



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Bloqueadores de los canales de calcio para el fenómeno de Raynaud primario y secundario (Revisión)**

Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, Tugwell P, Pope J

Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, Tugwell P, Pope J. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon (Bloqueadores de los canales de calcio para el fenómeno de Raynaud primario y secundario). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD000467. DOI: [10.1002/14651858.CD000467.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000467.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Bloqueadores de los canales de calcio para el fenómeno de Raynaud primario y secundario

Fadumo Rirash<sup>1</sup>, Paul C Tingey<sup>1</sup>, Sarah E Harding<sup>2</sup>, Lara J Maxwell<sup>3</sup>, Elizabeth Tanjong Ghogomu<sup>4</sup>, George A Wells<sup>5</sup>, Peter Tugwell<sup>6</sup>, Janet Pope<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Western Ontario, London, Canada. <sup>2</sup>Department of Pediatrics, University of Tennessee at Chattanooga, Chattanooga, Tennessee, USA. <sup>3</sup>Centre for Practice-Changing Research (CPCR), Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada. <sup>4</sup>Bruyère Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada. <sup>5</sup>Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. <sup>6</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. <sup>7</sup>Department of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, London, Canada

**Contacto:** Janet Pope, Department of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, St. Joseph's Health Care, 268 Grosvenor St, London, ON, N6A 4V2, Canada. [Janet.Pope@sjhc.london.on.ca](mailto:Janet.Pope@sjhc.london.on.ca).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Enfermedades Musculoesqueléticas.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 12, 2017.

**Referencia:** Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, Tugwell P, Pope J. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon (Bloqueadores de los canales de calcio para el fenómeno de Raynaud primario y secundario). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD000467. DOI: [10.1002/14651858.CD000467.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000467.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

El fenómeno de Raynaud es una enfermedad vasoespástica caracterizada por palidez digital, cianosis y dolor de la extremidad. El fenómeno de Raynaud primario no se asocia con una enfermedad subyacente, pero el fenómeno de Raynaud secundario se asocia con trastornos del tejido conectivo como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo. Los bloqueadores de los canales de calcio promueven la vasodilatación y se utilizan habitualmente cuando se necesita una farmacoterapia para el fenómeno de Raynaud.

### Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) versus placebo para el tratamiento de los pacientes con fenómeno de Raynaud en cuanto al tipo de Raynaud (primario versus secundario) y el tipo y la dosis de BCC.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (19 mayo, 2017), MEDLINE (1946 hasta 19 mayo, 2017), Embase (1947 hasta 19 mayo, 2017), clinicaltrials.gov y en el World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal. No se aplicaron restricciones de idiomas. También se buscaron bibliografías de artículos recuperados y se contactó con expertos clave para obtener datos adicionales y no publicados.

### Criterios de selección

Todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararan bloqueadores de los canales de calcio versus placebo.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron los resultados de la búsqueda y el riesgo de sesgo, y extrajeron los datos. Se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.

## Resultados principales

Esta revisión contiene 38 ECA (33 ECA cruzados) con una duración promedio de 7,4 semanas y 982 participantes; sin embargo, no todos los ensayos informaron todos los resultados de interés. Nueve de los ensayos identificados estudiaron pacientes con el fenómeno de Raynaud primario (N = 365), cinco estudiaron pacientes con el fenómeno de Raynaud secundario (N = 63), y el resto examinó una variedad de pacientes con fenómeno de Raynaud primario y secundario (N = 554). Los tipos de riesgo de sesgo encontrados con mayor frecuencia fueron los datos de resultado incompletos y el informe deficiente de la asignación al azar y los métodos de asignación.

Cuando los investigadores consideraron el fenómeno de Raynaud primario y secundario, hay evidencia de calidad moderada (disminuida por la inconsistencia) de 23 ensayos con 528 participantes que indica que los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) fueron superiores a placebo en la reducción de la frecuencia de los ataques. Los BCC redujeron el número promedio de ataques por semana en seis (diferencia de medias ponderada [DMP] -6,13; intervalo de confianza [IC] del 95%: -6,60 a -5,67;  $I^2 = 98%$ ) en comparación con 13,7 ataques por semana con placebo. Cuando los autores de la revisión excluyeron a Kahan 1985C, un ensayo que muestra una reducción muy grande en la frecuencia de los ataques, los datos mostraron que los BCC redujeron la frecuencia de los ataques en 2,93 por semana (IC del 95%: -3,44 a -2,43;  $I^2 = 77%$ ).

