



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**  
Curso 2023 - 2024  
**Trabajo de Fin de Grado**



**Control del dolor crónico no oncológico  
con farmacología no opiácea.**

**Revisión sistemática.**

**Marcos Andrés Fernández Benito**

**Tutora: Eva María Sobas Abad**

## **Agradecimientos**

*Quería agradecer a toda la gente que me ha apoyado y ha confiado en mí durante el proceso de realización de este trabajo de fin de grado, a mi tutora, porque no podría haber acertado más a la hora de elegirla, a mis amigas y amigos, compañeras de facultad, las que han soportado mis quejas y preguntas, de las que me llevo una preciosa relación para toda la vida, a mi pareja, por ofrecerme un apoyo puro durante estos meses y a mi familia, en especial a mi madre, por no dejar que me rinda en este camino de 4 años que ha vivido conmigo.*

***Con mucho amor, Andrés.***

## **Resumen**

**Introducción:** El dolor es una experiencia sensorial desagradable que tiene un gran impacto en la vida de las personas, el dolor cuenta con múltiples clasificaciones, en base a la patología que lo provoque o en base a su duración, pudiendo existir dolor agudo y crónico. Se estima que aproximadamente un 20% de la población mundial vive con dolor crónico, un fenómeno que altera sus patrones de vida y que supone un gran gasto económico para los sistemas de salud. Su manejo incluye el tratamiento farmacológico, psicoterapia o rehabilitación entre otros, siendo el farmacológico una parte esencial que ha de ser utilizada cautelosamente.

**Objetivo:** Identificar la mayor evidencia disponible sobre el abordaje y manejo del dolor crónico con aquellos fármacos de origen no opioide.

**Material y método:** Revisión sistemática de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas tras una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Science Direct, ProQuest y Taylor & Francis. Se han elegido artículos con un máximo de 10 años de antigüedad, con texto completo en inglés y español, con una población de estudio mayor de 18 años, de ambos sexos y con diferentes tipos de dolor crónico. Cada artículo fue validado con CASPe (>8 puntos)

**Resultados:** Se analizaron 17 artículos cuyo tratamiento se basaba en el uso de fármacos no opiáceos para el tratamiento del dolor crónico de diferentes tipos. Los principales agentes utilizados fueron los anticonvulsivantes, antidepresivos, paracetamol, AINEs, antipsicóticos, agentes tópicos y derivados del cannabis.

**Conclusiones:** Los fármacos anticonvulsivantes, antidepresivos y AINEs parecen ser los más eficaces para el manejo del dolor crónico a corto plazo. La ausencia de estudios de calidad a largo plazo ha limitado la investigación y la recolección de evidencia que ayude a exponer unos resultados claros con respecto al mejor uso de cada medicamento en las diferentes patologías.

**Palabras clave:** dolor, fármacos, neuropático, analgésicos.

## Índice de contenidos

1. Introducción .....	1
2. Justificación .....	6
3. Objetivos .....	7
4. Material y métodos .....	8
4.1. Diseño .....	8
4.2. Pregunta de investigación .....	8
4.3. Estrategia de búsqueda .....	8
4.4. Criterios de inclusión y exclusión .....	9
4.5. Extracción de datos .....	10
5. Resultados .....	11
5.1. Calidad metodológica de los estudios .....	11
5.2. Características de los estudios .....	13
5.3. Análisis de datos .....	13
5.4. Exposición de resultados .....	14
6. Discusión .....	24
7. Limitaciones .....	27
8. Implicación en futuras investigaciones .....	27
9. Conclusiones .....	28
10. Bibliografía .....	29
11. Anexos .....	33

## Índice de tablas y figuras

❖ Tabla 1. Pregunta PICO .....	8
❖ Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda .....	8
❖ Tabla 3. Puntuación de ensayos clínicos con CASPe .....	12
❖ Tabla 4. Puntuación de revisiones sistemáticas y metaanálisis con CASPe ...	12
❖ Tabla 5. Valoración de revisiones sistemáticas y metaanálisis con CASPe ....	33
❖ Tabla 6. Valoración de ensayos clínicos con CASPe .....	36
❖ Tabla 7. Tabla de recogida de datos de artículos a estudio .....	38
❖ Figura 1. Principales problemas de salud asociados al dolor en España .....	4
❖ Figura 2. Diagrama de flujo para selección de artículos .....	11

## **1.- Introducción.**

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial (1). Esto significa pues, que el dolor es considerado como una experiencia multifactorial y multidimensional, influida por diversos factores fisiológicos, sensoriales, afectivos, cognitivos y conductuales. De hecho, su origen no siempre reside en un daño tisular real, ya que el dolor no es exclusivamente un fenómeno nociceptivo (2).

Todas las personas experimentan dolor en algún momento de su vida y para cada individuo tiene un significado único, influido por su experiencia, creencias, estado emocional y situación en la que lo experimentan (3). El dolor, en su esencia, funciona como una alarma, que nos advierte de una amenaza a nuestra integridad, lo cual nos obliga a tomar acciones inmediatas. Sin embargo, una vez cumplida esta función, el dolor se convierte en un problema complejo que requiere de una atención adecuada para su adecuada resolución (4).

El dolor puede clasificarse según diversos criterios, como duración, patogenia e intensidad. Es crucial una adecuada clasificación del dolor para lograr un abordaje efectivo del mismo (4,5).

El dolor puede tener diferentes clasificaciones. Según su duración, se puede dividir en dolor agudo y crónico. El dolor agudo, limitado en el tiempo, está relacionado con la intensidad del estímulo y forma parte del sistema de protección del organismo ante daños externos o internos. Por otro lado, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más desde su aparición y puede experimentarse incluso en ausencia de daño tisular como una actividad anormal en el sistema nervioso. Además, su intensidad puede no ser proporcional a la lesión presentada.

Según su etiología el dolor puede dividirse en dolor oncológico y no oncológico. El dolor oncológico deriva de la propia enfermedad, ya sea por expansión, invasión y compresión de estructuras adyacentes, por los efectos y comorbilidades de esta o de los tratamientos utilizados. Por su parte, el dolor no oncológico incluye dolencias que no son secundarias a un proceso oncológico o a sus tratamientos (5-7).

La mayoría de los pacientes que sufren dolor crónico de origen no oncológico describen más de un tipo de dolor diferente. Es decir, un paciente puede experimentar más de un

tipo de dolor simultáneamente a lo largo del tiempo (8). Para lograr un manejo adecuado del dolor y establecer estrategias terapéuticas efectivas, es fundamental realizar una evaluación cuidadosa que proporcione un diagnóstico preciso y, por ende, una clasificación correcta del tipo del dolor (9).

El dolor se clasifica según su origen y el tipo de patología que lo produzca en: nociceptivo, neuropático, psicógeno o mixto (9).

El dolor nociceptivo se origina debido a la presencia de daños en los tejidos, lo que desencadena estímulos dolorosos. Dentro de esta categoría, se encuentran varios tipos de dolor, que varían según las causas del estímulo, existiendo el dolor musculoesquelético (fibromialgia o dolor lumbar), inflamatorio (artritis reumatoide) o mecánico (tumores invasivos) (8,9).

El dolor neuropático tiene su origen en una lesión, patología o disfunción primaria del sistema nervioso y se puede subdividir en central o periférico, en base a la localización del daño. Este tipo de dolor se caracteriza por sensaciones punzantes o lacerantes frecuentemente acompañadas de parestesias y disestesias. Las causas del dolor neuropático son diversas e incluyen la neuropatía diabética, el dolor del miembro fantasma, la neuralgia post-herpética y el dolor asociado a accidentes cerebrovasculares (8)(9).

Por su parte el dolor psicógeno es causado por diversos procesos mentales del individuo, no siendo originado por un factor fisiológico inmediato. Ejemplos comunes de este dolor incluyen las migrañas crónicas o el dolor abdominal (8).

Por último, el dolor mixto se caracteriza por presentar componentes tanto de origen nociceptivo como neuropático al mismo tiempo. Esto significa que un paciente puede experimentar cualquiera de las causas anteriormente mencionadas al mismo tiempo, lo que supone una complejidad añadida al tratamiento y manejo del dolor (9).

En muchas ocasiones, un dolor que se cronifica pierde su función de alerta y protección, transformándose en la propia enfermedad o en una parte más significativa que ella, pudiendo persistir en el tiempo incluso después que el factor desencadenante del estímulo doloroso haya desaparecido (4).

El dolor crónico, al transformarse en una enfermedad propia, puede tener un impacto profundamente negativo en la calidad de vida del paciente. Este tipo de dolor puede

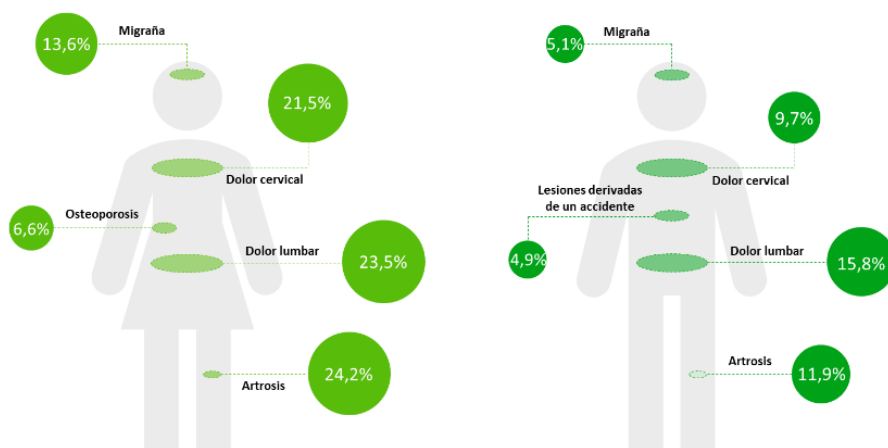
afectar significativamente la vida cotidiana, dificultando el desempeño de actividades diarias, profesionales o físicas. Como resultado, el dolor crónico no solo supone un desafío para el paciente, sino que también se transforma en una importante carga para su entorno cercano. Sumando a las repercusiones físicas, complicaciones psicológicas y sociales, añadiendo más niveles de malestar y sufrimiento a la vivencia del paciente (7).

