del organismo, incluidos el estado de ánimo y la percepción del dolor (Pacher 2006). Los receptores CB1 se distribuyen principalmente en el sistema nervioso central, en particular en las regiones del mesencéfalo y la médula espinal responsables de la percepción del dolor (Manzanares 2006). En cambio, los receptores CB2 suelen asociarse al sistema inmunológico, y los efectos antagonistas sobre estos receptores inhiben la respuesta inflamatoria, particularmente la degranulación de los mastocitos y la migración de neutrófilos (RGP 2008).

Se han identificado múltiples **dianas moleculares** como posibles responsables de los efectos analgésicos y antiinflamatorios del CBD. El mecanismo de acción más conocido del CBD es su efecto agonista inverso del receptor CB2 (Silvestro 2020). Su unión a receptores CB2 periféricos y su interacción con otras dianas moleculares se relaciona con una reducción de la producción de mediadores inflamatorios que explicarían su **efecto antiinflamatorio**. Sus efectos sobre el sistema endocannabinoide se atribuyen también a su capacidad de inhibir la recaptación y degradación de cannabinoides endógenos por la enzima FAAH, incrementando así los niveles endógenos de endocannabinoides, principalmente la anandamida, responsables de la activación de receptores CB1 y CB2 (Silvestro 2020).

Otro mecanismo de acción descrito del CBD de gran interés en la explicación de su **efecto analgésico** es su comportamiento como agonista potente de los receptores de canales iónicos vanilloides TRPV1 (Almeida 2020). Los TRPV1 se encuentran principalmente en neuronas nociceptivas del sistema nervioso periférico y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor (nocicepción). La acción agonista del CBD sobre TRPV1 produce la desensibilización de estos canales ubicados en los nociceptores produciendo una acción anti-nociceptiva (Almeida 2020) que reduciría la transmisión del estímulo doloroso. Otro mecanismo de acción estudiado es el papel del CBD en la actividad del receptor 3 acoplado a proteína G (GPR3) (Laun 2019). GPR3 se expresa en el cerebro y la médula espinal y participa en la percepción del dolor (Laun 2019). La inhibición de GPR3 conduce a una menor sensibilidad a diversas formas de estímulos y dolor neuropático, lo cual sugiere un posible papel del CBD en este tipo de dolor (Laun 2019).

Estudios preclínicos han demostrado que los agonistas de receptores cannabinoides bloquean el dolor en varios modelos de dolor agudo y crónico, y que reducen la inflamación (Akoian 2008, Schuelert 2008, Sánchez 2012). Estos efectos inflamatorios pueden modularse mediante la regulación positiva del receptor cannabinoide o el aumento de la producción de endocannabinoides, algo que atenúa la destrucción articular en modelos preclínicos de artritis inflamatoria que imitan la artritis reumatoide humana (Schuelert 2008). Tanto los receptores CB1 y CB2 como los endocannabinoides se encuentran en el tejido sinovial humano (Richardson 2008). La conclusión es que en estos modelos experimentales se ha evidenciado efecto analgésico y antiinflamatorio tópico.

MODULACIÓN DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE FRENTE AL DAÑO O LA LESIÓN



SEGURIDAD

Los cannabinoides transdérmicos han demostrado ser seguros (Paudel 2010, Lodzki 2003, Nitecka 2019). El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el CBD concluyó que este presenta un buen perfil de seguridad con escasos efectos secundarios (Informe revisión crítica Cannabidiol 2018). Con la administración oral/inhalada, los efectos secundarios más comunes son diarrea, dolor de cabeza, disminución del apetito y somnolencia (Britch 2020), efectos que posiblemente se vean atenuados con las formulaciones tópicas. En la primera revisión sistemática y metaanálisis sobre los efectos adversos del CBD en todas las indicaciones (n= 803), se concluyó que se tolera bien (Chesney 2020).

