

REVISIÓN SISTEMÁTICA:

ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Revisora de contacto:

Claudia A. Pereda Testa
Reumatóloga
Clínica Mediterráneo
C/ Cardenal Herrera Oria 23 4ºB
04005 Almería
SPAIN
Teléfono: 950.226.244
E-mail: pereda1963@hotmail.com

Co-revisora:

Jacqueline Uson Jaeger
F.E.A.
Unidad de Reumatología
Hospital de Móstoles, Madrid
E-mail: JUJ@telefonica.net

Financiación extramural: Fundación Española de Reumatología, España

RESUMEN

Antecedentes. Los fármacos anticonvulsivantes parecen tener no solo efectividad en el tratamiento de la epilepsia sino también en ciertos tipos de dolor (Wiffen 2005). En este contexto, se han empleado con cierta efectividad en el dolor neuropático, cuyo ejemplo característico son la neuralgia post herpética y en la neuropatía diabética (Harden 2005). En relación a otros tipos de dolor no neuropático como el de origen musculoesquelético, su efectividad está aun por aclarar.

Objetivos. Efectuar una revisión sistemática de la literatura para saber si los fármacos anticonvulsivantes son eficaces en reducir el dolor de origen musculoesquelético.

Estrategia de búsqueda. Se realizó una búsqueda en Cochrane Library Plus, EMBASE (1991-en adelante), TRIPDATABASE y PUBMED (1966-en adelante) que incluyera todos los ensayos clínicos de anticonvulsivantes en dolor de origen musculoesquelético. Se seleccionaron ensayos clínicos controlados de anticonvulsivantes en diferentes enfermedades musculoesqueléticas. Las referencias proporcionadas por la estrategia de búsqueda fueron revisadas y analizadas de forma independiente por dos revisoras.

Criterios de selección. Se seleccionaron los meta-análisis y ensayos clínicos randomizados en adultos que estudiaron los efectos analgésicos de los fármacos anticonvulsivantes en pacientes con dolor de origen musculoesquelético.

Recogida de datos y análisis. Las referencias proporcionadas por la estrategia de búsqueda fueron analizadas por 2 revisores.

Resultados. De los 40 estudios seleccionados, se consideraron elegibles 9. De ellos 7 fueron ensayos clínicos publicados, 1 presentación en la ACR y una revisión Cochrane. El único estudio de gabapentina en dolor referido, no demostró efecto analgésico comparado con placebo. Dos estudios de Fenitoina en Artritis Reumatoide no mostraron superioridad analgésica frente a Cloroquina y Auranofin en el primero ni frente a Oro en el segundo. Clonazepan resultó significativamente superior a placebo en determinadas localizaciones de dolor miofascial, en un estudio a 60 días. Carbamazepina mostró cierta eficacia en una población heterogénea que presentaba dolor neuropático o Síndrome de dolor regional complejo tipo I. El único estudio multicéntrico de pregabalina en Fibromialgia, evidenció una significativa reducción del dolor a dosis altas, pero que no se mantuvo hasta el final del estudio. Finalmente, en un estudio cruzado, Diazepam fue tan efectivo como la acupuntura en la reducción del dolor en pacientes con artritis de rodilla

Conclusiones de las revisoras. La evidencia actual no permite afirmar que los anticonvulsivantes sean efectivos en el dolor no neuropático de origen musculoesquelético.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticonvulsivantes (antiepilépticos) han modificado considerablemente el tratamiento y el pronóstico de la epilepsia (Wiffen 2005). En los últimos 40 años se han empleado los anticonvulsivantes para el tratamiento co-adyuvante de ciertos tipos de dolor. En este sentido, se ha descrito cierto beneficio en procesos que cursan con dolor neuropático como la neuralgia del trigémino, la neuralgia post herpética y en la neuropatía diabética (Harden 2005). El mecanismo de acción de los antiepilépticos continua siendo ciertamente desconocido. Mientras algunos trabajos sugieren un efecto estabilizador sobre las membranas neuronales, otros refieren un incremento en la neurotransmisión inhibitoria (Rao 2003). Este último mecanismo podría ser responsable del efecto analgésico de estas medicaciones. Sin embargo, se conoce poco si estos fármacos son realmente efectivos en aliviar el dolor musculoesquelético de origen no neuropático.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad del uso de anticonvulsivantes en reducir el dolor de origen musculoesquelético.

MÉTODOS

Criterios de selección de estudios

Tipos de estudios: Estudios randomizados de cualquier calidad

Tipos de participantes: Pacientes con dolor musculoesquelético de tipo inflamatorio, no inflamatorio o degenerativo.

Tipos de intervenciones: Administración de fármacos anticonvulsivantes para lograr un efecto analgésico. La mayoría de los estudios utilizaron medicación oral.

Tipo de medidas de desenlace: Se utilizaron medidas de desenlace como escala análoga visual de color y otras escalas validadas.

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas las realizaron y cruzaron dos investigadores (JUJ/CAP) de forma independiente, en "All EBM Reviews" (Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE y CCTR), EMBASE Drugs and Pharmacology (1991-2005), Tripdatabase y PubMed (1966-2005). El límite de búsqueda fue Mayo de 2005. Además se buscaron de forma manual los abstracts de los congresos del American College of Rheumatology de los últimos tres años. Se incluyó los nombres de todas las anticonvulsivantes de la farmacopea europea y se cruzó con todas las enfermedades musculoesqueléticas definidas.