Estudios recientes han estimado que aproximadamente un 65% de los pacientes con dolor crónico en España experimentan dolor crónico discapacitante. Dichos pacientes manifiestan un reducido o nulo rendimiento profesional, así como una pérdida de la capacidad de desarrollar una vida autónoma, convirtiéndose en personas con gran dependencia para la realización de actividades cotidianas (7).

A nivel mundial, la enfermedad del dolor crónico presenta un significativo impacto sociosanitario, encontrándose entre las patologías crónicas con mayor relevancia para la salud de la población. Según varios estudios globales realizados en 2014, se estima una prevalencia aproximada del 20% a nivel mundial. Esto se traduce en alrededor de 1.600 millones de personas que viven con dolor crónico en todo el mundo (10).

En España, diversos estudios realizados entre 2011 y 2016 han estimado una prevalencia del dolor crónico en nuestra población cercana al 18%, lo que hoy en día equivaldría a alrededor de 8 millones de personas afectadas por esta condición (11). En el año 2017, la Encuesta Nacional de Salud examinó los principales problemas de salud a nivel nacional, destacando ciertas patologías asociadas al dolor crónico, como el dolor lumbar (afectando al 19,7% de la población), la artrosis (presente en el 18,2% de la población), el dolor cervical (afectando al 15,8% de la población) y la migraña (afectando al 9,5% de la población). Se observó una diferencia en la prevalencia de estas dependiendo del sexo del paciente, siendo mayor en las mujeres (figura 1).

La tendencia al envejecimiento de la población española parece seguir una dirección exponencial desde hace algunas décadas. Este fenómeno podría traducirse en un crecimiento progresivo de los diagnósticos de dolor crónico, dado que la población mayor es uno de los colectivos más susceptibles y vulnerables frente a las patologías más comunes que pueden desembocar en dolor crónico (7).



*Figura 1.* Principales problemas crónicos de salud asociados al dolor en España.

Fuente: Barómetro del dolor crónico en España 2022(7)

Estas enfermedades tienen un impacto significativo en la sociedad española y el sistema de salud, dado su alta prevalencia y las consecuencias que tienen en los pacientes. En el año 2014, se estimaron unos gastos sanitarios derivados de esta patología de aproximadamente 16.000 millones de euros anuales, lo que representa alrededor del 2,5% del Producto Interior Bruto (PIB) del país (7).

Los costos asociados a esta patología se podrían visualizar de dos maneras: los costos directos, que son aquellos derivados de la atención sanitaria que reciben los pacientes con dolor crónico, y los costos indirectos, que resultan de la incapacidad que la enfermedad produce en los pacientes a la hora de desempeñar las actividades laborales, lo que altera el mercado laboral (12).

El tratamiento del dolor crónico no oncológico requiere una aproximación multidisciplinar que abarca diversas especialidades como fisioterapia, psicoterapia, rehabilitación, cirugía, procedimientos invasivos o farmacología. Es esencial que exista correcta coordinación entre los servicios de atención primaria y los de especialidades para garantizar una atención integral al paciente. Aunque el tratamiento farmacológico es una parte importante de las estrategias de abordaje, debe combinarse de manera apropiada con otras terapias para alcanzar un efecto óptimo (13).

Generalmente, el tratamiento farmacológico exclusivo no es capaz de resolver todos los síntomas asociados al dolor crónico, por lo que siempre irá enfocado a disminuir la intensidad del dolor y mejorar la funcionalidad del paciente, así como su capacidad para hacer frente al dolor. Para iniciar una farmacoterapia adecuada, es crucial tener en cuenta



varios factores. Primero, se debe considerar el tipo de dolor al que nos enfrentamos, y seguir una pauta individualizada y escalonada, considerando siempre la comorbilidad de cada paciente, como riesgo vascular, cardíaco, digestivo y hepatorenal, así como el historial de consumo previo de medicamentos tanto para el manejo del dolor como para otras patologías. Otros aspectos importantes que considerar son la intensidad del dolor y su impacto en la vida del paciente (9).

El manejo farmacológico del dolor crónico no oncológico comprende una variedad de fármacos que incluyen tanto opiáceos como no opiáceos, así como medicamentos coadyuvantes y corticoesteroides. Por lo general, los fármacos no opiáceos son utilizados para dolor de mayor intensidad. Sin embargo, se sabe que estos conllevan un mayor riesgo de efectos adversos, como sedación y somnolencia, estreñimiento, adicción y desarrollo de tolerancia a su efecto (3).

Los medicamentos no opiáceos, como los Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINEs), el paracetamol, y el tramadol, entre otros, se utilizan para tratar dolor de intensidad leve a moderada. Estos medicamentos son considerados más seguros que los opiáceos, pero también han de ser recetados con cautela debido a sus posibles efectos adversos, entre los que se encuentran las úlceras y el sangrado gastrointestinal, el daño renal, las crisis hipertensivas o el daño hepático entre otros (3).

A mayores de los analgésicos tradicionales, en el tratamiento farmacológico del dolor se emplean medicamentos coadyuvantes que se combinan con los analgésicos para potenciar su efecto, contrarrestar los efectos adversos y tratar otros síntomas o patologías asociados al dolor crónico. Entre estas condiciones comúnmente asociadas se encuentran la depresión, el insomnio y la ansiedad. Estas enfermedades suelen coexistir con el dolor crónico y dificultan su manejo y abordaje ya que añaden un considerable impacto en la vida del paciente (14).

En definitiva, el manejo farmacológico del dolor crónico representa una parte esencial de las estrategias de abordaje. Sin embargo, debe ser utilizado cautelosamente para alcanzar el máximo efecto terapéutico, minimizando a la par los posibles efectos adversos (3).

## **2.- Justificación**

El dolor crónico no oncológico es una condición debilitante que afecta a millones de personas en todo el mundo, comprometiendo su calidad de vida y generando una carga significativa tanto para los individuos afectados como para los sistemas de atención médica. A pesar de los avances en el tratamiento del dolor, existe una necesidad persistente de explorar enfoques terapéuticos alternativos, especialmente aquellos que minimicen los riesgos asociados con el uso de opioides, como la dependencia, la tolerancia y los efectos secundarios adversos.

Debido a la complejidad de este fenómeno, los profesionales de la salud a menudo no son conocedores de las formas adecuadas de abordar el dolor crónico, en especial a la hora de pautar o administrar medicamentos destinados para controlar los síntomas del dolor crónico. Aunque existen diversas guías acerca del correcto uso de estos medicamentos, como la escala analgésica de la OMS, en muchas ocasiones desconocemos la estrategia óptima a seguir. Esto se debe a que el dolor crónico en cada paciente se manifiesta por causas diferentes, por lo que se requiere un enfoque individualizado para establecer un tratamiento eficaz.

Cada vez es más frecuente el tratamiento del dolor crónico con fármacos opiáceos, pues se consideran la opción más efectiva para alcanzar el efecto analgésico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos medicamentos no resuelven la causa subyacente del dolor crónico. Además, su uso prolongado puede conducir a efectos secundarios de adicción y tolerancia, los pacientes necesitarán cada vez una dosis mayor de estos fármacos para controlar su malestar, lo que plantea preocupaciones adicionales en términos de manejo del tratamiento y riesgos para la salud del paciente.

Esta revisión sistemática se justifica por la falta de una síntesis completa y actualizada de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la farmacología no opiácea en el control del dolor crónico no oncológico desde una perspectiva de enfermería. Al recopilar y analizar críticamente la literatura científica disponible, se espera proporcionar a los profesionales de enfermería una base sólida de conocimientos para tomar decisiones informadas en la gestión del dolor crónico no oncológico. Además, esta revisión puede identificar lagunas en la investigación actual y destacar áreas que requieren mayor atención en futuros estudios, contribuyendo así al desarrollo de intervenciones más efectivas y personalizadas para abordar esta importante problemática de salud pública.

### **3.- Objetivos.**

General:

- Identificar la mayor evidencia disponible sobre el abordaje y manejo del dolor crónico con aquellos fármacos de origen no opioide.

Específicos:

- Describir los mejores fármacos a utilizar para los tipos de dolor crónico más comunes.
- Analizar las recomendaciones más recientes de actuación ante las patologías más comunes que provocan dolor crónico.

#### 4.- Material y método.

##### 4.1.- Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios científicos que abordan el manejo del dolor crónico con una farmacología no opiácea.

##### 4.2.- Pregunta de investigación

La estrategia de búsqueda ha comenzado con el planteamiento de una pregunta de investigación, siguiendo el formato PICO mostrado en la Tabla 1.

Tabla 1. Formato PICO

<b>P</b> <b>(Población/pacientes)</b>	<b>I</b> <b>(intervención)</b>	<b>C</b> <b>(comparación)</b>	<b>O</b> <b>(resultado/outcome)</b>
Pacientes con dolor crónico de origen no oncológico	Tratamiento farmacológico no opiáceo		Adecuado alivio y control del dolor

Fuente: Elaboración propia

¿En pacientes que sufre dolor crónico de origen no oncológico, el tratamiento farmacológico no opiáceo proporciona un adecuado alivio y control del dolor?

##### 4.3.- Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos bibliográficas Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Proquest y Taylor&Francis donde se han usado los descriptores MeSH: “chronic pain”, “therapy”, “analgesics”, “pain management”, “farmacology”, “opioids” y “non-opioids”, además de Dialnet, Scielo y Google Scholar, donde se han utilizado los descriptores DeCS: “dolor crónico”, “analgésicos”, “manejo”, “farmacología”, “opioides” y “no opioides”.

Los operadores booleanos empleados en la búsqueda han sido AND, OR y AND NOT, resultando en las ecuaciones de búsqueda mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda

ECUACIONES DE BÚSQUEDA
chronic pain AND NOT opioids AND therapy
chronic pain AND NOT opioids AND management

farmacology AND chronic pain
chronic pain AND analgesics
chronic pain AND drugs OR analgesics
manejo AND dolor crónico AND analgésicos
dolor crónico AND analgésicos AND NOT opiáceos
farmacología AND dolor crónico

**Fuente: Elaboración propia**

Se ha restringido la fecha de los artículos a los últimos diez años y el idioma a inglés o español. La búsqueda comenzó el 20 de octubre de 2023 y ha finalizado el 19 de abril de 2024.

Se han seleccionado artículos en los idiomas inglés y español, con la posibilidad de adquirir el texto completo.

