

Estudio clínico comparativo: gel de árnica frente a gel de ibuprofeno en el tratamiento tópico de la osteoartritis de la mano



FIGURA 1. *Arnica montana*. Foto: cortesía de Bioforce AG.

Abstract

The use of topical non-steroidal anti-inflammatory preparations for symptom relief in osteoarthritis has increased in recent years.

The aim of the present study was to evaluate the effects of ibuprofen (5%) and arnica (50 g tincture/100 g, DER 1:20) as gel preparations in patients with radiologically confirmed and symptomatically active osteoarthritis of interphalangeal joints of hands.

A randomised, controlled, double-blind study with 204 patients was developed in 20 clinics, to ascertain differences in pain relief and hand function. Diagnosis was according to established criteria, and primary endpoints were pain intensity measured by visual analogue scale (VAS) and hand function by validated Hand Algofunctional Index (HAI).

Both treatments showed improvements in all parameters and the results confirmed that this arnica preparation is not inferior to ibuprofen when used topically to treat osteoarthritis of hands. Both treatments improved symptoms and were well tolerated.

Key words

Osteoarthritis, ibuprofen gel, arnica gel, randomised trial, phytotherapy, *Arnica montana*, gel treatment.

Reto Widrig ^a

Andy Suter ^b

Reinhard Saller ^c

Jörg Melzer ^c

^a Rheumatologie Klinik, St Gallen (Suiza)

^b Bioforce AG, Roggwil (Suiza)

^c Departement Innere Medizin, Institut für Naturheilkunde, Universitätsspital Zürich, Zurich (Suiza)

Resumen

En los últimos años ha aumentado el uso de preparaciones tópicas a base de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el tratamiento de los dolores de la osteoartritis.

El objetivo del presente estudio fue comparar la efectividad de los geles de ibuprofeno (5%) y árnica (50 g de tintura/100g, relación droga extracto 1:20) en el tratamiento de pacientes con osteoartritis interfalángicas de los dedos de las manos con alteraciones radiológicas significativas y sintomáticamente activas.

En el estudio, aleatorizado, controlado, a doble ciego, participaron 204 pacientes, en 20 clínicas. Se evaluó la intensidad del dolor por medio de la escala analógica visual (VAS) y la funcionalidad, por medio del índice algofuncional de la mano (*Hand Algofunctional Index*, HAI).

Los dos tratamientos produjeron mejoras en todos los parámetros y los resultados demostraron que la efectividad del gel de árnica no es inferior a la del gel de ibuprofeno. Ambos tratamientos aliviaron los síntomas y fueron bien tolerados.

Palabras clave

Osteoartritis, *Arnica montana*, gel de ibuprofeno, gel de árnica, estudio aleatorizado, fitoterapia, tratamiento tópico.



Introducción

La osteoartritis (OA) es una de las afecciones articulares más frecuentes en las personas adultas maduras y ancianas, en las que la prevalencia de OA sintomática de la mano oscila, según el estudio Framingham, entre un 13% en los hombres y un 26% en mujeres ⁽¹⁾. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalángicas distales (IFD) seguidas por las interfalángicas proximales (IFP) y las metacarpo-falángicas (MCF), con una destrucción gradual del cartilago asociada al desarrollo, en ambas caras articulares, de nódulos de Heberden y Bouchard en IFD y IFP, respectivamente. El edema y el rubor son habitualmente ligeros, pero pueden acompañarse de dolor y limitación progresiva de la capacidad funcional ⁽²⁾.

Dado que no existe ninguna terapia capaz de frenar o revertir la progresión natural de la OA, el tratamiento habitual es esencialmente sintomático ⁽³⁾. Los medicamentos más empleados en la actualidad son los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno y el diclofenaco. El ibuprofeno, utilizado durante más de cuarenta años, ha demostrado su efectividad en el alivio de los síntomas asociados a la OA ⁽⁴⁾. También se emplean las infiltraciones intraarticulares de esteroides y derivados del ácido hialurónico, así como la fisioterapia y otras terapias coadyuvantes que han demostrado mejorar la funcionalidad articular ⁽³⁾. El uso tópico de AINEs ha demostrado ser efectivo y presenta pocos efectos adversos, particularmente en el tracto gastrointestinal ⁽⁵⁾. Un metanálisis que incluyó 86 estudios controlados con placebo, en un total de 10.160 pacientes con afecciones reumáticas o dolores musculoesqueléticos mostró los beneficios de varios medicamentos, en aplicación tópica ⁽⁶⁾. El gel de ibuprofeno al 5% también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de dolores musculoesqueléticos ^(7, 8), tendinitis ⁽⁹⁾, osteoartritis general ⁽¹⁰⁾ y osteoartritis de rodilla y de manos ^(11, 12).

La penetración de la droga y la biodisponibilidad del gel de ibuprofeno al 5% en músculo y tejido conectivo bajo la zona de aplicación son comparables a las que se producen tras la administración oral del principio activo ^(13, 14).

