



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2019-20)

Trabajo Fin de Grado

**EFICACIA DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS TÓPICOS EN TRASTORNOS
MUSCULOESQUELÉTICOS**
(Revisión Bibliográfica)

Estudiante: Joseba K. Ochoa Gutiérrez

Tutor/a: Berta Pérez Monge

Junio, 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
Abstract	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Objetivos.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	37

RESUMEN

Introducción: Los trastornos musculoesqueléticos son una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, con elevados costes socioeconómicos asociados. Los antiinflamatorios no esteroideos son una de las opciones farmacológicas más comunes en el tratamiento de este tipo de dolencias, debido a su acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

Su uso está muy extendido y se encuentran entre los fármacos más prescritos del mundo. Sin embargo, su fórmula oral acarrea una serie de efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales que pueden llegar a comprometer la salud del paciente. A causa de esto se ha optado por investigar el manejo de los antiinflamatorios no esteroideos tópicos, una alternativa que promete los mismos efectos terapéuticos con una menor afectación sistémica.

Objetivo: Comprobar el grado de eficacia terapéutica de los antiinflamatorios no esteroideos tópicos en pacientes con dolor de origen musculoesquelético.

Material y métodos: Revisión bibliográfica sistemática. Se consulta en PubMed, SciELO, Biblioteca COCHRANE, ScienceDirect, TRIP Database y Biblioteca Virtual de Salud España mediante la combinación de distintos tesauros y operadores booleanos. Tras una lectura crítica los resultados se reducen a 18 artículos.

Resultados y discusión: Los artículos analizados demuestran un efecto terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos tópicos superior al placebo. Un reducido número de datos también indica una eficacia equiparable a la fórmula oral. No obstante, la escasez de información imposibilita la detección del mejor tipo de antiinflamatorio no esteroideo tópico, así como mecanismos que puedan optimizar su uso clínico o los dolores más receptivos a dicho tratamiento.

Conclusiones: Los artículos evaluados señalan a los antiinflamatorios no esteroideos tópicos como eficaces, a pesar de las numerosas limitaciones de la revisión. Son necesarios futuros estudios para determinar la eficacia de estos en los trastornos musculoesqueléticos y averiguar si resultan una alternativa viable frente a la fórmula oral.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos, administración tópica, trastornos musculoesqueléticos, dolor musculoesquelético, eficacia, analgesia.

ABSTRACT

Introduction: Musculoskeletal disorders are one of the main causes of disability worldwide, with high socioeconomic costs associated. Non-steroidal anti-inflammatory agents are one of the most common pharmacological options in the treatment of this kind of diseases, due to their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic action.

Their use is very widespread and they are one of the worlds most prescribed drugs. However, their oral formula can produce some gastrointestinal, cardiovascular and renal side effects, which can affect the patient's health. That's why it has been decided to investigate the management of topical non-steroidal anti-inflammatory agents, an alternative that ensures the same therapeutic effects with less systemic involvement.

Aim: Check the therapeutic efficacy level of the topical non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with pain caused by musculoskeletal diseases.

Material and methods: Systematic bibliographic review. PubMed, SciELO, COCHRANE library, ScienceDirect, TRIP Database and the Spanish Health Virtual Library have been consulted with the use of thesaurus and Boolean operators. After the critical reading, the results have been reduced to 18 articles.

Results and discussion: The analyzed articles show the therapeutic effect of the topical non-steroidal anti-inflammatory agents to be higher than the placebo. The small data available also shows a comparable efficacy to the oral formula. Nonetheless, the lack of results makes the detection of the best kind of topical non-steroidal anti-inflammatory agents impossible, alongside the mechanisms that optimize the clinical use and the most receptive kind of pains.

Conclusions: The assessed articles point topical non-steroidal anti-inflammatory agents as effective, in spite of the multiple restrictions of the review. Future trials are needed, to determine the efficacy of the these in musculoskeletal diseases and to find out if they are a fitting alternative to the oral formula.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory agents, topical administration, musculoskeletal disorders, musculoskeletal pain, efficacy, analgesia.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos estructuralmente heterogéneo muy diverso capaz de proporcionar efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Se aplican principalmente como tratamiento sintomático ante procesos inflamatorios o dolores musculoesqueléticos de origen reumático, traumático o asociados a artropatías. ^(1,2)

El uso de los AINE está muy extendido, convirtiéndolos en uno de los grupos farmacológicos más prescritos del mundo. Además, su ámbito de uso no termina ahí, ya que también se encuentran entre los fármacos de los que más se abusa sin receta previa. Constituyen más de un 40% de los medicamentos utilizados para el autoconsumo, ya sea por su accesibilidad, publicidad, escasa conciencia de riesgo o bajo precio. En todo caso, hasta un 84% de sus consumidores habituales recurren a los AINE para tratar dolores de todo tipo, sin conocer los detalles sobre sus efectos adversos. Un estudio realizado en 2015 en Portugal determinó que los más demandados para fines de consumo propio eran el ibuprofeno y el diclofenaco. ⁽³⁾

En lo que al origen de los AINE respecta, a lo largo de la historia se distinguen diversos hechos que llevarían al reconocimiento de estos. Uno de los primeros atisbos se encuentra hace 3.500 años, de la mano de Hipócrates, el cual introdujo el uso terapéutico del extracto y las hojas de la corteza de sauce. Más tarde, en 1899 se comercializa el ácido acetilsalicílico (AAS), procedente de una planta conocida como *Salix alba* y en 1961, Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno. A todo esto, en 1976, John Vane logró descifrar el mecanismo de acción del AAS y, por ende, de los AINE; reconocimiento por el que le fue entregado un Premio Nobel. ⁽⁴⁾

Para entender el efecto que los AINE producen es necesario conocer los mecanismos que dan lugar a la inflamación. Esta se inicia mediante la activación de un complejo enzimático denominado ciclooxigenasa (COX), que cataliza la síntesis de prostaglandinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico, y del cual se distinguen dos isoformas: Por un lado, está la COX-1, que se encuentra de forma natural en todo

el organismo, a pesar de tener una concentración ligeramente superior en el riñón y tracto gastrointestinal. Se encarga de sintetizar prostaglandinas esenciales, que mantienen su concentración inalterada y que cumplen funciones fisiológicas como la protección de mucosas. Por otro lado, se encuentra la COX-2, la cual es inducible y actúa como intermediaria durante la inflamación y ampliación del dolor, como respuesta a lesiones nocivas. Adicionalmente, el ácido araquidónico por medio de las llamadas lipooxigenasas puede dar lugar a los llamados leucotrienos, que cuentan con una serie de funciones entre las que se incluye favorecer la agregación leucocitaria o la exudación.

Todos los tipos de AINE comparten su mecanismo de acción, y consiste en la inhibición de la enzima COX, tanto de forma reversible como irreversible. El inconveniente que surge de esto es que dicha inhibición es inespecífica, afectando por igual a ambas isoformas o, en su defecto, a la COX-1, dando lugar a numerosos efectos adversos. ^(1,4)

Las acciones terapéuticas mediadas por los AINE consisten en las siguientes:

- Efecto *antiinflamatorio*: Actúan inhibiendo la síntesis de los prostanoides (prostaglandinas y tromboxanos) y los neutrófilos, los cuales son los causantes de, tanto la fase inicial como la fase aguda de la inflamación, respectivamente.
- Efecto *analgésico*: La capacidad analgésica de los AINE no guarda relación con su capacidad antiinflamatoria, por lo que las dosis requeridas varían dependiendo del uso que se le vaya a dar al medicamento. Los prostanoides, suscitados por los mediadores del dolor (sobre todo la bradiquinina), son los principales causantes de la hiperalgesia. Teniendo en cuenta los mecanismos de acción de los AINE y las sustancias que estos inhiben, actúan principalmente sobre aquellas dolencias asociadas como procesos inflamatorios, dolores articulares, musculares, vasculares, de origen cancerígeno, postraumáticos e, incluso, migrañas causadas por la menstruación.
- Efecto *antipirético*: El aumento de la temperatura viene causado por la acción de los prostanoides PGE2 en el hipotálamo, por lo que su inhibición daría paso

a mecanismos de regulación térmica, como la sudoración o la vasodilatación. Es importante resaltar que los AINE restauran la temperatura fisiológica sin disminuirla indiscriminadamente (descartando así posibles hipotermias).

A lo largo del tiempo, a este grupo de fármacos también le han sido atribuidas otras acciones terapéuticas no esperadas, entre las que destacan la capacidad antiagregante del AAS en bajas dosis o el aumento de la concentración de ácido úrico en orina, muy útil a la hora de manejar ataques agudos de gota. ⁽⁵⁾

Tabla 1: Clasificación de los principales tipos de AINE.

Antiinflamatorios no esteroideos	
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico.
Propiónicos	Dexibuprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno.
Acéticos	Aceclofenaco, diclofenaco, indometacina, ketorolaco.
Oxicams	Lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
Antranílicos	Ácido mefenámico.
Inhibidores selectivos de COX-2	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib.

Fuente: *Consideraciones de seguridad de los AINE, Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (2016)*. ⁽³⁾

Como ya se ha mencionado, los AINE cuentan con un largo listado de efectos adversos que se agrupan en problemas gastrointestinales, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad entre otros:

- Efectos gastrointestinales: Las consecuencias de estos medicamentos sobre el tracto gastrointestinal van desde síntomas leves como la pirosis, gastritis, dispepsias, diarreas o estreñimiento hasta consecuencias de mayor calibre, que comprometen la integridad de la mucosa tanto gástrica como duodenal (hemorragias y perforaciones). Esto se debe a que el uso de estos fármacos conduce a una menor secreción de moco y bicarbonato gástricos, acompañado de una disminución del flujo sanguíneo. Uno de los efectos adversos más frecuentemente descritos es la hemorragia digestiva alta

(HDA), siendo un 38% de los casos atribuidos al consumo de AINE. Además, en 2007 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advirtió sobre la elevada gastrolesividad asociada al piroxicam y ketorolaco, limitando su uso al ámbito hospitalario.