#### **4.4.- Criterios de inclusión y exclusión**

Se han elegido artículos científicos que fueran: ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados desde 2015 y que tuvieran como población, pacientes adultos, estos estudios debían de tratar el dolor crónico de origen no oncológico tanto en individuos institucionalizados como en sus domicilios.

Se revisaron los títulos y los resúmenes de las referencias identificadas para evaluar la posibilidad de ser seleccionadas según los criterios de inclusión. Cada uno de los artículos elegidos fue revisado por herramientas de evaluación del Critical Appraisal Skills Programme en español (CASPe), teniendo la herramienta de evaluación crítica de ensayos clínicos un total de 11 puntos y la herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas un total de 10 puntos. Tras la valoración de todos los artículos elegidos, se incluyeron en la revisión sistemática los que cumplieran con un mínimo de 8 puntos.

Aquellos artículos con una evidencia científica significativamente baja fueron excluidos del estudio, conservando solo aquellos estudios que las herramientas de evaluación consideraran con evidencia suficiente.

Los estudios hallados incluían los siguientes tratamientos farmacológicos para el dolor: antiepilépticos, antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cannabinoides, antipsicóticos y diversos agentes tópicos.

#### **4.5.- Extracción de datos**

En la recogida de datos relevantes para el estudio se ha diseñado una tabla para sintetizar los datos más importantes de cada uno en la que se incluye: título, autor o autores, año y lugar de publicación, tipo de estudio, características de la muestra (cantidad y tipo de población estudiada), intervención realizada a la población y resultados obtenidos en dicho proceso.

Debido a la heterogeneidad de los estudios se ha considerado correcto realizar una síntesis de los resultados obtenidos mediante un resumen narrativo que diera respuesta a la pregunta de investigación.

## 5.- Resultados

Con los criterios de búsqueda anteriormente mencionados se hallaron 285 referencias, de las cuales, 132 fueron desestimadas después de analizar el título. Posteriormente, se descartaron 56 más al haberse duplicados y otras 34 por no cumplir con los criterios de inclusión al examinar el resumen. Finalmente, 7 estudios fueron excluidos por no poseer suficiente calidad metodológica (obtuvieron una puntuación inferior a 8 puntos en las guías CASPe), 2 estudios no terminaron por ser incluidos debido a que sus resultados carecían de evidencia suficiente y 37 se descartaron por no investigar el tema deseado como en un principio se pensaba.

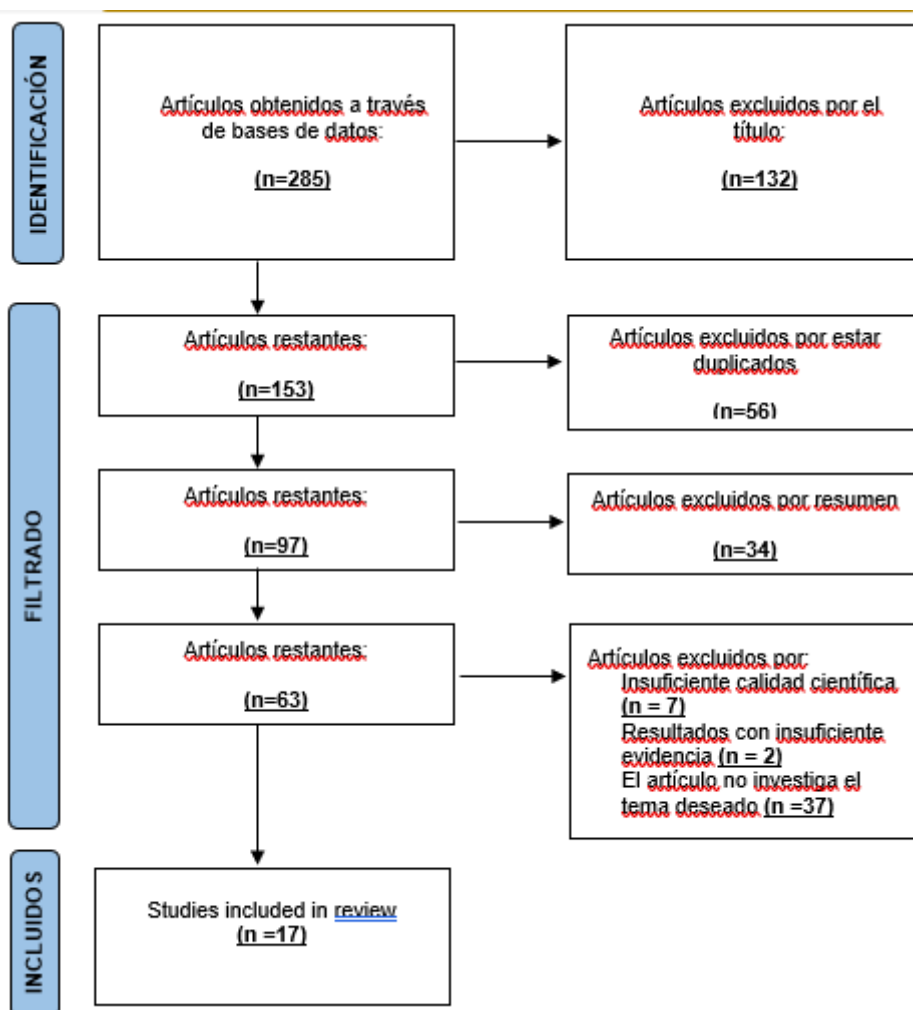


Figura 2. Diagrama de flujo para selección de artículos

Fuente: Elaboración propia

### 5.1.- Calidad metodológica de los estudios

Se analizaron 26 artículos científicos, 6 ensayos clínicos, 20 revisiones sistemáticas, tras el cribado, solo tuvimos en cuenta para el estudio aquellos que obtuvieron una puntuación

superior a 8 en sendas valoraciones CASPe, dejándonos con un total de 3 ensayos clínicos y 14 revisiones sistemáticas para incluir en el estudio.

De los 3 ensayos clínicos todos eran aleatorizados, dos de ellos, con doble ciego y uno con simple ciego.

**Tabla 3. Puntuación de ensayos clínicos con CASPe**

<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>VALORACIÓN CASPe</b>
<i>Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain.</i>	<b>9</b>
<i>Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs placebo</i>	<b>10</b>
<i>Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients</i>	<b>9</b>

**Fuente: Elaboración propia**

En todos los ensayos clínicos los grupos se homogeneizaron al comienzo del ensayo, se trataron de la misma manera durante la duración del estudios y el seguimiento fue completo teniendo en cuenta todos los datos más relevantes.

Las revisiones sistemáticas solo incluyeron en sus estudios artículos que habían pasado una evaluación metodológica meticulosa.

**Tabla 4. Puntuación de Revisiones sistemáticas y metaanálisis**

<b>ESTUDIO</b>	<b>VALORACIÓN CASPe</b>
<i>Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis.</i>	<b>10</b>
<i>Antipsychotics for acute and chronic pain in adults.</i>	<b>10</b>
<i>Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	<b>9</b>
<i>Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia</i>	<b>9</b>
<i>Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	<b>8</b>
<i>Chronic pain management in dermatology, a guide to assessment and nonopioid pharmacotherapy</i>	<b>9</b>



<i>Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults</i>	<b>10</b>
<i>Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis</i>	<b>8</b>
<i>Canabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults</i>	<b>8</b>
<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain.</i>	<b>9</b>
<i>Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain.</i>	<b>8</b>
<i>Levetiracetam for neuropathic pain in adults</i>	<b>8</b>
<i>Amitriptyline for neuropathic pain in adults</i>	<b>10</b>
<i>Nonopioid Pharmacologic treatments for chronic pain</i>	<b>9</b>

**Fuente: Elaboración propia**

En las tablas 5 y 6 (Anexos I y II) se muestra el análisis completo de cada uno de los estudios según la valoración CASPe correspondiente.

## **5.2.- Características de los estudios**

Los diferentes artículos revisados tenían como población a pacientes con dolor crónico como síntoma común, aunque las causas subyacentes variaban, desde patologías neuropáticas, que fueron las más estudiadas, hasta dolor lumbar, migrañas, dolor postquirúrgico, fibromialgia, artrosis y dolor provocado por patologías dermatológicas.

La intervención principal en todos los estudios consistió en la administración de diferentes fármacos a los pacientes. Sin embargo, la metodología de estudio variaba, desde la comparación de diferentes medicamentos a hacerlo entre un mismo fármaco aplicado a diferentes dosis, así como la comparación con placebos y entre medicamentos de la misma familia. Las intervenciones se alargaban durante periodos variables de tiempo, por lo general desde 4 semanas hasta 12 meses.

Los fármacos más utilizados en los estudios fueron los anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Además, se investigó el uso de fármacos cannabinoides, anestésicos locales y agentes tópicos como la capsaicina. En cuanto al método de administración, la vía oral fue la más común, aunque también se utilizó la administración tópica mediante ungüentos, cremas y parches.

## **5.3.- Análisis de datos**

La principal medida evaluada fue el nivel de dolor percibido por los pacientes, para lo cual se emplearon diferentes herramientas validadas, entre las que destacan la Escala

Visual Analógica (EVA), la Escala Verbal Numérica (EVN), el Cuestionario Breve del Dolor (BPI) o en estudios más prolongados, el cuestionario de Impresión Global de Cambio del Paciente (PGIC).

A mayores se analizaron otros resultados secundarios de los tratamientos, como los efectos adversos, que sirvieron para determinar el balance beneficio-riesgo de cada intervención, también se evaluaron indicadores de efectividad del tratamiento como el impacto en la calidad de vida del paciente, la mejora de la calidad del sueño y la mejora en la realización de las actividades de la vida diaria.

En la tabla 7 (Anexo III) se muestran las características detalladas de cada uno de los estudios incluidos en la revisión, clasificados con el nombre del autor o autores, el año y el país de publicación, el tipo de estudio, la intervención realizada, la muestra estudiada y los resultados obtenidos de dicho estudio de manera resumida.

#### **5.4.- Exposición de resultados**

La efectividad del tratamiento analgésico parece venir muy condicionada por el tipo de dolor al que nos enfrentamos, así pues, los analgésicos habrán de ser pautados tras una correcta y exhaustiva valoración por parte del facultativo, teniendo siempre en cuenta las comorbilidades del paciente y los posibles efectos adversos de los medicamentos así como la evolución de la sintomatología del paciente, valorando la efectividad del tratamiento, ya que el dolor es un fenómeno dinámico influenciado por múltiples factores.