En PUBMED

Número Estrategia Resultado

- #1 Rheum*-Randomized controlled trials, Humans 2596
- #2 *Arthritis-Randomized Controlled Trial, Humans 3299
- #3 Musculoskeletal Diseases [MeSH]-Randomized Controlled Trial, Humans 7856
- #4 Low Back Pain [MeSH]-Randomized Controlled Trial; Humans 468
- #5 Myofascial Pain Syndromes [MeSH]-randomized Controlled Trial, Humans 125
- #6 Spinal fusion-Randomized Controlled Trial, Humans 188
- #7 Spinal Fractures [MeSH]-Randomized Controlled Trial, Humans 181
- #8 Fibromyalgia [MeSH]-randomized Controlled Trial, Humans 160
- #9 Carpal tunnel syndrome-Randomized Controlled trial, Humans 134
- #10 Nerve Compression syndromes [MeSH], randomized Controlled Trial, Humans 157
- #11 Nerve Entrapment, Randomized Controlled Trial, Humans 158
- #12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12-randomized 8887
Controlled trial, Humans.
- #13 Anticonvulsants-Randomized Controlled Trial, Humans 5899
- #14 Gabapentin [Substance Name], Randomized Controlled Trial, Humans 107
- #15 3-isobutyl GABA [Substance Name], Randomized Controlled Trial, Humans 12
- #16 Pregabalin, randomized Controlled Trial, Humans 12
- #17 Carbamazepine[MeSH], Randomized Controlled Trial, Humans 358
- #18 Topiramate[Substance Name] Randomized Controlled Trial, Humans 62
- #19 Clonazepam [MeSH] randomized Controlled Trial, Humans 74
- #20 Diazepam [MeSH] randomized Controlled Trial, Humans 1031
- #21 Lamotrigine-Randomized Controlled trial, Humans 111
- #22 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 5900
- #23 #12 and #22-randomized controlled trial 79
- #24 #23 Not cancer not dental not hemiplegia not traumatic- randomized controlled 71
trial, humans
- #25 #24 Not Coronary, not cerebrovascular, not multiple sclerosis, not Guillain Barre 58
- #26 #25 Not postoperative not surgery-Randomized controlled trial, Humans 35
- #27 #26 Not anti arrhythmic not Parkinson- Randomized controlled trial **34**

En EMBASE

- 1 Carbamazepine-limit to Human 16440
- 2 Felbamate-limit to Human 1277
- 3 Phenytoin-limit to Human 13608
- 4 Phenobarbital-limit to Human 8613
- 5 Fosphenytoin sodium-limit to Human 427
- 6 Gabapentin-limit to Human 4983
- 7 Lamotrigine-limit to Human 4525
- 8 Etiracetam-limit to Human 886
- 9 Oxcarbazepine-limit to Human 1524
- 10 Primidone-limit to Human 1901

- 11 Sultiame-limit to Human 160
- 12 Tiagabine-limit to Human 1165
- 13 Topiramate-limit to Human 2799
- 14 Vigabatrin-limit to Human 2604
- 15 Clonazepam-limit to Human 5849
- 16 Ethosuximide-limit to Human 1364
- 17 Valproic Acid-limit to Human 11822
- 18 Valpromide-limit to Human 135
- 19 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 37238
- or 18 or 19
- 20 Randomized Controlled trial 74054
- 21 Arthritis-limit to Human 5620
- 22 Musculoskeletal Disease -limit to Human 1744
- 23 Rheumatic disease 3399
- 24 Low Back Pain -limit to Human 2820
- 25 Myofascial pain- 396
- 26 Spine Fusion-limit to Human 638
- 27 Spine fracture-limit to Human 367
- 28 Fibromyalgia-limit to Human 1344
- 29 Carpal tunnel Syndrome-limit to Human 797
- 30 Nerve Compression-limit to Human 667
- 31 Complex regional pain Syndrome-limit to Human 248
- 32 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 16708
- 33 19 and 20 and 32 **19**

En COCHRANE

- 1 Anticonvulsants and * Arthritis 6
- 2 Anticonvulsants and Rheum* ?
- 3 Lamotrigine and rheum* 1
- 4 Lamotrigine and * arthrits
- 5 Lamotrigine and musculoskeletal pain 0
- 6 Lamotrigine and nerve entrapment 0
- 7 Lamotrigine and radicular * 0
- 8 Lamotrigine and sciatic 0
- 9 Lamotrigine and carpal tunnel syndrome 0
- 10 Lamotrigine and carpal regional pain syndrome 0
- 11 Lamotrigine and myofascial pain 0
- 12 Pregabalin and low back pain 1
- 13 Pregabalin and Rheum* 0
- 14 Pregabalin and * arthritis 0
- 15 Pregabalin and nerve compression 0
- 16 Pregabalin and nerve entrapment 0
- 17 Pregabalin and complex regional pain syndrome 0
- 18 Pregabalin and spine fusion 0
- 19 Pregabalin and Fibromyalgia 1
- 20 Pregabalin and Myofascial pain 0
- 21 Pregabalin and Osteoporosis 0
- 22 Carbamazepin and * arthritis (Complete reviews 3-collaborative group 1) 4