- Efectos cardiovasculares: Frecuentemente asociados al consumo de los «coxibs», los cuales se mencionarán más tarde. Destaca la posibilidad de desarrollar agranulocitosis, anemia aplásica, hipertensión arterial y, en el peor de los casos, infarto agudo de miocardio (IAM). Diversos estudios concuerdan en que el naproxeno es el menos dañino en lo que a problemas cardiovasculares respecta. A pesar de ello, la elevada morbimortalidad vascular y el riesgo de insuficiencia cardíaca no se limita al uso de los «coxibs», extendiéndose también a otros AINE estudiados.
- Efectos renales: La nefrotoxicidad por AINE es muy rara en personas sanas, sin embargo, en pacientes pluripatológicos o con interacciones farmacológicas pueden dar lugar a complicaciones. La inhibición de la COX-1 produce cambios en la hemodinámica renal pudiendo provocar nefritis intersticial, necrosis papilar, hipertensión, edemas e incluso insuficiencia renal aguda. La mayoría de estos trastornos son de carácter reversible una vez interrumpido el consumo.
- Efectos hepáticos: Los elevados niveles de transaminasas en sangre durante las primeras semanas tras el consumo de AINE demuestran el efecto que estos tienen sobre el hígado. Las personas de avanzada edad o con la función renal comprometida forman un grupo de riesgo a la hora de desarrollar complicaciones de este tipo. ^(3,4,5)
- Hipersensibilidad: Alta repercusión sobre el aparato respiratorio, con mayor riesgo en pacientes asmáticos de etiología extrínseca. ^(5,6)
- Efectos en sistema nervioso central (SNC): Cefaleas y somnolencia entre otros. ⁽⁶⁾

Diversas fuentes destacan el ibuprofeno como el AINE con menor cantidad de efectos adversos, seguido del diclofenaco y el naproxeno. ^(3,4)

Otro riesgo a valorar previo al consumo de los AINE es la interacción con otros fármacos o sustancias. Gran parte de los inconvenientes de su uso en pacientes con patologías concomitantes consiste en el aumento de las hemorragias gastrointestinales o en interacciones con otros medicamentos. Por mencionar algunos:

- ✓ Antihipertensivos como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- ✓ Inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS).
- ✓ Litio (puede aumentar sus niveles sanguíneos).
- ✓ Corticoides.
- ✓ Anticoagulantes.
- ✓ También se ha demostrado que el uso simultáneo del ibuprofeno con el AAS anula su efecto cardioprotector. ⁽³⁾

Ante el elevado número de efectos adversos de estos medicamentos, se barajaron diversas alternativas. De este modo, en 1993, surgió la hipótesis de que el diseño de un AINE con especificidad de isoenzimas lograría suprimir los efectos adversos mientras mantenía la capacidad terapéutica. Se basaba en la teoría de que los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la síntesis de las prostaglandinas proinflamatorias conservando las prostaglandinas citoprotectoras en el estómago y disminuyendo la aparición de úlceras. Es así como nacieron los «coxibs» (Celecoxib y Rofecoxib), ambos inhibidores selectivos de la COX-2. No obstante, a partir del 2001 la elevada cardiotoxicidad de estas fórmulas puso en entredicho su validez clínica. El principal motivo consiste en que tanto la COX-1 como la COX-2 tienen un rol muy importante en el equilibrio fisiológico vascular, y la alteración de este puede desencadenar eventos trombóticos. ⁽⁴⁾

En pacientes en los que está contraindicado o desaconsejado el uso de los AINE por vía oral, surgen como alternativa los AINE tópicos: una fórmula que promete los mismos efectos locales que su equivalente oral, con concentraciones plasmáticas

indetectables. Es importante anotar que sus mecanismos de acción son los mismos que los de las fórmulas orales.

El problema que se plantea es que estos fármacos carecen de información que respalde su eficacia. Y es que el alivio sintomático tras su uso se ha llegado a atribuir al calor o masaje secundarios al proceso de aplicación. Aún son pocos los estudios que comparan la eficacia de los AINE tópicos frente a los de uso oral. ^(1,2)

A través de la historia, la vía tópica ha sido ampliamente utilizada con fines médicos pese a no ser la opción más fisiológica. Se trata de la aplicación externa del fármaco sobre piel o mucosas con el objetivo de lograr un efecto local e incluso sistémico en algunos casos. En el momento en el que el preparado entra en contacto con la piel se produce una serie de acontecimientos desde que el principio activo es liberado del vehículo o excipiente y se difunde a través de la capa córnea, hasta que atraviesa la dermis y accede a la microcirculación. La absorción puede ser transapendicular (por anejos como las glándulas sebáceas o folículos pilosos) y/o transepidérmica. ⁽⁷⁾

Existen diversas opciones dentro de estos preparados, en función del principio activo o la zona a tratar: sólidos (povos), líquidos (lociones, baños y leches dérmicas) y semisólidos (pomadas, emulsiones o cremas, pastas y geles). Cabe mencionar que un formato que permite un mejor control sobre la liberación del principio activo y del que se hace mucho uso son los parches adhesivos transdérmicos.

Algunos de los factores que afectan a la absorción percutánea:

- ✓ Hidratación. El alto contenido en agua de la capa córnea favorece el paso de sustancias a través de la membrana.
- ✓ Una elevación de la temperatura produce vasodilatación y un aumento de la energía disponible para la difusión pasiva.
- ✓ Moléculas utilizadas. Las sustancias lipófilas y de bajo peso molecular atraviesan con más facilidad la capa córnea mientras que los compuestos iónicos y polares parecen asimilarse en un menor periodo de tiempo en los anejos.

- ✓ Zona de la piel, dependiendo del grosor de la misma, así como de la vascularización. Cuanto más fina sea la piel de la zona de aplicación, mayor será la absorción.
- ✓ Las lesiones cutáneas con estrato córneo dañado o patologías dermatológicas permiten una mayor permeabilidad.
- ✓ La edad del paciente. Cuanto más joven sea, mejor se absorberá el producto.
- ✓ La absorción aumenta cuando el pH del medio favorece la presencia de la forma no ionizada. ⁽⁷⁾

Gran parte de los argumentos que presentan los defensores de la vía tópica se basan en la capacidad de esta para eludir el primer paso hepático y el control sobre las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, prolongando así la acción terapéutica y mejorando la adherencia al tratamiento.

En el otro lado de la balanza, los que se oponen a la implantación de este nuevo método exponen múltiples inconvenientes como su baja eficacia, limitaciones asociadas a la presentación o numerosos efectos locales, entre los que se incluyen: erupciones cutáneas, urticaria, fotosensibilidad, hinchazón o ampollas. ⁽¹⁾

Una de las principales causas de la creciente presencia de los AINE es el aumento en la prevalencia de los trastornos musculoesqueléticos. Según lo determinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017, componen una de las principales causas de discapacidad tras el dolor lumbar y abarcan más de 150 diagnósticos del sistema locomotor, incluyendo músculo (sarcopenia), hueso (osteoporosis, osteopenia), articulaciones (artrosis, artritis o gota) e incluso tejidos asociados como tendones o ligamentos. Aparte de las mencionadas enfermedades degenerativas, también incorporan aquellas de origen traumático y carácter agudo como los esguinces, distensiones, lumbalgias, tensiones musculares o fracturas (muy comunes en el ámbito laboral e incapacitantes durante las actividades de la vida diaria). En ocasiones estas afecciones provocan un elevado número de limitaciones funcionales, reduciendo sustancialmente la calidad de vida, afectando al rol social e incluso

dañando la integridad psicológica. De hecho, entre un 20 y 30% de las personas sufre algún tipo de trastorno musculoesquelético que cursa con dolor.

Los trastornos musculoesqueléticos, en lo que a su prevalencia respecta, son especialmente frecuentes en ancianos, ya que suelen acompañar a otras enfermedades. Tanto es así que se encuentran entre un tercio y la mitad de los casos de multimorbilidad. A pesar de ello, no se trata de una afección exclusiva de personas de la tercera edad y puede darse en cualquier momento de la vida, sobre todo a partir de la adolescencia.

Estas patologías suponen un problema de salud pública, con gran repercusión social y económica. Y es que se prevé un aumento en la prevalencia por el rápido envejecimiento demográfico acontecido estos últimos años, consecuencia de una mejora en la calidad de vida de los ciudadanos y de los numerosos avances realizados en el ámbito de las ciencias de la salud. Sin embargo, la elevada esperanza de vida está multiplicando la presencia de pluripatologías y enfermedades no transmisibles. ⁽⁸⁾

Hoy en día, los costes socioeconómicos que los trastornos musculoesqueléticos suponen han alcanzado un valor significativo que requiere un abordaje inmediato. Sin ir más lejos, de acuerdo con los datos obtenidos en Estados Unidos de América en 2011, la pérdida de productividad causada por estas patologías supuso un 1,4% del Producto Interior Bruto (PIB). ⁽⁸⁾ Es por ello por lo que encontrar métodos terapéuticos, diagnósticos y preventivos de mayor eficacia al menor precio y ausentes de efectos secundarios innecesarios se debería considerar una prioridad.

El dolor musculoesquelético se puede abordar de varias formas; mediante el ejercicio físico moderado, terapias coadyuvantes, rehabilitación o fármacos. Dentro de esta última opción, los AINE de uso tópico son una elección de primera línea, a pesar de que la controversia que rodea su eficacia sea un obstáculo a la hora de recomendarlos.