##### **Dolor neuropático**

El dolor neuropático es un fenómeno complejo que tiene su origen en la afección de alguna parte del sistema nervioso, bien sea central o periférico, este tipo de dolor es complejo y no suele responder al tratamiento con fármacos analgésicos convencionales (AINEs, paracetamol o nolotil). Las patologías más estudiadas en los diferentes artículos analizados fueron la neuralgia del trigémino, la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética.

Los fármacos más ampliamente estudiados fueron los anticonvulsivantes o antiepilépticos, los cuales fueron objeto de estudio de un total de 6 estudios (18,19,20,22,28,30) demostrando ser uno de los agentes más eficaces a la hora de tratar este tipo de dolor. La gabapentina parece alcanzar este efecto gracias a su acción moduladora de los canales de calcio, regulando su flujo y por ende la actividad de las

neuronas, por su parte, la pregabalina comparte con la gabapentina la capacidad de regular los canales de calcio, pero además se le atribuye la capacidad de alterar los niveles del neurotransmisor GABA, reduciendo la excitabilidad de las neuronas y consiguiendo que transmitan un menor número de impulsos nerviosos nociceptivos, se considera que su efecto es más potente que la gabapentina por lo que se usa a dosis menores. La lamotrigina y la carbamazepina poseen un mecanismo de acción que difiere del resto de antiepilépticos, bloqueando los canales de sodio neuronales, lo que provoca una reducción en la transmisión del impulso nervioso. (19)

La pregabalina a dosis de entre 300 y 600 mg y la gabapentina en dosis de 1800 hasta 3600 mg han demostrado ser los agentes más eficaces a la hora de proporcionar una reducción del dolor de leve a moderada (reducción de hasta un 30% de la intensidad del dolor percibida y expresada por el paciente) (19,22), siendo especialmente útiles a la hora de tratar el dolor neuropático causado por neuropatía diabética y neuralgia postherpética (19,22), en el caso individual de la pregabalina también ha demostrado ser eficaz a la hora de tratar el dolor neuropático central.(19) Además han demostrado ser de los pocos fármacos capaces de mantener su efecto analgésico en un periodo de tiempo prolongado, siendo opciones sólidas para tratamientos crónicos.(19)

Un estudio realizado en Japón utilizó mirogabalina, un fármaco de la familia de los anticonvulsivantes, en pacientes de raza asiática con dolor neuropático causado por patología diabética, se demostró que la mirogabalina a dosis de 30mg/día era capaz de proveer un efecto analgésico al nivel que las ya conocidas pregabalina y gabapentina, aunque a diferencia de estas, es un fármaco dosis dependiente y en pruebas donde se administraron pautas menores no resultó ser tan eficaz (30). No obstante, este estudio tiene una importante limitación ya que este fármaco no es utilizado en la actualidad en la población española al igual que tampoco ha habido estudios sobre la efectividad y seguridad en la misma.

En todos los estudios los pacientes experimentaron una mejora en la calidad de vida, asociada a una reducción del insomnio causado por el dolor y a una mejoría de la vida social y laboral.

No hay que olvidar que todos los fármacos tienen un riesgo de presentar efectos adversos en los pacientes no siendo los antiepilépticos una excepción, en los estudios analizados los efectos adversos más comúnmente observados fueron los edemas periféricos, mareo

leve, somnolencia y las alteraciones en la función de la marcha, siendo por lo general todos autolimitados y sujetos a la fase de establecimiento y adaptación del individuo al nuevo tratamiento (19,22,30), en el caso de la mirogabalina, no se observaron alteraciones en la función de la marcha de los pacientes(30).

Otros fármacos anticonvulsivantes estudiados por su capacidad analgésica fueron el levetiracetam (28), la carbamazepina (18) y la lamotrigina (20).

El levetiracetam no obtuvo evidencia alguna que demostrara que tiene propiedades analgésicas útiles ante el dolor neuropático, además, una gran parte de los pacientes involucrados en los estudios tuvieron que retirarse debido a la alta incidencia de efectos adversos que experimentaron, teniendo esto en cuenta, no existirían en la actualidad razones que justifiquen el uso del levetiracetam como agente para el control del dolor crónico neuropático (28).

Por su parte la lamotrigina fue estudiada en 2 revisiones sistemáticas (19,20) en las cuales no obtuvo evidencia suficiente que justificara su uso para el manejo del dolor crónico neuropático, además de venir acompañada de una amplia serie de efectos adversos algunos de los cuales podían llegar a ser peligrosos para la salud del paciente, como el Síndrome de Stevens-Johnson (20).

Por otro lado, la carbamazepina parecer ser capaz de mejorar el nivel de dolor percibido por el paciente, proporcionando un nivel de analgesia de leve a moderado, no obstante, la evidencia con la que cuenta en la actualidad este efecto es muy limitada e insuficiente, teniendo esto en cuenta y el perfil de efectos adversos que este medicamento posee, entre los que se incluyen múltiples interacciones medicamentosas, somnolencia, mareos, náuseas y un riesgo elevado de presentar Sd. De Stevens-Johnson, hace que en la actualidad se tengan como opciones preferentes otros fármacos con una mejor relación beneficio-riesgo, como la gabapentina y la pregabalina, con un mayor efecto analgésico demostrado y una menor presencia de efectos adversos (18,19).

Otros fármacos también estudiados fueron los antidepresivos, que demostraron una efectividad relativamente buena para el manejo del dolor crónico neuropático, si bien no todos han demostrado el mismo efecto. La ventaja que presenta esta familia de medicamentos es que también son capaces de mejorar la clínica de insomnio, depresión y ansiedad, cuya morbilidad es muy elevada entre los pacientes con dolor crónico (16).

Se cree que el mecanismo de acción analgésica de los antidepresivos se basa en aumentar los niveles de serotonina y noradrenalina en los espacios sinápticos, lo que provoca un bloqueo en las vías ascendentes del sistema nervioso, disminuyendo el número de señales nociceptivas que alcanzan el cerebro (29). Otro mecanismo de acción de los antidepresivos sería la actuación sobre el *locus coeruleus*, una parte del cerebro encargada de la inhibición descendente de la transmisión dolorosa mediante el envío de señales en forma de noradrenalina, no obstante esta función se va perdiendo si el dolor se mantiene en el tiempo por lo que la función de los antidepresivos será la de mantener los niveles de noradrenalina constantes y por tanto activa la respuesta analgésica del cerebro (16).

Dentro del amplio catálogo de antidepresivos de los que disponemos en la actualidad, solo la amitriptilina y la duloxetina han demostrado tener evidencia de una capacidad analgésica que podamos considerar para usarlos como agentes analgésicos, otros antidepresivos como el milnacipram no obtuvieron una evidencia lo suficientemente significativa que los respaldara (16).

Una revisión sistemática (16) y un ensayo clínico (26) estudiaron el efecto de la duloxetina en pacientes con dolor neuropático, hallando evidencia que indicaba un efecto analgésico de moderado a elevado (hasta un 50% de reducción del dolor objetivado mediante la escala EVA), acompañado de una mejora de la función física y en el estado de ánimo de los pacientes, viéndose también favorablemente reducido el insomnio (26). Por otra parte, se observó que este medicamento no veía potenciado su efecto analgésico a mayores dosis, por lo que a la hora de pautarlo se debería hacer con la mínima dosis que resulte efectiva, evitando un aumento del riesgo de sufrir los efectos adversos más comunes como pueden ser náuseas, mareo y somnolencia (16).

Con respecto a la amitriptilina, una revisión sistemática analizó su efecto en pacientes con diferentes patologías crónicas que ocasionaban dolor neuropático, encontrando una ausencia de evidencia que apoyara el uso de la amitriptilina como agente analgésico, pues ninguno de los estudios analizados parecía indicar que esta produjera un efecto superior al obtenido con el placebo u otros fármacos (29).

Los antipsicóticos también parecen ser una opción que considerar a la hora de establecer el tratamiento del dolor crónico neuropático. Se ha estudiado ampliamente su efecto en la regulación de la dopamina como neurotransmisor implicado en la nocicepción, o en el

caso particular de la risperidona, su efecto sobre los receptores opioides  $\mu 1$ ,  $\mu 2$  y kappa (17).

Dentro del amplio catálogo del que disponemos, solo la flufenazina y la pimozida han demostrado evidencia suficiente que indique efectividad a la hora de aliviar el dolor causado por afecciones neuropáticas como la neuralgia del trigémino o la neuralgia postherpética, si bien es cierto que no han demostrado superioridad alguna en comparación con otros fármacos ampliamente usados como los antidepresivos a la hora de producir un efecto analgésico. Otro factor que puede influir en la reticencia de los facultativos a la hora de prescribir estos fármacos es el elevado número de efectos adversos que estos presentan, lo que puede conducir con facilidad a que los pacientes abandonen el tratamiento por su cuenta (17).

Un estudio analizó el efecto de los AINEs en el manejo del dolor crónico neuropático, pero se observó que ninguno de los AINEs más comúnmente usados demostró ser eficaz a la hora de mejorar la clínica a excepción de un nuevo antiinflamatorio que se encontraba en fase experimental, pero que por esta condición, no es usado en la clínica en ningún lugar del mundo y no posee suficiente evidencia científica que respalde su uso y efectividad (27).

Por último, en una revisión sistemática que estudiaba 3 ensayos clínicos se comparó el cannabis con placebo en personas con dolor neuropático, dichos ensayos utilizaron una solución oral con cannabinoides y un aerosol de THC-CBD (cannabinoides), a pesar de que los ensayos fueron clasificados como de calidad aceptable, ninguno demostró que el efecto del cannabis fuera superior al del placebo, solo hallándose una respuesta analgésica moderada en una cantidad de población significativa en el estudio realizado con el aerosol de THC-CBD, pero la calidad de la evidencia era muy limitada. Entre los grupos de intervención y control tampoco se hallaron diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, el gran número e incidencia de efectos adversos que el cannabis demostró producir en las personas sería un importante limitador a la hora de aplicar dicho tratamiento (24).