También se utilizan frecuentemente las aplicaciones tópicas de preparados fitoterápicos, como los de extractos de corteza de sauce, raíz de harpagofito, cápsico y árnica ⁽¹⁵⁾. El árnica (*Arnica montana* L.)

ha sido empleada frecuentemente por vía tópica, desde el siglo XVI ⁽¹⁶⁾ hasta la actualidad, para el tratamiento de las contusiones y esguinces, así como para el alivio sintomático en la osteoartritis ⁽¹⁷⁾.

La elección del preparado de árnica para el estudio, frente a otras opciones, se llevó a cabo porque cumplía con las tres premisas preestablecidas:

- La existencia de evidencias preclínicas publicadas que hubieran demostrado una acción antiinflamatoria.
- Haberse publicado evidencias de su penetración a través de la piel.
- Estar disponible en forma de gel de apariencia idéntica a la del gel de ibuprofeno, para garantizar que el estudio se pudiera efectuar a doble ciego.

La preparación elegida ha demostrado que la inhibición completa de la transcripción del factor NF- κ B por medio de sus constituyentes (las lactonas sesquiterpénicas helenalina, 11 α ,13-dihidrohelenalina y sus ésteres) ⁽¹⁸⁾ era similar a los efectos de los glucocorticoides sobre la cascada de la inflamación ⁽¹⁹⁾. Por otra parte era conocida su capacidad de penetración dérmica ⁽²⁰⁾ y, por su apariencia, no se distingue del gel de ibuprofeno.

Material y métodos

Selección de los pacientes

Se reclutaron 204 pacientes, procedentes de 20 clínicas de tres cantones de Suiza (Zurich, St Gallen y Aargau), entre mayo de 2003 y marzo de 2004. Seis de los 204 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión descritos en la TABLA 1; los 198 restantes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) y 174 en el análisis por protocolo (PP), al haber sido excluidos 24 pacientes para este análisis (TABLA 1). El diagnóstico se realizó de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (ARC) modificados por Altman ⁽²¹⁾. Para la selección de los pacientes se siguieron las directrices de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) ⁽²²⁾, así como las directrices de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el diseño y evaluación estadística de los estudios controlados con geles de aplicación tópica ^(23, 24). En el estudio se siguieron las normas de buenas prácticas clínicas, así como la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por los comités éticos pertinentes y por las autoridades reguladoras de Suiza.



	Gel de ibuprofeno		Gel de árnica	
Nº pacientes aleatorizados	99		105	
Nº pacientes excluidos en la visita inicial	1		5	
Pacientes en análisis por intención de tratar (ITT) (n, %)	98	100,0	100	100,0
Duración del tratamiento <18 o >26 días (n, %)	6	5,9	3	3,0
Uso de analgésicos no aprobados (n, %)	2	2,0	2	2,0
Sin evidencia radiológica por protocolo (n, %)	2	2,0	2	2,0
HAI <5 o dolor (VAS) <4 (n, %)	2	2,0	2	2,0
Intolerancia temprana al gel (n, %)	1	1,0	2	2,0
Total de exclusiones (n, %)	13	12,7	11	11,0
Pacientes en análisis PP (n, %)	85	83,3	89	89,0
Edad en años (media, DE)	64	11,4	64	12,0
Mujeres (n, % análisis PP)	72	61,2	75	66,8
Peso en Kg (media, DE)	71	13,3	70	13,4
Nº dedos afectados (media, DE)	7	2,1	7	2,0
Nº articulaciones afectadas (media, DE)	11	4,1	11	5,0
HAI (valor medio, DE)	12	3,3	11	4,0
Intensidad del dolor en la escala VAS (valor medio, DE)	68	14,2	67	14,4
Nº articulaciones dolorosas (media, DE)	8	4,6	9	4,9
Intensidad de la rigidez matutina ^a (media, DE)	3	0,9	3	0,8
Duración de la rigidez matutina ^b (media, DE)	4	1,1	4	1,0
HAI: índice algofuncional de la mano; VAS: escala analógica visual; DE: desviación estándar. ^a : valor medio de 1: ninguna, 2: ligera, 3: moderada, 4: severa, 5: extrema. ^b : valor medio de 1: ninguna; 2: hasta 2 minutos; 3: hasta 5 minutos; 4: hasta 10 minutos; 5: más de 10 minutos.				

TABLA 1. Disposición, demografía y estado de los pacientes en el estudio.

No se apreció ninguna diferencia estadística entre los grupos en los parámetros demográficos o de estado al inicio del estudio.