El uso de los AINE tópicos en la actualidad se encuentra en tela de juicio y es por eso que, al ser una alternativa frente a un dilema de interés sanitario, económico y social, requiere una respuesta que le proporcione validez como tratamiento.

Esto cobra especial relevancia en el campo de la enfermería, ya que, como parte de un grupo multidisciplinar de profesionales sanitarios, educar y controlar el tratamiento de un paciente se incluye entre sus competencias. Una adecuada formación es crucial a la hora de aportar los cuidados necesarios.

OBJETIVOS

- **General:**
 - ✓ Evaluar la eficacia terapéutica de los AINE tópicos en pacientes con dolor de origen musculoesquelético.
- **Específicos:**
 - ✓ Identificar el AINE tópico con mayor eficacia analgésica.
 - ✓ Valorar los mecanismos que optimicen el uso clínico de los AINE tópicos.
 - ✓ Identificar en qué tipo de dolores musculoesqueléticos son más eficaces los AINE tópicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Antes de nada, al tratarse de una revisión bibliográfica sistemática, se comienza por plantear una pregunta PICO que ajuste los resultados a los objetivos establecidos: *¿Tienen los AINE tópicos eficacia analgésica en pacientes adultos con dolor musculoesquelético?*

Tabla 2: Componentes de la pregunta PICO de Sackett.

P (Población diana)	I (Intervención)	C (Comparación)	O (Resultado esperado)
Pacientes adultos con dolor musculoesquelético.	Uso de AINE tópicos.		Efecto analgésico y antiinflamatorio.

Fuente: *Elaboración propia.*

Una vez formulada, se utilizan los siguientes tesauros (MeSH y DeCS), combinándolos con los operadores booleanos “AND” (para la inclusión) y “OR” (para la unión), con el fin de establecer distintos métodos de búsqueda que, combinados con los filtros, simplifican la selección de artículos:

Tabla 3: Descriptores DeCS y MeSH.

DeCS	MeSH
Antiinflamatorios no Esteroideos	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal
Administración Tópica	Administration, Topical
Fenómenos Fisiológicos Musculoesqueléticos	Musculoskeletal Physiological Phenomena
Dolor Musculoesquelético	Musculoskeletal Pain
Eficacia	Efficacy
Analgesia	Analgesia

Fuente: *Elaboración propia.*

Se hace uso de las siguientes bases de datos para encontrar información científica: PubMed, SciELO, Biblioteca COCHRANE, ScienceDirect y TRIP Database. Para completar el proceso se recurre a portales de búsqueda como la Biblioteca Virtual de Salud España (BVS España).

Criterios de inclusión a tener en cuenta a la hora de seleccionar los artículos:

- ✓ En humanos y adultos.
- ✓ En un periodo de 5 años (2015-2020).
- ✓ Textos gratuitos o con posibilidad de acceso desde el repositorio de la Universidad de Valladolid.
- ✓ En inglés y español.
- ✓ Tipos de artículos: Revisiones bibliográficas (sistemáticas o metaanálisis) y estudios originales (ensayos clínicos).

Criterios de exclusión a tener en cuenta:

- ✓ Artículos que evidencien el uso clínico de los AINE tópicos durante procedimientos médicos (postoperatorios, anestesia oftálmica o endoscópica, etc.).
- ✓ Artículos que no hagan referencia a pacientes con trastornos musculoesqueléticos, crónicos o agudos.

Los artículos se seleccionan teniendo en cuenta tanto el título como el resumen. A continuación, se procede a la lectura del texto completo para verificar que este cumple con los requisitos establecidos. Para comprobar la validez externa e interna, así como la precisión de los documentos, se realiza un análisis siguiendo los instrumentos de lectura crítica:

- *CASPe* ^(9,10): 10-11 preguntas (ensayos clínicos aleatorizados, revisiones bibliográficas o metaanálisis).
- *STROBE* ⁽¹¹⁾: 22 puntos (estudios observacionales).
- *TREND* ⁽¹²⁾: 22 puntos (ensayos clínicos no aleatorizados).

Metodología utilizada para la búsqueda en las bases de datos:

▪ **PudMED:**

Se utilizan los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Pain” AND, “Analgesia” OR “Efficacy”, aplicando los siguientes filtros: 5 years, free full text, humans, English and Spanish.

- Resultados: 7 items.
- Seleccionados: 4 items.

Utilizando los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Physiological Phenomena”, aplicando los siguientes filtros: 5 years, free full text, humans, English and Spanish.

- Resultados: 1 item.
- Seleccionados: 0 items.

Utilizando los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Pain”, aplicando los siguientes filtros: 5 years, free full text, humans, English and Spanish.

- Resultados: 14 items.
- Seleccionados: 6 items.

Reduciendo los términos MeSH a “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” y aplicando los siguientes filtros: 5 years, free full text, humans, English and Spanish.

- Resultados: 172 items.
- Seleccionados: 4 items.

▪ **SciELO:**

Se utilizan los términos DeCS “Antiinflamatorios no Esteroideos” AND “Administración Tópica”, aplicando los siguientes filtros: 5 años, inglés y español.

- Resultados: 1 item.
- Seleccionado: 1 item.

- **Biblioteca COCHRANE:**

Se utilizan los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Physiological Phenomena”, aplicando los siguientes filtros: periodo de publicación entre enero del 2015 y marzo del 2020, variación de palabras.

- Resultados: 0 items.

Utilizando los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Pain” y aplicando los siguientes filtros: periodo de publicación entre enero del 2015 y marzo del 2020, variación de palabras.

- Resultados: 3 revisiones Cochrane y 2 ensayos.
- Seleccionados: 0 revisiones Cochrane y 1 ensayo.

Reduciendo los términos MeSH a “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” y aplicando los siguientes filtros: periodo de publicación entre enero del 2015 y marzo del 2020, variación de palabras.

- Resultados: 40 revisiones Cochrane y 114 ensayos.
- Seleccionados: 0 revisiones Cochrane y 2 ensayos.

- **ScienceDirect:**

Se utilizan los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Physiological Phenomena”, aplicando los siguientes filtros: years 2015-2020, article type (review article, research article, book chapters), open access or full text access.

- Resultados: 32 items.
- Artículos accesibles: 7 items.
- Seleccionados: 0 items.

Utilizando los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Pain” y aplicando los siguientes

filtros: years 2015-2020, article type (review article, research article, book chapters), open access or full test access.

- Resultados: 315 items.
- Artículos accesibles: 51 items.
- Seleccionados: 2 items.

▪ **TRIP Database:**

Se utilizan los términos MeSH “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” AND “Administration, Topical” AND “Musculoskeletal Pain” AND, “Analgesia” OR “Efficacy”, aplicando los siguientes filtros: since 2015, all secondary evidence (para evitar aquellos estudios en proceso o sin resultados definidos).

- Resultados: 71 items.
- Seleccionados: 1 item.

Artículos encontrados a través de portales de búsqueda:

▪ **BVS España:**

Se utilizan los términos DeCS “Antiinflamatorios no Esteroides” AND “Administración Tópica”, aplicando los siguientes filtros: 2015-2020, inglés y español, humanos, texto completo disponible.

- Resultados: 122 items.
- Seleccionados: 2 items.

Tabla 4: Metodología de búsqueda y selección de artículos.

	1ª selección	2ª selección	3ª selección
PudMED	194	14	11
SciELO	1	1	1
COCHRANE	159	3	3
ScienceDirect	347	2	1
TRIP Database	71	1	0
BVS España	122	2	2

Fuente: *Elaboración propia.*

1ª selección: Combinando los términos con los operadores booleanos en las bases de datos y aplicando los filtros de los criterios de inclusión.

2ª selección: Lectura de los títulos y “abstracts” para decidir cuáles son los artículos que cumplen definitivamente con los criterios de inclusión.

3ª selección: Lectura crítica mediante los test CASPe, STROBE y TREND.

A la hora de seleccionar los artículos no se tienen en cuenta aquellos duplicados o previamente seleccionados mediante distintos métodos de búsqueda. Un elevado número de artículos se ha eliminado debido a falta de resultados o evidencia insuficiente, resultando en dieciocho artículos finales

Los 18 artículos finales se clasifican en:

- 8 revisiones bibliográficas.
- 5 ensayos clínicos aleatorizados.
- 4 ensayos clínicos no-aleatorizados.
- 1 estudio de prevalencia (encuesta).

RESULTADOS

Tras un exhaustivo análisis de los artículos seleccionados, se han sintetizado los resultados y destacado los datos con mayor relevancia para la revisión. Posteriormente se ha procedido a elaborar unas tablas con información resumida de cada artículo, disponibles en el *anexo 1*. A la hora de clasificar los resultados, se han tenido en cuenta los objetivos generales y específicos previamente establecidos.

- **Eficacia terapéutica de los AINE tópicos en pacientes con dolor de origen musculoesquelético:**

Para medir el grado de eficacia se han tenido en cuenta aquellos artículos que establecen una relación entre los AINE tópicos y un control (placebo) o equivalente oral. Dichas comparaciones pueden darse, o bien de forma directa, o bien de forma indirecta, por medio de un metaanálisis. Para completar los resultados, también se han recogido como válidas guías clínicas, testimonios o encuestas de satisfacción.

Dicho esto, once de los dieciocho artículos seleccionados ofrecen algún tipo de resolución a la interrogante, ya sea en sus resultados principales o secundarios. Algo que resalta son los numerosos estudios provenientes del continente asiático, donde el uso de AINE tópicos, más concretamente los parches transdérmicos, está muy extendido.