Actualmente, son escasas las guías asistenciales que recomiendan el uso de fármacos derivados del cannabis como una terapia de tercera línea en caso de que las terapias anteriormente establecidas hayan fallado (31).

## **Fibromialgia**

La fibromialgia, al igual que el dolor neuropático es un fenómeno difícil de tratar y cuya fisiopatología es todavía muy desconocida, se define como un dolor generalizado y señalizado en más de 11 puntos por parte del paciente que dura más de 3 meses, es frecuentemente asociado con síntomas como fatiga, insomnio y depresión (19).

De nuevo, los fármacos más estudiados como agentes analgésicos fueron los anticonvulsivantes, la fibromialgia, al tener en su fisiopatología, aparentemente, un componente de afectación neurológica parece aprovecharse de los mecanismos que los antiepilépticos tienen en el sistema nervioso para conseguir un efecto analgésico.

De todos los antiepilépticos estudiados en las diferentes revisiones sistemáticas, solo la pregabalina a dosis de 300 a 600mg diarios obtuvo una evidencia sólida que la estableciera como un tratamiento eficaz para la fibromialgia, pues la gabapentina no demostró ninguna propiedad significativa ante esta condición (19).

La lamotrigina también fue estudiada como una opción para el tratamiento del dolor crónico producido por fibromialgia, no obstante, una vez más no obtuvo ninguna evidencia que justificara su uso como agente analgésico, además de producir una serie de efectos adversos en los pacientes que provocó la retirada de muchos de los diferentes estudios (20).

Por su parte, la carbamazepina también fue la protagonista de una revisión sistemática que analizó diferentes ensayos clínicos en los que usaban este fármaco para el tratamiento de la fibromialgia en comparación con el placebo, si bien sí que se hallaron efectos positivos en el nivel del dolor de los pacientes tratados con este fármaco, la falta de evidencia suficientemente fuerte, añadida al amplio catálogo de efectos adversos que los pacientes experimentaban en los estudios ha hecho que la carbamazepina sea desestimada como un agente analgésico de elección, recomendándose el uso de otros agentes más seguros y eficaces como la pregabalina(18).

Los antidepresivos también fueron estudiados en una revisión sistemática como una opción para el tratamiento del dolor crónico por fibromialgia, encontrándose que ningún antidepresivo de los comúnmente utilizados proporcionaba una reducción de dolor significativa a los pacientes, destacando únicamente la amitriptilina, el milnacipram y la duloxetina por ser capaces de mejorar el insomnio, los síntomas depresivos y la función física de los pacientes de forma leve además de proporcionar una leve mejoría en la sintomatología de dolor de los pacientes a corto plazo (16).

## **Dolor osteomuscular**

El dolor crónico osteomuscular es uno de los más comunes entre nuestra población e incluye el dolor lumbar, cervical, la artritis inflamatoria y la osteoartritis, a pesar de ser un fenómeno ampliamente extendido entre nuestra población, la realidad es, que es un dolor mal controlado a largo plazo (25).

2 revisiones sistemáticas y un ensayo clínico estudiaron el efecto de diferentes fármacos en este tipo de dolor, observando que la mejor opción para su control es el uso de AINEs.

Un ensayo clínico observó el efecto de diferentes fármacos no opiáceos en comparación con los opiáceos en paciente con dolor lumbar, de cadera o de rodilla, los resultados mostraron que en un periodo de 12 meses la reducción del dolor causado por los fármacos opioides no era superior al proporcionado por los fármacos no opioides, en especial cuando eran tratados de forma escalonada con paracetamol, AINEs antidepresivos y analgésicos tópicos (por ejemplo lidocaína o diclofenaco) , no obstante la presencia de efectos adversos fue significativamente más común en los pacientes tratados con opioides, teniendo en cuenta estos resultados el uso de opioides como terapia principal para tratar el dolor de origen osteomuscular no estaría indicado, pues la terapia escalonada con paracetamol, AINEs y coadyuvantes es igual de efectiva y más segura (15).

De las dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo, ambas apoyaron el uso de AINEs para tratar las afecciones osteomusculares que producen dolor crónico, si bien la evidencia obtenida fue fuerte, el efecto que se observó en la reducción de dolor fue relativamente bajo, produciéndose una mejora en el dolor de hasta un 30% en la mayoría de los estudios analizados (25,31). Por otro lado, no se obtuvieron resultados que respaldarán el uso de un medicamento sobre otro, infiriendo pues, que en la práctica clínica todos los AINEs tendrán el mismo nivel de efectividad a la hora de reducir el nivel de dolor percibido (25). Con respecto a la efectividad de los AINEs en comparación con otros medicamentos utilizados a la hora de tratar el dolor crónico osteomuscular, no se halló evidencia suficiente que indicara superioridad por parte de los antiinflamatorios. Solo un estudio incluido en una revisión sistemática comparó el celecoxib con tramadol durante un periodo de 6 semanas, demostrando que el primero era un mejor analgésico y que presentaba un menor riesgo de efectos adversos (25).

El efecto del paracetamol o acetanomisfenol fue estudiado por una revisión sistemática que analizó tres ensayos clínicos aleatorizados a corto plazo y uno a largo plazo, comparaban



el paracetamol con placebo en pacientes con osteoartritis. Los resultados a corto y medio plazo demostraron una efectividad nula del paracetamol para controlar los síntomas de dolor, a excepción de un estudio que halló una reducción del dolor de hasta un 30% (según el cuestionario breve de dolor (BPI)) siempre y cuando los pacientes tomaran la máxima dosis posible en un día (4gr/día) (31).

### **Dolor crónico postquirúrgico**

El dolor crónico derivado de la cirugía es más común de lo esperable, afectando entre un 20% y un 30% de los pacientes que se someten a una cirugía y está frecuentemente asociado con una brusca disminución de la calidad de vida (23). Una revisión sistemática analizó 134 estudios que utilizaban anticonvulsivantes, AINEs, ketamina o lidocaína en pacientes recién operados como método de profilaxis para evitar el desarrollo de dolor crónico postquirúrgico, no obstante, fueron pocos los estudios que evaluaron el efecto de la analgesia escalonada y combinada, siendo en su mayoría estudios que comparaban diferentes analgésicos no opiáceos entre sí (23).

Tras analizar los diferentes estudios se halló evidencia que indicaba una reducción a corto plazo del dolor percibido por los pacientes tratados con lidocaína, anticonvulsivantes y ketamina. Siendo la lidocaína aparentemente el agente más eficaz (23).

Los diferentes estudios no mostraron una evidencia heterogénea sobre los posibles efectos adversos que los tratamientos podían ocasionar, solo destacando algunos importantes como depresión respiratoria, alucinaciones, o toxicidad cardiaca y renal (23).

### **Migraña**

Aunque la clasificación de la migraña crónica ha ido cambiando a lo largo del tiempo se ha acabado por definir como cefaleas con frecuencias de al menos 15 días al mes durante un periodo de al menos 6 meses o más de 180 días al año durante la mayor parte del día (31). Es un tipo de dolor crónico muy invalidante y poco presente en los estudios analizados, si bien 2 revisiones sistemáticas la incluyeron dentro de sus estudios.

La primera analizó dos ensayos clínicos que comparaban la efectividad de la amitriptilina y de la pregabalina con placebo, los pacientes padecían migraña crónica de origen cervical o migraña crónica a tensión. El estudio de la pregabalina no resultó demostrar una calidad metodológica suficiente, por lo que fue desestimado, mientras que el otro no obtuvo resultados significativos, hallándose reducciones del dolor migrañoso leves tanto en el

grupo del antidepresivo como en el grupo del placebo, no obteniendo ningún indicio que indicara que el efecto de la amitriptilina fuera superior (31).

Por otro lado, la segunda revisión sistemática analizó diferentes ensayos clínicos que aplicaban fármacos antipsicóticos en pacientes con diferentes tipos de migraña crónica, demostrando que el haloperidol, la sulpirida y la tiaprida tenían resultados muy positivos en el tratamiento de la migraña crónica a tensión (17). Se cree que la participación de estos en la regulación de los niveles de serotonina y dopamina sería el mecanismo mediante el que actúan para proveer un efecto analgésico (17).

### **Dolor crónico dermatológico**

Muchas afecciones dermatológicas son acompañadas de dolor, así pues, aquellas que afecciones crónicas vendrán de la mano de dolor que también se tornará crónico, las enfermedades dermatológicas crónicas más propensas a causar dolor son la hidroadenitis supurativa, el liquen plano o escleroso, la lipodermatoesclerosis, las quemaduras de alto grado, la psoriasis o el lupus sistémico eritematoso. Estas patologías pueden provocar altos grados de dolor, transformándose en patologías que limiten mucho la calidad de vida de los pacientes (21).

Según una guía para el manejo del dolor crónico dermatológico desarrollada en Boston, Estados Unidos, los AINEs y el paracetamol deberán ser siempre una primera línea y la base de todo tratamiento contra el dolor sin importar su intensidad, estos serán suficientes para tratar afecciones que causen dolor de leve a moderado, siempre habrán de utilizarse teniendo en cuenta sus efectos adversos potenciales y las comorbilidades del paciente. Si esto no resulta suficiente, nuestra siguiente opción sería elegir un agente tópico que aplicar de manera local en la zona donde se centre el dolor, los parches de lidocaína al 5% han demostrado ser increíblemente eficaces en combinación con antiinflamatorios, por otro lado, la capsaicina aplicada en pomada también presenta una efectividad demostrada para tratar dolor localizado, en combinación con otros agentes analgésicos, sus propiedades irritantes derivadas del chili provocan que la piel se irrite y el estímulo doloroso se atenúe (21). Por último, los antiinflamatorios tópicos como el diclofenaco han demostrado ser eficaces en combinación con terapia oral, estos agentes al ser aplicados en la piel parecen acumularse en la dermis y en los músculos adyacentes hasta alcanzar concentraciones equivalentes a las obtenidas al administrar los antiinflamatorios por vía oral, una gran ventaja que poseen estos agentes es que al ser administrados de

forma local, prescinden de los efectos adversos sistémicos que podrían provocar si son administrados por vía oral o parenteral, limitando sus efectos adversos a reacciones cutáneas como podría ser la irritación de la piel en el lugar de aplicación (21).

