



Efectividad terapéutica de los AINEs tópicos

M. CRUZ ARNÉS*, J. VILA ÁLVAREZ**, C. M. SAA REQUEJO***, A. MORENO HERNÁNDEZ***,
J. FERNÁNDEZ AMÉZAGA****

*Especialista en MFyC, Centro de Salud San Fernando, Móstoles. **Especialista en MFyC, Centro de Salud Los Castillos, Alcorcón. ***Especialista en MFyC, Centro de Salud Ramón y Cajal, Alcorcón. ****Residente de MFyC, Centro de Salud Coronel de Palma, Móstoles. Madrid.

■ INTRODUCCIÓN

El dolor musculoesquelético constituye uno de los motivos de consulta y de incapacidad más frecuentes en Atención Primaria; genera alrededor del 10% de la demanda en nuestras consultas. Más de la mitad de los casos se atribuye a procesos musculoesqueléticos inespecíficos, osteoartritis y tenosinovitis (1,2). Las opciones terapéuticas en los síndromes dolorosos de duración prolongada provocados por osteoartritis comprenden el ejercicio físico aeróbico moderado (alivia el dolor y aumenta la funcionalidad), paracetamol, AINEs, analgésicos opioides, relajantes musculares, terapia coadyuvante (antidepresivos, neurolépticos y anticonvulsivantes), analgésicos tópicos (capsaicina) y tratamiento rehabilitador (3). Las guías terapéuticas de Canadá y USA recomiendan la utilización del tratamiento tópico como segunda elección tras acetaminofen; relegan a los AINEs orales a un tercer lugar (1), lo que contrasta con la práctica habitual en nuestro medio.

Los AINEs vía oral tienen un riesgo anual atribuido de hospitalización por patología gastrointestinal de 1,3-1,6% entre consumidores habituales. Además muchos enfermos presentan factores de riesgo añadidos (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca) que desaconsejarían el tratamiento crónico con estos fármacos. Por ello, el tratamiento ideal para los procesos osteoarticulares lo constituiría aquel que penetrara en el área dañada, aliviara el dolor, no alcanza-

ra niveles plasmáticos apreciables y no originara efectos adversos locales ni sistémicos (1).

■ VÍA TÓPICA

La vía tópica comenzó a utilizarse para el tratamiento de patologías dermatológicas y se recurrió posteriormente a ella para conseguir la absorción lenta y mantenida de algunos fármacos (nitratos). La queratina epidérmica se comporta como una membrana celular, por lo que únicamente la atraviesan sustancias con alto coeficiente de reparto lípido-agua (moléculas esteroideas). Por ello, los fármacos han de ir incorporados en vehículos grasos (cremas, pomadas) que se adhieran a la piel y permitan la difusión local.

Los AINEs alcanzan unos niveles plasmáticos al administrarse por vía tópica que representan el 5-10% de los alcanzados por vía oral o intramuscular, por lo que difícilmente se obtendrían niveles terapéuticos en la zona afectada mediante su difusión por el líquido extracelular y la vía linfática, ya que la mayor parte del fármaco alcanza la circulación sistémica a través de los capilares subcutáneos. Se postulaba que la analgesia obtenida de su aplicación tópica se deriva de la inhibición parcial de la estimulación de las terminales amielínicas nociceptivas dérmicas y subdérmicas, y del drenaje linfático y venoso de sustancias proinflamatorias resultantes del masaje de aplicación (4).