Dicha posibilidad se plantea en un ensayo clínico no aleatorizado realizado en japon y analizado por Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H y Hoshino Y (2016) ⁽¹³⁾ sobre 201 pacientes adultos con osteoartritis (OA) durante 52 semanas para determinar la seguridad a largo plazo del parche de (S)-Flurbiprofeno. Uno de los objetivos del proyecto consistía en determinar el grado de eficacia de los parches, planteado mediante una escala análoga del dolor de 5 puntos. Con signos de mejora a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, el porcentaje de pacientes con un alivio “marcado” o “moderado” se elevó a un 72,4% 52 semanas después. Más tarde, en el 2017, el mismo ensayo fue revisitado por Otsuka N. et al ⁽¹⁴⁾ para investigar los efectos renales del mismo (más enfocado en los efectos adversos que en la eficacia, por lo que no aporta datos relevantes).

Zhao D. et al (2019) ⁽¹⁵⁾, por su parte, realizaron un ensayo clínico aleatorizado para medir la eficacia y seguridad del parche transdérmico de hidrogel de loxoprofeno, así como de la fórmula oral del mismo, para luego establecer una comparación entre ambos. Se reclutaron 182 pacientes adultos de nacionalidad china con mialgia. Durante las 2 semanas que duró el estudio se observó una mejoría de más del 50% en un 81,3% de los pacientes tratados con loxoprofeno tópico frente a un 72,2% de los tratados con loxoprofeno oral, estableciendo así una similitud entre ambos que será reforzada en estudios posteriores.

Una encuesta realizada en japon por Takeda O, Daisuke C, Ishibashi Y y Tsuda E. (2017) ⁽¹⁶⁾ acerca de los AINE en parche, revela los diferentes grados de satisfacción de los pacientes que los consumen y facultativos que los prescriben, así como las características más deseadas. De los 600 pacientes consultados, las características mejor valoradas por orden de importancia fueron un fuerte alivio, la duración del efecto y la rapidez de acción. Un 43% de los pacientes estaba “satisfecho de alguna forma”, mientras que un 57% expresaba “sentimientos alternos o insatisfactorios” (*anexo 2*). Por otro lado, un 57,5% de los médicos encuestados declararon estar satisfechos con el poder analgésico de los fármacos (*anexo 3*), siendo las características mejor valoradas, por orden de importancia, el efecto analgésico, la preferencia del consumidor, la seguridad cutánea y el confort.

Los estudios encargados de comparar el efecto de diferentes AINE tópicos frente al placebo (un vehículo carente de principio activo) resaltan la superioridad analgésica del primero. Ninguno de los artículos revisados constató que el fármaco en cuestión tuviera un efecto inferior al proporcionado por el control y los desenlaces más desfavorables indicaban un efecto similar al vehículo.

Un ejemplo de ello es el metaanálisis realizado por Zeng C. et al (2018) ⁽¹⁷⁾ sobre la relativa eficacia y seguridad de los AINE tópicos en la OA, en el cual se utilizaron 36 ensayos aleatorizados y 7 estudios observacionales para establecer comparaciones directas e indirectas. Los resultados destacan los AINE tópicos como una alternativa superior al placebo a la hora de abordar el alivio sintomático o la recuperación de la funcionalidad.

Otro metaanálisis que establece comparaciones directas e indirectas entremezclando distintos tipos de AINE tópicos y controles en pacientes con dolores musculoesqueléticos crónicos, fue publicado en el 2020 por Derry S, Conaghan P, Da Silva JP, Wiffen PJ y Moore RA ⁽¹⁸⁾. Los 23 ensayos recopilados (39 en la síntesis cualitativa) contaban con una duración de 6 a 12 semanas, y mostraban una eficacia de los fármacos significativamente superior al placebo. Sobre todo, el diclofenaco y el ketoprofeno, con una reducción del dolor en hasta un 60% de los participantes. La comparación entre las distintas vías de administración concluyó alivio sintomático en el 55% de los participantes que usaron AINE tópicos y 54% de los que usaron AINE orales. Esto deja entrever una eficacia similar entre ambas fórmulas. A pesar de ello, el nivel de evidencia se vio afectado por la alta respuesta al placebo tópico, superando, incluso, al placebo de consumo oral (*anexo 4*). Este hecho puede comprometer la veracidad de los resultados y se menciona en diversos artículos. Para explicar este suceso, los autores del metaanálisis destacaron un proceso bautizado como “biolubricación”, del cual no se aportó más información.

Existe la creencia de que los AINE tópicos pierden capacidad terapéutica a partir de la segunda semana, debido al mejor grado de respuesta en ensayos de corta duración. Sin embargo, todos los compuestos mostraron un alivio del dolor y recuperación de la funcionalidad superior al placebo, incluso pasadas 4 semanas de tratamiento, desbancando dicha teoría. Este metaanálisis ⁽¹⁸⁾ fue posteriormente analizado y evaluado por Wall D (2017) ⁽¹⁹⁾ en una revisión bibliográfica, determinando que contaba con una calidad metodológica de moderada a elevada.

Del mismo modo Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M y Wiffen PJ. (2015) ⁽²⁰⁾ publicaron un metaanálisis de objetivos y características metodológicas similares, esta vez centrados en dolores musculoesqueléticos agudos. Los autores recopilaron 61 estudios que incluían esguinces, contusiones o tendinitis (58 en la síntesis cuantitativa). Todos los fármacos estudiados, a excepción de la bencidamina, lograron superar en eficacia al placebo reforzando, nuevamente, los resultados de artículos anteriores. Aun así, también establecieron una comparación con otros productos tópicos de uso alternativo como los rubefacientes, presentando mejores resultados.

Otro producto popular a la hora de remitir el dolor durante esta clase de algias, más concretamente en la OA, es la capsaicina. Esta sustancia procede de los pimientos picantes y es comparada con los AINE tópicos en otro metaanálisis de la mano de Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, Doherty M y Zhang W (2018) ⁽²¹⁾, basado en 28 estudios. El artículo declara ausencia de diferencias significativas entre ambos compuestos. Aun así, el bajo número de estudios disponibles relacionados con la capsaicina limitan la credibilidad de los resultados.

En lo que a estudios originales respecta, un ensayo clínico aleatorizado de 4 semanas realizado por Wadsworth LT, Kent JD y Holt RJ (2015) ⁽²²⁾ cotejó la eficacia del diclofenaco de sodio al 2% en solución tópica frente al placebo en la OA de rodilla. El proyecto logró reclutar hasta un total de 260 pacientes, con una disminución significativa del dolor y entumecimiento articular en aquellos expuestos al principio activo. Estos resultados se duplicaron en la rodilla contralateral. El tratamiento mejoró significativamente la funcionalidad, el entumecimiento y el dolor, especialmente con el diclofenaco de sodio al 2%, respecto a aquellas no tratadas.

Para terminar de apoyar los resultados hasta ahora expuestos, en una revisión bibliográfica realizada por Rafanan BS Jr. et al (2017) ⁽²³⁾ a lo largo de Asia pacífica, se citan diversas guías de práctica clínica nacionales e internacionales. Estas recomiendan el uso de los AINE tópicos sobre los AINE orales en el manejo de la OA tanto de rodilla como de mano, o como opción de primera línea en pacientes mayores de 75 años. Todo esto basado en una eficacia equiparable a la que aportan las fórmulas orales, con un menor número de efectos sistémicos y hasta una ampliación en el tiempo de uso. Algo similar sucede en las guías europeas como la European League Against Rheumatism (EULAR) del 2007 o la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del año 2008, ambas recogidas en una revisión bibliográfica de Fabbiani S, Garafoni F, Catenaccio V y Speranza N (2019) ⁽²⁴⁾.

- **El AINE tópico más eficaz:**

Teniendo en cuenta las relaciones terapéuticas entre los distintos tipos de AINE tópicos en la literatura consultada, los compuestos de relevancia (recogidos en siete artículos) son los siguientes:

- Diclofenaco: En un ensayo aleatorizado realizado por Wade AG, Crawford GM, Young D, Corson S y Brown C en 2019 ⁽²⁵⁾, en el cual se comparaban distintos fármacos bajo la categoría de AINE tópicos, pese a no detectar diferencias significativas (por el limitado tamaño muestral), los resultados dejaban entrever una clara superioridad del diclofenaco sobre el ibuprofeno. La revisión de Fabbiani S. et al ⁽²⁴⁾, por su lado, hacía alusión a dos estudios que implicaban el uso del diclofenaco gel. Mientras que uno no encontraba diferencias significativas sobre el placebo, otro notificaba una reducción del dolor tres veces mayor, dando lugar a conclusiones dispares. No obstante, el metaanálisis a cargo de Derry S. et al ⁽¹⁸⁾ en trastornos crónicos, secunda la superioridad del diclofenaco sobre el vehículo, con una proporción de pacientes sin dolor un 10% mayor. Del mismo modo, un artículo similar desarrollado por Derry S. et al ⁽²⁰⁾ en dolores agudos, destaca el gel y los parches como las fórmulas de diclofenaco más exitosas. En años recientes, existe una creciente tendencia a estudiar los efectos del diclofenaco tópico, dejando de lado otras variables.
- Ketoprofeno: Junto al diclofenaco, en los dos últimos metaanálisis citados ^(18, 20), el ketoprofeno es uno de los AINE más estudiados y con mayor capacidad analgésica, responsable de un éxito clínico superior al placebo (tanto en patologías crónicas como agudas). Por otro lado, la revisión llevada a cabo por Rafanan BS. et al ⁽²³⁾ lo declara como la opción óptima a través del formato gel (sobre otros AINE tópicos en gel).
- (S)-Flurbiprofeno (SFP): Se trata de una versión mejorada del flurbiprofeno (FP) que se presenta en formato de parche con un potente efecto inhibitor de la COX al que se le suma una buena permeabilidad. En el ensayo aleatorizado de Yataba I. et al (2015) ⁽²⁶⁾ realizado en Japón y que involucró un total de 20 pacientes con OA de rodilla, se demostró una alta concentración de SFP a nivel plasmático y sinovial, superando a su predecesor el FP. Esta hipótesis se ha visto reforzada por los resultados aportados en un estudio similar, donde 633 pacientes con OA de rodilla fueron expuestos tanto al SFP como al FP (en

formato parche). Dicho ensayo clínico aleatorizado corre a cargo de Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H y Hoshino Y ⁽²⁷⁾ y llega a las mismas conclusiones.

