

Ensayos clínicos sobre dolor neuropático: factores asociados con disminuciones en la eficacia estimada del fármaco

Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy

Nanna B. Finnerup,a,*; Simon Haroutounianc; Ralf Barond; Robert H. Dworkine,f,g; Ian Gilronh; Maija Haanpaa; Troels S. Jensenb,b; Peter R. Kamermanj,k; Ewan McNicoll,m; Andrew Mooren; Srinivasa N. Rajao; Niels T. Andersenp; Emily S. Senaq; Blair H. Smithr; Andrew S.C. Rices; Nadine Attalt

Los patrocinios o intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se revelan al final de este artículo.
A.S.C. Rice y N. Attal contribuyeron igualmente a este trabajo.

(a) Departamento de Medicina Clínica, Centro Danés de Investigación del Dolor, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (b) Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (c) División de Investigación Clínica y Traslacional, Departamento de Anestesiología, Centro del Dolor, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, St Louis, Misuri, Estados Unidos; (d) División de Investigación y Terapia del Dolor Neurológico, Departamento de Neurología, Hospital Universitario Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Alemania; Departamentos de (e) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, (f) Neurología y (g) Psiquiatría, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester, Rochester, New York, Estados Unidos; (h) Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Universidad de Queen y Hospital General de Kingston, Kingston, Ontario, Canadá, (i) Ilmarinen Mutual Insurance Company, Helsinki, Finlandia, (j) Grupo de Investigación de Función Cerebral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica, (k) Escuela de Farmacia y Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Curtin, Perth, Australia, Departamentos de (l) Farmacia y, (m) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Centro Médico Tufts, Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts, Boston Massachusetts, Estados Unidos, (n) División de Anestesiología de Nuffield, Departamento de Neurociencias Clínicas de Nuffield, Investigación del Dolor, Universidad de Oxford, The Churchill, Oxford, Reino Unido; (o) División de Medicina del Dolor, Departamento de Anestesiología y Medicina de Terapia Intensiva, Universidad de Johns Hopkin, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; (p) Sección de Bioestadística del NT, Departamento de Salud Pública, Universidad de Aarhus, Aarhus, Denmark; (q) Centro de Ciencias Clínicas del Cerebro, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido; (r) División de Ciencias de la Salud de la Población, Facultad de Medicina, Universidad de Dundee; Hospital y Facultad de Medicina de Ninewells, Dundee, Escocia; (s) Investigación del Dolor, Departamento de Cirugía y Cáncer, Facultad Imperial de Londres, London, Reino Unido; (t) INSERM U-987, Centro de Evaluación y Tratamiento del Dolor, Hospital Ambroise Paré, Asistencia Pública del Hospital de París, Boulogne-Billancourt, Francia.

*Dirección de correspondencia del autor: Danish Pain Research Center, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Denmark Building 1A, Norrebrogade 44, DK-8000 Aarhus C, Denmark.

Tel.: 145 78464230; fax: 145 78463287. Correo electrónico: finnerup@clin.au.dk (N.B. Finnerup).

El contenido digital complementario está disponible para este artículo. Las URL de las citas aparecen en el texto impreso y se proporcionan en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista.

(www.painjournalonline.com).

PAIN 159 (2018) 2339–2346

© 2018 International Association for the Study of Pain

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001340>

RESUMEN

Múltiples ensayos clínicos farmacológicos recientes sobre el dolor neuropático no han logrado demostrar el efecto beneficioso de fármacos con eficacia previamente demostrada, y las estimaciones de la eficacia del fármaco parecen haber disminuido con la acumulación de ensayos más nuevos. Sin embargo, esto no se ha evaluado de forma sistemática. Aquí, analizamos los cambios dependientes del tiempo en el tamaño estimado del efecto del tratamiento en los ensayos farmacológicos junto con los factores que pueden contribuir a la disminución del tamaño del efecto estimado. Este estudio es un análisis secundario de los datos de una revisión sistemática y un metanálisis de NeuPSIG publicados anteriormente, actualizados para incluir estudios publicados hasta marzo de 2017. Se incluyeron ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que examinaron el efecto de

los medicamentos para los que se había hecho recomendaciones fuertes o débiles para su uso en el dolor neuropático en la revisión publicada anteriormente. Como resultado primario, usamos un número agregado necesario a tratar para una reducción del dolor del 50% (alternativamente, una reducción del dolor del 30% o un alivio moderado del dolor). Los análisis involucraron 128 ensayos. El número necesario para tratar los valores aumentó alrededor de 2 a 4 en los ensayos publicados entre 1982 y 1999 a valores mucho más altos (menos efectivos) en los estudios publicados a partir de 2010. Varios factores que cambiaron con el tiempo, como un tamaño de estudio más grande, una duración de estudio más prolongada y más estudios que informaron una reducción del dolor del 50% o 30%, se correlacionaron con la disminución en los tamaños estimados del efecto del fármaco. Esto sugiere que los problemas relacionados con el diseño, los resultados y los informes han contribuido a cambios en la estimación de los efectos del tratamiento. Es importante considerar estos factores en el diseño y la interpretación de los datos de estudios individuales y en las revisiones sistemáticas y los metanálisis.