■ SITUACIÓN ACTUAL

La realidad es que multitud de enfermos con patología osteoarticular (sobre todo mayores de 65 años) inundan nuestras consultas y demandan energíicamente AINEs tópicos alegando mejoría de sus síntomas. Los servicios de farmacia de las distintas áreas de salud consideran indefendible el empleo de la vía tópica argumentando lo siguiente: no existen estudios que avalen su eficacia; no se alcanzan los mismos niveles que por vía oral; el efecto analgésico se consigue mejor por vía oral y con un analgésico; los efectos secundarios, aparte de los propios de la vía tópica, existen y se presentan con la misma gravedad y por el mismo mecanismo que por vía oral; resulta difícil distinguir el efecto placebo de la mejoría debida al curso de la enfermedad; el riesgo de automedicación es elevado porque la vía tópica es fácil de aplicar, accesible y atractiva, aunque sea imposible determinar la dosis aplicada y se le atribuye un efecto placebo elevado que contribuye a la creencia de su eficacia; la supuesta eficacia de la vía tópica se atribuye a la gran proporción de pacientes tratados simultáneamente por vía oral y tópica; por último, el tratamiento con AINEs tópicos suele ser más costoso que el tratamiento oral; no existen datos que apoyen su utilización como terapéutica de primera elección sustituyendo a la vía oral cuando estuviera indicada (4,5).

Es cierto que la propuesta teórica de que los AINEs tópicos actúan eficazmente de forma local, evitando los riesgos sistémicos de la administración oral carecía de respaldo bibliográfico. Los ensayos clínicos publicados al respecto sólo indicaban una buena tolerancia y una eficacia superior al placebo en algunos de ellos; resultan poco consistentes los argumentos que apoyaban su utilización. Las conclusiones de un metaanálisis publicado en 1998 (2) cuestionan la mayoría de las afirmaciones previas e invitan cuando menos a replantear las indicaciones de los AINEs tópicos.

Los autores realizaron una revisión sistemática, incluyendo estudios randomizados que analizaban el efecto de los AINEs tópicos sobre el dolor musculoesquelético originado por patología aguda (torceduras, traumatismos deportivos) y crónica (artrosis y enfermedades reumáticas), con grupo control que utilizaba otro AINE tópico, oral o placebo. Los datos se obtuvieron del estudio diseñado; se definieron las condiciones de control y tratamiento, medida de resulta-

dos, grado de analgesia, irritación local, efectos adversos sistémicos y retirada del estudio por dichos efectos. El beneficio clínico se definió en relación con los parámetros establecidos (resultado global para el paciente bueno o excelente, dolor mecánico leve o ausencia de dolor, presencia o no de dolor ligero espontáneo o en reposo y respuesta buena o excelente a juicio facultativo). Cumplieron los criterios de inclusión 86 estudios (10.160 pacientes), 76 de los cuales presentaban los resultados en relación con el dolor de forma dicotómica.

Se analizaron 40 trabajos sobre procesos agudos; el 71% de los 1.747 pacientes asignados al tratamiento con AINEs tópicos mostró mejor reducción del dolor comparado con el 39% de los 1.492 pacientes asignados a placebo, con un riesgo relativo de 1,7 (IC 95% de 1,5 a 1,7) y un número mínimo a tratar (NMT) de 3,9. Los resultados del metaanálisis para los fármacos individualizados (3 o más estudios para cada fármaco) mostraron que ketoprofeno, felbinaco, ibuprofeno y piroxicam eran estadísticamente superiores a placebo, pero no indometacina y benzidamina. Los 12 ensayos analizados para procesos crónicos también mostraron mayor alivio del dolor con AINEs tópicos que con placebo, con un riesgo relativo de 2 (IC 95% de 1,5 a 2,7) y un NMT de 3,1 (IC 95% de 2,7 a 3,8) (necesitarían tratarse 3 pacientes para conseguir que uno de ellos obtuviera mayor alivio del dolor que con placebo). La efectividad individual de cada fármaco no se incluyó en el metaanálisis por el insuficiente número de trabajos. Tanto para procesos agudos como crónicos, los grupos no diferían en cuanto a la frecuencia de efectos adversos locales o sistémicos ni en el abandono de los ensayos a causa de los mismos.

Aunque algunas cuestiones del estudio no se especifican con claridad (frecuencia de aplicación de los tratamientos, importancia de la localización de la articulación afectada, determinación de niveles plasmáticos eficaces y deletéreos, eficiencia de los tratamientos y el correcto cegado de los grupos al aplicar placebo o fármacos tópicos), la consistencia y los resultados del trabajo resultan llamativos por el tamaño de la muestra (1).