- 23 Carbamazepin and Rheum* 6
- 24 Carbamazepin and nerve compression/ entrapment 1
- 25 Carbamazepin and fibromyalgia 1
- 26 Carbamazepin and Complex regional pain syndrome 3
- 27 Carbamazepin and spine fusion 0
- 28 Phenytoin and * arthritis 7
- 29 Phenytoin and Rheum* 8
- 30 Phenytoin and nerve compression/entrapment 1
- 31 Phenytoin and spine fusion 0
- 32 Phenytoin and fibromyalgia 0
- 33 Phenytoin and low back pain 0
- 34 Phenytoin and complex regional pain 1
- 35 Phenytoin and myofascial pain 1
- 36 Phenytoin and spinal fracture 0
- 37 Valproic acid and Rheum* 1
- 38 Valproic acid and * Arthritis/nerve compression/entrapment /spine fusion/fracture 0
- 39 Valproic acid and Complex regional pain/low back pain/ myofascial pain 0
- 40 Valproic acid and Fibromyalgia 1
- 41 Gabapentin and * arthritis 1
- 42 Gabapentin and Rheum* 2
- 43 Gabapentin and nerve compression 1
- 44 Gabapentin and nerve entrapment 0
- 45 Gabapentin and nerve fusion /fracture 0
- 46 Gabapentin and low back Pain 1
- 47 Gabapentin and Fibromyalgia 1
- 48 Gabapentin and myofascial pain 2
- 49 Gabapentin and complex regional pain syndrome 1
- 50 Clonazepan and Rheum* 1
- 51 Clonazepan and * Arthritis 1
- 52 Clonazepan and nerve compression/entrapment/ spine fusion/fracture 0
- 53 Clonazepan and Complex regional pain syndrome 0
- 54 Phenobarbital and Rheum* 6
- 55 Phenobarbital and * Arthritis 5
- 56 Phenobarbital and Complex Regional pain syndrome 1
- 57 Phenobarbital and Fibromyalgia 2
- 58 Vigabatrin/Felbamate/Etiracetan/fosfenitoina/primidone 0

En TRIPDATABASE

- 1 Anticonvulsants and * arthritis (Therapy 2 Diagnosis 1 Etiology 1) 3
- 2 Anticonvulsants and Rheum* 0

En ACR

- 1 Fibromyalgia treatment (2003) 1
- 2 Gabapentine and non-neuropathic pain (2005) 1

Embase y PubMed produjeron 53 referencias, de las cuales 16 estaban duplicadas entre bases de datos. Se realizó una búsqueda en Cochrane Library que resultó en las distintas combinaciones un total de 68 meta-análisis. Se excluyeron aquellos que no hacían referencia concreta al tema de esta revisión y los duplicados, quedando únicamente 3 trabajos. La búsqueda en Tripdatabase arrojó 3 resultados que resultaron duplicados de los previos, por lo que se excluyeron. La búsqueda en resúmenes a congresos produjo dos resultados. En total, se obtuvieron 40 citas.

Métodos de la revisión

Las 40 citas fueron introducidas y gestionadas en Procite v.5 y revisadas a nivel de título y resumen por dos revisores independientes, con consenso en la inclusión de cada par y disolución de las incongruencias por un tercer investigador. Se recuperaron todos los artículos que cumplieran los criterios de inclusión o que no tuvieran resumen, o este no dejara claro que el estudio cumplía criterios. Los estudios finalmente seleccionados fueron todos evaluados por pares independientes y sus datos recogidos en hoja de recogida de datos *ad hoc*, que habían sido previamente pilotadas. Los datos recogidos fueron posteriormente introducidos en RevMan v.4.2.7. La revisión detallada de los artículos produjo otros 3 estudios seleccionados por búsqueda manual, lo que supone un total de 43.

RESULTADOS

Descripción general de los estudios identificados

Tres de los estudios resultaron ser revisiones por lo que se citaron en "otras referencias". La mayoría de los trabajos excluidos eran revisiones o cartas al director, no estudios formales, o no se habían realizado en el tipo de dolor especificado como criterio de entrada (ver tabla de excluidos).

Tabla 1. Características de los estudios excluidos.

Estudio	Motivo de exclusión
Christiansen, 1973	Estudio referido a incidencia de osteomalacia secundario a anticonvulsivantes
Herman, 2002	Ensayo clínico sobre efectividad del clonazepan en el tratamiento del dolor mandibular matutino
Mealy, 2003	Monográfico sobre medicación para el dolor y anestesia

Sommer, 2002	ECA referido a analgesia en el dolor orocranial
Tripathi, 2000	Ensayo clínico referido a efectividad de carbamazepina en el Guillen Barré
Turan, 2004	Ensayo clínico referido a la efectividad de la gabapentina en la cirugía espinal.
White, 2005	Análisis de costo-efectividad de gabapentina y lidocaina en dolor neuropático.
Thomson, 2005	Revisión Cochrane referido a tratamiento del neurinoma de Morton pero que no incluye uso de Anticonvulsivantes
Peloso, 2005	Revisión Cochrane sobre intervenciones médicas en dolor mecánico cervical. No incorpora intervención con anticonvulsivantes.

Calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los 9 estudios incluidos es moderada . Un solo estudio alcanzó la escala 5 de Jadad (Crofford 2005). El resto de los estudios mantuvieron un nivel de 3.

Estudios incluidos

Debido a la diversidad de intervenciones y variedad de patologías, resumiremos los resultados por tipos de intervención. Para una descripción más detallada ver tabla de incluidos más abajo.

– Fenitoina

Dos estudios controlados en pacientes con artritis Reumatoide (AR), compararon el efecto de la fenitoina oral versus Oro IM (Richards 1987) y vs Cloroquina y Auranofin (Rao 1995) en la reducción del dolor. En el primer estudio, Oro fue significativamente superior a Fenitoina en la reducción del VAS mientras en el segundo estudio mostró al menos la misma efectividad que las otras medicaciones.