BIBLIOGRAFÍA

- Atzeni F, Masala IF, Sarzi-Puttini P. A Review of Chronic Musculoskeletal Pain: Central and Peripheral Effects of Diclofenac. Review Pain Ther 2018;7(2):163-177.
- Bariguian Revel F, Fayet M, Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. Rheumatol Ther 2020;7(2):217-236.
- Bjorkman RL, Hedner T, Hallman KM, *et al.* Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. Brain Res. 1992;590:66–73.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. Rheumatology. 2005;44:7–16.
- Bookman AA, Williams KS, Shaiznhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. CMAJ 171(4), 333–338 (2004).
- Bouchier-Hayes TA, Rotman H, Darekar BS. Comparison of the efficacy and tolerability of diclofenac gel (Voltarol Emulgel) and felbinac gel (Traxam) in the treatment of soft tissue injuries. Br. J. Clin. Pract. 44(8), 319–320 (1990).
- Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, *et al.* The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. Curr Pain Headache Rep 2020;24(2):4.
- Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. Psychopharmacology (Berl) 2021;238(1):9-28.
- Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, *et al.* Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. Molecules 2018;23(10):2478.
- Brunner, M.; Dehghanyar, P.; Seigfried, B.; *et al.* Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005, 60 (5), 573–577.
- Burnham, R.; Gregg, R.; Healy, P.; *et al.* The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. Clin. J. Sport Med. 1998, 8 (2), 78–81.
- Cannabidiol (CBD) Critical Review Report (2018) World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence, Geneva. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf
- Cerdá-Olmedo G, De Andrés J. Dolor crónico. Guía de actuación clínica en A.P. [Internet]. Generalitat Valenciana. [Citado 5 marzo 2021]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap014dolorcronico.pdf
- Chesney E, Oliver D, Green A, *et al.* Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology 2020; 45:1799–1806.
- De Moulin, D; Boulanger, A; Clark, AJ, *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res. Manag. 2014, 19, 328–335.
- Del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Farmacia profesional 2015; 29 (1): 36-43.
- Dong X-D. The analgesic action of topical diclofenac may be mediated through peripheral NMDA receptor antagonism. Pain. 2009;147:36–45.
- Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. Arthritis Res Ther. 2007;9:212.
- Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, *et al.* A nationwide study of chronic pain prevalence in the general Spanish population: Identifying clinical subgroups through cluster analysis. Pain Med 2015; 16 (4): 811–822. Disponible en: https://academic.oup.com/painmedicine/article/16/4/811/2460755.
- Ferrandiz, Marta. Fisiopatología del dolor y la inflamación. Unidad del Dolor. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona.
- Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin. 2010;26:1715–31.
- Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. Pharmacotherapy. 2005;25:18–25.
- Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. Curr Med Res Opin. 2017;33:1623–34.
- Hammell DC, Zhang LP, Ma F, *et al.* Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. Eur J Pain. 2016;20(6):936–948.
- Hui, X; Hewitt, PG; Poblete, N; *et al.* In vivo bioavailability and metabolism of topical diclofenac lotion in human volunteer. Pharm. Res. 1998, 15 (10), 1589–1595.
- International Association for the Study of Pain. IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. Accessed April 14, 2019. https://www.iasp-pain.org/About/Content.aspx?ItemNumber=7917.
- International Association for the Study of Pain® Musculoesqueletal pain Fact Sheet. 2009.
- Kienzler, J.L.; Gold, M.; Nollevaux, F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% vs. oral diclofenac sodium in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol. 2010, 50 (1), 50–61.
- Ku EC, Lee W, Kothari HV, *et al.* Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. Am J Med. 1986;80:18–23.
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol 2008 ;153(2):199-215.
- Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Sep 7];4(3):239–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615144.
- Mason L, Moore RA, Edwards JE, *et al.* Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Fam. Pract. 5, 10 (2004b).
- Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, *et al.* Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. J Rheumatol. 2011;38:1546–51.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition (Revised, 2011). [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2018. [Citado 5 marzo 2021]. Disponible en: https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673
- Mesas, Ángela Dra. Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Área de Traumatología. Clínica del Dolor, Servicio de Anestesiología, Noviembre del 2012.
- Nair B. A review of topical diclofenac use inmusculoskeletal disease. Pharmaceuticals. 2010;3:1892–1908.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Pharmacol Rev. 2006;58(3): 389–462.
- Richardson, D.; Pearson, R.G.; Kurian, N.; *et al.* Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 2008, 10.
- Rodríguez, JL. Dolor osteomuscular y reumatológico. Rev. Soc. Esp. Dolor 11: 94-102, 2004.
- Sánchez J, Tejedor A, Carrascal R (coords.). Documento de Consenso. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en Atención Primaria (AP). [Internet]. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). 2016. Citado [5 marzo 2021]. Disponible en: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/06/DOCUMENTO-CONSENSO-DOLOR-17-04-A.pdf
- Sánchez Robles, E.M.; Bagües Arias, A.; Martín Fontelles, M.I. Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. Eur. J. Pain 2012, 16, 1116–1127.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, *et al.* Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and metaanalysis. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(5):731–8.
- Schaible HG, Ebersberger A, von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:343–54.
- Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain 1993; 55:5-54.
- Schaible HG, Schmelz M, Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58:323–42.
- Schuelert, N.; McDougall, J.J. Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees. Arthritis Rheum. 2008, 58, 145–153.
- Silvestro, *et al.* Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. Molecules 2020, 25, 5186.
- Tieppo Francio V, Davani S, Towery C, *et al.* Oral Versus Topical Diclofenac Sodium in the Treatment of Osteoarthritis. J Pain Palliat Care Pharmacother 2017;31(2):113-120.
- Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". Rev Soc Esp Dolor 2014; 21 (1): 16-22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000100003.
- Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J. Rheumatol. 31(10), 2002–2012 (2004).
- Urits I, Gress K, Charipova K, *et al.* Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2020;34(3):463-477.
- Voilley N, de Weille J, Mamet J, *et al.* Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid sensing ion channels in nociceptors. J Neurosci. 2001;21:8026–33.
- Wolff DG, Christophersen C, Brown SM, *et al.* Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Phys Sportsmed 2021;1-11.
- Zacher, J; Altman, R; Bellamy, N; *et al.* Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. Curr. Med. Res. Opin. 2008, 24 (4), 925–950.

OaFi
OSTEOARTHRITIS
FOUNDATION
INTERNATIONAL

Con el patrocinio de:

FAES FARMA