

Fundamentos y evidencias de los antidepresivos y anticonvulsivos en el dolor reumático

A. Alonso-Ruiz^a, C.A. Pereda-Testa^b, J. Uson-Jaeger^c, I. Sánchez-Magro^d, M. Neira-Álvarez^d y L. Carmona-Ortells^e

^aSección de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

^bClínica Mediterráneo. Almería. España.

^cFEA. Unidad de Reumatología. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

^dDepartamento Médico. Grünenthal Group. Madrid. España.

^eUnidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid. España.

Introducción

Las estrategias en el tratamiento del dolor se basan de forma genérica en la guía para el tratamiento del dolor neoplásico de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Sin embargo, estas estrategias se han generalizado para el tratamiento de otros tipos de dolor, como el reumático. En los 3 peldaños de la escalera de la OMS figura la posibilidad de añadir al tratamiento fármacos adyuvantes. Bajo esta denominación se agrupa un gran número de fármacos: anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, ansiolíticos y glucocorticoides. El objetivo de su uso es reducir la dosis de analgésicos no opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, especialmente, fármacos opioides. Los anticonvulsivos y los antidepresivos son los grupos farmacológicos más usados. Se han utilizado fundamentalmente para el dolor neuropático y también en algunas enfermedades reumáticas. Además de su capacidad para disminuir la necesidad de analgésicos, pueden tener capacidad analgésica propia, independiente de otros efectos farmacológicos.

El dolor puede ser nociceptivo, neuropático o psicogénico. El dolor nociceptivo puede ser visceral y somático. Entre los dolores somáticos están los diferentes tipos de dolor reumático (articular, óseo, muscular, miofascial).

Presentamos una revisión de las evidencias en la capacidad analgésica de los anticonvulsivos y los antidepresivos. En el dolor neuropático, su capacidad analgésica es un hecho establecido en la literatura médica, por lo que sólo se revisan aspectos puntuales. Sin embargo, la capacidad analgésica de los anticonvulsivos y los antidepresivos en el dolor reumático no parece estar respaldado por evidencias tan sólidas. Por este motivo, se realizó una revisión sistemática para encontrar datos sólidos que permitieran utilizar estos fármacos para el tratamiento del dolor en nuestros pacientes.

Tratamiento del dolor neuropático y reumático con fármacos anticonvulsivos

Los fármacos anticonvulsivos han demostrado su efectividad en la epilepsia y también en el dolor neuropático². Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos son diversos y a veces no bien entendidos (tabla 1). Asimismo, se han utilizado en el tratamiento del dolor neoplásico y reumático.

Tratamiento del dolor neuropático con fármacos anticonvulsivos

El dolor neuropático puede estar mediado por el sistema nervioso simpático (síndrome del dolor regional complejo I: algodistrofia, y síndrome del dolor regional complejo II: causalgia), no estar mediado por el sistema nervioso simpático (neuralgia postherpética, neuritis, neuralgia del trigémino, radiculopatías) o ser un dolor del sistema nervioso central. Los anticonvulsivos se han utilizado de forma habitual en este tipo de dolor, que tiene una respuesta a los analgésicos insuficiente.

Wiffen et al³⁻⁵ han revisado la evidencia disponible en 3 metaanálisis que demuestran la eficacia de los anticonvulsivos en el dolor neuropático, fundamentalmente en la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética. Aunque se analiza la eficacia

Esta revisión ha sido presentada en el Simposio de Dolor en Reumatología de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (Guadalajara, 22 de octubre de 2005).

Para desarrollar este estudio, se realizaron 2 revisiones sistemáticas con una beca SER. La revisión sistemática de los anticonvulsivos en el dolor reumático fue realizada por Claudia A. Pereda Testa y Jackeline Uson Jaeger. La revisión sistemática de los antidepresivos en el dolor reumático fue realizada por Isabel Sánchez Magro y Marta Neira Álvarez. Ambas revisiones sistemáticas fueron dirigidas y coordinadas por Loreto Carmona.

Correspondencia: Dr. A. Alonso Ruiz.

Sección de Reumatología. Hospital de Cruces.

Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya. España.