– Gabapentina

Al comparar 1200 mg de gabapentina oral vs placebo en dolor referido no neuropático (McCleane 2001), los anticonvulsivantes no fueron superiores a placebo.

– Clonazepan

En un estudio a 60 días de clonazepan en disfunción temporomandibular - cervical (síndrome miofascial), la valoración a 30 días demostró una reducción significativa del dolor con el uso del anticonvulsivante en comparación con placebo (Harkins 1991)

– Carbamazepina

En un estudio en población de escasos pacientes y de corta duración, 600 mg/día de carbamazepina fue superior a placebo y a morfina en la reducción de dolor en pacientes con dolor neuropático y con Síndrome de Dolor Complejo Regional tipo I (Harke 2001).

– Diazepam

Al comparar Acupuntura local vs Diazepam oral en pacientes con artrosis de rodilla, en un ensayo clínico cruzado, los anticonvulsivantes no mostraron superioridad en la disminución de dolor (Thomas 1991).

– Pregabalina

En el único estudio multicéntrico de buena calidad empleando Pregabalina oral a diferentes dosis vs Placebo (Crofford 2005) en pacientes con Fibromialgia, mostró únicamente una reducción significativa del dolor a la dosis más alta (450mg/día) que no se mantuvo al final del estudio. Este estudio no pudo ser reproducido desde el punto de vista estadístico ya que los resultados se expresaron en Least squares means , no pudiendo ser analizados en Rev Man.

DISCUSIÓN

Aunque los anticonvulsivantes han sido estudiados mayormente en dolor neuropático, el número de ensayos clínicos que han investigado su efectividad en el dolor musculoesquelético son pocos. En este caso, se han analizado estudios con patología inflamatoria (AR) , degenerativa (OA) , no inflamatorias (SMF-FM-SDCR tipo I) y dolor referido. Lamentablemente el número de ECAs es escaso, al igual que el número de pacientes incluidos, prevaleciendo un tiempo de seguimiento corto. El clonazepan y la carbamazepina son los únicos anticonvulsivantes que mostraron una reducción significativa del dolor, en dos diferentes patologías. El primer fármaco en el síndrome miofascial y el segundo en una población heterogénea con dolor neuropático y SDCR tipo I. En todos los demás ECAs, los diferentes anticonvulsivantes no demostraron efectividad superior a placebo, ni a DMARDs en la Artritis Reumatoide

Las características expresadas han limitado la posibilidad de meta-análisis. Probablemente parte de las debilidades de esta revisión tengan su base en las limitaciones de los estudios primarios. No obstante, al momento actual, no hay

evidencia clara que avale el empleo de anticonvulsivantes en el dolor de origen musculoesquelético.

CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica

No hay evidencia actual suficiente para avalar el uso de anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor no neuropático de origen musculoesquelético

Implicaciones para la investigación

Es necesario mayor número de estudios controlados con mayor número de pacientes, a largo plazo, bien diseñados y que incluya comparaciones de efectividad entre distintos tipos de anticonvulsivantes .

Conflictos potenciales de interés

No hubo conflicto de interés.

REFERENCIAS

De estudios incluidos

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.

Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to Carbamazepine and sustained-release morphine in patients with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; 92:488-95.

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.

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.

Rao UR, Naidu MU, Kumar TR, Shobha U, Askar MA, Ahmed N. Comparison of phenytoin with auranofin and chloroquine in rheumatoid arthritis-a double blind study. *J Rheumatol* 1995; 22:1235-40.

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.

Holman AJ. Treatment of Fibromyalgia with the dopamine Agonist Ronipirole: a 14 week Double-blind pilot randomized controlled trail (RCT) with 14-week blinded extension. In: American College Rheumatology. 2004 [ABSTRACT].

Wiffen P, Collins S, Mc Quay H, Carrol D, Jadad A, Moore A. Drogas anticonvulsivantes para dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). In: Biblioteca Cochrane Plus, nº 2. Oxford: Update Software LTd., 2005.

Thomas M. A Comparative Study of Diazepan and Acupuncture in Patients with Osteoarthritis Pain: A placebo-controlled study. *Am J Chin Med* 1991;19:95-100

De estudios excluidos

Christiansen C, Rodbro P, Lund M. Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of VitaminD: controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1973; 4:695-701.

Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. *J Orofac Pain* 2002; 16:64-70.

Mealy, NE, Bayes M. Monograph updates of drugs for pain and anesthesia. *Drugs of the Future* 2003; 28: 505-24.

Sommer C. Pharmacotherapy of orofacial pain. *Schmerz* 2002; 16:381-8.

Tripathi M, Kaushik S. Carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:655-8.

Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Hamncioglu MK, Tukenmez B, Pamuku Z et al. Analgesic effects of gabapentin afterspinal surgery. *Anesthesiology* 2004. 100:935-8

White RE, Hawkins K. A comparative Cost Analysis on the use of Lidocaine Patch 5% and Branded and Generic gabapentin for treatment of Chronic neuropathic and non- neuropathic pain conditions. In: American College Rheumatology. 2005.

Thomson CE, Gibson JNA, Martin D. Intervenciones para el tratamiento del neuroma de Morton (Revisión Cochrane Traducida). In: La Biblioteca Cochrane Plus, N°3, Oxford Update Software Ltd., 2005.