Los pacientes, una vez valorado que cumplían los requisitos de inclusión, y tras haber firmado su consentimiento para formar parte del estudio, se distribuyeron aleatoriamente entre los dos grupos de tratamiento (ibuprofeno o árnica). Los criterios de inclusión y exclusión se describen en la TABLA 2. Antes de dispensarles el tratamiento, los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica completa. Ambos tratamientos se aplicaban de forma idéntica: dosis distribuidas en franjas de 4 cm, aplicadas con

fricciones sobre las articulaciones, tres veces al día durante tres semanas. Se les indicó a los pacientes que no debían lavarse las manos hasta una hora después de la aplicación. Los pacientes disponían también de 20 comprimidos de paracetamol (500 mg/comprimido) como tratamiento de rescate. No estaba permitido el uso de estos comprimidos durante las 24 horas previas a la evaluación final, momento en el que debían entregar los comprimidos restantes. A los pacientes con problemas cardio-



Criterios de inclusión

Pacientes de ambos géneros.

Edad entre 18 y 88 años, inclusive.

Diagnóstico de Osteoartritis de acuerdo con los criterios de la ARC (modificados por Altman) ^(33, 34).

- Dolor o rigidez en manos o dedos la mayoría de días del mes anterior.
- Engrosamiento del tejido óseo subcondral de ≥ 2 de diez articulaciones (articulaciones IFD y IFP I/II, así como en ambas articulaciones carpianas y metacarpianas).
- Menos de dos articulaciones MCF inflamadas.
- ≥ 1 articulación IFD con engrosamiento del tejido óseo subcondral ≥ 1 de las articulaciones a las que se refiere el apartado (b).

Adicionalmente, los siguientes criterios, aplicados a la mano más afectada:

- Intensidad del dolor en la escala Analógica Visual (VAS 0-100 mm) de al menos 40mm en la articulación más dolorosa en las 24 horas previas.
- Al menos 5 puntos en el Índice Algorfuncional de la Mano (HAI).
- Confirmación Radiológica de osteoartritis en ≥ 2 articulaciones con radiografías realizadas hace ≤ 3 meses y ≥ 1 articulación dolorida confirmada mediante radiología.
- Discontinuación de todos los AINEs (tópicos y sistémicos) más de 10 días antes del inicio del tratamiento.
- Discontinuación de todos los analgésicos más de 3 días antes del inicio del tratamiento.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Osteoartritis secundaria (debida a otras causas diferentes a la degeneración articular).

Traumatismos en la mano o brazo en los 2 meses anteriores.

Dolor residual tras fractura, dislocación u operación.

Dolor y rigidez debidas a tejido en fase de cicatrización.

Tendinitis.

Síndrome del tunel carpiano o síndromes de compresión nerviosa.

Afecciones graves, como cáncer, hipertensión no controlada o insuficiencia cardíaca.

Administración sistémica o intra-articular de corticoides el mes previo o durante el estudio.

Piel dañada o afecciones dermatológicas en las manos.

Alergia conocida a alguna planta de la familia de las Asteráceas.

Intolerancia al paracetamol.

TABLA 2. Criterios de inclusión y exclusión.

vasculares que tomaban aspirina como medicación anticoagulante, se les restringió la dosis diaria de la misma hasta un máximo de 325 mg.

El gel de ibuprofeno 5% (Optifen Gel[®]) fue suministrado por Spirig Pharma Ltd, y el gel de árnica (A. Vogel Arnica Gel[®], comercializado en España como Atrosan Gel[®], 50 g de tintura de *Arnica montana*/100 g de gel, con una relación droga/extracto de 1:20) fue proporcionado por Bioforce AG.

Estadística

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del gel de árnica en comparación con las del gel de ibuprofeno al 5% en el tratamiento de pacientes con OA de los dedos de las manos, siguiendo el enfoque (no inferioridad) propuesto en las guías de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para comparar preparados en forma de gel ^(23, 24). Los códigos de aleatorización

se generaron en grupos de cuatro, mediante un programa informático (RanCode, Version 3.6, IDV-Gauting, Alemania). El doble ciego se aseguró mediante dicho programa informático y por medio de la utilización de envases idénticos (tubos de 100 ml) así como por la idéntica consistencia y apariencia del gel. Había una ligera diferencia en el olor de los preparados durante los 30 segundos posteriores a su aplicación, después de los cuales ambos eran inodoros. Se consideró que este factor no influía prácticamente en la ocultación, ya que los pacientes solo recibían uno de los tratamientos y no influía en los evaluadores, ya que la aplicación no se producía en presencia del médico, sino en el domicilio del paciente.

Los parámetros primarios de eficacia fueron:

- Reducción subjetiva del dolor, valorando, por medio de la Escala Analógica Visual (Visual Analogue Scale, VAS: 100 mm), el dolor más intenso en la articulación más afectada.
- Capacidad funcional de la mano, evaluada por medio del Índice Algorfuncional de la Mano (*Hand Algorfunktional Index*, HAI), TABLA 3 ⁽²⁵⁾.

Los parámetros secundarios fueron:

- Número de articulaciones dolorosas (IFD, IFP y MCF) en ambas manos.
- Intensidad de la rigidez matutina en la mano más afectada.
- Duración de la rigidez matutina en la mano más afectada.
- Consumo de paracetamol.
- Evaluación global de la eficacia por parte de pacientes y médicos.
- Aceptación del tratamiento con el gel por parte de los pacientes.