Correo electrónico: alonso@hcr.osakidetza.net

Tabla 1. Anticonvulsivos y antidepresivos

Anticonvulsivos	
1. Reducción de la excitabilidad eléctrica de las membranas celulares (bloqueo dependiente de los canales de sodio)	
Fenitoina	
Carbamazepina	
Oxcarbamazepina	
Lamotrigina	
2. Intensificación de la inhibición sináptica mediada por GABA	
Clonazepam	
Ácido valproico	
3. Mecanismo poco conocido	
Gamapentina	
Pregabalina	
Topiramato	
Antidepresivos	
1. Antidepresivos tricíclicos	
Amitriptilina	
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	
Fluoxetina	
Paroxetina	
Citalopram	
Escitalopram	
3. Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (ISRD)	
Bupropión	
4. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN)	
Reboxetina	
5. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS)	
Venlafaxina	

de diversos anticonvulsivos, se resalta la capacidad analgésica de la carbamazepina⁴ y la gamapentina⁵ en el dolor neuropático crónico. No existe evidencia de su eficacia en el dolor agudo.

Tratamiento del dolor reumático con fármacos anticonvulsivos

Si bien la eficacia de los anticonvulsivos se acepta ampliamente en el tratamiento del dolor neuropático, su uso en el dolor reumático no tiene un fundamento claro. Se realizó una revisión sistemática de lo publicado en relación con la eficacia del empleo de anticonvulsivos en el dolor reumático. Las bases de datos consultadas

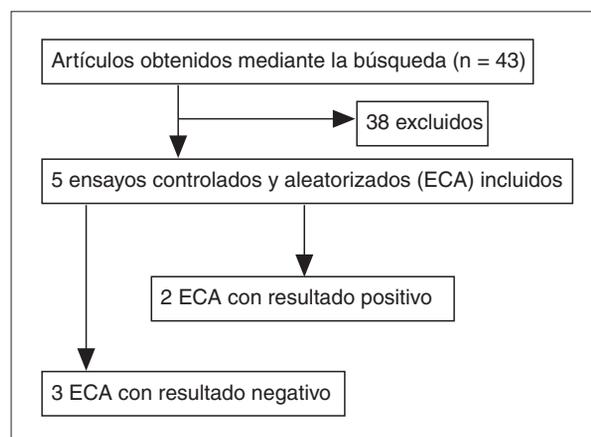


Figura 1. Diagrama de flujo para la búsqueda sistemática sobre anticonvulsivos en el dolor reumático.

fueron la Cochrane Library, EMBASE (de 1991 en adelante), TRIPDATABASE y PubMed (de 1966 en adelante) y se seleccionó ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA), así como metaanálisis sobre anticonvulsivos en enfermedades reumáticas. Se revisó y analizó las referencias de forma independiente por 2 revisoras. A los ensayos incluidos se les asignó un grado de calidad usando la escala de calidad de Jadad.

En total se obtuvo 43 estudios (fig. 1), de los cuales sólo 5 fueron seleccionados para su valoración⁶⁻¹⁰. La mayoría de los estudios excluidos eran revisiones o cartas al director o no se habían realizado sobre el tipo de dolor especificado como criterio de entrada. De los 5 ensayos incluidos, en 3 no se demostró eficacia de los anticonvulsivos⁸⁻¹⁰. En el ensayo de Harkins et al⁶ se demostró la eficacia del clonazepam en el dolor miofascial. El ensayo de Crofford et al⁷, con una puntuación 5 de Jadad, 528 pacientes afectados de fibromialgia fueron tratados con pregabalina o placebo. La pregabalina mejora el dolor de los pacientes con fibromialgia en la dosis máxima usada (450 mg/día).

Tratamiento del dolor neuropático y reumático con fármacos antidepresivos

Desde hace años, los antidepresivos se utilizan en el dolor neoplásico como adyuvantes por su eficacia en el dolor crónico¹¹ y especialmente en el dolor neuropático¹². Existe un gran número de fármacos antidepresivos (tabla 1). Los más habitualmente utilizados y probablemente los más eficaces son los tricíclicos, especialmente la amitriptilina que, si bien prácticamente no se usa como antidepresivo por sus efectos adversos, administrado en dosis inferiores es bien tolerado y se utiliza en el tratamiento del dolor. Por otra parte, el dolor crónico con frecuencia se acompaña de depresión. Es más, tan-

to en el dolor crónico como en la depresión, la serotonina y la noradrenalina son neurotransmisores que desempeñan un papel fundamental.

