

Artículo Científico

LA EVIDENCIA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO.

The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.

Publicado en Revista Pain 150 (2010) 573–581.



NANNA BRIX FINNERUP, MD, PHD
NEURÓLOGA

AUTOR:

¹ **NANNA BRIX FINNERUP, MD, PHD;**

² **SØREN HEIN SINDRUP, MD, PHD;**

¹ **TROELS STAEHELIN JENSEN, MD, PHD, DMSC**

¹ Departamento de Neurología y Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca.

² Departamento de Neurología, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca.

E-mail: finnerup@ki.au.dk

Abstract.

Randomized, double-blind, placebo-controlled trials on neuropathic pain treatment are accumulating, so an updated review of the available evidence is needed. Studies were identified using MEDLINE and EMBASE searches. Numbers needed to treat (NNT) and numbers needed to harm (NNH) values were used to compare the efficacy and safety of different treatments for a number of neuropathic pain conditions.

One hundred and seventy-four studies were included, representing a 66% increase in published randomized, placebo-controlled trials in the last 5 years. Painful polyneuropathy (most often due to diabetes) was examined in 69 studies, postherpetic neuralgia in 23, while peripheral nerve injury, central pain, HIV neuropathy, and trigeminal neuralgia were less often studied. Tricyclic antidepressants, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, the anticonvulsants gabapentin and pregabalin, and opioids are the drug classes for which there is the best evidence for a clinical relevant effect. Despite a 66% increase in published trials only a limited improvement of neuropathic pain treatment has been obtained. A large proportion of neuropathic pain patients are left with insufficient pain relief. This fact calls for other treatment options to target chronic neuropathic pain. Large-scale drug trials that aim to identify possible subgroups of patients who are likely to respond to specific drugs are needed to test the hypothesis that a mechanism-based classification may help improve treatment of the individual patients.

Key Words: neuropathic pain; pharmacological treatment; evidence; numbers needed to treat

Resumen.

Los ensayos randomizados, doble ciegos, controlados con placebo sobre el dolor neuropático son cada vez más comunes y por ende se necesita una revisión actualizada de la evidencia disponible. Los estudios fueron identificados por medio de búsquedas en MEDLINE y EMBASE. Los valores del número necesario a tratar (NNT) y número necesario a dañar (NND) se utilizaron para comparar la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos para un número de condiciones dolorosas neuropáticas. Se incluyeron ciento setenta y cuatro estudios, lo que representa un 66% de incremento en los ensayos randomizados, controlados con placebo publicados en los últimos 5 años. Se examinó la polineuropatía dolorosa (más comúnmente debida a diabetes) en 69 estudios, neuralgia post-herpética en 23, mientras que la injuria nerviosa periférica, dolor central, neuropatía por HIV, y neuralgia de trigémino fueron estudiados con menor frecuencia. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, los anticonvulsivantes gabapentina y pregabalina, y los opioides son las clases de drogas para las cuales existe la mejor evidencia de un efecto clínico relevante. A pesar del 66% de incremento en los ensayos publicados, sólo se obtuvo una limitada mejoría en el tratamiento del dolor neuropático. Una amplia proporción de pacientes con dolor neuropático permanece con un insuficiente alivio del dolor. Este hecho exige otras opciones de tratamiento para abordar el dolor neuropático crónico. Para evaluar la hipótesis de que una clasificación basada en el mecanismo puede ayudar a mejorar el tratamiento de pacientes individuales, se necesitan ensayos farmacológicos de gran escala que apunten a identificar los posibles subgrupos de pacientes que tengan probabilidades de responder a drogas específicas.

Palabras clave: dolor neuropático; tratamiento farmacológico; evidencia; número necesario a tratar

©2010 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved. doi:10.1016/j.pain.2010.06.019 1.

1. Introducción.

El daño al sistema somatosensorial representa un riesgo potencial para el desarrollo del dolor neuropático, y dicho daño al sistema nervioso puede ser causado por una variedad de desordenes que van desde simple cortes en los nervios hasta complejos desordenes genéticos que comprometen el transporte axonal.⁸⁵ Los sitios de los

desordenes que dan origen al dolor neuropático son múltiples y dispersos, extendiéndose desde los botones de las terminales de las fibras nerviosas hasta los más altos centros en la corteza cerebral. El dolor neuropático, al cual recientemente se sugirió definirlo como “el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso somatosensorial”,¹⁰⁵ constituye más bien una constelación de síntomas bien descriptos a pesar de las diversidades en las causas y en la anatomía.

El manejo farmacológico continúa siendo la opción terapéutica más importante para el dolor neuropático, pero los resultados aun son insatisfactorios y son remotos los pacientes que obtienen un suficiente alivio del dolor. Por ende existe una necesidad insatisfecha de encontrar un mejor tratamiento para estos pacientes. Se han propuesto una serie de lineamientos basados en los meta análisis publicados.^{29,31,83,115,116}

Recomendaciones subsecuentes (e.g., ²⁶) han añadido otros aspectos basados principalmente en declaraciones de consensos. Las recomendaciones usualmente dependen de la simple evaluación de la intensidad del dolor del paciente y la funcionalidad, sin tener en cuenta los posibles mecanismos subyacentes. Como resultado, nuestra posibilidad de abordar óptimamente los mecanismos del dolor con terapias específicas pueden quedar ocultas.

Sin embargo, a pesar de nuestra ignorancia sobre los mecanismos subyacentes generadores de dolor en pacientes individuales con dolor neuropático y a pesar de la general falta de fármacos que modifiquen la enfermedad, existe la necesidad de encontrar la mejor evidencia posible para el control de los síntomas. Sin comparaciones directas entre los diferentes compuestos, el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario a dañar (NND) recogidos tanto retrospectiva como prospectivamente son métodos alternativos para determinar la eficacia, de tanto los compuestos, como en las condiciones.

Luego de nuestra revisión en el 2005,³¹ el número de ensayos controlados se ha incrementado considerablemente, y la pregunta es si esto modifica el escenario de recomendación de tratamientos. Este artículo provee los cálculos hasta la actualidad de los valores de NNT y NND en el dolor neuropático, y se discuten las ventajas y desventajas de estas medidas para abogar por las estrategias de tratamiento.

2 Métodos.

2.1 Estrategia de búsqueda.

Los reportes completos de estudios randomizados, controlados con placebo, doble ciegos, publicados en revistas revisadas por pares fueron identificados utilizando búsquedas de texto libre en MEDLINE (Abril 2005 – Abril 30, 2010) y EMBASE (Abril 2005 – Abril 30, 2010). Se identificaron artículos adicionales de revisiones publicadas y de las listas de referencias de los artículos obtenidos. Se realizaron búsquedas en el PhRMA Clinical Study Results Website (www.clinicalstudyresults.org) yendo a través de las listas de los nombres de las drogas y recuperando toda la información de los medicamentos que se han utilizado para el dolor neuropático (hasta mayo del 2009).¹⁹ Se enviaron cartas a los autores correspondientes a los artículos que no proporcionaron datos dicotómicos para preguntarles si pudieran proveernos dichos datos. Todos los datos obtenidos se han añadido a los resultados de la revisión anterior, la cual incluía las publicaciones hasta abril de 2005.³¹

2.2. Criterio de selección.

Los estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo, en condiciones de dolor neuropático, incluyen por lo menos 10 pacientes sin un mínimo tiempo de seguimiento. Se excluyeron los estudios no escritos en lengua Inglesa y aquellos en los cuales el dolor no fue la primera medida de resultado, así como también aquellos de enriquecimiento de enrollamiento y los preventivos. Incluimos las siguientes condiciones neuropáticas: dolor central post ACV, dolor neuropático debido a injuria de la médula espinal y esclerosis múltiple, polineuropatía dolorosa, neuropatía por HIV (incluyendo neuropatías periféricas y centrales asociadas al HIV y al tratamiento antirretroviral), neuralgia pos herpética (NPH), dolor pos amputación (incluyendo dolor de muñón y fantasma), dolor por injuria de nervio periférico, avulsión del plexo braquial, neuralgia trigeminal, y dolor neuropático mixto. Los estudios sobre radiculopatías, síndrome de dolor regional complejo, y dolor neuropático por cáncer fueron excluidos a causa de su etiología mixta. Los síndromes de postmastectomía bien definidos y el dolor postquirúrgico con dolor postoperativo compatible con un corte de un nervio fueron incluidos. Además se incluyeron ensayos comparativos randomizados doble ciego de drogas de primera línea (antidepresivos tricíclicos (ADTs), inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSNs), lidocaína tópica, gabapentina, y pregabalina^{5,25} para condiciones de dolor neuropático.

