



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Neuromoduladores para el tratamiento del dolor en la artritis reumatoide (Revisión)

Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R

Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R.
Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis
(Neuromoduladores para el tratamiento del dolor en la artritis reumatoide).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD008921.
DOI: [10.1002/14651858.CD008921.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008921.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Neuromoduladores para el tratamiento del dolor en la artritis reumatoide

Bethan L Richards¹, Samuel L Whittle², Rachele Buchbinder³

¹Institute of Rheumatology and Orthopedics, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia. ²Rheumatology Unit, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, Australia. ³Monash Department of Clinical Epidemiology at Cabrini Hospital, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Malvern, Australia

Dirección de contacto: Bethan L Richards, Institute of Rheumatology and Orthopedics, Royal Prince Alfred Hospital, Missenden Road, Camperdown, New South Wales, 2050, Australia. brichard@med.usyd.edu.au.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Enfermedades Musculoesqueléticas.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 3, 2012.

Referencia: Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis (Neuromoduladores para el tratamiento del dolor en la artritis reumatoide). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008921. DOI: [10.1002/14651858.CD008921.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008921.pub2).

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El tratamiento del dolor es una gran prioridad para los pacientes con artritis reumatoide (AR). A pesar de las deficiencias en los datos de la investigación, los neuromoduladores han obtenido una amplia aceptación clínica como complementos del tratamiento de los pacientes con dolor musculoesquelético crónico.

Objetivos

El objetivo de esta revisión fue determinar la eficacia y la seguridad de los neuromoduladores para el tratamiento del dolor en pacientes con AR. Los neuromoduladores incluidos en esta revisión fueron: anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina, fenitoína, valproato de sodio, lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina y topiramato), ketamina, bupropión, metilfenidato, nefopam, capsaicina y cannabinoides.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda computarizada en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2010, 4º trimestre), MEDLINE (de 1950 hasta la 1ª semana de noviembre de 2010), EMBASE (semana 44 de 2010) y PsycINFO (de 1806 hasta la 2ª semana de noviembre de 2010). También se realizaron búsquedas en los resúmenes de congresos del American College of Rheumatology (ACR) y la European League against Rheumatism (EULAR) de 2008 y 2009, y se realizó una búsqueda manual de las listas de referencias de los artículos.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararan cualquier neuromodulador con otro tratamiento (activo o placebo, incluidos los tratamientos no farmacológicos) en pacientes adultos con AR que presentaran al menos una medida de resultado clínicamente relevante.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión cegados extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de los ensayos de forma independiente. Se emplearon metanálisis para examinar la eficacia de un neuromodulador en cuanto al dolor, la depresión y la función, así como su seguridad.

Resultados principales

En esta revisión se incluyeron cuatro ensayos con alto riesgo de sesgo. Dos ensayos evaluaron el nefopam oral (52 participantes), un ensayo evaluó la capsaicina tópica (31 participantes) y uno el cannabis oromucoso (58 participantes).

Los análisis agrupados identificaron una reducción significativa de los niveles de dolor que favoreció a nefopam sobre placebo (diferencia de medias ponderada [DMP] -21,16; IC del 95%: -35,61 a -6,71; número necesario a tratar [NNT] 2; IC del 95%: 1,4 a 9,5) después de dos semanas. No hubo datos suficientes para evaluar los retiros debido a eventos adversos. El nefopam se asoció con un número significativamente mayor de eventos adversos (RR 4,11; IC del 95%: 1,58 a 10,69; NNTD 9; IC del 95%: 2 a 367), que fueron principalmente náuseas y sudoración.

En un ensayo con población mixta, el análisis cualitativo de los pacientes con AR mostró una reducción significativamente mayor del dolor a favor de la capsaicina tópica sobre placebo en la primera y la segunda semana (DMP -23,80; IC del 95%: -44,81 a -2,79; NNT 3; IC del 95%: 2 a 47; DMP -34,40; IC del 95%: -54,66 a -14,14; NNT 2; IC del 95%: 1,4 a 6 respectivamente). No hubo datos de seguridad disponibles por separado para los pacientes con AR; sin embargo 44% de los pacientes presentó ardor en el sitio de la aplicación y un 2% se retiró debido a este evento.

Un ensayo pequeño de baja calidad evaluó el cannabis oromucoso en comparación con placebo y encontró una diferencia pequeña significativa a favor del cannabis en la puntuación del “dolor actual” de calificación verbal (DM -0,72; IC del 95%: -1,31 a -0,13) después de cinco semanas. Los pacientes que recibieron cannabis tuvieron una probabilidad significativamente mayor de presentar un evento adverso (riesgo relativo [RR] 1,82; IC del 95%: 1,10 a 3,00; NNTD 3; IC del 95%: 3 a 13). Los más frecuentes fueron mareos (26%), sequedad bucal (13%) y mareos leves (10%).

