



Nuevas recomendaciones para el uso de AINE tópicos en osteoartritis.

Br. Guillermo Morinelli, Dr Stefano Fabbiani.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos a nivel mundial, siendo un grupo heterogéneo de compuestos que presentan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Su percepción de bajo riesgo sumado a la venta libre y a una automedicación elevada con este grupo terapéutico, determina un alto uso de estos medicamentos.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX). Esta se encarga de la síntesis de mediadores como tromboxanos y prostaglandinas, que participan en procesos inflamatorios pero también homeostáticos como la agregación plaquetaria, la protección del epitelio gástrico, entre otros. Existen dos isoformas principales de la COX, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 tradicionalmente se considera constitutiva y participa en procesos homeostáticos como los anteriormente mencionados. La COX-2 es tradicionalmente inducible y relacionada a los procesos inflamatorios agudos, y de hecho se sintetiza en respuesta a estos procesos, aunque también se expresa de forma constitutiva en el parénquima renal y el endotelio.¹⁻⁴

Considerando las dos isoformas de la COX, existen AINE que inhiben de forma no selectiva a ambas isoformas y AINE que inhiben selectivamente la COX-2. Los AINE tradicionales son no selectivos por ninguna isoforma. Sin embargo, en función de la dosis pueden tener mayor o menor afinidad por distinta isoforma. A modo de ejemplo, ketoprofeno, ketorolaco, indometacina y ácido acetilsalicílico tienen mayor afinidad por la COX-1. Por otro lado, meloxicam y diclofenaco son no selectivos con mayor afinidad por la COX-2. Los AINE selectivos por la COX-2, también denominados coxib, tienen una gran afinidad por esta isoforma, pero algunos de ellos también tienen capacidad de inhibir la COX-1 a altas dosis.¹⁻⁴

A pesar de ser considerados muy seguros, los AINE no están exentos de efectos adversos. Entre ellos se describen con mayor frecuencia los gastrointestinales, que van desde dolor abdominal, náuseas, vómitos y pirosis, hasta eventos más graves como hemorragia digestiva, úlcera y perforación gastroduodenal. Por otro lado, se describen efectos adversos a nivel cardiovascular, como el riesgo aterotrombótico, aumento de eventos cardiovasculares e hipertensión arterial. Este fino equilibrio entre el riesgo gastrointestinal y cardiovascular depende fundamentalmente de la selectividad que presente cada AINE en particular por cada isoforma de la COX. Aquellos AINE no selectivos pero con mayor afinidad por la COX-1 tendrán mayor riesgo gastrointestinal, mientras que aquellos AINE tradicionales más afines por la COX-2 y los coxib tendrán mayor riesgo cardiovascular. Otros efectos adversos conocidos son fenómenos de hipersensibilidad, nefropatía por AINE, reducción de la función renal, entre otros.¹⁻⁴



El uso de AINE tópicos puede ser una estrategia para la disminución del riesgo asociado a los AINE. La palabra "tópico" en este caso refiere a una vía de administración transdérmica, es decir, que el fármaco alcanza la circulación sistémica una vez absorbida a través de la piel. Por lo tanto, se trata de una vía de administración sistémica. Los AINE tópicos alcanzan una concentración plasmática de 15% en comparación con la vía oral de una dosis similar. Las ventajas del uso por esta vía comprenden la ausencia del primer paso hepático y de las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas. Además, estas son más estables y significativamente menores comparadas con la vía oral, mientras que produce concentraciones clínicamente efectivas en el tejido objetivo.¹⁻⁵

Dentro del término "vía transdérmica" se incluyen distintas formas farmacéuticas, algunas de mayor tiempo de exposición como parches; y otras de menor duración de la absorción como ungüentos, cremas, pomadas, entre otros. Estas presentaciones admiten distintos grados de pasaje hacia la circulación sistémica. Por ejemplo, los parches, debido a su mayor tiempo de exposición y concentración de fármaco, aseguran mayores y más estables concentraciones plasmáticas que otras presentaciones. Es por esto que la vía tópica no es exclusivamente de uso para afecciones locoregionales.^{8,9}

El efecto analgésico resultante del uso de AINE tópicos es producto de la sumatoria del efecto mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sitio de la lesión dolorosa, el efecto psicológico de su aplicación en el mencionado sitio y del masaje, el cual puede aumentar el flujo sanguíneo local o tener un efecto analgésico directo en caso de formulaciones que producen frío.⁵ Puede contribuir a la analgesia con estos preparados, en particular los que tienen efecto frío o calor, la creencia popular de que en el caso de la artritis, el dolor es causado por frío o humedad, y el aplicar distintas temperaturas "en donde duele" tendría efecto analgésico; esto forma parte del efecto placebo de los analgésicos.^{5,6} Como limitantes se destaca que las presentaciones farmacéuticas necesitan cumplir con determinadas características como lipofilia, bajo peso molecular y excipientes adecuados.