2.3. Abstracción de los datos, evaluación de la calidad y síntesis de datos cualitativos.

Para cada estudio se extrajo información como se describió previamente.³¹ NNT para el 50% de reducción de la intensidad del dolor (alternativamente 30% de reducción del dolor o al menos buen alivio del dolor) fue la medida principal de efecto,⁶¹ y NND fue calculado como el número de pacientes que necesitaron ser tratados para que un paciente deba abandonar debido a efectos adversos. Cuando los estudios incluyeron sólo el porcentaje de pacientes con 50% de alivio del dolor, el número real fue calculado en base a la asunción de que fue el porcentaje de la población de intención a tratar. El intervalo de confianza (IC) del 95% de los valores de NNT y NND fue calculado como el valor recíproco del IC de 95% para la diferencia de riesgo absoluto utilizando la aproximación normal. Los valores NNT son expresados en el texto como (IC 95%). Se utilizó la agrupación de los datos brutos para obtener las medidas combinadas de los valores NNT, asumiendo ensayos clínicamente homogéneos.⁶³ Un instrumento sugerido por Jadad et al fue utilizado como medida de calidad, y se requirió un mínimo puntaje de dos (randomizado y doble ciego).⁴⁸ El resultado de un ensayo (positivo o negativo) fue juzgado por los revisores en aquellos casos en los cuales las conclusiones de los autores estaban en desacuerdo con los cambios en la medida de la variable principal.

3. Resultados.

3.1. Características de los estudios y resultados de los ensayos incluidos.

Los ensayos randomizados elegibles, controlados con placebo (No=174) con referencias, características de estudio, y puntuaciones de calidad, están listados en la Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com. Además de los 105 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo incluidos en la revisión del 2005,³¹ 69 estudios controlados con placebo (un incremento del 66%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El número de estudios con un diseño cruzado aumentó de 59 a 80, y aquellos que utilizan un diseño paralelo se incrementaron de 46 a 94. La polineuropatía dolorosa (más comúnmente debida a diabetes) fue examinada en 69 estudios, NPH en 23, injuria nerviosa periférica en 19, neuropatía por HIV en 16, dolor central en 15, neuralgia trigeminal en 7, y dolor neuropático mixto (incluyendo NPH o polineuropatía dolorosa) en 25 estudios. No hubo cambio estadístico significativo en el puntaje promedio Jadad desde el 2005 (3.9 (ds 0.9)) al 2010 (4.1 (ds 0.9)) ($p = 0.20$, t-test).

3.2. Antidepresivos.

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) han demostrado aliviar varias condiciones dolorosas neuropáticas en diversos ensayos, generalmente pequeños (revisión en [31]). De acuerdo a esto, un estudio reciente ha confirmado la eficacia de los ADTs en el dolor central⁷⁸ (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com), aunque dos estudios con un gran efecto durante el tratamiento con placebo no hallaron efecto de la amitriptilina en la neuropatía por HIV en comparación con el placebo.^{56,89} Dos estudios también fracasaron en encontrar el efecto de la amitriptilina o nortriptilina en los síntomas neuropáticos inducidos por quimioterapia, donde el dolor no era la medida de resultado primario.^{43,54} Los ADTs son en general razonablemente bien tolerados pero las altas dosis pueden ser un tema de preocupación.⁷⁷ Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNS) duloxetine y venlafaxina tienen una eficacia bien documentada en la polineuropatía dolorosa,^{40,74,80,95,114} pero la venlafaxina fracasó en aliviar el dolor postmastectomía en bajas dosis y el dolor neuropático de diferentes etiologías en un estudio pequeño [123] (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com). Los ISRSs han sido estudiados en unos pocos ensayos los cuales han demostrado un débil efecto analgésico^{67,96,97} (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com), pero la relevancia clínica de estos compuestos es cuestionable.

3.3. Anticonvulsivantes.

Los agentes de unión a los receptores alfa-2-delta, pregabalina y gabapentina, son estudiados en amplios ensayos clínicos. Un relevante efecto clínico de la pregabalina ha sido demostrado en diversos ensayos a través de diferentes condiciones de dolor neuropático periférico y central (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com), aunque fracasó en aliviar la neuropatía por HIV.⁹³ Ninguno de los ensayos publicados durante los últimos 5 años ^{4,35,90,93,100,104,107,108,113} excluyeron a los pacientes que habían fracasado en responder al pre-estudio con gabapentina. La eficacia de la gabapentina se encuentra bien documentada. (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com) Recientemente, la gabapentina de liberación prolongada logró aliviar la polineuropatía dolorosa,⁸⁴ pero otros estudios recientemente publicados sobre gabapentina han sido negativos.^{41,73,78,99} Sin embargo, no hay evidencia general de una eficacia superior de cualquiera de estos dos medicamentos para el dolor neuropático (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com), aunque el menor costo favorece el uso de gabapentina.

La lamotrigina fue efectiva para aliviar el dolor central post-ACV [109] y la polineuropatía diabética dolorosa,²⁸ pero amplios estudios recientes han fracasado en demostrar un efecto analgésico del dolor neuropático mixto,⁹¹ del dolor en la esclerosis múltiple,¹⁵ y en la polineuropatía dolorosa^{72,111} aunque algunos de estos estudios tuvieron una alta respuesta al placebo. (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com)

La oxcarbazepina alivió el dolor en un estudio de 146 pacientes con neuropatía diabética dolorosa,²² pero falló en aliviar dicho dolor en dos estudios subsiguientes de gran escala.^{14,42} Sin embargo, uno de estos estudios, incluyó una baja dosis de oxcarbazepina⁴² y el otro estudio fue un estudio dosis-respuesta.¹⁴

El valproato tiene un rol sin resolver en el tratamiento del dolor neuropático en tres estudios, un grupo reportando alta eficacia⁵⁷⁻⁵⁹ y otros que fallaron en encontrar un efecto.^{3,23,68}

El topiramato, un anticonvulsivante con múltiples modos de acción y propiedades anoréxicas, fracasó en producir una respuesta analgésica en tres estudios de gran escala de neuropatía diabética dolorosa involucrando a más de 1200 pacientes.¹⁰³ Se halló un efecto marginal en un estudio adicional.⁷⁵

La lacosamida, una nueva droga anticonvulsivante, tuvo un pequeño pero significativo efecto en el alivio del dolor en la neuropatía diabética dolorosa,⁷⁶ mientras que ensayos subsiguientes han fallado en encontrar un efecto,^{88,121,125} excepto por la eficacia de una dosis de 400 mg en el análisis de subgrupos. Estos estudios tuvieron una respuesta placebo alta.

El levetiracetam, a pesar de algunos estudios experimentales y abiertos prometedores, ha fallado en aliviar el síndrome postmastectomía¹¹⁰ y el dolor por injuria a la médula espinal³² sin tendencia hacia una mayor eficacia que el placebo.

3.4. Opioides.

Los opioides, incluyendo el tramadol, tienen una eficacia constante en el dolor neuropático (Refs. en [31] y [34,44,65,117,120]) (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com). En un estudio no controlado con placebo, Rowbotham y colegas también demostraron un alivio del dolor dosis dependiente con el opioide levorfanol en pacientes con dolor neuropático central y periférico.⁸²

3.5. Misceláneos.

El parche de lidocaína ha sido recomendado como otra droga de primera línea para pacientes con NPH o neuropatía focal con alodinia en base a tres ensayos positivos publicados.³¹ Recientemente, el espray de lidocaína produjo un efecto de corto plazo en la injuria de nervio periférico y neuralgia trigeminal,^{50,51} pero dos ensayos con parches creamor de lidocaína al 5% fracasaron en el intento de encontrarle eficacia en pacientes con injuria nervioso periférica¹⁷ o dolor neuropático mixto.⁴⁷ Por ende, actualmente los resultados de los ensayos controlados con placebo de lidocaína tópica (creamor path) son controvertidos.