- **Ibuprofeno:** En concordancia con el metaanálisis desarrollado por Derry S. et al ⁽²⁰⁾ y, al igual que los siguientes dos fármacos, el ibuprofeno está asociado a un éxito clínico superior al aportado por el placebo, pero inferior al diclofenaco o al ketoprofeno. Esta superioridad del diclofenaco sobre el ibuprofeno también se puede observar en el ensayo llevado a cabo por Wade AG et al. ⁽²⁵⁾ en 2019. Tras seleccionar 182 pacientes con lesiones en tejidos blandos, los autores establecieron tres grupos terapéuticos y los expusieron a ibuprofeno gel, ibuprofeno gel asociado a levomentol y diclofenaco. Al finalizar el proceso, el ibuprofeno gel había alcanzado un nivel de alivio inferior al diclofenaco gel.
- **Piroxicam:** Una revisión comparativa ⁽²⁰⁾ con la indometacina y el placebo lo coloca por encima de estos. Además, el metaanálisis por Zeng C. et al (2018) ⁽¹⁷⁾ señala al piroxicam como la primera opción en la recuperación funcional.
- **Indometacina:** Una revisión comparativa ⁽²⁰⁾ con el piroxicam lo coloca por debajo de este y por encima del placebo.
- **Bencidamina:** Un medicamento que, de acuerdo al metaanálisis de Derry S. et al ⁽²⁰⁾, no supera al placebo sino que cuenta con una eficacia similar.

- **Mecanismos para optimizar el uso clínico de los AINE tópicos:**

Por mecanismos para la optimización del uso terapéutico de los AINE tópicos se entiende una fórmula, vehículo o técnica que permita al principio activo ejercer una mayor analgesia sobre el tejido diana. Estos se recogen en cinco artículos.

El ensayo aleatorizado de Wade AG et al. (2019) ⁽²⁵⁾ comparaba la eficacia del ibuprofeno gel solo con la del asociado a levomentol. Esta sustancia responde a una forma de aceite de menta que estimula los termorreceptores para elevar la eficacia de los AINE tópicos. El gel de ibuprofeno asociado a levomentol logró unos resultados analgésicos superiores al gel de ibuprofeno (*anexo 5*), además de una sensación de enfriamiento. A pesar de no mostrar diferencias significativas, los autores dedujeron que esto podría deberse al reducido tamaño muestral.

Por otro lado, una comparación “ex vivo” de tres fórmulas de diclofenaco tópico realizada por Haltner-Ukomadu E, Sacha M, Richter A y Hussein K en 2019 ⁽²⁸⁾ reveló datos de gran interés acerca de la velocidad y grado de penetración del principio activo a través del estrato córneo. Las fórmulas utilizadas consistían en un hidrogel de diclofenaco de sodio al 1% y dos geles de emulsión de diclofenaco de dietilamina al 1,16 y 2,32% (equivalentes al diclofenaco de sodio al 1 y 2%, respectivamente). Para el proyecto se recogieron muestras de 3 pacientes distintos y se calibró su permeabilidad mediante cafeína. Tras su análisis a las 5, 9 y 48 horas (*anexo 6*), el hidrogel demostró absorberse con gran rapidez (algo más evidente a las 5 horas, y que se mantuvo hasta las 9 horas). La cantidad acumulada en el tejido era de dos a diez veces mayor a lo observado en los geles de emulsión. Teorías planteadas por los autores para explicar el suceso aludieron a una hidratación del estrato córneo por parte del hidrogel o a la naturaleza de los geles de emulsión (partículas dentro de una base lipídica). Aun así, el método de estudio presentó unas limitaciones que evitaron que pudiera correlacionarse en su totalidad a la absorción “in vivo”: la incapacidad de evaporación de las fórmulas y el roce de la ropa, entre otras.

En 2019, Sacha M, Faucon L, Hamon E, Ly I y Haltner-Ukomadu E reprodujeron un estudio “ex vivo” ⁽²⁹⁾ similar al anterior, solo que esta vez los geles de emulsión se compararon con un gel liposomado de diclofenaco de sodio al 1%. Nuevamente, las muestras se extrajeron de 3 pacientes y se analizaron a las 5, 9 y 48 horas, replicando la metodología del estudio previo. Esta vez, se pudo detectar una diferencia estadísticamente significativa del gel liposomado sobre el gel de emulsión de diclofenaco de dietilamida al 1,16% (no sobre el gel de emulsión de diclofenaco de dietilamida al 2,32%), representada en el *anexo 7*. Pese a ello, los autores indicaron que las vesículas componentes del gel liposomado son relativamente grandes comparadas a otro tipo de liposomas (como los etosomas o transferosomas, con vesículas más pequeñas que facilitan el paso a través del estrato córneo), por lo que no consideraron los resultados concluyentes.

A su vez, el metaanálisis basado en 43 estudios de Zeng C. et al (2018) ⁽¹⁷⁾ determinó que el formato en parche (especialmente de diclofenaco) obtenía un mayor efecto analgésico, convirtiéndolo en la alternativa de preferencia.

Por último, la revisión bibliográfica de Rafanan BS Jr. et al (2017) ⁽²³⁾ hace mención de la fonoforesis, una técnica que se encarga de aumentar la permeabilidad de los tejidos mediante ultrasonidos con una capacidad de hasta 8 cm de profundidad. Su uso simultáneo a los AINE tópicos incentiva la penetración local del producto, sobre todo en el caso de los geles (altamente recomendados por los autores debido a su elevada capacidad cosmética basada en una rápida absorción y falta de formaciones extracorpóreas). A pesar de ello, se indica que en el diclofenaco supondría una excepción, incluso llegando a disminuir su permeabilidad.

- **¿En qué tipo de dolores son más eficaces los AINE tópicos?:**

Pocos artículos consultados han hecho alguna clase de distinción entre los dolores tratados y si lo han hecho, los resultados, en la mayoría de los casos, no han reflejado el grado de alivio para cada una de las causas. Esto tiende a generalizar las patologías tratadas e imposibilita establecer un motivo de consulta para el cual los AINE tópicos sean especialmente útiles. Solo cuatro artículos han aportado los datos pertinentes.

Uno de ellos es el estudio aleatorizado desarrollado por Zhao D. et al (2019) ⁽¹⁵⁾ que, como objetivo secundario, estableció grados de eficacia sintomática en cuatro grupos con distintos tipos de alteraciones sensoriales: dolor durante el reposo, sensibilidad aumentada, dolor en movimiento e incapacidad de realizar las actividades de la vida diaria. Para ello se estableció un margen de no-inferioridad el cual, a excepción del dolor en moción, todos superaron.

En el metaanálisis de Honvo G. et al (2019) ⁽³⁰⁾, al igual que en otras muchas revisiones, la OA de rodilla se presenta como la principal causa de malestar entre los pacientes estudiados. También cita un efecto leve o moderado en el control del dolor de OA tanto de cadera como de rodilla. No se trata de un caso aislado, y es que el metaanálisis llevado a cabo por Derry S. et al (2020) ⁽¹⁸⁾ establece que los trastornos musculoesqueléticos crónicos más tratados con AINE tópicos son las OA. Así mismo, todos los datos disponibles capaces de aportar algún tipo de resultado se reducían a aquellos relacionados con la OA de rodilla o mano. Esto les dio la posibilidad de

demostrar los beneficios de los AINE tópicos en dichas situaciones, pero, a su vez, eliminó cualquier posibilidad de profundizar en otros tipos de dolor.

Finalmente, el artículo basado en encuestas online y desarrollado por Takeda O. et al (2017) ⁽¹⁶⁾ ofreció una serie de datos de gran interés. En primer lugar, establecieron las clases de dolor musculoesquelético más reportadas por zonas anatómicas: zona lumbosacra (68,3%), hombro (58%), rodilla (38,2%) y cuello (37,8%). Resulta importante recalcar, además, que hasta un 74,7% de los pacientes declaró sufrir dolor en múltiples sitios simultáneamente. También se analizaron las diferencias en el manejo de los síntomas y determinaron que el dolor de la zona lumbosacra (82,9%) era el principal motivo de consulta médica, mientras que el dolor de cadera (54,1%) era el menos demandado. En cuanto a los dolores con mejores resultados terapéuticos, los pacientes intervenidos destacaron la espalda alta (19,1%) y la cadera (18,9%), con una remisión casi completa.

Tabla 5: Grado de mejora del dolor por zonas anatómicas (%).

	Remisión casi completa del dolor (%)	Mejora del dolor, aún incompleta (%)	Escaso alivio del dolor (%)
Cuello	15,5	56,8	27,7
Hombro	13,2	64,5	22,3
Brazo	13,5	61,8	24,7
Mano/muñeca	11,5	68,8	19,8
Espalda alta	19,1	60,7	20,2
Espalda baja	15,0	65,3	19,7
Cadera	18,9	60,4	20,8
Rodilla	15,1	62,3	22,6
Pie/tobillo	16,9	60,2	22,9
Otros	-	66,7	33,3

Fuente: *Patient–Physician Differences in Desired Characteristics of NSAID Plasters: An Online Survey (2017)*. ⁽¹⁶⁾

DISCUSIÓN

Los AINES tópicos como tratamiento de dolores musculoesqueléticos cuentan con menor cantidad de efectos secundarios sistémicos, mientras mantienen una capacidad terapéutica similar. Cada vez son más las guías, asociaciones y autores, tanto nacionales como internacionales, que manifiestan su preferencia por esta vía de aplicación. A pesar de ello, en la bibliografía consultada, son pocos los artículos que tienen como objetivo principal probar dicha afirmación. Y es que una gran mayoría da por supuesto que ambas formas de administración son equiparables en eficacia. Con los textos disponibles se ha logrado extraer, analizar y clasificar los datos de relevancia según los objetivos interpuestos. Cabe mencionar que el margen de evidencia de los resultados es muy amplio y varía dependiendo del artículo consultado.