Existe evidencia de baja calidad (disminuida por imprecisión e inconsistencia) obtenida a partir de seis ensayos con 69 participantes que indica que la duración promedio de los ataques no difirió de una manera estadística ni clínicamente significativa entre los BCC y placebo (DMP -1,67 minutos; IC del 95%: -3,29 a 0), lo que equivale a una diferencia del 9% (IC del 95%: -18% a 0%).

Existe evidencia de calidad moderada (disminuida por inconsistencia) sobre la base de 16 ensayos y 415 participantes que indicó que los BCC redujeron la gravedad de los ataques en 0,62 cm (IC del 95%: -0,72 a -0,51) en una escala analógica visual de 10 cm (puntuaciones inferiores indican menos gravedad), lo que equivale a reducciones absolutas y porcentuales relativas del 6% (IC del 95%: -11% a -8%) y del 9% (IC del 95%: -11% a -8%), respectivamente, que pueden no ser clínicamente significativas.

La mejoría en el dolor de Raynaud (evidencia de baja calidad; disminuida por imprecisión e inconsistencia) y en la discapacidad medida con una evaluación global del paciente (evidencia de calidad moderada; disminuida por imprecisión) favoreció a los BCC (dolor: DMP -1,47 cm; IC del 95%: -2,21% a -0,74%; evaluación global del paciente: DMP -0,37 cm; IC del 95%: -0,73 a 0, cuando se evaluó en una escala analógica visual de 0 a 10 cm, en la que las puntuaciones inferiores indicaron menos dolor y menos discapacidad). Sin embargo, es probable que estas estimaciones del efecto tengan un escaso poder estadístico, ya que se basaron en números limitados de participantes, 62 y 92, respectivamente. En la evaluación del dolor, la mejoría absoluta y la mejoría porcentual relativa fueron del 15% (IC del 95%: -22% a -7%) y del 47% (IC del 95%: -71% a -24%), respectivamente. En la evaluación global del paciente, la mejoría absoluta y la mejoría porcentual relativa fueron del 4% (IC del 95%: -7% a 0%) y del 9% (IC del 95%: -19% a 0%), respectivamente.

Los análisis de subgrupos por el tipo de Raynaud, la clase de BCC y la dosis de BCC indican que los BCC dihidropiridínicos a dosis más altas pueden ser más efectivos para el Raynaud primario que para el Raynaud secundario y es probable que los BCC tengan un efecto mayor en el Raynaud primario que en el secundario. Sin embargo, las diferencias fueron pequeñas y no se encontraron en todos los resultados. Se estudiaron los BCC dihidropiridínicos porque son el subgrupo de BCC que no son cardioselectivos y se utilizan tradicionalmente para el tratamiento del FR, mientras que otros BCC como el verapamilo no se utilizan de manera sistemática y el diltiazem no se utiliza como subtipo de BCC de primera línea. La mayoría de los datos de los ensayos corresponden a nifedipino.

Los retiros de los estudios debido a los efectos adversos no fueron concluyentes debido al IC amplio (cociente de riesgos [CR] 1,30; IC del 95%: 0,51 a 3,33) de dos estudios paralelos con 63 participantes (evidencia de baja calidad disminuida debido a imprecisión y a una tasa alta de desgaste); las diferencias absolutas y porcentuales relativas en los retiros fueron del 6% (IC del 95%: -14% a 26%) y del 30% (IC del 95%: -49% a 233%), respectivamente. En los ensayos cruzados, aunque no se realizó un metanálisis, los retiros fueron más frecuentes con los BCC que con placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, mareos, náuseas, palpitaciones y edema del tobillo. Sin embargo, en ningún ensayo se informaron eventos adversos graves (muerte u hospitalización).

## Conclusiones de los autores

Ensayos controlados aleatorios con evidencia de calidad moderada a baja mostraron que los BCC (especialmente la clase dihidropiridínica) pueden ser útiles para reducir la frecuencia, duración y gravedad de los ataques, así como el dolor y la discapacidad asociados con el fenómeno de Raynaud. Las dosis mayores pueden ser más efectivas que las dosis menores y estos BCC pueden ser más efectivos en el FR primario. Aunque hubo más retiros debido a eventos adversos en los grupos de tratamiento, no se informaron eventos adversos graves.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Bloqueadores de los canales de calcio para el tratamiento de pacientes con el fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (FR) es un trastorno que da lugar a la disminución del flujo sanguíneo hacia los dedos de las manos y los pies como resultado del vasoespasmo. Los síntomas incluyen decoloración (cuando las yemas de los dedos se tornan blancas, y luego azules o rojas), dolor y, en los casos graves, heridas abiertas en los dedos. El frío, el estrés y el malestar emocional son los factores desencadenantes más frecuentes de un ataque de Raynaud. Ninguna enfermedad subyacente se asocia con el FR primario. El FR secundario se asocia con afecciones subyacentes como la esclerosis sistémica.