Si bien los AINE tópicos podrían evitar determinados riesgos, en particular aquellos más graves y vinculados a una mayor concentración plasmática o exposición, esta vía no está libre de efectos adversos inherentes a la misma. Se describen erupción cutánea, urticaria, descamación y dermatitis de contacto.⁵ Se ha descrito además un caso de hepatitis aguda no fatal por diclofenaco tópico, en una paciente con diagnóstico de cirrosis biliar.⁷

En cuanto a las pautas de administración no se dispone de evidencia para su dosificación. En general, las fichas técnicas recomiendan la aplicación de tres a cuatro veces al día para geles y pomadas, y una a dos veces al día en caso de parches, dada la cinética de absorción lenta de la vía transdérmica.⁵

En un trabajo previo realizado sobre AINE tópicos, se concluye acerca de la falta de evidencia en cuanto a la efectividad de estos medicamentos y la necesidad de nuevos ensayos clínicos controlados para un uso basado en la evidencia de los mismos.⁵



Recientemente fue publicada una guía de práctica clínica sobre Diagnóstico y Manejo de Osteoartritis en mayores de 16 años del Instituto de Salud Británico (*National Institute for Health and Care Excellence*; NICE) que recomendó el uso de AINE tópicos en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. También sugiere considerar el uso cuando existe afectación de otras articulaciones. La guía mencionada sugiere el uso de AINE orales sólo cuando los AINE tópicos no son efectivos. La recomendación de la NICE se basa en diversos estudios con distintos grados de evidencia. Todos los trabajos analizados por la NICE son ensayos clínicos o revisiones de ensayos clínicos. Ellos reconocen que la evidencia que apoya el beneficio clínico (reducción de dolor en 3 meses o menos) de los AINE tópicos comparados con placebo es de muy baja calidad, mientras que no existen diferencias en la reducción de dolor en comparación con AINE por vía oral. La recomendación de la NICE se fundamenta en evidencia que sostiene una menor tasa de eventos adversos gastrointestinales de los AINE tópicos comparados con AINE vía oral, aunque el beneficio solo pudo ser demostrado en el uso durante 3 meses o menos y exclusivamente en osteoartritis de rodilla. Es importante destacar que no existe evidencia de que esta ventaja perdure más allá de 3 meses. Además, la evidencia analizada apoya en particular el uso de AINE tópicos en osteoartritis de rodilla, siendo esta limitada cuando son otras las articulaciones afectadas.¹⁰

La Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de la Sociedad Argentina de Reumatología¹¹ del 2010 y la Guía de Buena Práctica Clínica en artrosis del Ministerio de Sanidad y Consumo de España¹² recomiendan el uso de AINE tópicos para mejorar dolor, rigidez y función en osteoartrosis de rodilla y mano, y destacan la falta de estudios a largo plazo y comparativos entre AINE tópicos y vía oral. La recomendación surge de que son tan efectivos como los AINE orales en dolor moderado pero con menor tasa de efectos adversos a nivel gastrointestinal. La Guía para el manejo de osteoartritis de mano, cadera y rodilla del Colegio Americano de Reumatología publicada en 2019 realiza las mismas recomendaciones para la artrosis de mano y rodilla.¹³

Conclusión

Los AINE son fármacos analgésicos muy prescritos a nivel mundial con múltiples efectos adversos. Los AINE tópicos (transdérmicos) surgen como una alternativa a los orales para disminuirlos, en la base de que se expone al o la paciente a menores concentraciones plasmáticas. La evidencia disponible es insuficiente para mostrar diferencias en cuanto a eficacia entre ambas formas de administración de los AINE.

Dado que la artritis es una patología crónica, sería adecuado utilizar AINE tópicos en los empujes agudos para disminuir su riesgo de efectos adversos a largo plazo. Es necesario destacar que la evidencia que sustenta esta nueva recomendación es limitada a 3 meses de uso y en osteoartritis de rodilla.



Sería necesario realizar nuevos ensayos clínicos controlados que comparen la eficacia y seguridad de AINE vía oral versus AINE tópicos, en artritis diferente a rodilla y por más allá de 3 meses y a otros tipos de dolor osteoarticular.

Bibliografía

1. Flórez J. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Farmacología humana. 6ª ed; Elsevier: Madrid, 2014.
2. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. . Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, ed. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed; México: McGraw-Hill; 2011.
3. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. Br J Pharmacol. 2015 May; 172(9): 2179–2209.
4. Wiechers JW. The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. Pharm Weekbl Sci. 1989;11(6):185–198.
5. Fabbiani, S., Garafoni, F., Catenaccio, V., & Speranza, N. (2019). Eficacia y seguridad de los AINE tópicos. *Revista Uruguaya De Medicina Interna*, 4(3), 8–16. Recuperado a partir de <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/17>
6. Arcury TA, Gesler WM, Cook HL. Meaning in the Use of Unconventional Arthritis Therapies. American Journal of Health Promotion. 1999;14(1):7-15. doi:10.4278/0890-1171-14.1.7
7. Yerly G, Cereda JM. Severe hepatitis due to percutaneous diclofenac. Gastroenterol Clin Biol. 2008 Oct;32(10):824-5.
8. Burkhart C, Morrell D, Goldsmith L. Farmacología dermatológica. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, ed. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed; México: McGraw-Hill; 2011.
9. Flórez J. Farmacología dermatológica. En: Farmacología humana. 6ª ed; Elsevier: Madrid, 2014.
10. National Institute for Healthcare and Excellence. (2022, Abril). Osteoarthritis: assessment and management. NICE. Retrieved Setiembre 12, 2022, from <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10127/documents/html-content-2>
11. Guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Revista Argentina de Reumatología. Año 2010. N° 4.
12. Guía de Buena Práctica Clínica en Artrosis. 2ª edición. Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
13. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis & Rheumatology. Vol. 72, No. 2, February 2020, pp 220–233. doi: 10.1002/art.41142