La seguridad iba a ser evaluada mediante los efectos adversos observados.

Se estableció que, para que se cumpliera el criterio de no inferioridad del gel de árnica frente al de ibuprofeno, la diferencia en los dos parámetros primarios de eficacia no debía ser mayor del 12%, que corresponde a 3,6 puntos en la escala algorfuncional de la mano (HAI) y de 12 mm en la escala visual VAS para el dolor, por lo tanto a una diferencia estandarizada (tamaño de efecto) de 0,66. Se obtuvo una desviación estándar de 5,5 para la validación de los datos de la escala HAI ⁽²⁵⁾. El parámetro estadístico Mann-Whitney $P(X < Y)$ fue utilizado como medida



FIGURA 2. *Arnica montana*. Foto: cortesía de Bioforce AG.

de relevancia de la diferencia, siendo: $P(X < Y) < 0,5$ (inferioridad); $P(X < Y) = 0,5$ (sin diferencia); $P(X < Y) > 0,5$ (superioridad). El parámetro estadístico Mann-Whitney para un tamaño de efecto de 0,66 corresponde a $P(X < Y) = 0,322$.

Para demostrar la no inferioridad del gel de árnica, el límite del margen izquierdo del límite unilateral de confianza α del parámetro estadístico Mann-Whitney, debía ser mayor de 0,322. En un primer paso se probó la hipótesis H01 (árnica < ibuprofeno para el dolor y la funcionalidad de la mano). Si el límite del margen izquierdo del intervalo de confianza era superior a 0,322, se probarían las hipótesis H02 y H03 (árnica < ibuprofeno para el dolor y la funcionalidad de la mano, respectivamente, de forma individual), manteniendo el nivel global de significación (*closed test principle*).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la suposición de que la diferencia entre ambos tratamientos no debía ser mayor de un punto en la escala HAI. Por tanto, con una desviación estándar de 5,5, una prueba t unilateral con un nivel de significación de $\alpha = 0,024$ y un 80% de potencia proporciona un tamaño de muestra de 73 pacientes por grupo, que rechazan la hipótesis nula (inferioridad del árnica). Fue necesario disponer de un mínimo de 80 casos evaluables (por protocolo), ya que la potencia de la prueba de Wilcoxon es ligeramente inferior a la de la prueba t (en una distribución normal). Se planificó un análisis para el posible ajuste del tamaño de muestra, posteriormente al ingreso de 60 pacientes, para el cual se ajustaron las pruebas estadísticas consecuentemente y el intervalo de confianza se restringió a 95,2%. No se necesitó



Pregunta	Puntuación de 0 a 4 ^(a)
1. ¿Puede dar la vuelta a una llave en su cerradura?	
2. ¿Puede cortar carne con un cuchillo?	
3. ¿Puede cortar papel o tela con unas tijeras?	
4. ¿Puede levantar una botella llena con una sola mano?	
5. ¿Puede apretar el puño?	
6. ¿Puede hacer un nudo?	
7a. Para mujeres: ¿puede coser?	
7b. Para hombres: ¿puede usar un destornillador?	
8. ¿Puede abrocharse los botones?	
9. ¿Puede escribir durante un periodo prolongado?	
10. ¿Puede estrechar la mano sin molestias?	

^(a) Puntuación

0 = posible, sin dificultad

1 = posible, con ligera dificultad

2 = posible, pero con gran dificultad

3 = imposible

TABLA 3. Índice algofuncional de la mano.

realizar ajustes en el tamaño de muestra durante el análisis interino.

Se iba a llevar a cabo un análisis ITT, de forma semejante al análisis PP pero incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que habían empleado el gel por lo menos una vez y que tenían alguna evaluación posterior a la inicial para llevar a cabo la comparación. El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que utilizaron el tratamiento, por lo menos una vez.

Resultados

De entrada no se apreciaron diferencias entre los grupos respecto a parámetros demográficos o de enfermedad (TABLA 1).

Tanto la intensidad del dolor como la función de la mano mejoraron de manera similar en ambos grupos de tratamiento, con un rango de diferencia dentro de intervalos de confianza del 95,2% y de los umbrales de inferioridad (TABLA 4). La diferencia alcanzada mediante la prueba de Wilcoxon estaba claramente por encima del umbral de no inferioridad definido, que fue de 0,322. Por tanto, se rechazó la primera hipótesis de que el árnica es inferior al ibuprofeno en cuanto a ambos parámetros

objeto de estudio (HAI e intensidad de dolor) y los dos criterios se podían someter a pruebas para el nivel unilateral $\alpha = 0,024$, lo cual mostró que el límite izquierdo de las correspondientes regiones de confianza bilaterales del 95,2% era mayor de 0,322 para los dos parámetros individuales. En consecuencia, se descartó la hipótesis de inferioridad para ambos criterios. Los resultados de la población de análisis ITT eran prácticamente idénticos a los de la población PP.