Conclusiones de los autores

Actualmente hay evidencia débil de que el nefopam oral, la capsaicina tópica y el cannabis oromucoso son superiores a placebo en cuanto a la reducción del dolor en los pacientes con AR. Sin embargo, cada agente se asoció con un perfil de efectos secundarios significativo. La confianza en las estimaciones no es fuerte debido a las dificultades con el cegamiento, el número reducido de participantes evaluados y la falta de datos sobre los eventos adversos. En algunos pacientes, sin embargo, incluso un grado pequeño de alivio del dolor se puede considerar valioso. Hasta que haya más estudios de investigación, debido a la naturaleza relativamente leve de los eventos adversos, la capsaicina se podría considerar un tratamiento adicional para los pacientes con dolor local persistente y con una respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos. Por el contrario, el nefopam oral y el cannabis oromucoso tienen perfiles de efectos secundarios más significativos, y los efectos perjudiciales potenciales parecen superar el logro de cualquier efecto beneficioso moderado.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Neuromoduladores para el tratamiento del dolor en la artritis reumatoide

Este resumen de una revisión Cochrane presenta los conocimientos proporcionados por estudios de investigación sobre el efecto de los neuromoduladores en el dolor en pacientes con artritis reumatoide.

La revisión muestra que en pacientes con artritis reumatoide

- El nefopam, la capsaicina tópica y el cannabis oromucoso pueden mejorar los niveles de dolor
- El cannabis oromucoso puede mejorar levemente el sueño
- No se encontraron ensayos que evaluaran si los neuromoduladores afectan el estado funcional, la calidad de vida, los retiros debido a la analgesia inadecuada o la depresión

Tampoco se cuenta con información precisa acerca de los efectos secundarios graves ni las complicaciones. Los efectos secundarios posibles del nefopam encontrados en los ensayos incluyen náuseas, sequedad bucal, sudoración y cansancio. Sin embargo, también se informaron complicaciones poco frecuentes que incluyen convulsiones y arritmias cardíacas.

Los efectos secundarios comunes del tratamiento con capsaicina tópica incluyen irritación y ardor local en la piel. Se informaron reacciones alérgicas más graves, aunque poco frecuentes.

Los efectos secundarios posibles del cannabis oromucoso encontrados en esta revisión incluyeron mareos, fatiga y pérdida del equilibrio. Aunque no se observaron en esta revisión, los lectores deben estar conscientes de que también se han informado complicaciones poco frecuentes como psicosis y pensamiento suicida.

¿Qué es la artritis reumatoide y qué son los neuromoduladores?

Cuando se tiene artritis reumatoide, el sistema inmunitario, que combate normalmente la infección, ataca el recubrimiento de las articulaciones. Lo anterior provoca que las articulaciones se inflamen y se pongan rígidas y dolorosas. En general, primero afecta las

articulaciones pequeñas de las manos y los pies. En la actualidad no existe cura para la AR, por lo que los tratamientos intentan aliviar el dolor y la rigidez y mejorar la capacidad de movimiento.

En términos generales, los neuromoduladores se definen como sustancias que alteran la forma en que los nervios se comunican entre sí y, en consecuencia, el nivel de actividad general del cerebro. Se cree que al actuar sobre estas señales nerviosas, estos fármacos pueden reducir la cantidad de dolor que siente el paciente. Los neuromoduladores que a veces se utilizan en el control del dolor incluyen los agentes anticonvulsivos (fármacos utilizados para prevenir las convulsiones); ketamina oral, intramuscular o intravenosa; nefopam oral o intravenoso; capsaicina tópica, medicamentos a base de cannabis (oral, oromucoso o inhalado); y más recientemente la toxina botulínica intraarticular.

Mejor estimación de lo que le sucede a los pacientes con artritis reumatoide que toman neuromoduladores

Nefopam oral

Dolor (las puntuaciones más altas significan peor dolor o más intenso)

- Los pacientes que recibieron nefopam calificaron el dolor con 21 puntos menos en una escala de 0 a 100 después de dos semanas de tratamiento con este fármaco (mejoría absoluta del 21%)
- Los pacientes que recibieron nefopam calificaron el dolor con 18 puntos en una escala de 0 a 100 después de dos semanas
- Los pacientes que recibieron placebo calificaron el dolor con 39 puntos en una escala de 0 a 100

Eventos adversos totales

- Veintisiete de 100 pacientes presentaron un evento adverso después de cuatro semanas de tratamiento con nefopam (diferencia absoluta de 27%). Los eventos que predominaron fueron náuseas (56%), sudoración (44%), insomnio (11%), prurito (11%) y malestar general (11%). Estos se resolvieron completamente al suspender el tratamiento
- Treinta y cinco de 100 pacientes que recibieron nefopam presentaron un evento adverso
- Ocho pacientes de 100 que recibieron placebo presentaron un evento adverso