1. Introducción

El dolor neuropático es el causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial y afecta del 6% al 8% de la población adulta general.¹⁵⁻³¹ El dolor neuropático se asocia con un impacto negativo en la calidad de vida y una respuesta de eficacia relativamente modesta a los fármacos existentes.^{28,29} En una revisión sistemática y un metanálisis recientes, que sirvieron de base para las últimas recomendaciones sobre farmacoterapia del dolor neuropático,⁶ demostramos tamaños de efecto bastante desfavorables, con números más altos necesarios a tratar (NNT) para la mayoría de los analgésicos neuropáticos que con el NNT en revisiones sistemáticas anteriores.⁵⁻⁷ El número necesario para tratar los valores para las terapias más efectivas tiende a estar en la región de 5 a 7 para medicamentos como duloxetina, gabapentina y pregabalina, para los cuales la mayoría de los datos están disponibles. Esto significa que sólo una minoría de personas con dolor neuropático moderado o severo logran un alivio del dolor clínicamente significativo.

Esta aparente disminución en las estimaciones de la eficacia clínica de los fármacos es motivo de preocupación, considerando múltiples ensayos clínicos negativos recientes en el dolor neuropático con fármacos que mostraron potencial en estudios preclínicos o donde existieron ensayos positivos previos.¹⁻²⁶ Se han planteado preocupaciones similares en la literatura sobre los trastornos depresivos mayores y la esquizofrenia, donde los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECA) son muy variables y muchos ensayos no logran mostrar un efecto de fármacos que previamente han demostrado su eficacia.^{13-16,17} Puede haber varias explicaciones para esta aparente disminución en el tamaño del efecto del fármaco en los ensayos a lo largo del tiempo, como un diseño de estudio más estricto y estudios más grandes, una mayor magnitud de la respuesta al placebo o el sesgo de publicación o de retraso temporal,^{3-12,24} por tanto, es necesario un análisis sistemático de esta cuestión. Necesitamos entender cómo diseñar mejor los ensayos futuros; a tal efecto, el Comité de tratamiento del Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor realizó un análisis exploratorio de ensayos de dolor neuropático comparando opciones de tratamiento de primera, segunda y tercera línea con placebo,⁶ analizar cambios en NNT e identificar factores potenciales que podrían contribuir a este aparente aumento en NNT. Los resultados de este análisis deberían ayudar a comprender cómo diseñar mejor los ensayos futuros en el dolor neuropático.

2. Material y métodos

Este es un análisis exploratorio secundario de una revisión sistemática publicada, y metaanálisis de estudios publicados entre 1982 y 2014,⁶ complementado con estudios publicados después de 2014.

En la revisión sistemática publicada, incluimos ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que duraron al menos 3 semanas con al menos 10 pacientes por grupo que examinaron el efecto de los medicamentos para su uso en el dolor neuropático e informaron los resultados a enero de 2014.⁶

Los ECA incluidos se identificaron mediante búsquedas en las bases de datos PubMed y EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, y a través de la Red de Registros de la OMS y los registros aprobados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).⁶ Con base en la Evaluación, el desarrollo y la evaluación de la clasificación de recomendaciones (GRADE), asignamos recomendaciones débiles o fuertes a favor o en contra del uso de una droga o clase de droga. Para este estudio realizamos una búsqueda de texto libre adicional de medicamentos recomendados en PubMed y Clinicaltrials.gov, incluidos estudios hasta marzo de 2017 (**Figura 1**).