En cuanto a los criterios secundarios de valoración, los resultados fueron semejantes en ambos grupos (TABLA 4) para todos los parámetros. Durante las tres semanas, la media (\pm DE) de consumo de comprimidos de paracetamol como tratamiento de rescate fue de 11,3 (\pm 7,2) en el grupo ibuprofeno y de 11,2 (\pm 6,8) para el gel de árnica.

La valoración general de la eficacia por parte de los médicos fue muy buena o buena en un 56,5% y 64,0% (ibuprofeno y árnica, respectivamente), mientras que la estimación de la eficacia en pacientes fue muy buena o buena en un 58,8% y 64,1% de los casos (ibuprofeno y árnica, respectivamente) (TABLA 5). La tolerancia de los pacientes al tratamiento fue del 76,5% y del 78,7% (muy satisfecho o satis-



Criterios principales de evaluación	Dolor (VAS)		Función de la mano (HAI)	
	Gel de Ibuprofeno (n=85)	Gel de Árnica (n=89)	Gel de Ibuprofeno (n=85)	Gel de Árnica (n=89)
Población PP				
Día 0: media (DE)	68,0 (14,2)	66,9 (14,4)	12,1 (3,3)	11,3 (4,0)
Día 21: media (DE)	44,2 (20,9)	40,4 (21,5)	7,5 (4,3)	7,1 (4,8)
Diferencia: Día 0 – Día 21: media (DE)	-23,9 (23,3)	-26,6 (22,4)	-4,6 (3,1)	-4,3 (3,6)
Diferencia: Ibuprofeno-Árnica: media (DE)	3,4 (20,8)		-0,2 (3,4)	
IC del 95,2%	[-2,9; +9,7]		[-1,3; +0,8]	
Umbral de inferioridad asociado	-12,0		-3,6	
Prueba de variables primaria* P(X<Y) + 0,5*P(X=Y)	0,5407		0,4683	
Para IC del 95,2%	[0,455; 0,627]		[0,382; 0,554]	
Prueba direccional* para la variable primaria	0,5045			
IC del 95,2% para la diferencia	[0,428; 0,581]			
Criterios de valoración secundarios	Gel de Ibuprofeno	Gel de Árnica	Diferencia	[95% IC]
Número de articulaciones doloridas	-2,5 (3,2)	-3,0 (4,4)	0,4	[-0,6; +1,4]
Intensidad de rigidez matutina ^a	-1,0 (0,8)	-0,9 (1,1)	-0,1	[-0,1; +0,2]
Duración de rigidez matutina ^b	-0,8 (1,1)	-0,9 (1,3)	0,0	[-0,3; +0,3]
Población ITT	Dolor (VAS)		Función de la mano (HAI)	
	Gel de Ibuprofeno (n=98)	Gel de Árnica (n=100)	Gel de Ibuprofeno (n=98)	Gel de Árnica (n=100)
Diferencia: Día 0 – Día 21 (DE)	-22,6 (24,0)	-25,1 (22,5)	-4,2 (3,6)	-4,1 (3,6)
Diferencia: Ibuprofeno-Árnica (DE)	2,5 (21,3)		-0,1 (3,6)	
IC del 95,2% para la diferencia	[-3,1; 9,0]		[-1,1; 1,0]	
Prueba de variables primaria* P(X<Y) + 0,5*P(X=Y)	0,5288		0,4741	
IC del 95,2%	[0,448; 0,610]		[0,394; 0,555]	
Prueba direccional* para la variable primaria	0,5015			
Para IC del 95,2%	[0,429; 0,574]			
PP: por protocolo; ITT: intención de tratar; HAI: índice algofuncional de la mano; VAS: escala analógica visual; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza. ^a : valor medio de 1: ninguna; 2: ligera; 3: moderada, 4: severa, 5: extrema. ^b : valor medio de 1: ninguna; 2: hasta 2 minutos; 3: hasta 5 minutos; 4: hasta 10 minutos; 5: más de 10 minutos.				

TABLA 4. Resultados.

	Gel de ibuprofeno n = 85	Gel de árnica n = 89
Evaluación de la eficacia por los pacientes ^a	N (%)	N (%)
Muy buena	21 (24,7)	27 (30,3)
Buena	29 (34,1)	30 (33,7)
Regular	25 (29,4)	23 (25,8)
Sin cambios	10 (11,8)	9 (10,1)
Aceptación del tratamiento tópico por los pacientes		
Muy satisfecho	23 (27,1)	33 (37,1)
Satisfecho	42 (49,4)	37 (41,6)
Insatisfecho	19 (22,4)	17 (19,1)
Muy insatisfecho	1 (1,2)	2 (2,2)
Evaluación de la eficacia por los médicos ^a		
No evaluable	0 (0,0)	1 (1,1)
Muy buena	23 (27,1)	27 (30,3)
Buena	25 (29,4)	30 (33,7)
Regular	27 (31,8)	21 (23,6)
Sin cambios	10 (11,8)	10 (11,2)
^a : Muy buena = Remisión completa o casi completa de los síntomas; Buena = mejoría significativa, remisión parcial de los síntomas; Regular = ligera mejoría, requirió otros tratamientos,		

TABLA 5. Evaluación por parte de los pacientes y de los médicos.

fecho), en el grupo ibuprofeno y árnica, respectivamente, (FIGURA 3).