En un estudio abierto se sugirió una eficacia comparable entre la lidocaína y pregabalina tópicas en pacientes con polineuropatía dolorosa y NPH.¹² En un análisis de subgrupos de un ensayo que no ha sido publicado en su totalidad, el parche de lidocaína alivió la intensidad del dolor y varios tipos de dolor incluyendo características de dolor no alodínicos en NPH.³⁶

Los cannabinoides tienen un efecto modesto en el dolor central en la esclerosis múltiple.^{79,101} Los cannabinoides, incluyendo espray Sativex han también demostrado aliviar el dolor neuropático periférico^{13, 52,66} (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com), pero la magnitud del efecto es pequeña, y no hubo efecto alguno en un pequeño ensayo sobre polineuropatía dolorosa.⁸⁷ El cannabis fumado ha demostrado ser superior al placebo en la neuropatía por HIV y en el dolor neuropático mixto.^{1,30,118} (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com)

Los antagonistas NMDA y la mexiletina no tienen una eficacia constante de relevancia clínica en el dolor neuropático. (Refs. en [31] y [86,120]) (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com).

3.6. Nuevas clases de drogas.

Hasta recientemente, los estudios sobre capsaicina tópica sólo habían demostrado una eficacia constante en la NPH. (Tabla 1 y Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com). Sin embargo, dos nuevos estudios hallaron al menos una modesta reducción del dolor por 12 semanas luego de una única aplicación de un parche de alta concentración de capsaicina (NGX-4010) en pacientes con polineuropatía y neuropatía por HIV dolorosas.^{8,92} La aplicación de NGX-4010 es dolorosa y requiere previa aplicación de anestésicos locales, pero el tratamiento tiene efecto a largo

plazo (12 semanas) y no tiene exposición sistémica o efectos colaterales sistémicos o sólo en forma limitada,⁷ lo que sugiere que podría ser una opción segura de tratamiento. Un ensayo randomizado de 4 semanas con una extensión abierta de hasta 48 semanas en el cual los pacientes con NPH pudieron recibir hasta tres tratamientos adicionales, sustenta la eficacia a largo plazo.⁹ Aunque la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas muestra casi una recuperación total 24 semanas luego de la exposición a la alta dosis de capsaicina en voluntarios sanos,⁵⁵ el efecto a largo plazo en las fibras epidérmicas de aplicaciones repetidas en pacientes con dolor neuropático permanece desconocido. Qutenza, un parche cutáneo de capsaicina al 8%, ha obtenido la autorización para su comercialización en Europa con la indicación: "tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos no diabéticos" y aprobación de la FDA para NPH.

La toxina botulínica ha demostrado poseer efectos antihiperalgésicos y por este motivo podría ser de gran valor en el tratamiento de condiciones dolorosas crónicas. La toxina botulínica tipo A fue inyectada en forma intradérmica en el área dolorosa de 29 pacientes con neuropatía dolorosa focal y alivió el dolor espontáneo y la alodinia con una baja respuesta al placebo y un bajo NNT.⁷¹ Hubo una sostenida mejoría del dolor desde las semanas 2 a la 14. Subsecuentemente, el efecto de la toxina botulínica A fue confirmado en la neuropatía diabética dolorosa,¹²² nuevamente con una baja respuesta placebo. Además del dolor tras la aplicación, el tratamiento no tuvo efectos colaterales locales o sistémicos. Se necesitan más estudios para determinar si el efecto a largo plazo es consistente.

En tres estudios también se ha hallado el efecto del dinitrato de isosorbide o nitroglicerina en espray en la neuropatía diabética dolorosa,^{2,31,24} pero el resultado primario no fue claramente definido y el cegamiento completo fue cuestionable en dos de estos estudios.^{2,3}

Estudios individuales han sugerido algún tipo de eficacia del agonista de un receptor neuronal nicotínico de acetilcolina (RNA) en la polineuropatía dolorosa⁸¹ y del sumatriptán subcutáneo en la neuralgia trigeminal,⁴⁹ mientras que otros estudios con tratamientos más específicos han sido negativos. (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com) Recientemente se ha defendido la postura que los AINEs, los cuales son generalmente considerados inefectivos en el dolor neuropático, merecen ser examinados en ensayos randomizados controlados,¹¹² aunque su uso en los estados de dolor crónico se encuentra limitado debido a sus perfiles de efectos adversos.

3.7. Base de datos de los resultados del ensayo clínico FhRMA.

La base de datos de los resultados del ensayo clínico "The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America" (PhRMA), es una base de datos electrónica que insta a las compañías a publicar resúmenes de estudios no publicados.¹⁹ Además de los ensayos publicados, esta base de datos presentó un ensayo que examinó la gabapentina 3600 mg, la cual alivió la polineuropatía dolorosa con un NNT de 7.0 (4.3- 20), y cuatro ensayos positivos y tres negativos con pregabalina, revelando un NNT combinado de 9.5 (6.8-16.0) (Tabla Suplementaria 2 en: www.neurotarget.com). El resultado de la lacosamida en un ensayo no fue claramente establecido y un estudio fracasó en encontrar algún efecto del levetiracetam en la NPH (Tabla Suplementaria 2 en: www.neurotarget.com).

3.8. Combinación de Drogas.

Debido a la limitada eficacia de los tratamientos disponibles, las combinaciones de drogas se usan comúnmente. En un ensayo controlado con placebo, una combinación de morfina y gabapentina proveyó un mejor alivio del dolor que cada droga administrada individualmente,³⁸ pero el aumento de eficacia fue moderado y en ese estudio en particular, la gabapentina administrada en forma individual fracasó en reducir el dolor en forma significativa. Una combinación de gabapentina con opioides fue sustentada en otro estudio en el cual a los pacientes con neuropatía diabética dolorosa de moderada a severa, y a pesar de recibir su máxima dosis tolerada de gabapentina se les administraron oxicodona de liberación prolongada o placebo.⁴⁴ La co-administración con oxicodona fue asociada con un significativo alivio del dolor y mejora en el sueño, y los efectos adversos inducidos por el opioides no fueron exacerbados por la combinación con gabapentina. De todos modos, la interpretación de estos resultados se encuentra comprometida por las inadecuadas dosis de gabapentina en una sustancial proporción de los pacientes. Una pequeña dosis de oxicodona (10 mg) no incrementó el efecto analgésico de la pregabalina en un estudio abierto, ciego y mixto.¹²⁶

En un reciente estudio no controlado con placebo, la combinación de nortriptilina y gabapentina a máximas dosis toleradas produjo un mayor alivio del dolor y menor interferencia del dolor con el sueño y el estado de ánimo cuando cada droga fue administrada en forma separada.³⁷

3.9. Ensayos farmacológicos comparativos.

Existen unos pocos ensayos comparativos de fármacos de primera línea (antidepresivos tricíclicos (ADTs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), lidocaína tópica, gabapentina, y pregabalina).^{5,25} (Tabla Suplementaria 3 en: www.neurotarget.com) No hubo diferencia entre la venlafaxina e imipramina en un pequeño estudio [95] ni diferencias entre un ADT y gabapentina/pregabalina en seis ensayos comparativos. (Tabla Suplementaria 3 en: www.neurotarget.com) Combinando estos ensayos, iguales números de pacientes tuvieron un 50% de alivio del dolor o un alivio moderado durante los tratamientos con ADT (49% (128/261)) y gabapentina o pregabalina (43% (110/254)) ($p = 0.19, x2$).^{10,16,20,37,64,78} Tampoco hubo diferencia en el número total de pacientes que se retiraron debido a los efectos colaterales presentes en estos estudios. (14.3% para ADTs y 10.5% para pregabalina/ gabapentina, $p = 0.23$).