Como objetivo general, once artículos de origen predominantemente asiático ⁽¹³⁻²⁴⁾ se han considerado de utilidad a la hora de determinar la eficacia terapéutica de los AINE tópicos en pacientes con dolor musculoesquelético. Los textos de preferencia han consistido en ensayos clínicos aleatorizados que comparan el fármaco en cuestión con un control, aunque también se ha incluido otro tipo bibliografía para complementar los resultados. Por unanimidad se reconoce, en mayor o menor medida, la superioridad de los AINE tópicos sobre el placebo o vehículo. Es destacable, aun así, el inesperado efecto terapéutico del vehículo de aplicación tópica (con una superioridad demostrada sobre el vehículo de consumo oral). Esto podría deberse a diversos factores, desde psicológicos hasta físicos. Por otro lado, ninguno de los artículos consultados asume una diferencia estadísticamente significativa entre la vía oral y la vía tópica, descartando así cualquier sospecha de inferioridad por parte de la segunda. De todas formas, se requieren futuros ensayos comparativos.

En lo que a los objetivos específicos respecta, siete artículos ^(18, 20, 23-27) han sido capaces de aportar la información oportuna para determinar el AINE tópico más eficaz. Sin embargo, los datos resultan insuficientes debido al limitado número de productos investigados, siendo los principales objetos de estudio el diclofenaco y el ketoprofeno. Otro fármaco con relativa presencia en los textos analizados, y de eficacia inferior a los dos fármacos anteriores, es el ibuprofeno. Se le suman, en menor medida, el

piroxicam, la indometacina y la bencidamina, mencionados en una única revisión ⁽²⁰⁾. La última de ellas también se asocia a un efecto analgésico similar al logrado por el placebo, situándola entre las formas de AINE tópico estudiadas con menor eficacia. Por otro lado, dos de los artículos seleccionados ^(26, 27) coinciden en la superioridad del (S)-flurbiprofeno sobre el flurbiprofeno, aunque la ausencia de estudios que comparen este principio activo de reciente desarrollo con otros tipos de AINE reduce las posibilidades de establecer una visión más global.

Siguiendo con los objetivos específicos, para potenciar el efecto terapéutico de los AINE tópicos existen distintos mecanismos, estudiados en cinco artículos ^(17, 23, 25, 28, 29). Y es que tanto el uso del levomentol como de la fonoforesis durante el tratamiento ha demostrado tener un impacto positivo sobre el mismo. Dicho esto, son pocos los ensayos o revisiones que hagan referencia a la mejor fórmula dentro de la vía tópica. Por un lado, se resaltan los parches como la mejor opción de uso, aunque también se ha demostrado la superioridad del hidrogel y el gel liposomado sobre los geles de emulsión. Sin embargo, la ausencia de estudios que contrasten los niveles de penetración cutánea, rapidez de liberación y, en definitiva, farmacocinética de las distintas fórmulas, plantea una interrogante al respecto. Es por ello por lo que futuros estudios son necesarios para completar dicha información desde un punto de vista más amplio.

A la hora de determinar sobre qué dolores musculoesqueléticos son de mayor utilidad los AINE tópicos, la información disponible resulta muy escasa. Y es que, la mayoría de los artículos no señalan con exactitud qué trastornos provocan la dolencia, más allá de los métodos diagnósticos utilizados. Entre los que sí lo hacen, por otro lado, pocos los tienen en cuenta durante los resultados. Solo un estudio de prevalencia ⁽¹⁶⁾ aporta una tabla de porcentajes con los niveles de alivio sintomático respecto a distintas zonas anatómicas. Dicha tabla señala una probabilidad de remisión casi completa en los males de espalda alta y cadera, principalmente. También se han escogido otros tres artículos ^(15, 18, 30) con referencias al respecto, pero ninguno ha logrado aportar datos tan relevantes como la recién mencionada encuesta. Esto, al igual que en apartados anteriores, conduce a una necesidad de estudios que estén centrados en resolver dichas cuestiones.

Por último, este proceso ha contado con una serie de limitaciones que condicionan su resolución y que podrían ser de gran ayuda a la hora de planificar o enfocar futuros estudios. Consisten en las siguientes:

- La mayoría de los artículos consultados estaban enfocados a los efectos adversos de los AINE tópicos/orales, y estos no se han considerado a lo largo de la revisión.
- El placebo de aplicación tópica ha logrado un alivio sintomático muy elevado, superando al placebo de vía oral. Esto ha supuesto un obstáculo a la hora de analizar la acción farmacológica de los AINE tópicos.
- Falta de estudios que hablen de la eficacia de los AINE tópicos combinados con otros fármacos (medicación concomitante).
- Una minoría de los artículos analizados excluyen los salicilatos y los parches transdérmicos.
- Excluir artículos de pago puede haber dejado fuera de la revisión información de interés.
- Posibles problemas derivados de la evaluación del dolor, por su carácter subjetivo y multidimensional.

CONCLUSIONES

- Los estudios analizados en esta revisión sistemática muestran que los AINE tópicos cuentan con una eficacia similar a la otorgada por la vía oral, mientras son superiores al placebo. Pese a que la información disponible comparando estos fármacos con su equivalente oral es menor en cuantía, sus resultados se mantienen análogos. Teniendo esto en cuenta, las recomendaciones científicas plantean el uso de la vía tópica de los AINE como la primera opción en pacientes con osteoartritis, edad avanzada o pluripatologías.
- Los objetivos específicos de la revisión no han logrado resultados determinantes debido a la falta de datos y numerosas limitaciones (potencial de sobreestimar los resultados). Estos consisten en: evaluar el AINE tópico con mayor eficacia, determinar el mejor mecanismo para la optimización de su efecto clínico e identificar las patologías musculoesqueléticas con mayor susceptibilidad de mejora.
- Son necesarios futuros estudios que complementen la información aportada en la revisión con mayor tamaño muestral, un periodo de exposición más largo y nuevas variables de interés que aporten una visión más completa sobre los AINE tópicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Garrotea A, Bonet R. Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. Farmacia Profesional [Internet]. 2017 jul [Consultado 12 de febrero de 2020]; 31(4):13-15. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-no-esteroideos-topicos-X021393241761416X>
- 2) Peña Pitti N, Navarro García R, Ruiz Caballero J.A, Brito Ojeda, E, Jiménez Díaz J.F. Administración de Aine Vía Tópica Vs Oral. Canarias médica y quirúrgica [Internet]. 2010 sep-dic [Consultado 12 de febrero de 2020]; Disponible en:
https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/5831/1/0514198_00023_0001.pdf
- 3) Aranguren Ruíz I, Elizondo Rivas G, Azparren Andía A. Consideraciones de seguridad de los AINE. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra [Internet]. 2016 [Consultado 12 de febrero de 2020]; 24(2). Disponible en:
https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
- 4) Oscanoa Espinoza T, Lizaraso Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Revista de gastroenterología de Perú [Internet]. 2015 ene [Consultado 12 de febrero de 2020]; 35(1). Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007
- 5) Garrote A, Bonet R. El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. Offarm [Internet]. 2003 feb [Consultado 12 de febrero de 2020]; 22(2):56-62. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-papel-aime-el-tratamiento-13043197>
- 6) Yamauchi Quintian G, Pastor E. Manejo farmacológico del dolor músculo-esquelético. Separata [Internet]. 2018 [Consultado 12 de febrero de 2020]; 26(3). Disponible en:
https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2018%20Manejo_de_dolor.pdf
- 7) Sánchez-Saldaña LA. Absorción percutánea. Sociedad peruana de dermatología [Internet]. 2018 [Consultado 14 de febrero de 2020]; 28(2):92-103. Disponible en:

http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_h45A_03_Articulo_revision_28-2.pdf

- 8) Who.int. Trastornos musculoesqueléticos [Internet]. 2019 ag [Consultado 14 de febrero de 2020]; Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
- 9) Redcaspe.org [Internet]. Alicante, España: Red CASPe; 1998 [Actualizado febrero de 2016; consultado 24 de febrero de 2020]. Programa de lectura crítica CASPe, leyendo críticamente la evidencia clínica. Disponible en:
http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force
- 10) Redcaspe.org [Internet]. Alicante, España: Red CASPe; 1998 [Actualizado febrero de 2016; consultado 24 de febrero de 2020]. Programa de lectura crítica CASPe, leyendo críticamente la evidencia clínica. Disponible en:
http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force
- 11) Vandembroucke JA, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Matthias Egger, Iniciativa ESTROBE. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gaceta Sanitaria [Internet]. 2009 mar-abr [Consultado 24 de febrero de 2020]; 23(2):158,e1-158,e28. Disponible en:
<https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE-Exp-SPANISH.pdf>
- 12) Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, TREND Group the T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American Journal Public Health [Internet]. 2004 mar [acceso 24 de febrero de 2020]; 94(3): 361-6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998794>
- 13) Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. The Long-Term Safety of S-Flurbiprofen Plaster for Osteoarthritis Patients: An Open-Label, 52-Week Study. Clinical Drug Investigation [Internet]. 2016 ag [acceso 8 de marzo de 2020]; 36(8):673-82. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229525>