Ambos tratamientos fueron bien tolerados por los pacientes, con un 6,1% y un 4,8% de los pacientes tratados con ibuprofeno y árnica, respectivamente, que notificaron alguna reacción adversa relacionada con el tratamiento. La piel fue el principal órgano objeto de reacciones, tal y como era de esperar en un tratamiento suministrado por vía tópica (TABLA 6). Hubo una reacción grave (traumatismo dorsal debido a una caída), no relacionada con el tratamiento (árnica).

Discusión

Dada la frecuencia de prescripción de preparaciones tópicas en forma de gel para el tratamiento

de la OA de articulaciones periféricas, se intentó evaluar si había diferencias significativas entre los geles de un AINE de uso común y de un preparado fitoterápico, al ser ensayados con métodos objetivos, utilizando herramientas de evaluación validadas, y conforme a las percepciones de eficacia por parte de médicos y pacientes, cuando ninguno de los dos conocía qué tipo de tratamiento se estaba siguiendo (estudio a doble ciego). El estudio fue aleatorizado y se siguieron las normas recomendadas por la Agencia Europea del Medicamento para este tipo de ensayo. Los resultados muestran que la eficacia del tratamiento tópico con gel de árnica no es inferior a la del gel de ibuprofeno, en relación a los siguientes parámetros: funcionalidad de la mano, intensidad del dolor, número de articulacio-



nes dolorosas, duración y severidad de la rigidez matutina y necesidad de consumo adicional de paracetamol. Es importante destacar que la mejoría en todos los parámetros fue, además de similar en ambos grupos, clínicamente relevante.

En el estudio hubo algunas limitaciones, pero fueron menores y no afectaron a la fiabilidad de los resultados:

- En primer lugar, a pesar de la similitud en el empaque, consistencia y propiedades físicas de ambos productos, la ocultación de los geles podría ser considerada como subóptima debido a que emanaban diferente olor durante los 30 segundos posteriores a su aplicación. Se consideró que este factor no influía en los resultados ya que cada paciente sólo recibió uno de los dos tratamientos (y por tanto no tenían elementos de comparación) y la aplicación se producía en el domicilio del paciente. Si se hubiera seguido un diseño cruzado y cada paciente hubiera recibido los dos tratamientos, sí hubiese influido en los resultados.
- En segundo lugar, a pesar de nuestros esfuerzos, seis pacientes abandonaron el seguimiento del análisis ITT. Hay que tener en cuenta que los pacientes que poseen una condición crónica, pero no potencialmente mortal, suelen tener una

frecuencia de asistencia ligeramente menor que aquellos que padecen enfermedades graves. Sin embargo, se trata de un número bajo (< 3%) en relación con el total de la muestra (n = 204) y es poco probable que los resultados del análisis ITT hubieran cambiado sustancialmente en caso de haber podido continuar el estudio.

El consumo de paracetamol, estrictamente controlado, fue comparable en ambos grupos y no se permitió su toma durante las 24 horas anteriores a la evaluación final, para prevenir un efecto de arrastre de la analgesia.

Una revisión de la literatura mostró una cierta superioridad de los tratamientos tópicos con AINEs respecto a placebo, particularmente en afecciones de tejidos blandos, así como una eficacia similar a la de algunos AINEs administrados por vía oral, aunque el número de estudios es relativamente limitado. El nivel de seguridad se consideró aceptable (2% de reacciones cutáneas autolimitadas). El análisis coste-beneficio mostró un coste inicial superior para los tratamientos tópicos, pero también un beneficio global ⁽²⁶⁾.

Dos metanálisis de ensayos aleatorizados con administración tópica de AINEs en osteoartritis ^(5, 27) mostraron la superioridad respecto al placebo