3.10. Síntesis cuantitativa de datos y homogeneidad / heterogeneidad.

Los valores combinados de NNT y NND para las diferentes clases de drogas y condiciones de dolor neuropático se muestran en la Tabla 1 y Fig. 1.

La Figura 1 ilustra que a pesar de que los nuevos estudios sobre NGX-capsaicina y BTX-a intradérmica, los valores del NNT han cambiado muy poco durante los últimos 5 años. Como se puede notar, las drogas son sólo capaces de proveer un parcial alivio del dolor, dejando a muchos pacientes con un efecto mínimo o nulo. La heterogeneidad fue examinada visualmente utilizando las parcelas L'Abbé, mostrando alivio del dolor para las principales clases de drogas (Fig. 1 suplementaria), mientras que otras medidas tales como el cálculo de la heterogeneidad estadística⁴⁶ no fueron realizadas. Las diferencias entre clases y dosis de drogas y respuestas al placebo parecen ser responsables de parte de la heterogeneidad en el NNT, mientras que el tipo de diagnóstico de dolor neuropático (Tabla 1), parece ser menos importante. No fue posible recuperar los datos del 50% de reducción del dolor en todos los artículos. En la mayoría de los estudios donde los valores de tanto el 30% como el 50% de reducción del dolor estuvieron disponibles, el NNT fue ligeramente menor para el 30%, e.g. en cuatro estudios sobre pregabalina en NPH y neuropatía diabética dolorosa,^{24,60,100,108} el NNT combinado para el 30% es

Tabla 1

	POLEURIPATÍA DOLOROSA	NEURALGIA POST HERPÉTICA	INSURIA NERVIOSA PERIFÉRICA *	NEUROPATÍA POR HIV	DOLOR CENTRAL	DOLOR NEUROPÁTICO MIXTO	MND COMBINADO
ANTIDEPRESIVOS							
ADTs	11+ 2.1 (1.9-2.6)	4+ 2.8 (2.2-3.8)	1+/-	2-	2+ 2.7 (1.7-6.1)	2+ NA	15.9 (11-26)
IRSNs	5+ 5.0 (3.9-6.8)		1-			1-	13.1 (9.6-21)
ISRSs	3+/- 6.8 (3.9-27)						ns
ANTICONVULSIVANTES							
Gabapentina	3+/- 6.4 (4.3-12)	2+ 4.3 (3.3-6.1)	1+/-	1-	1+/-	1+/-	32.5 (18-222)
Pregabalina	5+ 4.5 (3.6-5.9)	4+ 4.2 (3.4-5.4)	1+ ns	1-	2+ 5.6 (3.5-14)	1+ 3.8 (2.6-7.3)	10.6 (8.7-14)
Lacosamida	1+/-						7.8 (5.9-12)
Valproato	2+/-	1+ 2.1 (1.4-4.2)			1-		ns
Lamotrigina	1+/-			1+/-	1+/-	2-	11.7 (8.5-19)
Topiramato	1+/-						6.3 (5.1-8.1)
Levetiracetam			1-		1-		ns
Carbamazepina/ Oxcarbazepina	3+/- 3.7 (2.6-6.4)				1-	1+ NA	6.6 (4.9-10)
OPIOIDES							
Opioides	2+ 2.6 (1.7-6.0)	2+ 2.6 (2.0-3.8)	2+ 5.1 (2.7-36)			2+/- 2.1 (1.5-3.3)	17.1 (9.9-66)
Tramadol	3+ 4.9 (3.5-8.0)	1+ 4.8 (2.6-27)	1+ NA		1+ ns		13.3 (8.8-27)
VARIOS							
Canabinoides	1-		1+ ns		2+ 3.4 (1.8-23)	2+ 8.3 (4.5-45)	ns
Lidocaina tópica		2+ NA	1+/-	1-		1+/-	ns
Antagonistas NMDA	2+/- 3.4 (2.1-9.0)	4-	2-	1-		3-	12.5 (7.5-36)
Mexiletina	1+/-		1+/-	2-	1-	1-	ns
Capsaicina tópica	3+/- 11 (5.5-316)	2+ 3.2 (2.2-5.9)	1+/-	1-		1+ NA	11.5 (8-20)
Capsaicina NGX		2+ ns		1+ 6.5 (3.9-20)			ns
BTX-A	1+ 2.3 (1.5-4.7)					1+ 3.0 (1.6-22)	ns
Nitrato en Spray	3+ NA						ns

Ensayos publicados randomizados controlados con placebo en dolor neuropático excluyendo neuralgia trigeminal, radiculopatía, síndrome de dolor regional complejo, y dolor neuropático relacionado a cáncer. La tabla indica el número de ensayos positivos (+) y negativos (-), números necesarios para tratar (NNT) combinados (con intervalo de confianza del 95%) para obtener un paciente con más de 50% de alivio del dolor para drogas o clases de drogas donde la mayoría de los estudios muestran un efecto analgésico, y los números necesarios para un abandono debido a efectos adversos. Por favor, note que las diferencias en los diseños de estudio y poblaciones de pacientes impiden una comparación directa de los valores de NNT para todas las clases de drogas (ver texto)

ADTs: antidepresivos tricíclicos; IRSNs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRSs: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; BTX-A: toxina botulínica tipo A; NA: los datos dicotomizados no están disponibles; ns: la diferencia de riesgo absoluto no es significativa. *Incluye dolor post-amputación y nevralgia del plexo braquial.

3.2 (2.7–3.9) y para el 50% 3.9 (3.2–4.9). Asimismo, la varianza en la medida del resultado puede también ser una fuente importante de heterogeneidad.

La Figura 2 muestra los valores del NNT para las diferentes clases de drogas utilizadas contra etiologías específicas de enfermedades. Como se puede ver, el efecto de los de los agentes de unión a los receptores alfa-2 delta, ADTs, y opioides son casi similares en la polineuropatía dolorosa y NPH. Para otras condiciones, la eficacia es menos consistente, pero estos valores de NNT a menudo se basan en estudios individuales. Asimismo, a través de las categori-

as de enfermedades, los valores del NNT cambian muy poco. (Tabla 1 y Figura 2) Las excepciones incluyen la falta de eficacia de la amitriptilina y la pregabalina en la neuropatía por HIV, 56, 89, 93 lo cual puede en parte ser explicado por los efectos extremadamente altos durante el tratamiento con placebo, la falta de efecto de la gabapentina y los ADTs en la polineuropatía dolorosa inducida por quimioterapia, 43, 54, 73 y eficacia limitada en algunos pocos ensayos en el dolor del miembro fantasma e injuria nerviosa periférica (Tabla Suplementaria 1 en: www.neurotarget.com).

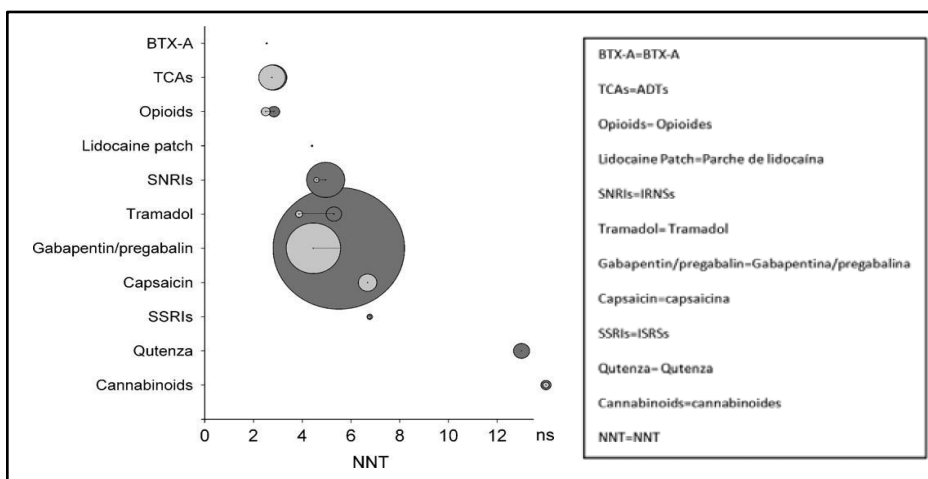


Figura 1. Muestra los valores combinados de los números necesarios a tratar (NNT) para varias clases de drogas en todas las condiciones de dolor central y periférico (sin incluir neuralgia trigeminal). La figura ilustra el cambio de los valores del 2005 en gris claro hacia los valores del 2010 en gris oscuro. Los tamaños de los círculos indican el número relativo de pacientes que recibieron drogas de tratamiento activo en ensayos para los cuales los datos dicotómicos estaban disponibles. Por favor note que las diferencias en el diseño de estudio y las poblaciones de pacientes impiden una comparación directa de los valores de NNT para todas las clases de drogas (ver texto). BTX-A: toxina botulínica tipo A; ADTs: antidepresivos tricíclicos; IRSNs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRSs: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