Capsaicina tópica

Dolor (las puntuaciones más altas significan peor dolor o más intenso)

- Los pacientes que recibieron capsaicina calificaron el dolor con 34 puntos menos en una escala de 0 a 100 después de dos semanas de tratamiento (mejoría absoluta del 34%)
- Los pacientes que recibieron capsaicina calificaron el dolor con 14 puntos en una escala de 0 a 100 después de dos semanas
- Los pacientes que recibieron placebo calificaron el dolor con 48 puntos en una escala de 0 a 100

Eventos adversos

No hubo datos

Cannabis oromucoso

Dolor (las puntuaciones más altas significan peor dolor o más intenso)

- Los pacientes que recibieron cannabis oromucoso calificaron el dolor con 0,7 puntos menos en una escala de 0 a 5 después de cinco semanas de tratamiento
- Los pacientes que recibieron cannabis oromucoso calificaron el dolor con 2,6 puntos en una escala de 0 a 5 después de cinco semanas
- Los pacientes que recibieron placebo calificaron el dolor con 3,3 puntos en una escala de 0 a 5

Calidad del sueño

- Los pacientes que recibieron cannabis oromucoso calificaron el sueño 1,2 puntos mejor en una escala de 0 a 10 después de cinco semanas de tratamiento (mejoría absoluta del 12%)
- Los pacientes que recibieron cannabis oromucoso calificaron el sueño con 4,6 puntos en una escala de 0 a 10 después de cinco semanas
- Los pacientes que recibieron placebo calificaron el sueño con 3,4 puntos en una escala de 0 a 10

Eventos adversos totales

- Veintisiete pacientes más de 100 presentaron un evento adverso después de cuatro semanas de tratamiento con cannabis oromucoso (diferencia absoluta del 27%). Los más comunes fueron mareos (26%), vértigo (10%), sequedad bucal (13%), náuseas (6%) y caídas (6%); se resolvieron completamente una vez que se suspendió el tratamiento

- Treinta y cinco de 100 pacientes que recibieron cannabis oromucoso presentaron un evento adverso

- Ocho pacientes de 100 que recibieron placebo presentaron un evento adverso

Al considerar la bibliografía científica publicada completa se identificaron cuatro ensayos de fármacos que evaluaron diferentes neuromoduladores. Dos estudios pequeños con un total de 52 pacientes evaluaron el fármaco nefopam (que sólo está disponible en ciertas partes del mundo). Un ensayo probó la crema de capsaicina (31 participantes) y uno un aerosol bucal derivado del cannabis (58 participantes). En la mayoría de los países el uso de cannabis medicinal es ilegal y, por lo tanto, no está disponible.

Cuando los pacientes recibieron nefopam mostraron una mejoría mayor en los niveles de dolor, como promedio 21 puntos en una escala de 100 puntos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (una sustancia inactiva sin valor como tratamiento). Sin embargo, los pacientes que recibieron nefopam también presentaron efectos secundarios, que consistieron principalmente en náuseas y sudoración. Muchos pacientes suspendieron los fármacos debido a que los síntomas eran muy desagradables. Estos estudios se realizaron en los años ochenta cuando el tratamiento para la AR era muy diferente al actual. Hasta que se realicen estudios adicionales más grandes para evaluar mejor el nefopam, y haya muchos otros fármacos efectivos para el alivio del dolor en el mercado, los riesgos de presentar efectos perjudiciales parecen superar los efectos beneficiosos, lo que es un argumento en contra de su uso sistemático.

En el único estudio pequeño que probó la crema de capsaicina (0,025%) en pacientes con dolor de rodilla persistente, los pacientes también presentaron un mejor alivio del dolor con la crema de capsaicina en comparación con los que recibieron una crema placebo. Como promedio, los pacientes que recibieron el tratamiento activo mejoraron en 34 puntos más (de 100 puntos) que el grupo control. El efecto secundario más frecuente fue la sensación de ardor local en el sitio en que se aplicó la crema. Este efecto generalmente leve fue moderado a grave en unos pocos pacientes. Alrededor del 50% de los pacientes que utilizan crema de capsaicina en la piel presentarán este ardor local, aunque sólo dos de 100 suspenderán el tratamiento debido a este efecto.

El único estudio pequeño del aerosol bucal Setivax derivado del cannabis también mostró una reducción en los niveles de dolor de los pacientes, aunque menor. El dolor se midió en una escala de 0 a 5 puntos y hubo una mejoría de 0,74 puntos en los pacientes que recibieron Setivax. Alrededor de uno de cada tres pacientes que recibieron esta medicación presentó un efecto secundario, habitualmente mareos (26%), sequedad bucal (13%) o mareos leves (10%). Aunque es sólo un estudio, si se ponderan estos efectos secundarios y el beneficio mínimo en los niveles de dolor, no es posible recomendar el uso de esta medicación hasta la realización de ensayos adicionales.