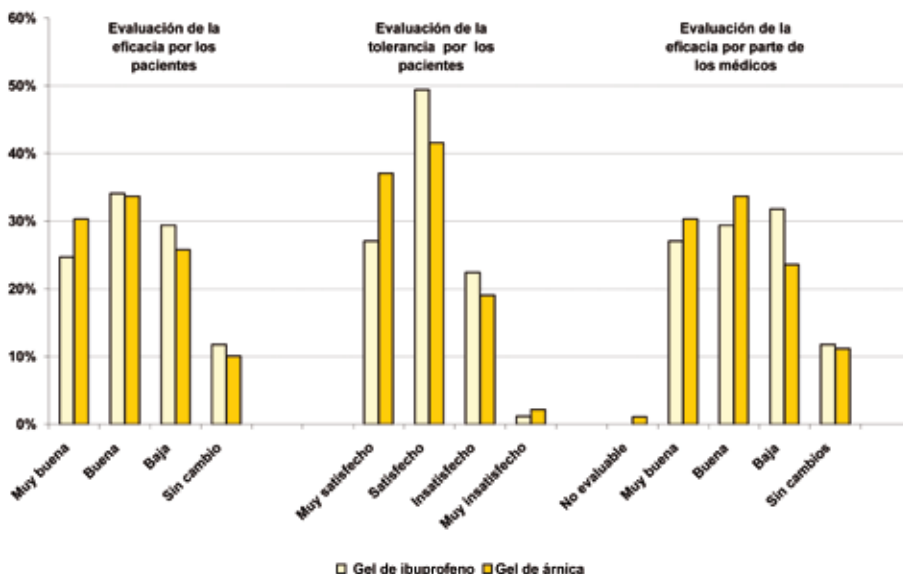


FIGURA 3. Percepción del tratamiento por parte de los pacientes y de los médicos.



en la reducción del dolor a corto plazo, particularmente en el tratamiento de la exacerbación de los síntomas ⁽²⁸⁾. El efecto analgésico de los AINEs en aplicación tópica se ha demostrado con el gel de ibuprofeno 5% (3 aplicaciones al día) en comparación con la administración oral de ibuprofeno (400

mg, tres veces al día) ⁽²⁹⁾. Por último, en nuestro estudio se investigó el uso de estos medicamentos únicamente a corto plazo, ya que existen estudios que indican que el empleo durante periodos cortos, como durante las exacerbaciones, es la indicación óptima para el tratamiento con gel ⁽²⁷⁾.

	Gel de ibuprofeno (n=99)	Gel de árnica (n=105)
Pacientes con cualquier efecto adverso	8 (8,1%)	14 (13,3%)
Pacientes con efectos adversos relacionables con el tratamiento ^a	6 (6,1%)	5 (4,8%)
Pacientes reacciones graves ^b	-	1 (1,0%)
Número de efectos adversos	9 (9,1%)	15 (14,3%)
Número de efectos adversos relacionables con el tratamiento	7 (7,1%)	5 (4,8%)
Efectos adversos		
Piel y manos		
Irritación dérmica, prurito (manos)	3	3
Aumento de dolor en los dedos	2	2
Enrojecimiento	1	1
Descamación	1	-
Eczema	-	1
Otros		
Anexitis	1	-
Dolor torácico	1	-
Bronquitis	-	2
Dolor de espalda	-	2
Escalofríos	-	1
Cistitis	-	1
Rinitis	-	1
Vértigo	-	1
Total	9 (9,1%)	15 (14,3%)
^a : posible, probable o claramente relacionado con el tratamiento		
^b : Un caso de dolor de espalda debido a caída accidental que supuso el abandono del tratamiento.		

TABLA 6. Seguridad: efectos adversos durante el estudio.



FIGURA 4. *Arnica montana*. Foto: cortesía de Bioforce AG.

Mientras que la administración de medicamentos por vía tópica dispone de una larga tradición en dermatología, en las últimas décadas se ha establecido en cardiología (parches de nitrato) y gradualmente se está convirtiendo en habitual en reumatología. En este sentido, la realización de pruebas pertinentes, mediante estudios metodológicamente estrictos supone el único procedimiento válido para determinar qué agentes ofrecen un beneficio real. En nuestro estudio descubrimos que el árnica es, en esencia, semejante al ibuprofeno cuando se utiliza por vía tópica.

Conclusiones

El tratamiento a corto plazo (hasta tres semanas) con gel de árnica mostró una eficacia no inferior a la del gel de ibuprofeno al 5%, mejorando ambos el dolor y la funcionalidad de la mano. El gel de árnica también mostró resultados similares al gel de ibuprofeno en cuanto a la evolución del número de articulaciones dolorosas, intensidad y duración de la rigidez matutina, siendo percibido como al menos igual de efectivo y bien tolerado que los AINES por pacientes y doctores. La aplicación tópica de gel de árnica puede considerarse como una alternativa al gel de ibuprofeno para el tratamiento de la osteoartritis de las manos.

Agradecimientos

A los doctores que trataron y evaluaron a los pacientes en las 20 clínicas: D. Kähler (Wil); R. Widrig (St Gallen); D. Geiger (Au); S. Bachmann (Valens); H. Martin (Gossau); M. Burla (Zürich); B. Kindler (Zürich); M. Senn (Zürich); U. Aufdenblatten (Zürich); H. Sajdl (Zürich); K. Grimm (Dietikon); E. Zeley-Zimonyi (Zürich); M. Steigbügel (Wald); U. Pachlatko (Ebmingen); M. Tejero (Baden); B. Haldemann (Küttigen); H. Maurer (St Gallen); F. Akermann (Buchs); F. Jaggi (Zürich); A. Stevka (Zürich); H. Steinemann (St Gallen).