Tratamiento del dolor neuropático con fármacos antidepresivos

En la revisión sistemática de McQuay et al¹² se revisan 17 ECA en los que se trata a pacientes con dolor neuropático mediante antidepresivos. Se utilizó el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para conseguir al menos un alivio del dolor del 50%. Se demostró eficacia en la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino y el dolor central. El 30% de los pacientes obtienen más del 50% de alivio del dolor. El 30% de los pacientes presentan efectos adversos menores. Un 4% suspende el tratamiento por efectos adversos mayores. La conclusión final es que los antidepresivos son eficaces en tratar el dolor neuropático. Asimismo, la amitriptilina parece tener mayor capacidad analgésica que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹³.

Tratamiento del dolor reumático con fármacos antidepresivos

Los antidepresivos se utilizan para el tratamiento del dolor crónico, si bien actualmente ninguna indicación concreta está aceptada. Con el objeto de revisar la evidencia de su eficacia en el dolor reumático, se realizó una revisión sistemática. Se buscó ECA, revisiones sistemáticas y metaanálisis en pacientes con dolor reumático crónico, en tratamiento con antidepresivos de cualquier tipo. Se realizó una búsqueda en MEDLINE (1995-2005), EMBASE (1994-2005), resúmenes de congresos del ACR (1996-2005) y Cochrane (1992-2005). Dos revisoras investigaron los títulos de las referencias y los resúmenes identificados con la estrategia de la búsqueda, solicitaron todos los artículos originales de los títulos que cumplían los criterios de inclusión y se decidió, después de la lectura, la inclusión o la exclusión definitiva de los ensayos. La calidad de los ensayos incluidos se midió mediante la escala de Jadad.

Después de aplicar la estrategia, se tuvo en cuenta para su evaluación 48 artículos (fig. 2). Se excluyó a 26 por