Peloso P, Gross A, Haines T, Trinh K, Goldsmith CH, Aker P, Cervical Overview Group. Tratamientos Medicinales e inyectables para los trastornos mecánicos del cuello. In: Biblioteca Cochrane Plus N°3 Oxford update Software LTd., 2005.

Otras referencias

Gammaitoni, A. R., Alvarez, N. A., and Galer, B. S. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003;43:111-7.

Harden, R. N. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84(suppl 3):S17-S28.

Rao, S. G. and Bennett, R. M. Pharmacological therapies in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:611-27.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Crofford, 2005	Randomizado doble ciego 8 semanas Financiación: Pfizer	N=529 (PLB:131, PGB 150: 132, PGB 300: 134, PGB 450:132) Edad: 49, 7 (10.7) placebo, 48.0 (10.4) PGB 150, 48.0 (10.4), PGB 300, 47.7 (10.1), PGB 450, 48.9 (11.3) Sexo: PCB: mujeres (90.8%), PGB 150: mujeres (95.5%), PGB 300 mujeres (89.6%), PGB 450 mujeres (90.2%) C. Inclusión: > 18 años con criterios ACR para FM con VAS >40mm y un score 4 (0-10 rating scale). C. Exclusión: Enfermedad inflamatoria reumática, condición psiquiátrica o médica inestable. Falta de respuesta	Pregabalina 150 mg/día vía oral (dividida en 3 dosis) -Pregabalina 300mg/día vía oral (dividida en 3 dosis) -Pregabalina 450mg/día vía oral (300mg/ día durante los 3 primeros días y luego se subió a 450mg/día) (dividida en 3 dosis) -Placebo: 3 veces al día Se discontinuaron analgésicos, Antidepresivos, relajantes musculares, opioides medicación antiparkinsoniana.	A 8 semanas: VAS store medido en LSM PLB: Basal 77.8---final: 60.63, PGB 150mg: 58.83, PGB 300mg 55.5 y PGB 450:49.49. Se concluye que pregabalina es efectiva en dosis de 450mg/día. Dicha efectividad se inició desde la 1er semana hasta la 7ma	Abandonos: Entre los 3 grupos 120 pacientes PLB:14%, PGB 150, 9%, PGB 300 4%, PGB 450 6%. E. Adversos: mareos y somnolencia fueron los más numerosos. PGB 450 (49% mareos y 28% somnolencia). También sequedad oral, edema periférico, aumento de peso, confusión, cefalea, síndrome gripal etc. Limitaciones: Jadad: 5
Harke, 2001	Randomizado doble ciego, en dos fases: 1-Carbamazepina/ placebo 2- Morfina/placebo 8 días Propia	N= 19 CMZ pacientes / 19 Placebo-2fase 20 Morfina/15 placebo. Edad: 31 (10-48 años) Sexo: 22 mujeres y 21 varones C. Inclusión: Continuidad de los síntomas después de usar aplicaciones de estabilizado- res craniomandibulares ortopédicas por la menos 30 días. C. Exclusión: Daño hepático, glaucoma, trastorno mental, hipersensibilidad a benzodiazepinas, abuso de drogas, uso de antidepresivos, embarazo, o edad fértil sin control anticonceptivo.	Carbamazepina 100mg -2 tabletas cada 8 horas por 8días -Morfina: 30mg-3 tabletas/día por 8 días -Placebo: tabletas no se especifica dosis ni frecuencia de toma oral	A 8 días. NAS: Sistema análogo numérico: CMZ: media: 5.9 DS:2.1 MFN: media: 6.7 DS:1.4 PLB: media: 7.2 DS:1.5 CMZ: 2 respondedores y 12 respondedores parciales (63%). Conclusión: Cmz en dosis de >600 mg/ día tiene buen poder analgésico. Morfina no logra tener la misma efectividad	Abandonos: 5 en CMZ y 1 en Morfina Efectos Adversos: ataxia, mareos, vómitos, náusea, fatiga, sudoración y cefalea con CMZ. Limitaciones: No se comparan directamente CMZ contra Morfina No está bien caracterizada la población, ya que no se especifica proporción por sexo ni el promedio de edad. Calidad: Jadad: 3