- 14) Otsuka N, Yataba I, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y, Terada Y. A minimal impact of long-term S-flurbiprofen plaster application on kidney function in osteoarthritis patients. *Clinical and Experimental Nephrology* [Internet]. 2017 dic [acceso 8 de marzo de 2020]; 21(6):1060-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28378068>
- 15) Zhao D, Chen Z, Hu S, Lin J, Shao Z, Wang G, Xiao W, Zheng Y, Zhang Z, Shi Y, Li Z. Efficacy and Safety of Loxoprofen Hydrogel Transdermal Patch Versus Loxoprofen Tablet in Chinese Patients with Myalgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. 2019 abr [acceso 8 de marzo de 2020]; 39(4):369-377. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725315>
- 16) On Takeda, Daisuke Chiba, Yasuyuki Ishibashi, Eiichi Tsuda. Patient–Physician Differences in Desired Characteristics of NSAID Plasters: An Online Survey. *Pain Research and Management* [Internet]. 2017 nov [acceso 8 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727753/>
- 17) Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, Wang Y, Li X, Li J, Long H, Lei G, Zhang W. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British Journal of Sports Medicine* [Internet]. 2018 may [acceso 8 de marzo de 2020]; 52(10):642-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29436380>
- 18) Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2016 abr [acceso 8 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494263/>
- 19) Wall DY. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Musculoskeletal Pain in Adults. *Orthopaedic Nursing* [Internet]. 2017 mar-abr [acceso 8 de marzo de 2020]; 36(2):161-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358782>

- 20) Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 jun [acceso 8 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007402.pub3/full>
- 21) Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, Doherty M, Zhang W. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. Osteoarthritis Cartilage [Internet]. 2018 Dic [acceso 8 de marzo de 2020]; 26(12):1575-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30172837>
- 22) Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. Current Medical Research and Opinion [Internet]. 2015 nov [acceso 9 de marzo de 2020]; 32(2):241-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506138>
- 23) Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, Tse LF, Luong TK. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. Pain Management [Internet]. 2018 mar [acceso 9 de marzo de 2020]; 8(2):115-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251544>
- 24) Fabbiani S, Garafoni F, Catenaccio V, Speranza N. Eficacia y seguridad de los AINE tópicos. Revista Uruguaya de Medicina Interna [Internet]. 2019 dic [acceso 9 de marzo de 2020]; 4(3):8-14. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972019000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 25) Wade AG, Crawford GM, Young D, Corson S, Brown C. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. The Journal of International Medical Research [Internet]. 2019 sep [acceso 9 de marzo de 2020]; 47(9):4454-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31353997>
- 26) Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Kamezawa M, Yamada I, Sasaki S, Uebaba K, Matsumoto H, Hoshino Y. Plasma pharmacokinetics and synovial concentrations

- of S-flurbiprofen plaster in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2016 ene [acceso 9 de marzo de 2020]; 72(1):53-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438533>
- 27) Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Modern Rheumatology* [Internet]. 2017 ene [acceso 9 de marzo de 2020]; 27(1):130-6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168463>
- 28) Haltner-Ukomadu E, Sacha M, Richter A, Hussein K. Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [Internet]. 2019 jul [acceso 9 de marzo de 2020]; 40(7):217-224. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31242332>
- 29) Sacha M, Faucon L, Hamon E, Ly I, Haltner-Ukomadu E. Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 mar [acceso 9 de marzo de 2020]; 111:785-790. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612003>
- 30) Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, Thomas T, Veronese N, Charles A, Rabenda V, Beudart C, Cooper C, Reginster JY, Bruyère O. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging* [Internet]. 2019 abr [acceso 9 de marzo de 2020]; 36(1):45-64. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073923>

ANEXOS*Anexo 1. Tablas resumen de los artículos seleccionados*

Título	The Long-Term Safety of S-Flurbiprofen Plaster for Osteoarthritis Patients: An Open-Label, 52-Week Study ⁽¹³⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico no aleatorizado
Autor/es	Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y.
Año	2016
País	Japón
Base de datos	PubMed

Título	A minimal impact of long-term S-flurbiprofen plaster application on kidney function in osteoarthritis patients ⁽¹⁴⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico no aleatorizado
Autor/es	Otsuka N, Yataba I, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y, Terada Y.
Año	2017
País	Japón
Palabras clave	Acute kidney injury, Drug-induced kidney disease, Kidney function, Long-term safety, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, S-flurbiprofen
Base de datos	PubMed

Título	Efficacy and Safety of Loxoprofen Hydrogel Transdermal Patch Versus Loxoprofen Tablet in Chinese Patients with Myalgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial ⁽¹⁵⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Autor/es	Zhao D, Chen Z, Hu S, Lin J, Shao Z, Wang G, Xiao W, Zheng Y, Zhang Z, Shi Y, Li Z.
Año	2019
País	China
Base de datos	PubMed

Título	Patient–Physician Differences in Desired Characteristics of NSAID Plasters: An Online Survey ⁽¹⁶⁾
Tipo de estudio	Estudio de prevalencia multicéntrico
Autor/es	On Takeda, Daisuke Chiba, Yasuyuki Ishibashi, Eiichi Tsuda
Año	2017
País	Japón
Base de datos	PubMed

Título	Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies ⁽¹⁷⁾
Tipo de estudio	Metaanálisis /Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, Wang Y, Li X, Li J, Long H, Lei G, Zhang W
Año	2018
País	Reino Unido
Palabras clave	Meta-analysis, Osteoarthritis
Base de datos	PubMed

Título	Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults ⁽¹⁸⁾
Tipo de estudio	Metaanálisis/Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA
Año	2020
País	Reino Unido
Base de datos	PubMed

Título	Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Musculoskeletal Pain in Adults ⁽¹⁹⁾
Tipo de estudio	Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Wall D
Año	2017
Portal de búsqueda	BVS España

Título	Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults ⁽²⁰⁾
Tipo de estudio	Metaanálisis/Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ
Año	2015
País	Reino Unido
Palabras clave	Acute Pain, Administration, Topical, Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal, Athletic Injuries, Musculoskeletal Pain, Randomized Controlled Trials as Topic; Sprains and Strains, Adult, Humans
Base de datos	PubMed

Título	The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials ⁽²¹⁾
Tipo de estudio	Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, Doherty M, Zhang W.
Año	2018
País	Reino Unido
Palabras clave	Capsaicin, Metaanalysis, Network, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Osteoarthritis, Topical
Portal de búsqueda	BVS España

Título	Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study ⁽²²⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Autor/es	Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ.
Año	2015
País	EEUU
Palabras clave	Diclofenac sodium 2% topical solution, Efficacy, Knee osteoarthritis, Safety
Base de datos	Biblioteca COCHRANE

Título	Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific ⁽²³⁾
Tipo de estudio	Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, Tse LF, Luong TK.
Año	2017
País	Filipinas, Malasia, Tailandia, China, Vietnam
Palabras clave	Asia-Pacific, Consensus statements, Diclofenac, Ketoprofen, Osteoarthritic pain, Phonophoresis, Skin permeation, Topical NSAIDs
Base de datos	PubMED

Título	Eficacia y seguridad de los AINE tópicos ⁽²⁴⁾
Tipo de estudio	Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Fabbiani S, Garafoni F, Catenaccio V, Speranza N
Año	2019
País	Uruguay
Palabras clave	Eficacia, seguridad, AINE, vía tópica, crema, gel, parche, dolor
Base de datos	SciELO

Título	Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries ⁽²⁵⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Autor/es	Wade AG, Crawford GM, Young D, Corson S, Brown C.
Año	2019
País	Reino Unido
Palabras clave	Analgesic, Diclofenac, Ibuprofen, Levomenthol, Menthol, Pain relief, Topical
Base de datos	PubMed

Título	Plasma pharmacokinetics and synovial concentrations of S-flurbiprofen plaster in humans ⁽²⁶⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Autor/es	Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Kamezawa M, Yamada I, Sasaki S, Uebaba K, Matsumoto H, Hoshino Y.
Año	2015
País	Japón
Palabras clave	Pharmacokinetics, S-flurbiprofen, Synovial tissue, Tissue concentration, Topical NSAIDs
Base de datos	Biblioteca COCHRANE

Título	Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial ⁽²⁷⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Autor/es	Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y.
Año	2016
País	Japón
Palabras clave	Adequate and well-controlled trial, NSAIDs, Osteoarthritis, Pain, S-flurbiprofen
Base de datos	Biblioteca COCHRANE

Título	Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption ⁽²⁸⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico no aleatorio
Autor/es	Haltner-Ukomadu E, Sacha M, Richter A, Hussein K.
Año	2019
País	Alemania
Palabras clave	Diclofenac, Emulsion gel, Hydrogel, Topical formulation, Transdermal
Base de datos	PubMed

Título	Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac ⁽²⁹⁾
Tipo de estudio	Ensayo clínico no aleatorio
Autor/es	Sacha M, Faucon L, Hamon E, Ly I, Haltner-Ukomadu E.
Año	2019
País	Alemania
Palabras clave	Diclofenac, Emulsion gel, Liposome gel, Topical formulation, Transdermal
Base de datos	ScienceDirect

Título	Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis ⁽³⁰⁾
Tipo de estudio	Metaanálisis/Revisión bibliográfica sistemática
Autor/es	Honvo G1, Leclercq V, Geerinck A, Thomas T, Veronese N, Charles A, Rabenda V, Beudart C, Cooper C, Reginster JY, Bruyère O.
Año	2019
País	Bélgica
Base de datos	PubMed

Fuente: *Elaboración propia.*

Anexo 2. Tabla – Encuesta a los pacientes sobre su grado de satisfacción en distintos ítems relacionados con los AINE tópicos (%).