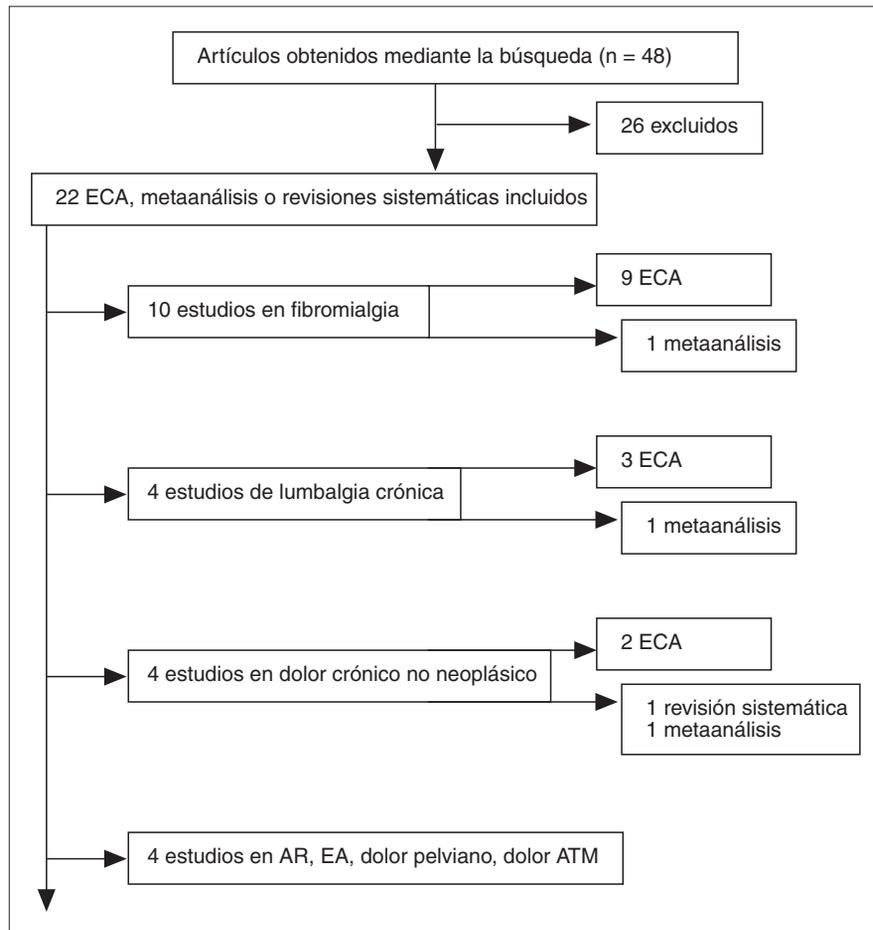


Figura 2. Diagrama de flujo para la búsqueda sistemática sobre antidepresivos en el dolor reumático. ECA: ensayo clínico aleatorizado; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ATM: articulación temporomandibular.

diversos motivos (la indicación fue dolor neuropático puro, la variable en estudio no era el dolor, la metodología no cumplía los criterios de inclusión o los fármacos en estudio no eran antidepresivos). Se incluyó 22 estudios (ECA, revisiones sistemáticas y metaanálisis). Se los agrupó según el tipo de pacientes objeto de cada estudio en: fibromialgia, dolor lumbar, dolor crónico no neoplásico y, por último, una miscelánea de difícil clasificación.

Los 10 estudios sobre pacientes con fibromialgia eran 9 ECA¹⁴⁻²² y 1 metaanálisis²³. De los 9 ECA, en 6 se demostró que los antidepresivos mejoraban el dolor de los pacientes con fibromialgia¹⁴⁻¹⁹ y en 3 la respuesta al antidepresivo no mostró una diferencia significativa respecto al grupo control²⁰⁻²². El metaanálisis de O'Malley²³ demuestra que los antidepresivos, fundamentalmente tricíclicos, mejoran el dolor, los trastornos del sueño y la fatiga en los pacientes con síndrome de fibromialgia, pero no el número de puntos dolorosos.

Se seleccionaron 4 estudios —3 ECA²⁴⁻²⁶ y 1 metaanálisis²⁷— que demuestran que los antidepresivos disminuyen la intensidad del dolor en los pacientes con lumbalgia crónica, si bien no mejoran su limitación funcional. Algunos estudios tienen como objetivo terapéutico el dolor crónico no neoplásico, en el que se incluye el dolor reumático. Se analizaron 2 ECA^{28,29}, 1 revisión sistemática³⁰ y 1 metaanálisis³¹. Las conclusiones son que los antidepresivos tienen una capacidad analgésica independiente de su efecto antipresivo y que este efecto analgésico es superior con los ISRS. Otros 4 ECA mostraron resultados contradictorios en pacientes con artritis reumatoide³², espondilitis anquilosante³³, dolor pelviano³⁴ y dolor en articulación temporomandibular³⁵.

Discusión y conclusiones

Esta revisión muestra que existe evidencia de la capacidad analgésica de los fármacos anticonvulsivos y antidepresivos en el dolor de origen neuropático. Asimismo, hay evidencia de la capacidad analgésica de los fármacos antidepresivos en el dolor reumático crónico, fundamentalmente en la fibromialgia y el dolor lumbar. Sin embargo, no existe evidencia sólida que sustente el uso de los anticonvulsivos en el dolor reumático crónico. A pesar de estos resultados, es necesario hacer algunas consideraciones sobre la validez de las conclusiones en el contexto de la actividad clínica. Algunos aspectos permanecen oscuros y sólo existe evidencia para el uso de estos fármacos en subgrupos de pacientes muy determinados.

La mayor parte de los ensayos con anticonvulsivos y antidepresivos en el dolor neuropático y reumático realizan comparaciones con placebo o fármacos similares. El efecto analgésico es estadísticamente significativo, pero no está claro que sea clínicamente relevante. Ade-

más, tampoco sabemos si su efecto analgésico es comparable con el de los analgésicos propiamente dichos (analgésicos opioides y no opioides, AINE). En la práctica clínica habitual, los antidepresivos y los anticonvulsivos se utilizan junto con otros fármacos (analgésicos, AINE, opiáceos) en su función de fármacos adyuvantes, por lo que sería necesario estudiar mediante ensayos controlados si añadir un anticonvulsivo o un antidepresivo a un analgésico aumentaría de forma significativa y clínicamente relevante la analgesia. Los fármacos anticonvulsivos tienen una eficacia demostrada en el dolor neuropático, fundamentalmente la carbamazepina y la gamapentina. Sin embargo, la mayor parte de los ensayos se han realizado con pacientes con neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y neuralgia postherpética. Sigue sin determinarse su eficacia en neuropatías muy frecuentes en las consultas de reumatología, como los síndromes de atrapamiento periférico (p. ej., el síndrome del túnel carpiano) o las radiculopatías (p. ej., la ciática).