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Harkins 1991	Randomizado doble ciego 60 días (8 semanas) Financiación: Propia	N=20 Edad: 31 años (18-48 años) -Clonazepan: 8 mujeres y 2 hombres -Placebo: 8 mujeres y 2 hombres Criterios de Inclusión: Pacientes con TMD/MFP de al menos 3 meses de evolución, que persiste a pesar de aplicaciones de estabilizadores craniomandibulares (30d)	Clonazepan: 0.25mg oral en ascenso hasta 1mg o aparición de efectos adversos -Placebo: Igual dosis	A 30 días no hubo diferencias significativas en el VAS observador ni en el VAS del paciente a excepción (en este último) del cuello: VASP: basal:6.0 (2.67) vs Clonazepan: 3.18 (2.8)	Abandonos: 1 en Clonazepan y 0 placebo a 30 días pero a 60 días abandonan 5 en Clonazepan y 7 en Control. A. Adversos:30 días: en Clonazepan 1 migraña y 1 sedación. A 60 días persistencia de síntomas en el 70 % placebo Limitaciones: Abandono de la mayoría de los pacientes a 60 días en ambos grupos-Corto período de tiempo. Escaso nº pacientes Jadad:3
McCleane, 2001	Randomizado doble ciego 8 semanas Financiación: Propia	N= 65 Edad:47.8 (11.8) 16 varones y 15 mujeres Criterios de Inclusión: Pacientes con dolor lumbar y /o asociado de Miembro inferior Exclusión: Dolor neuropático, lumbar o MMII	-Gabapentina: 300mg 1 a 4 comp/día en el curso de 8 semanas -Placebo: Igual dosis	VAS de dolor: Los resultados sugieren que gabapentina tiene algún efecto sobre el dolor referido, pero este es pequeño:	Abandonos: 15 pacientes entre los 2 grupos (no discrimina). A. Adversos: 19 en Gabapentina y 13 en placebo. Conclusiones: La gabapentina tiene escaso efecto sobre el dolor referido Limitaciones: Gran número de abandonos y efectos adversos Calidad: Jadad 4
Rao, 1995	Randomizado -doble ciego 6 meses Financiación: The Health Foundation	N=108 Edad: 37.0 (9.7) Fenitoina , 39.5 (11.2) Auranofin , 36.9 (10.1) Cloroquina Mujeres/hombres Fenitoina: 38/ 2 Auranofin: 30/2 Cloroquina: 32/4 C. Inclusión: FR positivo o negativo con envaramiento matinal de más de 45 minutos, VSG>30 y 3 o más articulaciones dolorosas o inflamadas. C.Exclusión: Embarazo/edad fértil sin control antic., hipersensibilidad a alguna de las medicaciones, ingesta Dmards 3 meses antes del inicio del estudio, o ingesta previa de las medicaciones del estudio previamente.	-Fenitoina: 100mg (bid) oral -Auranofin: 3mg (bid)-oral -Cloroquina: 75mg (bid)-oral	Pain index score: Fenitoina: Basal: 40.6 (27.5) 6m : 18.2 (23.8) p<0.001 Auranofin Basal: 45.3 (25.6) 6m: 17.7 (22.3) p<0.001 Cloroquina: Basal: 40.4 (23.6) 6m : 9.6 (9.1) p<0.001 Se concluye que la fenitoina es comparable a auranofin y cloroquina en su eficacia en AR incluido su eficacia en dolor.	Abandonos: fenitoina 5 (elevación de enzimas hepáticas, rash y vértigo) auranofin: 2(diarrea, rash cutáneo), cloroquina: 1 (gastritis severa) E. Adversos Fenitoina > proporción de elevación de enzimas hepáticas, auranofin: rash y diarrea y en cloroquina mayor proporción de rash cutáneo Limitaciones: No está descrito el método de cegamiento ni randomización: Jadad: 3

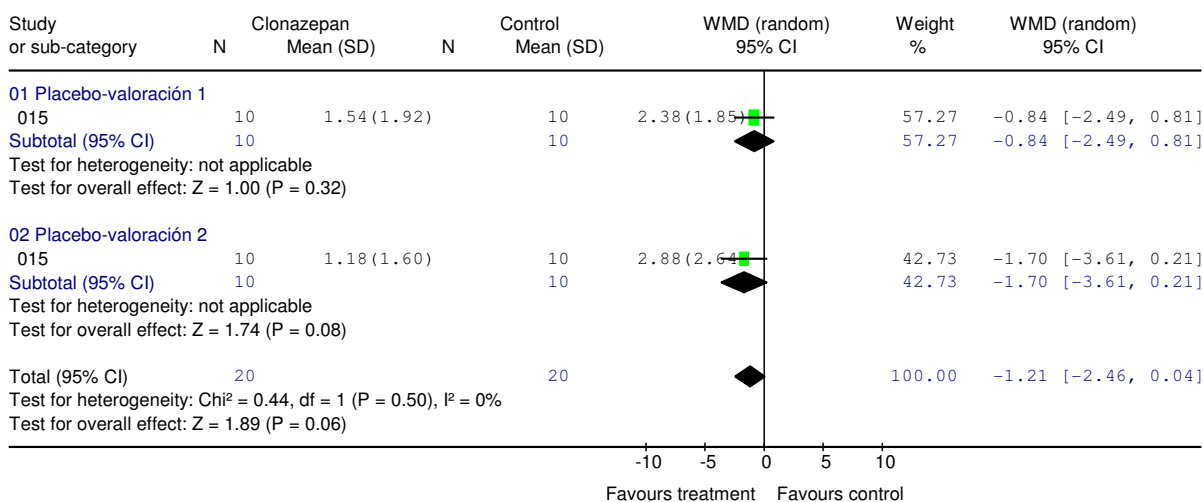
Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Richards, 1987	Randomizado doble ciego 24 semanas Financiación: propia y parcial por la industria	N=60 pacientes (30 por cada grupo) Edad: no se describe Sexo-distribución: No describe C. Inclusión: Pacientes con AR clásica o definida. C. Exclusión: Epilépticos, mujeres en edad fértil y pacientes expuestos a oro previamente.	-Fenitoina: 100mg, oral /día, incrementándose en 50mg h/ lograr dosis terapéutica -Oro: 10mg/ IM semanal/incrementándose 50 mg-semana hasta lograr respuesta terapéutica	A 24 semanas VAS: 0-10mm Fenitoina: Basal: 62mm/ 24 semanas: 50.5mm ORO: Basal: 71.5mm/ 24 semanas: 31mm A 24 semanas Fenitoina no mostró beneficio en el VAS comparado con ORO. Este último evidenció una disminución significativa en el VAS de dolor .	Abandonos: Fenitoina: falta de efectividad en 2 pacientes, rash en 1, trastornos del sueño en 1 y letargia con trastorno menstrual en 1 paciente (total 5) 1 MUERTE por embolia sistémica. Oro: rash en 2 pacientes, falta de efectividad en 1 y proteinuria en 3 pacientes (total 6) Limitaciones: Se describen los resultados con medias (sin DS o ES) Jadad: 3
Holman, 2004	Randomizado doble ciego. 14 semanas GlaxoSmithKline	N=30 pacientes (28 mujeres y 2 varones) con Fibromialgia	Ronipirole de 025 mg incrementándose progresivamente hasta alcanzar 8mg	A 14 semanas 1 er endpoint VAS de dolor - Hubo una tendencia no significativa a la disminución del dolor Likert-VAS global FIQ mostraron disminución , la valoración psiquiátrica también mostró mejoría	Al prolongarse la valoración a 28 semanas TODOS los pacientes presentaron efectos adversos principalmente náuseas y vómitos
Wiffen, 2005	Meta-análisis de la Biblioteca Cochrane plus	N=999pacientesAdultos entre 18 y 84 años Total 23 ECAs Criterios inclusión: pacientes con dolor agudo y crónico neuropático y no neuropático	Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenitoina, clonazepam, gabapentina	Sin evidencia que los anticonvulsivantes sean efectivos frente al dolor agudo o crónico	14 estudios fueron de calidad A, 3 de calidad B y 3 de calidad C
Thomas, 1991	ECA tipo Crossover 24horas con intervalos de 3-5 días entre las intervenciones Financiado por fundaciones externas	N=44 Pacientes Adultos entre 42 y 77 años. No menciona proporción de hombres y mujeres con osteoartritis de rodilla (Kelgreen y Lawrence) C. Inclusión: Dolor de 6 meses de evolución y dolor de reposo. C. Exclusión: No describe	Diazepam: 5mg/24horas Placebo/Diazepam 5mg/24 horas -Acupuntura: aplicación transdérmica en 5 sitios (24horas) -Placebo/acupuntura intradérmica en 5 sitios	Diazepam y acupuntura fueron efectivos frente a placebo en reducción del dolor	No se describen pérdidas durante el seguimiento Limitaciones: No está descrita las características de la población ni los criterios de exclusión. Jadad: 3