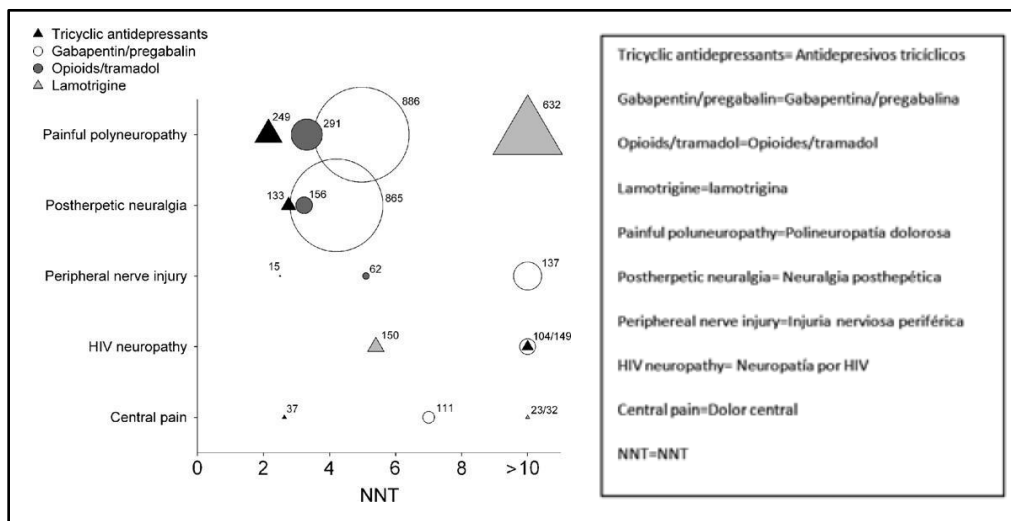


Figura 2. Muestra los valores combinados de los números necesarios a tratar (NNT) para diferentes clases de drogas contra las etiologías específicas de las enfermedades. El tamaño de los símbolos indica el número relativo de pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos activos en ensayos para los cuales los datos dicotómicos estaban disponibles.

La Figura 3 muestra la relación entre los valores de NNT y NND. Sin embargo, la comparación de los valores de NND es difícil debido a la diferencia en los diseños. Por ejemplo, los ensayos de ADT y opioides son de corta duración y los estudios sobre BTX-A y NGX-capsaicina no

miento con placebo pueden causar un efecto de techo y puede ser difícil demostrar la eficacia genuina de la droga evaluada. Además, el efecto durante el tratamiento activo no es necesariamente aditivo al efecto durante el tratamiento con placebo. Las grandes magnitudes de los

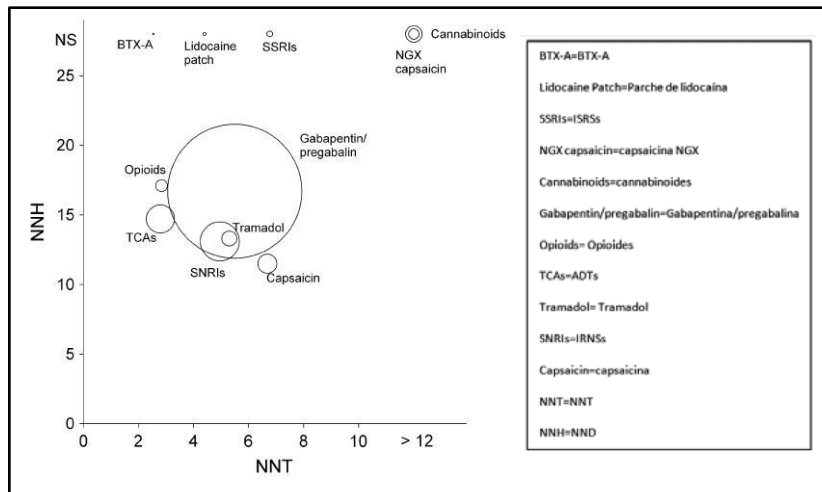


Figura 3. Muestra la relación entre los valores combinados de los números necesarios a tratar (NNT) para el 50% de alivio del dolor y de los números necesarios a dañar (NND) para el número de pacientes que abandonan el estudio debido a efecto colaterales. Por favor note que hay diferencias en el diseño de estudio y las respuestas al placebo que pueden influenciar los valores de NNT y NND. e.g. los ensayos de corta duración y aplicaciones de drogas individuales pueden tener mayores valores de NND (menos abandonos debido a efectos colaterales) que los ensayos de larga duración. El tamaño de los círculos y los números relacionados indican el número de pacientes que recibieron medicamentos de tratamiento activo en ensayos para los cuales los datos dicotómicos estaban disponibles.

incluyen tratamientos repetidos, lo cual tiende a reducir el número de abandonos en comparación con ensayos de mayor duración (e.g. algunos ensayos de pregabalina, gabapentina e IRSN).

3.11. Efectos durante el tratamiento con placebo.

Los ensayos farmacológicos a veces sufren de altas tasas de efectos placebos, lo que puede impedir un resultado positivo de posibles tratamientos eficaces.⁵³ Combinando todos los ensayos, los valores del NNT se correlacionan al porcentaje que responde al tratamiento con placebo ($p < 0.001$, coeficiente de correlación de Pearson 0.37); i.e. cuanto más alto el efecto durante el tratamiento con placebo, mayor es el valor del NNT.

La figura 4 muestra como esto puede afectar las conclusiones para las clases individuales de drogas/ droga, e.g. los altos promedios de efectos placebo y los valores de NNT en ensayos con lacosamida y los bajos niveles de placebo y de NNT en ensayos con toxina botulínica A.

Las grandes reducciones del dolor en el período de trata-

mientos durante el tratamiento con placebo pueden llegar a influenciar el resultado, e.g., los ensayos de lacosmida con un promedio de respuesta al placebo de 41% (Figura 4) y los dos ensayos negativos de topiramato con un 38% y 48% de reducción del dolor durante el placebo.¹⁰³

Se han notado similares altos efectos placebos en algunos de los ensayos sobre neuropatía por HIV.^{56,89,93}

De igual modo, la variabilidad en los valores NNT entre los ensayos con pregabalina publicados (total NNT 5.3 (4.5–6.3)) y los no publicados (total NNT 9.5 (6.8–16)) podrían también ser explicados en parte por la variabilidad en el efecto placebo.

En los 12 ensayos publicados, el 39% respondió a la pregabalina y el 20% al placebo, mientras que en los ensayos aun no publicados, el 42% respondió a la pregabalina y el 31% al placebo.