## **6.- Discusión**

El dolor crónico es un fenómeno complejo, muy difícil de tratar y la farmacoterapia como terapia única parece ser insuficiente para su abordaje, habiendo de ir siempre acompañada de intervenciones como fisioterapia, psicoterapia o educación para la salud para obtener un nivel de beneficio suficiente que permita a los pacientes alcanzar un nivel de vida óptimo (31).

El dolor neuropático fue el más estudiado en los diferentes artículos, varios autores estudiaron el efecto de los antiepilépticos, hallándose una respuesta muy positiva de los individuos tratados con gabapentina, pregabalina y mirogabalina (19,22,30), en especial en aquellos que sufrían de neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino o, en el caso exclusivo de la pregabalina, también en el dolor neuropático central (19), observándose reducciones del nivel de dolor percibido por los pacientes de leves a moderadas. El caso de la mirogabalina (30) es uno especial pues su estudio se desarrolló en pacientes con neuropatía diabética de raza asiática, no siendo mencionada en ningún otro estudio, en parte por su falta de comercialización a nivel europeo, así pues los resultados de este estudio no podrían ser aplicables a la población española en la actualidad.

Otras revisiones sistemáticas también estudiaron el uso de otros fármacos antiepilépticos para el tratamiento del dolor neuropático, como el levetiracetam, la carbamazepina o la lamotrigina, no observándose grandes mejorías en el nivel de dolor por parte de la población, esto, añadido al gran número de efectos adversos que estos medicamentos provocaban en la población lleva a concluir que no existe evidencia que justifique el uso de estos fármacos para el tratamiento del dolor crónico neuropático (18,20,28).

Varios autores coinciden también en que el uso de antidepresivos como la amitriptilina o la duloxetina son útiles para el tratamiento del dolor crónico neuropático, obteniéndose un alivio moderado del nivel de dolor, por otro lado, un efecto positivo observado en todos los estudios realizados con antidepresivos es la mejora del estado anímico de los pacientes, así como el insomnio, lo que sugiere que los antidepresivos, administrados a dosis correctas podrían ser útiles para tratar los síntomas depresivos y ansiosos que acompañan al dolor crónico (15,16,26,29,31).

Sin embargo, una revisión sistemática que estudió el uso de amitriptilina para el dolor neuropático difiere del resto de estudios que la han investigado, pues no encontró ninguna

evidencia que indicara que este fármaco tuviera un efecto superior al del placebo u otros fármacos como AINEs o paracetamol a la hora de proporcionar analgesia a los pacientes (29). Esto no significa que la amitriptilina no sea eficaz, prueba de ello son las décadas de uso con resultados satisfactorios en población con dolor neuropático, sino más bien que su uso y efectividad podrían estar sobreestimados, así pues, la amitriptilina debería continuar usándose como parte del tratamiento del dolor neuropático, pero teniendo siempre en cuenta que solo una pequeña parte de los pacientes alcanzará un grado satisfactorio de analgesia.

Otros estudios observaron el efecto de fármacos como los AINEs o los cannabinoides en pacientes con dolor neuropático, pero ninguno de ellos demostró evidencia que indicara efectividad de estos a la hora de proporcionar un efecto analgésico a considerar, por lo que se considera que su uso en el tratamiento de este tipo de dolor no estaría indicado (24,27).

Otro tipo de dolor también incluido en este estudio fue el dolor osteomuscular, el tratamiento más efectivo según los autores que han incluido este dolor en sus artículos es el uso de AINEs administrados por vía oral (15,25,31), un ensayo clínico los comparó con fármacos opioides y determinó que estaban a la altura de estos a la hora de proporcionar un efecto analgésico, con la ventaja de que los AINEs tenían un riesgo considerablemente menor de presentar efectos adversos (15). En referencia a la superioridad de un AINE con respecto a otro, no se ha encontrado evidencia suficiente que destaque un preparado en especial, por lo que se considera que cualquier AINE es efectivo para el tratamiento del dolor osteomuscular (25).

La fibromialgia protagonizó varios estudios, aunque por desgracia es un fenómeno complejo y poco estudiado, los fármacos más utilizados para su tratamiento una vez más fueron los antiepilépticos. Al contrario que lo que ciertos autores muestran en sus estudios, solo la pregabalina demostró tener una evidencia suficiente que respaldara su uso como agente analgésico (19), otros fármacos como la lamotrigina y la carbamazepina también fueron estudiados, y aunque demostraron tener un nivel de efectividad leve, el elevado riesgo de efectos adversos que producían hace que el índice de riesgo-beneficio no sea favorable, por lo que los autores desestimaron estos fármacos como opciones viables para el tratamiento del dolor crónico producido por fibromialgia (18,20).

La migraña crónica fue otro de los fenómenos estudiados en esta revisión sistemática, se incluyó en dos estudios diferentes en el que se probaron diferentes tratamientos para el control de sus síntomas de dolor, los antipsicóticos típicos parecieron ser la mejor opción para tratar esta afección, destacando la sulpirida, el haloperidol y la tiaprida (17,31), no obstante, uno de los autores (17) destacó que los antipsicóticos siempre debían de ser usados como coadyuvantes en la terapia analgésica, teniendo en mente los efectos secundarios potenciales que estos pueden causar como las crisis extrapiramidales, la sedación o la elongación del segmento Q-T a nivel cardíaco (17). Los antipsicóticos atípicos o de nueva generación carecen de todos estos efectos adversos, lo que les proporciona un perfil de beneficio-riesgo más favorable, pero por desgracia su rol como agentes analgésicos no ha sido estudiado por el momento.

Una revisión sistemática estudió el efecto de diferentes agentes analgésicos en pacientes con dolor crónico postquirúrgico, hallando evidencia de una reducción del dolor efectiva por parte de la lidocaína, anticonvulsivantes y ketamina (23). No obstante, estos resultados solo fueron aplicables a corto plazo, por lo que no resultarían útiles para el tratamiento del dolor crónico, pues este se extiende a lo largo del tiempo, sería adecuado el estudio de otros fármacos que proporcionen un efecto analgésico a más largo plazo.

Por último, una revisión sistemática estudió la aplicación de diferentes medicamentos en pacientes que padecían de dolor crónico dermatológico, la evidencia disponible apoyó el uso de paracetamol, AINEs administrados por vía oral o tópica, lidocaína tópica y capsaicina, un agente natural que se encuentra en los chiles (21). Hoy en día son escasas las guías y estudios que ofrecen evidencia acerca del manejo del dolor en pacientes con enfermedades dermatológicas.

No se nos puede olvidar la importancia de pautar siempre un tratamiento terapéutico para el dolor teniendo en cuenta las comorbilidades y los efectos secundarios de los fármacos empleados, en especial en los antipsicóticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios (17,18,19,20,22,25,27).

## **7.- Limitaciones**

Las principales limitaciones de este trabajo han sido la corta duración de los estudios analizados y la heterogeneidad de estos, aquellas revisiones sistemáticas que incluían ensayos clínicos de corta duración han aportado resultados con una evidencia metodológica muy pobre, lo que ha limitado la recolección de datos significativos, por otra parte, la gran heterogeneidad de los estudios ha impedido el estudio a fondo de cada uno de los subtemas relacionados con el dolor crónico.

Además, la selección exclusiva de artículos de acceso gratuito también ha limitado la búsqueda y obtención de información, perdiendo la posibilidad de acceso a información que podría haber aportado resultados interesantes a la investigación.

Por último, se ha observado una escasez de información acerca del tratamiento de ciertas patologías, si bien algunas como el dolor neuropático han sido ampliamente estudiadas, otras como el dolor migrañoso han pasado más desapercibidas.

## **8.- Implicación en futuras investigaciones**

Tras la realización de esta revisión sistemática he observado ciertos puntos a los que investigaciones futuras se podrían enfocar:

- Se deberían de realizar ensayos clínicos de medicamentos en pacientes de diferentes razas, en búsqueda de observar la influencia genética en la efectividad de los medicamentos y en el riesgo de sufrir diferentes efectos adversos.
- Otro aspecto que debería de tenerse en cuenta para futuras investigaciones sería la unificación de las escalas de evaluación del dolor, creando una escala de uso universal que ayude a objetivar la efectividad de las diferentes intervenciones y a realizar comparaciones entre estudios con mayor facilidad.
- Sería preciso realizar ensayos clínicos que evalúen la efectividad de los tratamientos a medio y largo plazo, pues muchos de los analizados en este estudio se realizaban a corto plazo.
- Por último, se considera adecuado realizar un mayor número de estudios que incluyan a las patologías que ocasionan dolor crónico menos representadas, como la fibromialgia, la migraña, el dolor dermatológico y el dolor postquirúrgico.

## **9.- Conclusiones**

La evidencia disponible en la actualidad es muy limitada, un manejo exclusivo del dolor crónico con farmacología no opiácea parece no ser posible en la actualidad, pues los fármacos analgésicos y los coadyuvantes comúnmente empleados, por lo general, no han demostrado ser capaces de proporcionar un efecto analgésico a largo plazo. Los fármacos cannabinoides como agentes analgésicos no son capaces de aportar un beneficio suficiente que supere el nivel de riesgo de sufrir efectos adversos, por lo que su uso está muy limitado debido a presentar un mal índice beneficio-riesgo

Los fármacos anticonvulsivantes y los antidepresivos parecen ser las mejores opciones para el tratamiento del dolor crónico de origen neuropático, así como los AINEs lo son para el tratamiento del dolor crónico osteomuscular, por su parte, la pregabalina, es la mejor opción de la que disponemos en la actualidad para el tratamiento del dolor causado por fibromialgia, mientras que para tratar las migrañas los antipsicóticos típicos son los más efectivos, para el tratamiento del dolor crónico postquirúrgico la evidencia más actual apoya el uso de lidocaína, ketamina y anticonvulsivantes, por último el dolor dermatológico crónico parece responder bien a diversos agentes, como los AINEs tópicos u orales, el paracetamol, la lidocaína y la capsaicina.

La relativa ausencia de estudios que estudien la efectividad de los fármacos disponibles en ciertas enfermedades relacionadas con el dolor crónico provoca que las indicaciones de utilización de cada fármaco se hallen incompletas, no permitiendo un correcto abordaje de dichas patologías. Del mismo modo, la ausencia de estudios recientes y de calidad limita mucho la recogida y recolección de evidencia que ayude a la creación de guías de actuación actualizadas y fiables.