Figuras. Meta-análisis.

Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Comparison:01 Diferencias en dolor

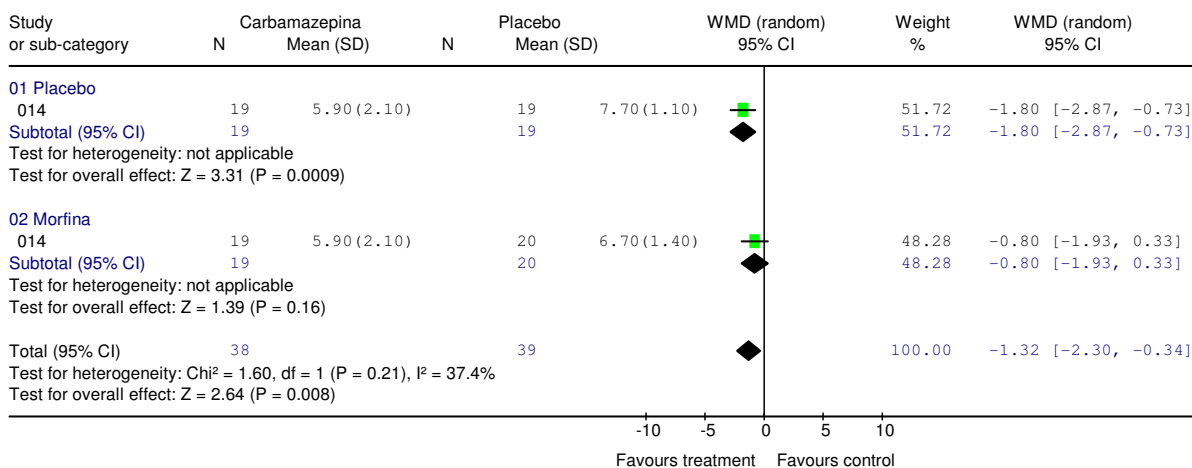
Outcome: 01 Diferencias en VAS Observador/SME Miofascial



Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Comparison:01 Diferencias en dolor

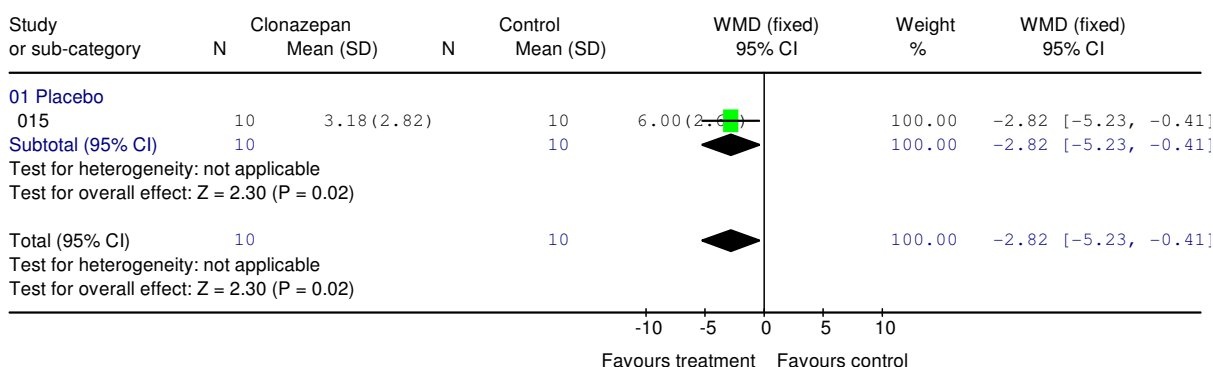
Outcome: 02 Diferencias en NAS (numeric analog scale)