Por otro lado, los bajos valores de NNT pueden reflejar respuestas muy bajas al placebo en vez de una particularmente alta eficacia de la droga (e.g. en ensayos con toxina botulínica A.^{71,122} (Figura 4)

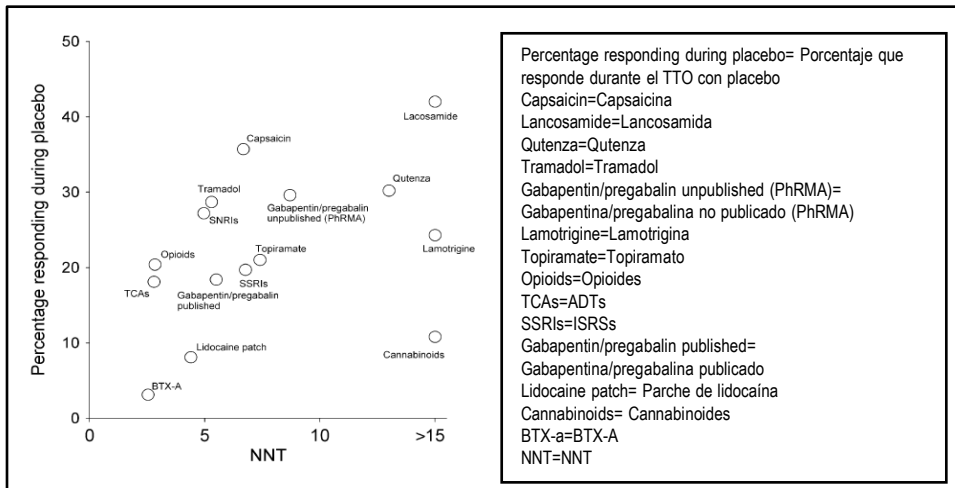


Figura 4. Muestra los valores combinados de los números necesarios a tratar (NNT) para varias clases de drogas y el porcentaje correspondiente de pacientes que reportan por lo menos un 50% de alivio del dolor durante el tratamiento con placebo.

4. Discusión.

4.1. Meta Análisis: es una medida útil para juzgar la eficacia de una droga?

El uso de valores NNT y NND en lugar de comparaciones cabeza a cabeza no está exento de problemas. En nuestra previa revisión,³¹ se listaron diferentes razones por las cuales los cálculos del NNT podían ser criticados como método para comparar la eficacia de las diferentes clases de drogas. Estos puntos críticos incluyen: (a) la exclusión de estudios no controlados por placebo, (b) diferentes valores de corte para el alivio del dolor, (c) eficacia de la droga en base a medidas unidimensionales como intensidad del dolor o alivio del dolor, (d) el cálculo del NNT requiere dicotomización de los datos resultando en pérdida de información, y (e) diferentes diseños de estudios a través de las clases de fármacos. El síndrome de dolor neuropático en un paciente particular es el resultado de una serie de factores que reflejan la etiología de la enfermedad, la localización del daño en el nervio, los mecanismos de los síntomas y signos observados, y factores intraindividuales. Es poco probable que esta complejidad pueda ser comprimida en una "escala de calificación bruta de intensidad global del dolor".²¹ Esto significa que un efecto estadísticamente significativo entre dos compuestos no necesariamente representa una diferencia clínicamente significativa. Por esta razón se ha recomendado que se usen dominios de resultado adicionales en lugar de métodos basados en el anclaje tales como la intensidad del dolor, para evaluar la importancia de la mejoría o lo opuesto.²⁷ También es importante que el énfasis en los lineamientos de tratamientos no esté basado sólo en la cantidad de evidencia, ya que entonces corremos el riesgo de que haya un sesgo hacia las drogas que son llevadas a

los ensayos clínicos por la industria farmacéutica. Uno de las desventajas del estudio presente es la libre búsqueda de texto, la cual impide una apropiada lista de artículos incluidos primariamente y excluidos secundariamente. Otras limitaciones es la posible falta de suficiente poder en algunos de los estudios incluidos; muchos estudios negativos basados en unos pocos pacientes están propensos a sufrir errores de tipo-2.

4.1.1. Heterogeneidad.

Como se discutió arriba, la variabilidad en la respuesta durante el tratamiento con placebo es importante como para ser reconocido como un factor crítico cuando se compara la eficacia entre los diferentes ensayos. Para ensayos futuros es importante identificar los métodos para reducir la respuesta del placebo.^{69,70} Los ensayos cruzados es probable que tengan valores más bajos de NNT que los ensayos de grupos paralelos, ya que los valores NNT en los diseños cruzados son calculados en base a la población completa (en oposición a los análisis intención de tratamiento)³¹ y los ensayos cruzados tienen menores respuestas al placebo.⁵³ También, los tantos pequeños ensayos cruzados en, e.g., ensayos de ADT pueden haber estado más propensos a sesgos de la publicación, lo cual demostró tener mayor influencia sobre la aparente magnitud del efecto de los antidepresivos en la depresión.¹⁰⁶

Por ende, debido a la heterogeneidad de los estudios, particularmente en las dosis de las drogas, diseño (diseños cruzados vs grupos paralelos), y la respuesta al placebo, el uso de NNT (y otras medidas de meta análisis) para comparar la eficacia de la droga deberían hacerse cuidadosamente. Sin embargo, debido a la falta de amplios ensayos farmacológicos comparativos a de largo plazo, los

meta análisis pueden proveer algún tipo de guía para un algoritmo de tratamiento, siempre y cuando las comparaciones sean usadas cuidadosamente.

4.1.2. El rol del NND par a las recomendaciones de tratamiento.

Los efectos adversos representan un importante factor limitante para recomendar tratamientos pero son usualmente reportados de manera no sistémica, por ende la única medida que puede ser calculada retrospectivamente es el número de abandonos debidos a efectos adversos en un ensayo en particular. El tema del NND es complejo porque los efectos adversos suelen diferir en su severidad y relevancia en los pacientes. Por ejemplo, la ganancia de peso, la cual es observada con ADTs y gabapentina/pregabalina, es un efecto colateral importante en la diabetes, mientras esto mismo puede ser menos importante en la NPH, y un efecto sedativo beneficioso de la gabapentina en la gente de edad con NPH puede ser un efecto desventajoso en un paciente con injuria nerviosa traumática que se encuentra aun realizando su actividad laboral. Por eso, los efectos colaterales no pueden ser colectados en una modalidad generalizada a lo largo de diferentes condiciones. Otra limitación del uso de NND es que las tasas de abandono son probablemente influenciadas por la duración del ensayo y bajas en contextos de dosis única (e.g. ensayos con toxina botulínica A y NGXcapsacina) y no proveen información de los efectos colaterales a largo plazo.

4.1.3. Clasificación en base a la enfermedad: hecho o ficción?

Debido a que (1) no hay indicaciones claras de que las enfermedades específicas deberían ser tratadas con tratamientos específicos, (2) los síntomas y signos se superponen en varias condiciones de dolor neuropático,⁶ y (3) las drogas actualmente disponibles actúan por medio de acciones neurodepresoras inespecíficas en lugar de en base a mecanismos fisiopatológicos esenciales, actualmente no hay una buena razón para un algoritmo de tratamiento que discrimine entre las etiologías subyacentes.⁴⁵ Sin embargo, la vasta mayoría de ensayos han sido llevados a cabo en neuropatía diabética dolorosa y NPH y pocos, si los hubiese, en algunas otras condiciones (e.g. síndrome de Guillain-Barré y neuropatía de fibras pequeñas), y recomendar un tratamiento para otras condiciones puede parecer un salto injustificado.

4.2. Recomendaciones de tratamiento.

A pesar de un incremento del 66% en nuevos ensayos randomizados controlados con placebo para el dolor neuropático desde el 2005 (Figura 1), parece no haber evidencia de mayores cambios en los algoritmos de tratamiento propuestos previamente.³¹ Los hallazgos presentes indican que para cualquier algoritmo es necesario no sólo considerar la evidencia sino también tener en cuenta la magnitud del efecto y los potenciales efectos colaterales a largo plazo.

4.3. Desafíos futuros para mejorar el tratamiento del dolor neuropático.

Con el claro incremento en el número de ensayos sobre dolor neuropático observado en los últimos 5 años, es de destacar que los NNT no han decrecido, por ende, los principios actuales para tratar el dolor neuropático aun parecen ser insuficientes. Puede haber diversas razones para este hecho más bien decepcionante, 5 años luego del último meta análisis: (1) número limitado de ensayos de nuevos medicamentos y menos enfermedades estudiadas. (2) El uso en los ensayos de una clasificación basada en las enfermedades. (3) Las drogas disponibles no se dirigen a los diversos mecanismos subyacentes al dolor, ya que varias de estas drogas actúan principalmente reduciendo la hiperexcitabilidad, pero no el mecanismo generador de dolor más distintivo. (4) La medida de resultado primario en la mayoría de los ensayos de dolor se basa en un registro unidimensional de la intensidad del dolor, lo cual no contempla el complejo espectro de la experiencia dolorosa tales como los aspectos emocionales y socioeconómicos del dolor de larga duración. (5) Los ensayos anteriores no han observado a los agentes que intentan prevenir los cambios desadaptativos en el proceso del dolor, i.e., aquellos procesos en los cuales la enfermedad subyacente o el dolor de larga duración causa cambios irreversibles en el sistema nervioso que van más allá de cualquier tipo de modulación.