## 10.- Bibliografía

1. Vidal Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2020 [citado 2 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=224689762-749235412272>
2. Bader P, Papaioannou EG, Vranken JH. Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. 2009.
3. Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. Int J Gen Med. 31 de diciembre de 2023; 16:3247-56.
4. Cerdá Olmedo G, De Andrés J. Dolor crónico, Guía de actuación en A.P. Valencia, España; 2012[Internet] [citado 2 de marzo de 2024] Disponible en: <https://es.slideshare.net/andrestpoveda/dolor-crnico-14172321>
5. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncol Barc [Internet]. marzo de 2005 [citado 13 de marzo de 2024];28(3). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. Lancet Neurol. 1 de noviembre de 2013;12(11):1084-95.
7. Barómetro del dolor crónico en España 2022 [Internet]. [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fundaciongrunenthal.es/fundacion/con-la-ciencia/barometro-dolor-cronico-espana-2022>
8. Dydyk AM, Conermann T. Chronic Pain. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553030/>
9. CADIME - Dolor crónico no oncológico: Tratamiento farmacológico [Internet]. [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/381-dolor-cr%C3%B3nico-no-oncol%C3%B3gico-tratamiento-farmacol%C3%B3gico.html>
10. De Sola H, Failde I, Estalella I, Maquibar A. Becoming a secondary actor of one's own life: A qualitative study of the experiences of informal caregivers in the care of people with chronic pain. Health Expect. 2023;26(1):409-18.
11. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. 28 de junio de 2016; 9:457-67.

12. Ortega-Jiménez P, De Sola H, Salazar A, Dueñas M, Del Reguero L, Failde I. A Nationwide Cross-Sectional Study of Self-Reported Adherence and Factors Associated with Analgesic Treatment in People with Chronic Pain. *J Clin Med*. 14 de noviembre de 2020; 9(11):3666.
13. Unidad\_de\_tratamiento\_del\_dolor.pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/excelenciaClinica/docs/Unidad\\_de\\_tratamiento\\_del\\_dolor.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/excelenciaClinica/docs/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf)
14. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 1 de mayo de 2009;31(3):206-19.
15. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 de marzo de 2018;319(9):872-82.
16. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 [citado 8 de mayo de 2024];2023(5). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd014682.pub2>
17. Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado 8 de mayo de 2024];(8). Disponible en: <https://www-cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004844.pub3/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronic%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>
18. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 8 de mayo de 2024];(4). Disponible en: <https://www-cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005451.pub3/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronic%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>
19. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado 9 de mayo de 2024];(11). Disponible en: <https://www-cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003285.pub3/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronic%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>

[com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010567.pub2/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronico%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co](https://www.cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010567.pub2/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronico%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co)

20. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado 9 de mayo de 2024];(12). Disponible en: <https://www.cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006044.pub4/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronico%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>
21. Enamandram M, Rathmell JP, Kimball AB. Chronic pain management in dermatology: A guide to assessment and nonopioid pharmacotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1 de octubre de 2015;73(4):563-73.
22. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 9 de mayo de 2024];(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007938.pub4/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronico%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>
23. Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1 de junio de 2023;130(6):719-28.
24. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 10 de mayo de 2024];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary-com.ponton.uva.es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/full/es?highlightAbstract=dolor%7Ca%7Cfarmac%7Ccronico%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cy%7Cfarmaco%7Co>
25. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, Tulder MW van, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [citado 10 de mayo de 2024];(2). Disponible en: <https://www.cochranelibrary-com.ponton.uva.es/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012087/full?highlightAbstract=dolor%7Ccronico%7Cfarmac%7Cfarmacos%7Ccronico%7Cdolour%7Cfarmaco%7Co>
26. Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *Int J Clin Pract*. septiembre de 2015;69(9):957-66.
27. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 10 de mayo de

2024];2019(10).

Disponible

en:

<https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd010902.pub2>

28. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MP. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 11 de mayo de 2024];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010943.pub2/full?highlightAbstract=pain%7Cparacetamol%7Cchronic>

29. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 11 de mayo de 2024];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008242.pub3/full?highlightAbstract=pain%7Cparacetamol%7Cchronic>

30. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig*. septiembre de 2019;10(5):1299-306.

31. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2020 abr [citado 11 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/nonopioid-chronic-pain/research>

## 11.- Anexos

### Anexo I

**Tabla 5. Valoración de revisiones con CASPe**

<b>TÍTULO</b>	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, ¿era razonable hacer eso?	¿Es lógico el resultado global de la revisión?	¿Cuál es la precisión del resultado?	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	¿Se han considerado todos los resultados de importancia clínica?	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<b>TOTAL</b>
<i>Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis.</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>10</b>
<i>Antipsychotics for acute and chronic pain in adults</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>10</b>
<i>Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	<b>9</b>
<i>Antiepileptic drugs for neuropathic</i>	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>9</b>

<i>pain and fibromyalgia</i>											
<i>Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	<b>8</b>
<i>Chronic pain management in dermatology, a guide to assessment and nonopioid pharmacotherapy</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	<b>9</b>
<i>Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>10</b>
<i>Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis</i>	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	<b>8</b>
<i>Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	<b>8</b>
<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain.</i>	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>9</b>

<i>Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain.</i>	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	<b>8</b>
<i>Levetiracetam for neuropathic pain in adults</i>	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	<b>8</b>
<i>Amitriptyline for neuropathic pain in adults</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>10</b>
<i>Nonopioid Pharmacologic treatments for chronic pain</i>	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>9</b>

**Fuente: Elaboración propia**

## Anexo II

**Tabla 6. Valoración de ensayos clínicos con CASPe**

<b>TITULO</b>	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	¿Fue aleatoria la asignación de pacientes a los tratamientos?	¿Fueron considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, clínicos y personal de estudio?	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	¿Al margen de la intervención de estudio, los grupos fueron tratados de igual modo?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	¿Cuál es la precisión de este efecto?	¿Pueden aplicarse estos resultados en tu población local?	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	¿Los beneficios justifican los riesgos y costes?	<b>TOTAL</b>
<i>Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain.</i>	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	<b>9</b>
<i>Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>10</b>



<i>duloxetine vs placebo</i>												
<i>Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	9

**Fuente:** Elaboración propia

**Anexo III**

**Tabla 7. Tabla de recogida de datos de los artículos a estudio**

<b>TÍTULO</b>	<b>AUTOR/ES, PAÍS Y AÑO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>INTERVENCIÓN</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>RESULTADOS</b>
<i>Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain.</i>	Erin E. Krebs et.al., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos. 2018.	Ensayo clínico aleatorizado.	Terapia analgésica escalonada durante 12 meses con fármacos opioides vs con fármacos no opioides y sesiones de control a los 1-3-6-12 meses.	240 pacientes con dolor crónico de espalda, cadera o rodilla, repartidos de manera aleatorizada en dos grupos de 120 individuos.	Tras 12 meses de tratamiento y seguimiento el tratamiento con fármacos opioides no resultó en una mejora significativa del nivel del dolor en comparación con los fármacos no opioides que justifique su uso ante el amplio perfil de efectos adversos que estos presentan.
<i>Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis.</i>	Birkinshaw. H, et al., Londres, Reino Unido. 2023.	Metaanálisis	Recolección y comparación de múltiples estudios que observan el efecto que los antidepresivos tienen en el nivel de dolor de los pacientes, en su estado de ánimo y calidad de vida.	176 estudios con un total de 28.664 participantes.	Los antidepresivos pueden resultar útiles en el manejo del dolor crónico, en especial el de origen neuropático, además de controlar síntomas negativos asociados al mismo como la depresión o la ansiedad. El antidepresivo más ampliamente estudiado y que, aparentemente más eficaz resulta es la Duloxetina.

<i>Antipsychotics for acute and chronic pain in adults.</i>	Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Vienna, Austria. 2015	Revisión sistemática.	Recolección y exposición de resultados de varios estudios experimentales que valoran el efecto que diferentes antipsicóticos administrados por vía oral tienen en el nivel de dolor percibido por los pacientes.	12 estudios con un total de 772 participantes.	Los antipsicóticos típicos han demostrado ser capaces de mejorar considerablemente el nivel de dolor percibido por el paciente en patologías muy específicas como la migraña, la neuralgia del trigémino o la neuralgia post-herpética. No obstante, la evidencia es bastante limitada y se ha de tener en cuenta el amplio catálogo de efectos adversos que estos fármacos provocan en los pacientes.
<i>Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain.</i>	Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Plymouth, Reino Unido. 2019	Revisión sistemática.	Síntesis de resultados de dos estudios diferentes que comparan el efecto de antiinflamatorios no esteroideos orales con el efecto de placebo u otros fármacos utilizados para combatir el dolor de origen neuropático	2 estudios con 251 participantes en total.	Ningún AINE utilizado en los estudios demostró ser eficaz a la hora de mejorar la clínica de dolor crónico neuropático, a excepción de un nuevo fármaco antiinflamatorio en fase experimental, el cual no es usado en la práctica clínica y no posee suficiente evidencia científica que respalde su uso y efectividad.
<i>Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Thame, Reino Unido	Revisión sistemática	Determinación del efecto analgésico de la carbamazepina en dolor de origen neuropático y fibromialgia mediante el	11 estudios con un total de 480 participantes.	La carbamazepina ha demostrado ser capaz de proporcionar un alivio del dolor percibido en pacientes que sufren de dolor crónico de

			análisis de diferentes estudios experimentales.		origen neuropático, como por ejemplo neuralgia del trigémino o neuropatía diabética, sin embargo la evidencia disponible es algo limitada como para considerar a este fármaco una opción viable, teniendo en cuenta la existencia de otros fármacos antiepilépticos fuertemente establecidos en la terapéutica y con un perfil más seguro con respecto a los efectos adversos que pueden llegar a producir.
<i>Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia.</i>	Wiffen, P.J. et al. Oxford, Reino Unido. 2019	Revisión sistemática	Análisis de estudios que miden el efecto analgésico y los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos en comparación con el placebo en pacientes que padecen dolor crónico causado por fibromialgia o causas neuropáticas.	91 estudios con un total de 17.995 participantes.	Los antiepilépticos definitivamente son una opción a tener en cuenta a la hora de tratar el dolor crónico ocasionado por patología neuropática o por fibromialgia, en especial la pregabalina y la gabapentina, los dos fármacos más ampliamente estudiados en este aspecto. No obstante se ha de tener en cuenta que todos los antiepilépticos tienen una alta probabilidad de producir efectos adversos que han de