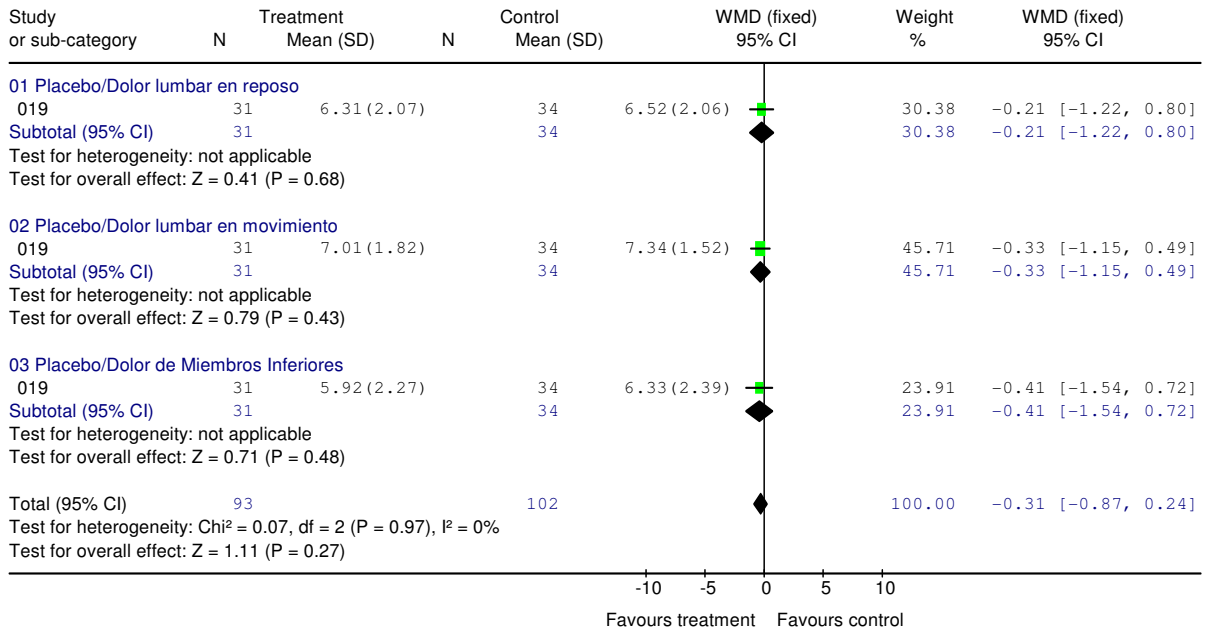
Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Comparison:01 Diferencias en dolor

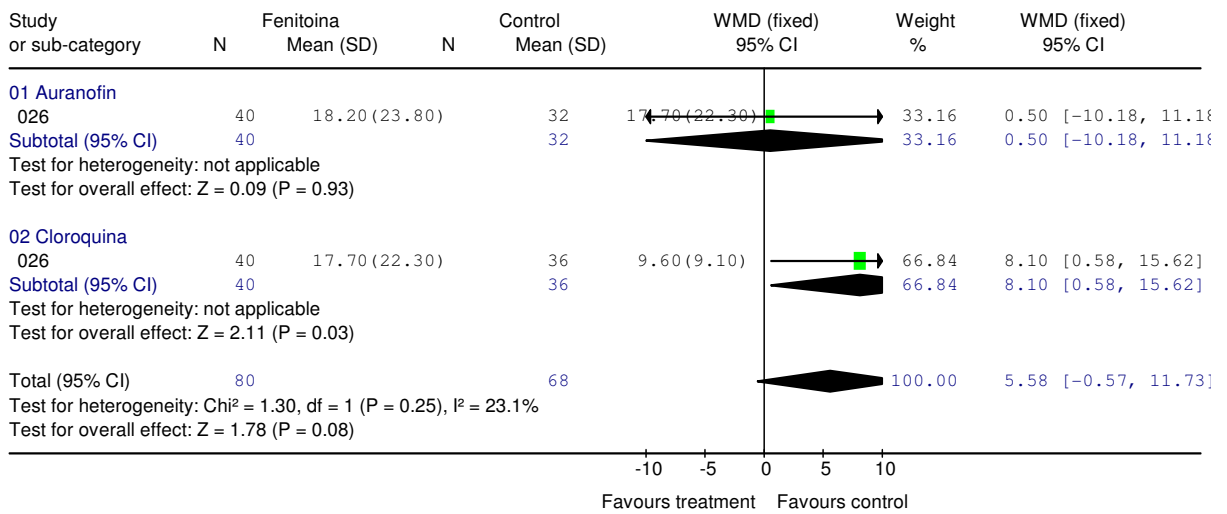
Outcome: 03 Diferencias VAS Paciente/ Sme. Miofascial



Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
 Comparison01 Diferencias en dolor
 Outcome: 04 Diferencias en VAS-Dolor referido



Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
 Comparison01 Diferencias en dolor
 Outcome: 05 Pain Index Score



Review: ANTICONVULSIVANTES Y DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
 Comparison:01 Diferencias en dolor
 Outcome: 07 Diferencias en VAS-Osteoartritis