Estos efectos menores hallados en ensayos de gran escala y “baja intensidad” pueden reflejar ningún efecto en la mayoría de los pacientes y un efecto superlativo en pequeños subgrupos. Por eso, los ensayos farmacológicos de gran escala que incluyen la caracterización completa de los pacientes son necesarios para mejorar nuestro algoritmo de manera tal que se pueda determinar la especificidad de la eficacia de posibles subgrupos para tanto drogas con alta eficacia general como drogas con sólo

un efecto menor.^{94,98} Es posible que la clasificación basada en el mecanismo mejore el tratamiento mediante la especificación de los fenotipos específicos de dolor que responden a, e.g., bloqueantes de los canales de sodio, ISRSs, capsaicina tópica, etc. Particularmente con el focalizado desarrollo de drogas más selectivas,³⁹ los análisis de subgrupos pueden ser de particular importancia.⁹⁴ En otras palabras, se necesitan más ensayos para establecer directrices a fines de definir a quién tratar y con qué droga.^{18,62} Futuros ensayos –a pesar del escenario hasta ahora desalentador– son necesarios para evaluar la utilidad de una clasificación basada en el mecanismo y para dilucidar si el dolor neuropático puede ser aliviado por de la transmisión y modulación del dolor requerirá tratamientos que aborden varios blancos. 5.

Conclusión.

El tratamiento farmacológico aun representa la opción principal para tratar el dolor neuropático crónico. Nuestra comprensión de los mecanismos generadores de dolor neuropático ha crecido considerablemente en las últimas décadas, pero desafortunadamente esta investigación no se ha correspondido con una mejora similar en la eficacia del tratamiento. Aun estamos limitados en nuestros esfuerzos para manejar el dolor neuropático, apoyándonos en el tratamiento de los síntomas del dolor en vez de en la identificación de los mecanismos de la enfermedad subyacente que lo causa. Aunque se publicaron 69 nuevos ensayos controlados randomizados en los últimos 5 años en comparación con 105 ensayos publicados en los 39 años precedentes, sólo se logró una mejora marginal en el

tratamiento de los pacientes con dolor neuropático.

Conflicto de intereses.

Nanna B. Finnerup ha recibido honorarios en el último año por parte de Grunenthal. S Jensen ha recibido honorarios o pago por consultoría de Pfizer, Eli Lilly, Grunenthal, Takeda, PharmaEste. A Søren H Sindrup es remunerado por participar en consejos consultivos con Eli Lilly / Boehringer Ingelheim, Grünenthal, Nycomed Group y Pierre Fabre durante el último año.

Reconocimientos.

Este artículo a sido en parte posible por medio de una donación de la Velux Foundation y la Lundbeck Foundation. Este estudio es parte del European project, fundado por la Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (IMI JU) Grant No. 115007. Quisiéramos agradecer a la secretaria de investigación Helle Obenhausen Andersen por la revisión del lenguaje.

Apéndice A. Datos suplementarios.

Los datos suplementarios asociados con este artículo pueden ser hallados en la versión online en doi:10.1016/j.pain.2010.06.019.*

*Nota del revisor:

los datos suplementarios asociados con este artículo pueden ser hallados en www.neurotarget.com

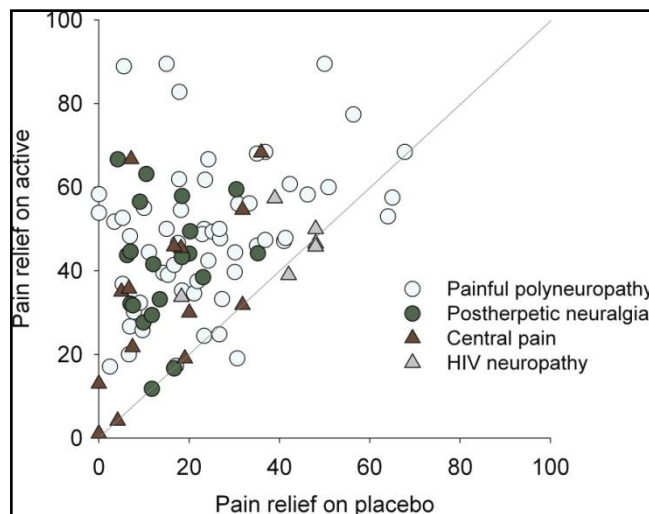


Figura 1 (Suplementaria). Gráfico de L'Abbé mostrando el alivio del dolor provocado por todas las drogas en diferentes condiciones de dolor neuropático. Cada punto ilustra una comparación con el placebo (para los ensayos listados en la Tabla Suplementaria 1). Los ejes indican el porcentaje de pacientes con al menos un 50% de alivio del dolor con tratamiento activo y placebo.

Referencias.

- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515–21.
- Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K, Kochar DK. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:161–7.
- Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:371–8.
- Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008;8.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010 [Epub April 9].
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343–53.
- Babbar S, Marier JF, Mouksassi MS, Beliveau M, Vanhove GF, Chanda S, Bley K. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit* 2009;31:502–10.
- Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan Jr P, Rauck R, Tobias J. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106–12.
- Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, Tobias JK. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010;11:600–8.
- Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009;26:1019–26.
- Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95–106.
- Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% Lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1663–76.
- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112:299–306.
- Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:395–404.
- Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, Guleyupoglu N, Wallenstein S, Portenoy RK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007;29:2022–30.
- Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial – the GONIP trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358–63.
- Chevillat AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden li JD, Liu H, Schaefer PL, Marchello BT, Christensen BJ, Loprinzi CL. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer* 2009;17:451–60.
- Christakis NA. Does this work for you. *BMJ* 2008;337:a2281.
- ClinicalStudyResults.org. Available from: <http://www.clinicalstudyresults.org> [accessed 19.05.10].
- ClinicalStudyResults.org. Protocol No. 1008-040. Available from: http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?inn_name_id=195&sort=ccompany_name&page=2&drug_id=1952;2007 [accessed 19.05.10].
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1–32.
- Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–54.
- Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565–9.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmadre KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3–14.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN, Brandenburg N, Burke LB, Cella D, Chandler J, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Hertz S, Jadad AR, Katz NP, Kehlet H, Kramer LD, Manning DC, McCormick C, McDermott MP, McQuay HJ, Patel S, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Revicki DA, Rothman M, Schmadre KE, Stacey BR, Stauffer JW, von ST, White RE, Witter J, Zavisic S. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105–21.
- Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–9.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD006146.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den BG, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672–80.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.
- Finnerup NB, Grydehoj J, Bing J, Johannessen IL, Biering-Sorensen F, Sindrup SH, Jensen TS. Levitracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009;47:861–7.
- Finnerup NB, Jensen TS. Mechanism-based classification of neuropathic pain: a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:107–15.
- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, Rosenthal NR. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147–61.
- Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.
- Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002;18:297–301.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252–61.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
- Gilron I, Coderre TJ. Emerging drugs in neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:113–26.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–18.
- Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arner S, Biber B, Boivie J, Mannheimer C, Kalliomaki J, Kalso E. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multicenter study. *Pain* 2008;138:255–66.
- Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:177–80.
- Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, Tirona MT, Rowland Jr KM, Stella PJ, Johnson JA. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195–203.
- Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804–13.
- Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251–4.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration; 2009. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>. [accessed 19.05.10].
- Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2008;24:51–5.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache* 2006;46:577–82.
- Kanai A, Segawa Y, Okamoto T, Koto M, Okamoto H. The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: a pilot study. *Anesth Analg* 2009;108:987–91.
- Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, Hoka S. Intranasal lidocaine 8% spray for second division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2006;97:559–63.
- Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1757–62.
- Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical trial outcome in neuropathic pain. Relationship to study characteristics. *Neurology* 2007;70:263–72.
- Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:31–9.

55. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer- Crabb G, Simone DA, Selim MM. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 2010 [Epub April 16].
56. Kieburz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, Marra CM, McKendall R, Singer E, Dal Pan GJ, Clifford DB, Tucker T, Cohen B. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS clinical trial group 242 protocol team. *Neurology* 1998;51:1682-8.
57. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R, Rawat N. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2005;98:29-34.
58. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248-52.
59. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized doubleblind placebocontrolled study. *QJM* 2004;97:33-8.
60. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
61. McQuay HJ, Moore RA. An evidence based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press; 1998.
62. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Straube S, Aldington D, Wiffen P, Bell RF, Kalso E, Rowbotham MC. Clinical effectiveness: an approach to clinical trial design more relevant to clinical practice, acknowledging the importance of individual differences. *Pain* 2009;149:173-8.
63. Moore RA, Gavaghan DJ, Edwards JE, Wiffen P, McQuay HJ. Pooling data for number needed to treat: no problems for apples. *BMC Med Res Method* 2002;2:2.
64. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
65. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177-84.
66. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
67. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275-83.
68. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;62:285-8.
69. Polydefkis M, Raja SN. What can we learn from failed neuropathic pain trials? *Neurology* 2008;70:250-1.
70. Quessy SN, Rowbotham MC. Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 2008;138:479-83.
71. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274-83.
72. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renno SI, Nashawaty M, Loprinzi CL. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 2008;112:2802-8.
73. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikojevich DA, Warner DO, Novotny P, Kutteh LA, Wong GY. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110-8.
74. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346-56.
75. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. Topiramate vs. placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865-73.
76. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150-8.
77. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234-41.
78. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.
79. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabisbased medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
80. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
81. Rowbotham MC, Rachel DW, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245-52.
82. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
83. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005454.
84. Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Biton V, Heritier M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32:e20.
85. Scadding JW. Clinical examination. Chapter 26. *Handb Clin Neurol* 2006;81:385-95.
86. Schifitto G, Yiannoutsos CT, Simpson DM, Marra CM, Singer EJ, Kolson DL, Nath A, Berger JR, Navia B. A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy. *J Neurovirol* 2006;12:328-31.
87. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128-30.
88. Shaibani A, Fares S, Selam JL, Arslanian A, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. *J Pain* 2009;10:828.
89. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, Hillman S, Brizz B, Cohn DL. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for clinical research on AIDS. *JAMA* 1998;280:1590-5.
90. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebocontrolled trial. *Neurology* 2006;67:1792-800.
91. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer AE, Quessy S. Double-blind, placebocontrolled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:446-54.
92. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-13.
93. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De CE, Glue P, Whalen E, Emir B, Scott GN, Freeman R. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74:413-20.
94. Sindrup SH. Nicotinic acetylcholine receptor agonism: a progress in the management of neuropathic pain. *Pain* 2009;146:227-8.
95. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-9.
96. Sindrup SH, Bjerre U, Deigaard A, Brosen K, Aaes JT, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-52.
97. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
98. Sindrup SH, Jensen TS. Are sodium channel blockers useless in peripheralneuropathic pain? *Pain* 2007;128:6-7.
99. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:645-54.
100. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008;9:1006-17.
101. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004;329:253-61.
102. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
103. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004;110:221-31.
104. Tolle T, Freyhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young Jr JP. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203-13.
105. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
106. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
107. Van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, Nimour M. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010 [Epub March 4].
108. Van Seventer R, Feister HA, Young Jr JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375-84.
109. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-90.
110. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol* 2008;15:851-7.
111. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Wilks K, Quessy S, Blum D, Grainger J, White J,

Silver M. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169-79.

112. Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain* 2009;143:169-71.

113. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis RM, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2007;136:150-7.

114. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-20.

115. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001133.

116. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005452.

117. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005;103:619-28.

118. Wiley B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9:506-21.

119. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R,

Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.

120. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-96.

121. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-85. Volumen 6 - N° 1 - Mayo 2011 - 43 a 57 La evidencia para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático

122. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8.

123. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel TG, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, rendt- Nielsen L, Disci R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:407-16.

124. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 2002;25:1699-703.

125. Ziegler D, Hidvegi T, Gurieva I, Bongardt S, Freyhagen R, Sen D, Sommerville K. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-41.

126. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized controlled trial of oxycodone vs. placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462-71.

Comentario del artículo.

Si bien es cierto que el número de publicaciones sobre dolor neuropático ha crecido sustancialmente en los últimos años, el número de pacientes con dolor neuropático al que nos enfrentamos en nuestro trabajo cotidiano supera con creces a la cantidad de nuevas opciones terapéuticas disponibles.

Vivimos más, lo que no necesariamente implica que vivamos mejor. Para dar un ejemplo, el dolor post mastectomía afecta a un 25% o 50% de las pacientes sometidas a cirugía mamaria, dependiendo de la definición que se utiliza y del tipo de cirugía o tratamiento adyuvante, pero aquí no está en juego la intensidad del dolor.¹

Una cirugía tan frecuente como es hoy en día la cirugía torácica, puede dejar como secuela dolor persistente post-toracotomía hasta en un 50% de los pacientes.²

Nosotros seguimos leyendo y discutiendo sobre neuropatía diabética dolorosa, neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino, mientras que día a día tratamos de extrapolar toda la información que incorporamos a cada uno de nuestros pacientes, que nos traen sus dolores, sus tristezas, sus decepciones, sus alegrías, y todo eso que hace a su "heterogeneidad", y que nosotros, de una manera muy testaruda tratamos y tratamos de "homogeneizar".

¿Que quiero decir con esto? Nada reemplaza a un buen par de oídos bien predispuestos, nada supera a una correcta evaluación clínica. Los exámenes complementarios no son mas que...complementarios!!

Si observamos los datos que los meta-análisis nos brindan, podemos ver que los NNT nos orientan respecto a qué número de pacientes deberíamos tratar para que, al menos uno de ellos, obtenga un alivio mayor o igual al 50% de su dolor. Esto quiere decir que, mientras más cercano a uno sea este valor, mayor eficacia tendrá este tratamiento. Pero por supuesto, tan sencillo no puede ser, ya que si un fármaco tiene

un NNT de 2 en su dosis terapéutica máxima, superará a otro que tiene un NNT de 3. Pero: ¿qué sucede si el primero de los dos provoca tal nivel de somnolencia que impide conducir un automóvil, y además tiene que ser administrado en 3 tomas diarias? Por eso se agrega el NNH, que es el Número Necesario para producir un Daño (o un Efecto Nocivo), de forma tal de balancear la eficacia analgésica con la mayor seguridad.

Es cierto que hay un 66% más de ensayos clínicos publicados, hay mayor cantidad de fármacos que nos permiten tener más opciones terapéuticas para nuestros pacientes.³ Pero también es cierto que no hay muchas novedades en cuanto a las recomendaciones sobre manejo del Dolor Neuropático. Lo que no debemos olvidar es que, en tanto no tengamos recomendaciones basadas en el diagnóstico etiológico o en el mecanismo de generación del Dolor Neuropático, contar con nuevas alternativas terapéuticas, es decir, tener más opciones, nos da una importante ventaja para seguir ayudando a nuestros pacientes. No debemos pensar en los diferentes fármacos como "mejores" o "peores". Son "diferentes".

No debemos desconocer las características particulares que hacen a esas diferencias, ya que hoy podemos ver que, un paciente puede no tener una buena respuesta a un antidepresivo tricíclico, pero sí responder a otro, o bien pacientes que no han respondido bien a gabapentin pueden responder mejor a pregabalin y viceversa.

Mientras más opciones tenemos, mayor alivio podemos brindarle a nuestros pacientes.

Referencias.

1. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011 Jul;12(7):725-46. Epub 2011 Mar 24.

2. Kim Wildgaard, Jesper Ravn, Henrik Kehlet. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* Volume 36, Issue 1, July 2009, Pages 170-180.