Con los antidepresivos se ha demostrado su capacidad analgésica aparentemente independiente de su efecto en la depresión. Sin embargo, la evidencia más fuerte se observa en la fibromialgia y en el dolor lumbar crónico, procesos en los que hay habitualmente un cierto grado de alteraciones psicológicas. La evidencia de su capacidad analgésica en otras enfermedades reumáticas, como la artritis o la artrosis, es escasa y difícilmente valorable. Así pues, en resumen, consideramos que existe evidencia de la capacidad analgésica de los fármacos anticonvulsivos en el dolor neuropático de enfermedades tales como la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino o la neuritis diabética, pero no hay evidencia de su eficacia en otros procesos neuropáticos. Los fármacos antidepresivos tienen capacidad analgésica en la fibromialgia y en el dolor lumbar, pero falta evidencia en otras enfermedades reumáticas. No encontramos evidencia sólida del efecto analgésico de los anticonvulsivos en el dolor reumático no neuropático.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization; 1990.
2. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995;311:1047-52.
3. Wiffen P, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. En: *Biblioteca Cochrane Plus*, n.º 2. Oxford: Update Software; 2005.
4. Wiffen P, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. En: *Biblioteca Cochrane Plus*, n.º 2. Oxford: Update Software; 2005.
5. Wiffen P, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. En: *Biblioteca Cochrane Plus*, n.º 2. Oxford: Update Software; 2005.
6. Harkins S, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of Clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J Craniomandib Disord*. 1991;5:179-86.
7. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1264-73.

8. Richards IM, Fraser SM, Hunter JA, Capell HA. Comparison of phenytoin and gold as second line drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:667-9.
9. Rao UR, Naidu MU, Kumar TR, Shobha U, Askar MA, Ahmed N, et al. Comparison of phenytoin with auranofin and chloroquine in rheumatoid arthritis—a double blind study. *J Rheumatol.* 1995;22:1235-40.
10. McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *Pain Clin.* 2001;13:103-7.
11. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs.* 1991;42:730-48.
12. McQuay HJ, Nye BA, Tramer M, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996;68: 217-27.
13. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326:1250-6.
14. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002; 112:191-7.
15. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1852-9.
16. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2002;22:188-93.
17. Hannonen P, Malmiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1279-86.
18. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19 Suppl 1:S27-35.
19. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2974-84.
20. Anderberg UM MIKL. Citalopram in patients with fibromyalgia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2000;4:27-35.
21. Norregaard J, Volkman H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain.* 1995;61:445-9.
22. Fors EA, Sexton H, Gotestam KG. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2002;36:179-87.
23. O'Malley P. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15:659-66.
24. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain.* 1998;76:287-96.
25. Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain.* 1999; 83:137-45.
26. Dickens C, Jayson M, Sutton C, Creed F. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics.* 2000;41:490-9.
27. Salerno SM, Bra JJ. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain. *Arch Intern Med.* 2002;162:19-24.
28. Schreiber S. A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain. *Isr J Psychiatric Relat Sci.* 2001;38:88-94.
29. Rani PU, Naidu MU, Prasad VB, Rao TR, Shobha JC. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg.* 1996;83:371-5.
30. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med.* 2000;32:305-16.
31. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain.* 1992;49:205-19.
32. Ash G, Dickens CM, Creed FH, Jayson MI, Tomenson B. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:959-67.
33. Koh WH, Pande I, Samuels A, Jones SD, Calin A. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1997;24:2158-61.
34. Engel CC Jr, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res.* 1998;44:203-7.
35. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, De Andrade ED, Ambrosano GM, De Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio.* 2003;21: 221-5.