					tenerse siempre en mente a la hora de pautar un tratamiento con este tipo de fármacos.
<i>Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults</i>	Wiffen P.J, Derry S, Moore R.A. Thame, Reino Unido. 2019	Revisión sistemática	Determinación de la efectividad analgésica de la lamotrigina en el manejo del dolor crónico neuropático o fibromialgia, evaluando a la par los efectos adversos a través de diferentes estudios.	11 estudios con un total de 1511 participantes.	No se halló evidencia suficiente que justificara el uso de Lamotrigina para el manejo del dolor crónico de origen neuropático o la fibromialgia, por lo que, existiendo otros tratamientos con antiepilépticos y antidepresivos que presentan una efectividad demostrada y un mayor perfil de seguridad con respecto a los efectos adversos, se considera que la Lamotrigina no tiene actualmente lugar entre las terapias a considerar para tratar el dolor crónico.
<i>Chronic pain management in dermatology, a guide to asesment and nonopioid pharmacotherapy</i>	Enamandram. M, et. al. Boston, Estados Unidos. 2015	Guía de actuación clínica.	Recolección, síntesis y exposición de recomendaciones de diferentes guías sobre el manejo del dolor crónico desde un punto de vista dermatológico.		El dolor crónico también puede tener origen en afecciones dermatológicas, siendo estas mismas el foco principal de dolor o el motivo por el cual se ha establecido. Para el manejo de este tipo de dolor, los AINEs y el paracetamol siempre serán la

					primera línea de acción, siendo también útiles agentes tópicos como la Capsaicina o la Lidocaina, teniendo la ventaja de que generalmente estos evitarán los efectos adversos sistémicos, para aquellas patologías que discurren con síntomas de dolor neuropático se ha demostrado efectividad en el uso de antiepilépticos y antidepresivos.
<i>Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults</i>	Wiffen PJ, et. al. Thame, Reino Unido 2017	Revisión sistemática.	Determinación de la efectividad analgésica de la gabapentina en el dolor neuropático crónico mediante el análisis de diferentes estudios experimentales.	36 estudios con un total de 5843 participantes.	La gabapentina es un tratamiento razonablemente efectivo para tratar el dolor crónico neuropático, especialmente en aquel que tiene como origen la neuralgia post-herpética o la neuropatía diabética. La evidencia para el tratamiento de otras patologías neurológicas que provoquen dolor crónico es muy limitada. A pesar de los efectos adversos que comúnmente se pueden presentar como el mareo, la somnolencia, los edemas periféricos o las

					alteraciones en la marcha, los beneficios que aporta a los pacientes tratados son claramente superiores.
<i>Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis</i>	Dolemann B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Nottingham, Reino Unido. 2023	Revisión sistemática	Análisis de estudios que miden la efectividad de diferentes analgésicos no opiáceos en la prevención del dolor crónico postquirúrgico.	132 estudios experimentales con 23.902 participantes en total.	La evidencia disponible sugiere que ciertos fármacos como la lidocaína, la ketamina y ciertos antiepilépticos pueden reducir la incidencia de dolor crónico postquirúrgico en un periodo de tiempo de hasta 6 meses, no existe, sin embargo, suficiente evidencia para tratamientos de mayor longevidad.
<i>Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults</i>	Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Bonn, Germany 2018	Revisión sistemática	Análisis de estudios que miden la eficacia y seguridad del uso de medicinas derivadas del cannabis en comparación con placebo o tratamientos convencionales para el manejo del dolor crónico neuropático.	1750 participantes procedentes de 16 estudios experimentales aleatorizados.	Los fármacos derivados del cannabis podrían ayudar a mejorar la sintomatología del dolor crónico neuropático en combinación con otros fármacos analgésicos podría llegar a producir un efecto analgésico satisfactorio, no obstante, la evidencia disponible en la actualidad no respalda el uso de estos debido a que es insuficiente.

					<p>Por otro lado, el gran número e incidencia de efectos adversos que el cannabis produce en las personas sería un importante limitador en la aplicación de dicho tratamiento.</p> <p>Actualmente, son escasas las guías asistenciales que recomiendan el uso de fármacos derivados del cannabis como una terapia de tercera línea en caso de que las terapias anteriormente establecidas hayan fallado.</p>
<p><i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain</i></p>	<p>Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Rotterdam, Netherlands. 2016</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Análisis de estudios experimentales que determinan la eficacia de los AINEs en comparación con varios tratamientos para el manejo del dolor lumbar crónico y establecimiento, según la evidencia disponible de que AINE es el más eficaz.</p>	<p>13 estudios experimentales aleatorizados con un total de 1354 participantes.</p>	<p>Los estudios han demostrado que los AINEs son significativamente efectivos a la hora de tratar el dolor lumbar crónico en comparación con el placebo, no obstante, por el momento no se ha podido esclarecer que AINE podría ser superior al resto. En comparación con fármacos de otras familias utilizados para tratar esta afección, no se ha llegado</p>



					discernir si los AINEs fueran superiores o viceversa
<i>Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs placebo</i>	Gao Y, et.al. Beijing, China. 2015	Estudio experimental aleatorizado con doble ciego.	Terapia analgésica oral con 60 mg de duloxetina diarios durante 12 semanas a la par que se realizaba terapia analgésica oral con placebo durante 12 semanas y sesiones de control para la evaluación del nivel de dolor así como la objetivación de efectos adversos en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12 tras el inicio del estudio.	405 pacientes con dolor crónico ocasionado por neuropatía diabética repartidos de forma aleatorizada en 2 grupos de 202 individuos a tratar con placebo y 203 individuos a tratar con duloxetina.	Los pacientes tratados con duloxetina mostraron una mejor reducción del dolor neuropático que aquellos tratados con placebo a lo largo de las 12 semanas de estudio. La duloxetina administrada en dosis de 60mg al día, ha demostrado ser segura y efectiva para el tratamiento de esta afección, no viéndose afectado el nivel de reducción del dolor por la raza de los pacientes.
<i>Levetiracetam for neuropathic pain in adults</i>	Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MPT. Thame, Reino Unido. 2014	Revisión sistemática	Análisis de estudios experimentales aleatorizados que estudiaban la efectividad del Levetiracetam en comparación con el placebo u otros fármacos a la hora de mejorar el nivel de dolor percibido por los pacientes que sufrían dolor crónico neuropático.	6 estudios con un total de 344 participantes	No existe evidencia disponible que respalde el uso del levetiracetam como fármaco analgésico para el dolor crónico neuropático, pues ninguno de los estudios demostró superioridad del mismo frente al placebo u otros medicamentos, a mayores, varios efectos adversos como mareo, fatiga,

					somnolencia, náuseas, dolor de cabeza o estreñimiento fueron reportados por los diferentes estudios, lo que provocó que muchos de sus participantes abandonaran el tratamiento.
<i>Amitriptyline for neuropathic pain in adults</i>	Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Plymouth, Reino Unido. 2015.	Revisión sistemática.	Revisión de diferentes estudios experimentales aleatorizados para determinar la efectividad de la Amitriptilina a la hora de producir efecto analgésico en pacientes con dolor crónico neuropático, así como los efectos adversos asociados a su uso.	17 estudios que proporcionaron 1342 participantes en total.	De los diferentes estudios analizados ninguno demostró una clara superioridad de la amitriptilina como agente analgésico frente a otros medicamentos ampliamente utilizados o frente al placebo, obteniéndose únicamente un efecto analgésico moderado en ciertos casos. Estos resultados no significan que la amitriptilina no sea efectiva, si no que, en comparación con otros fármacos utilizados no es mejor, ya que no proporciona un efecto analgésico superior y que su uso puede estar sobreestimado.

<p><i>Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients</i></p>	<p>Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Tokyo, Japón. 2019</p>	<p>Estudio experimental aleatorizado con doble ciego</p>	<p>Comparación de 4 grupos de pacientes diabéticos con neuropatía diabética a los que se les administra placebo, o Mirogabalina en dosis de 15, 20 o 30 mg a lo largo de 14 semanas, tras la cual se mide el efecto analgésico de las diferentes dosis.</p>	<p>834 pacientes divididos de manera aleatorizada en 4 grupos, siguiendo el siguiente reparto (2:1:1:1) para el placebo, la Mirogabalina a 15mg, 20mg y 30mg al día respectivamente.</p>	<p>Los grupos en tratamiento con Pregabalina a dosis de 15 y 20 mg diarios no demostraron una mejora significativa del nivel del dolor percibido por el paciente en comparación con el grupo del placebo. Por otro lado, el grupo tratado con dosis de Mirogabalina de 30mg diarios si que demostró un nivel de mejora significativo en comparación con el placebo, alcanzando un nivel analgésico moderado (reducción de hasta 5 puntos en la escala EVA), lo que vino acompañado de la mejor de síntomas acompañantes como el insomnio. La evidencia demuestra pues, que la Mirogabalina, aunque es dosis dependiente, es efectiva para el tratamiento del dolor crónico producido por neuropatía diabética.</p>
<p><i>Nonopioid Pharmacologic treatments for chronic pain</i></p>	<p>McDonagh MS, et.al. Rockville, Estados Unidos. 2020</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Revisión de ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron el efecto de fármacos no opiáceos en el</p>	<p>222 estudios de diferentes tipos.</p>	<p>La evidencia actual demuestra que los fármacos no opiáceos de los que disponemos en la actualidad solo han resultado</p>

			control de diferentes tipos de dolor crónico como dolor neuropático, fibromialgia, artritis, dolor lumbar y migrañas.		tener un efecto analgésico de leve a moderado y de manera muy limitada en el tiempo, sin presentarse grandes diferencias entre los diferentes fármacos o entre las distintas dosis de un mismo fármaco. El elevado número de efectos adversos que se registraron en los diferentes estudios es también algo a destacar y que resalta la importancia de tener siempre en cuenta las comorbilidades y las características de los pacientes a la hora de prescribir tratamientos.
--	--	--	---	--	--

**Fuente: Elaboración propia**