A DSH, Statistical Services GmbH (Alemania), autores del análisis estadístico.

A la empresa Bioforce AG, Suiza, patrocinadora del estudio.

Nota de la editorial: El presente artículo es una traducción adaptada del artículo: Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. Rheumatol Int (2007) 27:585–591.

Dirección de contacto

Jörg Melzer

Reinhard Saller

Universitätsspital Zürich, Departement Innere Medizin, Institut für Naturheilkunde.

Rämistrasse 100.

CH-8091 Zurich, Suiza.

E-mail: joerg.melzer@usz.ch

Reto Widrig

Rheumatologie Klinik

CH-9004 St Gallen, Suiza

Andy Suter

Bioforce AG,

CH-9325 Roggwil, Suiza

Referencias bibliográficas

1. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1021-1027.
2. Hochberg MC, Vignon E, Maheu E. Clinical assessment of hand OA. *Osteoarthr Cartil* 2000; 8 (Suppl A): S38-S40.
3. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, Fischer S, Redlich K, Graninger W, et al. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 44-49.
4. Moore N. Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract* 2003; 135 (Suppl Apr): 28-31.



5. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases. *Drugs* 2000; 60: 555-574.
6. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333-338.
7. Ramesh N, Steuber U. Dolgit® cream in accident- and sports-related injuries in medical practice. Results of a double blind study. *Therapiewoche* 1983; 33: 4563-4570.
8. Machen J, Whitefield M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 102-106.
9. Dreiser RL. Clinical trial of efficacy and tolerability of topical ibuprofen in the treatment of tendonitis. *Le J Int Méd* 1988; 119:15-31.
10. Nasonova VA, Murav'ev IuV, Nasonov EL, Lebedeva VV, Tsvetkova ES, Chichasova NV, et al. Local application of Dolgit cream in patients with osteoarthritis: multicentre study of efficacy and tolerance. *Ter Arkh* 1995; 67:48-50.
11. Guillaume M. Clinical study on the efficacy and tolerability of percutaneous ibuprofen for the symptomatic treatment of arthrosis of small joints. Etude clinique de l'efficacité et de la tolérance de l'ibuprofène percutané dans le traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations. *J Intern Med* 1988; 2: 1-4.
12. Trnavsky K, Fischer M, Voegtler-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31: 565-572.
13. Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R, Wilkinson FE, Kaiser RR, Chlud K. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1138-1143.
14. Steen AE, Reeh PW, Geisslinger G, Steen KH. Plasma levels after peroral and topical ibuprofen and effects upon low pH induced cutaneous and muscle pain. *Eur J Pain* 2004; 4:195-209.
15. Ernst E. Musculoskeletal conditions and complementary/alternative medicine. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 539-556.
16. Mayer JG, et al. Arnica montana or Mountain Arnica, a cultural-historical essay and on the problems of writing such an essay. *Arnica montana L., oder Bergwohlerleih - Ein kulturhistorischer Essay - und über die Schwierigkeiten einen solchen zu verfassen. Zeitschrift für Phytotherapie* 2000; 21: 30-36.
17. Kruesel O, Weber M, Suter A. Arnica montana gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicentre clinical trial. *Adv Ther* 2002; 19: 209-218.
18. Lyss G, Schmidt TJ, Merfort I, Pahl HL. Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF-KappaB. *Biol Chem* 1997; 378: 951-961.
19. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Plaisance S, Boone E, Haegeman G. Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc Nat Acad Sci* 2000; 97: 3919-3924.
20. Wagner S, Suter A, Merfort I. Skin penetration studies of Arnica preparations and of their sesquiterpene lactones. *Planta Med* 2004; 70: 897-903.
21. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601-1610.
22. Lequesne MG, Maheu E. Methodology of clinical trials in hand osteoarthritis: conventional and proposed tools. *Osteoarthritis Cartil* 2000; 8 (Suppl A): S64-S69.
23. European Medicines Agency (EMA) Guideline on the choice of non-inferiority margin. [Document locator: CPMP/EWP/2158/99]. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/215899en.pdf> (Accessed: 25.04.06).
24. European Medicines Agency (EMA) Note for Guidance on Choice of Control Groups in Clinical Trials. (Document locator: CPMP/ICH/364/96). Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036496en.pdf> (Accessed: 25.04.06).
25. Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Grouin JM. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62 (6 Suppl 1): S43-S53.
26. Vaile J, Davis P. Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. A review of the literature. *Drugs* 1998; 56: 783-799.
27. Lin J, Zhand W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329 (7461): 324.
28. Cooper C. Topical NSAIDs in osteoarthritis. *BMJ* 2004; 329: 304-305.
29. WhiteWeld M, O'Kane CJA. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 409-417.