Los resultados del estudio proporcionan datos sólidos sobre que el mecanismo de acción de los AINEs tópicos es diferente del masaje local, ya que este efecto también lo proporciona el placebo (2).



■ CONCLUSIONES

Aunque los efectos adversos de los AINEs son bien conocidos, la utilización de estos fármacos se ha generalizado y constituye una de las causas más importantes de reacciones adversas a fármacos (hemorragia digestiva, úlcus perforado, fallo renal e insuficiencia cardíaca congestiva). La mayoría de AINEs de uso común no son selectivos e inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa; la COX-1 está presente en distintos tejidos y es responsable de la producción de prostaglandinas con funciones protectoras de la mucosa gástrica y homeostáticas en riñón, plaquetas y endotelio; su inhibición se relaciona con la mayoría de los efectos adversos de los AINEs. El desarrollo y la comercialización de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede mejorar el perfil de seguridad de este grupo terapéutico, pero a pesar de la euforia desatada quedan cuestiones por aclarar: la COX-2 puede generar prostaglandinas biológicamente importantes (6) y se desconoce su perfil de seguridad y efectos adversos a largo plazo; además su coste es mayor que el de los AINEs clásicos.

Aunque los AINEs tópicos presentan generalmente buena tolerancia (los efectos adversos más frecuentes son de tipo irritativo cutáneo), pueden producir efectos adversos sistémicos; se han notificado casos de dispepsia, broncoespasmo, asma e insuficiencia renal (5). Otros trabajos han mostrado que el riesgo de hemorragia gastrointestinal por AINEs tópicos es bajo (7). La cuestión que se plantea es si esta aparente seguridad se debe a los bajos niveles séricos

por la baja disponibilidad sistémica del fármaco. Si es así, se podría alcanzar un perfil de riesgo-beneficio similar utilizando dosis bajas de AINEs vía oral.

En los últimos años se han publicado estudios comparativos en pacientes reumáticos de paracetamol (2-4 g/d) frente a distintos AINEs: ibuprofeno (1.200-2.400 mg/d), naproxeno (375 mg/12h) y diclofenaco (100 mg/d). Se concluye que un porcentaje sustancial de enfermos con artrosis podría ser controlado únicamente con paracetamol (3).

No existen estudios que comparen la eficacia de AINEs tópicos con paracetamol en el tratamiento de la artrosis y tampoco se han realizado estudios comparativos con capsaicina u otras terapias locales (5).

Los AINEs tópicos no se han tomado realmente en serio y se asume que son ineficaces. La revisión sistemática de Moore y cols muestra, aportando resultados con relevancia clínica, que los AINEs tópicos tienen cuando menos un efecto modesto en el tratamiento del dolor en procesos inflamatorios agudos y crónicos que debe ser tenido en consideración. En pacientes que continúan refiriendo dolor musculoesquelético a pesar de la utilización de las terapias disponibles, puede estar justificado iniciar tratamiento vía tópica.

De cualquier forma, este último estudio concluye que los AINEs tópicos son razonablemente efectivos y más seguros que los AINEs orales a dosis convencionales (2); se plantea la cuestión de si estaría indicado utilizar de primera elección la vía tópica en el dolor inflamatorio leve y moderado.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Glazier R, Steele L. Are topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs effective and safe? *Can Fam Phys* 1999; 45: 1690-92.
2. Moore RA, Tramèr R, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 1998; 316: 333-8.
3. Tornero J, Vidal J. Tratamiento del dolor. En: Manual de las enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana, S.A., 2000: 233-242.
4. Fuentes E, Vicente F, Moralejo RM. AINEs tópicos. *Boletín Farmacoterapéutico, Área de Salud de Plasencia* 1997; 3: 1-6.
5. Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. *Bol Ter Andal* 1996(12); 1: 1-3.
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-9.
7. Evans JM, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital to upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *Br Med J* 1995; 311: 22-6.