	Satisfecho (%)	Satisfecho de alguna forma (%)	Ambivalente (%)	Insatisfecho de alguna forma (%)	Insatisfecho (%)
Alivio del dolor	11,0	32,0	38,0	13,0	6,0
Rápido comienzo de la acción farmacológica	9,0	29,0	43,0	14,0	6,0
Duración de la acción farmacológica	9,0	28,0	44,0	15,0	5,0
Seguridad cutánea (no irritación)	14,0	35,0	36,0	11,0	5,0
Comodidad de aplicación	11,0	39,0	43,0	6,0	2,0

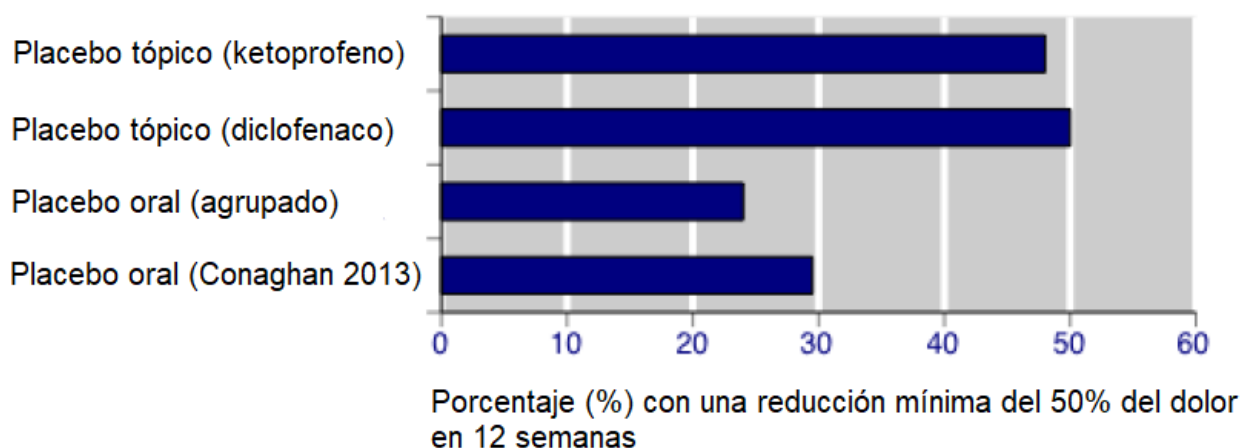
Fuente: *Patient–Physician Differences in Desired Characteristics of NSAID Plasters: An Online Survey.* ⁽¹⁶⁾

Anexo 3. Tabla - Encuesta a los facultativos sobre su grado de satisfacción en distintos ítems relacionados con los AINE tópicos (%).

	Satisfecho (%)	Satisfecho de alguna forma (%)	Ambivalente (%)	Insatisfecho de alguna forma (%)	Insatisfecho (%)
Efecto analgésico	8,0	49,5	34,0	7,5	1,0
Seguridad cutánea	5,0	43,5	41,5	9,5	0,5
Seguridad (otros)	15,0	44,0	37,5	3,5	0,0
Comodidad de aplicación	7,0	49,0	37,0	7,0	1,0

Fuente: *Patient–Physician Differences in Desired Characteristics of NSAID Plasters: An Online Survey.* ⁽¹⁶⁾

Anexo 4. Figura – Comparación del placebo oral, en un análisis agrupado y un estudio aislado, con el placebo tópico.



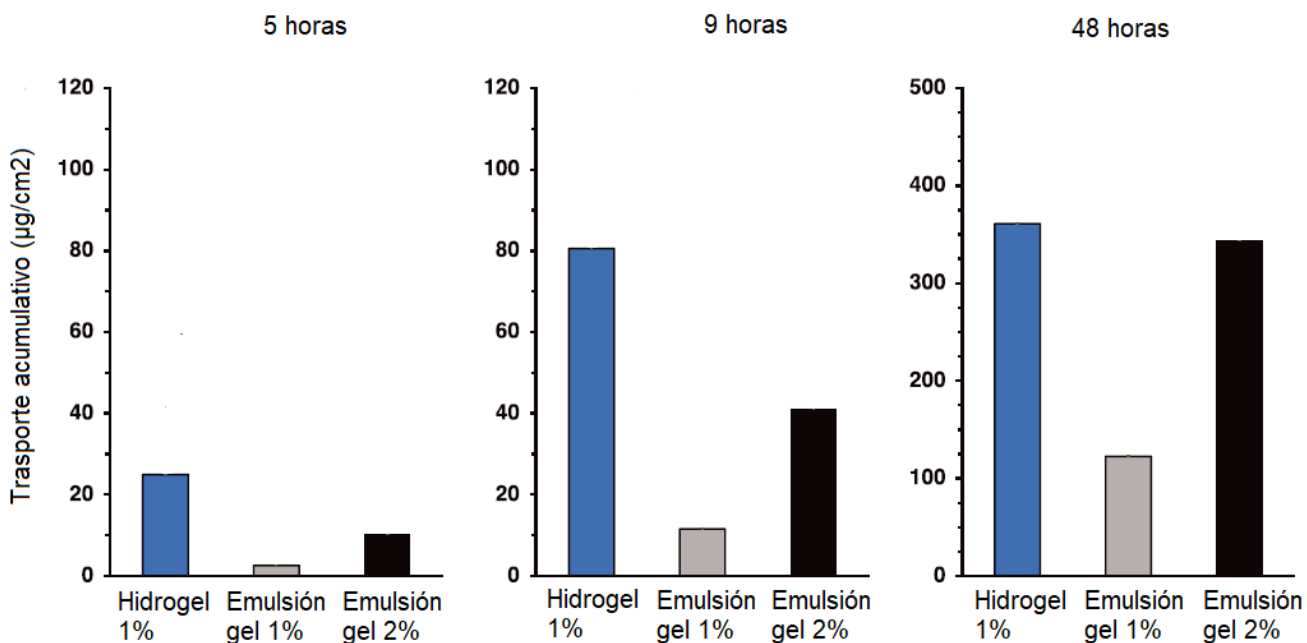
Fuente: *Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Musculoskeletal Pain in Adults.* (19)

Anexo 5. Tabla - porcentaje (%) de alivio global informado por los pacientes de cada grupo tras 2 horas de tratamiento.

	Ibuprofeno y levomentol gel	Diclofenaco gel	Ibuprofeno gel
Sin resultados (%)	1,7	6,6	8,2
Alivio escaso (%)	16,9	16,4	23,0
Leve alivio (%)	25,4	21,3	23,0
Alivio moderado (%)	10,2	34,4	23,0
Alivio considerable (%)	30,5	16,4	14,8
Alivio casi completo (%)	11,9	3,3	6,6
Remisión completa (%)	3,4	1,6	1,6

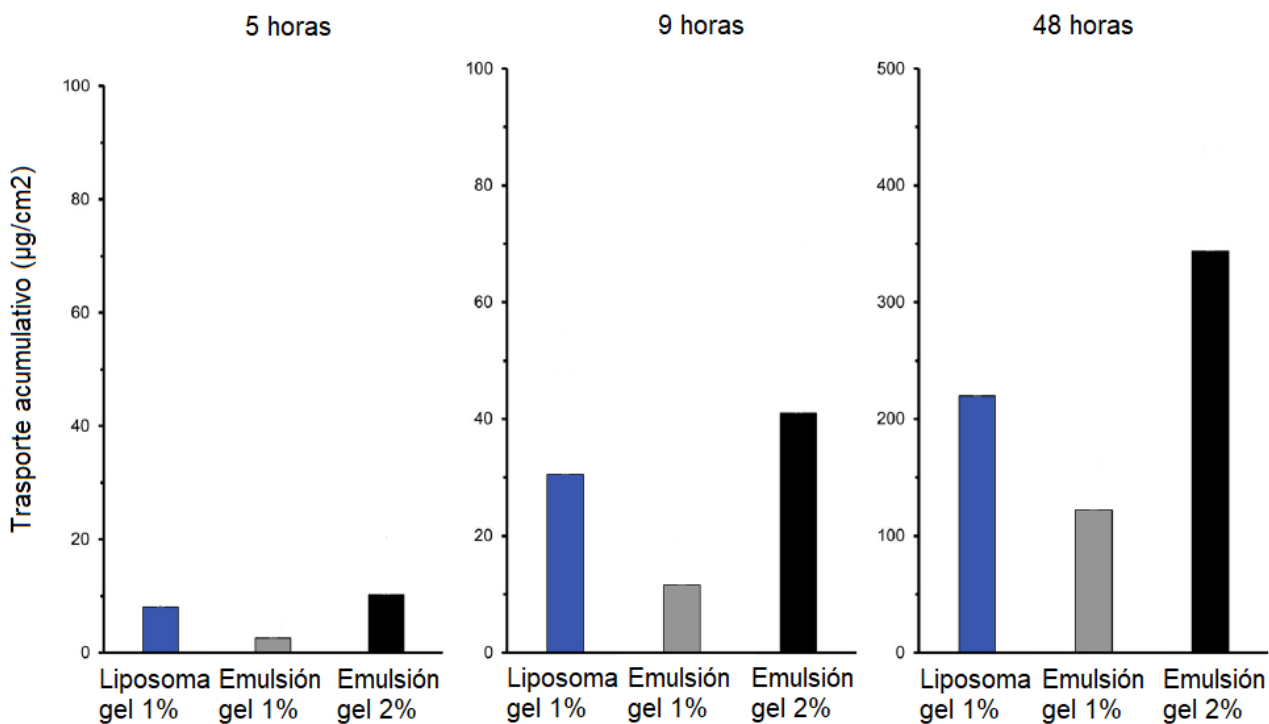
Fuente: *Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries.* (25)

Anexo 6. Figura – Análisis del transporte transdermal acumulativo de las tres fórmulas.



Fuente: *Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption.* ⁽²⁸⁾

Anexo 7: Figura – Análisis del transporte transdermal acumulativo de las tres fórmulas.



Fuente: *Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac.* ⁽²⁹⁾