Esta revisión evaluó los efectos beneficiosos y perjudiciales de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) comparados con placebo (una sustancia que parece similar al fármaco activo pero no contiene un principio activo) para el tratamiento de los pacientes con FR, según los estudios publicados hasta el 19 de mayo de 2017. Los BCC son fármacos que aumentan el flujo sanguíneo a los dedos y por lo general se utilizan como tratamiento de primera línea en los pacientes con FR. El objetivo de esta revisión fue determinar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los BCC en general, según la dosis y el tipo de fármaco, así como por el tipo de FR (primario versus secundario).

### **Características de los estudios**

Se identificaron e incluyeron 38 estudios con 982 pacientes de 18 años o más con enfermedades de diferente duración y gravedad. Nueve estudios incluyeron pacientes con FR primario, cinco incluyeron pacientes con FR secundario y el resto examinó pacientes con ambos tipos de FR. La duración de los ensayos varió de dos a 20 semanas.

### **¿Qué descubrió esta revisión acerca del uso de BCC versus placebo para el FR?**

Los autores de la revisión encontraron que:

- los BCC probablemente reducen levemente la frecuencia, la gravedad y la evaluación general de los pacientes de los ataques de Raynaud (evidencia de calidad moderada disminuida por inquietudes relacionadas con imprecisión e inconsistencia);
- los BCC pueden mejorar levemente la duración y el dolor de los ataques de Raynaud (evidencia de baja calidad disminuida por imprecisión e inconsistencia);
- debido a la falta de datos y a las altas tasas de abandonos, los efectos de los BCC sobre el riesgo de deserción debido a los efectos secundarios del tratamiento aún no están claros;
- los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, mareos, náuseas, palpitaciones y edema del tobillo; y
- no se informaron eventos adversos graves (muerte u hospitalización).

### **Las mejores estimaciones de lo que les sucede a los pacientes con FR que toman BCC desde dos hasta 20 semanas**

Cuando los investigadores consideraron el FR primario y secundario, informaron que 528 pacientes que tomaron BCC presentaron seis ataques menos por semana que los que tomaron placebo. Los pacientes que tomaron un BCC tuvieron como promedio ocho ataques por semana, en comparación con 14 ataques por semana entre los que tomaron placebo.

La duración de los ataques (en minutos) fue aproximadamente similar en los pacientes que tomaron BCC o placebo. Sin embargo, este hallazgo se basó en un pequeño número de pacientes.

La gravedad de los ataques medida en una escala de 10 cm (puntuaciones inferiores indican ataques menos graves) fue 0,62 cm menor con los BCC; lo anterior fue igual a una reducción del 6%. Los pacientes que tomaron un BCC calificaron la gravedad del ataque como 6,1 cm en comparación con 6,7 cm en los que tomaron placebo.

El dolor se alivió en 1,5 puntos en una escala de 0 a 10 (reducción absoluta del 15%, una puntuación menor significa menos dolor) con los BCC en comparación con placebo. Los pacientes que tomaron un BCC informaron una puntuación de dolor de 1,6 puntos en comparación con 3,1 puntos en los que tomaron placebo.

La discapacidad general se redujo en 0,4 puntos en una escala de 0 a 10 (reducción absoluta del 4%, una puntuación menor significa menos discapacidad) en los pacientes que tomaron BCC en comparación con placebo. Los pacientes que tomaron un BCC informaron una puntuación de discapacidad de 3,5 puntos en comparación con 3,9 puntos en los que tomaron placebo.

Seis pacientes más de 100 que recibieron BCC se retiraron del estudio debido a los eventos adversos (6% de más retiros). De 100 pacientes que tomaron un BCC, 25 se retiraron del estudio, en comparación con 19 de 100 que tomaron placebo.

Esta revisión indica que los BCC (en particular los fármacos de la clase dihidropiridínica como el nifedipino) a dosis mayores pueden ser beneficiosos para el tratamiento del FR, en particular el FR primario. Aunque ligeramente más participantes que tomaron BCC se retiraron como resultado de los efectos secundarios del tratamiento, no se informaron efectos secundarios graves.