2.1. Resultados

Nuestro resultado primario de interés fue el NNT. El número necesario a tratar se calculó como la inversa de la diferencia de riesgo con el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos.¹⁰⁻¹¹⁻²¹ También realizamos un análisis acumulativo de NNT, en el que el valor final corresponde al análisis de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird). El número de pacientes que respondieron se basó en el número de pacientes con una reducción de la intensidad del dolor del 50% si se informa, de lo contrario, una reducción del dolor del 30% o, alternativamente, un alivio del dolor al menos moderado -o similar-. Otros datos extraídos fueron los siguientes: a) resultado del ensayo (estudio positivo o negativo, basado en el efecto sobre la medida de resultado primaria); b) año de publicación (para ilustración categorizada en los períodos 1982-1999, 2000-2004, 2005-2009, 2010-2013 y 2014-2017); c) diseño del estudio (paralelo o cruzado); d) tamaño del estudio (número de pacientes asignados al azar al tratamiento farmacológico activo); e) duración del tratamiento en semanas (duración de cada brazo de tratamiento en ensayos cruzados); f) calidad del estudio [la Escala de Calidad de Oxford, apropiadamente y si hay una descripción de abandonos y retiros (las puntuaciones variaron de 2 a 5, y las puntuaciones más altas denotan una mayor calidad 14)]; g) número necesario para dañar (NND) para el número de pacientes que necesitaban ser tratados para que un paciente abandonara el ensayo debido a eventos adversos; h) si se indicó que la estimación del resultado primario se basó en el análisis por intención de tratar (ITT) o no; i) si se permitió algún tratamiento concomitante que no fuera la medicación de rescate; j) si se utilizó un placebo inerte o activo; k) Impresión global del cambio del paciente (PGIC), y l) condiciones de dolor en tratamiento.

2.2. Análisis estadístico

Para probar si hubo un cambio en el tamaño del efecto de los fármacos en los ensayos clínicos en el dolor neuropático de 1982 a 2017 calculamos la correlación entre el tamaño del efecto y el año de publicación mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Para evaluar la correlación entre el tamaño del efecto y el año de publicación y las variables mencionadas anteriormente, también calculamos la correlación por pares entre 2 variables utilizando coeficientes de correlación de Spearman. Las correlaciones positivas entre el tamaño del efecto y el año de publicación y cualquiera de las variables anteriores indicarían que estas variables pueden contribuir, al menos parcialmente, al cambio en el tiempo. En los análisis de correlación, el año de publicación de los estudios no publicados se estableció arbitrariamente en un año después de la publicación de los resultados (2007-2016), y usamos la diferencia de riesgo (RD, NNT 5 1 / RD) en lugar de NNT debido a problemas con valores infinitos y negativos de NNT cuando RD es negativo o cero. Para tener en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de DR, realizamos un análisis de regresión lineal con DR como variable dependiente y año de publicación como variable independiente donde los estudios

fueron ponderados por 1 / SE 2 (SE: error estándar de la RD estimada). Debido a la colinealidad entre las variables, no realizamos análisis de regresión múltiple.³⁰ El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 20 (IBM SPSS Statistics 20).

3. Resultados

Se incluyeron 118 estudios con 128 comparaciones de un fármaco con placebo. Agregamos 20 ensayos adicionales publicados entre 2014 y marzo de 2017 a las 108 pruebas entre 1982 y 2013 (**Figura 1**) (*referencias en material complementario, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>*). De los 128 ensayos, 125 proporcionaron información sobre el resultado del ensayo, 91 ensayos fueron positivos y 34 negativos, y 105 y 112 ensayos proporcionaron valores dicotómicos para NNT y NNH respectivamente (**Figura 1**). La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con polineuropatía diabética dolorosa (n 44) o neuralgia posherpética (n 28), 14 estudios examinaron el dolor neuropático central, 10 lesión de nervios periféricos, 8 polineuropatía dolorosa mixta, 7 polineuropatía dolorosa por VIH y 17 enfermedades de dolor neuropático mixto u otro. La pregabalina se estudió en 33 ensayos, los antidepresivos tricíclicos en 22, los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina en 18, gabapentina en 13, opioides fuertes en 11, toxina botulínica tipo A en 8, parche de capsaicina al 8% en 8, tramadol en 7, gabapentina de liberación prolongada o enacarbil en 6, y parche de lidocaína al 5% en 2 ensayos (comparaciones con placebo). Los 8 estudios no publicados con 9 comparaciones con placebo, incluyeron pacientes con polineuropatía diabética dolorosa (n 8) y neuralgia posherpética (n 1) y con pregabalina en 4, y amitriptilina, desvenlafaxina, duloxetina, gabapentina y oxicodona en un ensayo cada una.

3.1. Cambio en el resultado del ensayo basado en el año de publicación

Combinando todos los fármacos y todas las condiciones de dolor, el NNT aumentó con el tiempo desde 1982 hasta 2017 (**Figura complementaria 1**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>) de alrededor de 1,6 a 3,0 a un NNT final de 7,2 (6,7 -7,9) (Spearman Rho 5 0,51, PAGS, 0,001). Teniendo en cuenta el error estándar de la diferencia de riesgo, también hubo una pendiente estadísticamente significativa en la regresión lineal entre el año de publicación y la diferencia de riesgo (inversa de NNT) ($P = 0,0006$). Asimismo, hubo una correlación significativa entre el año de publicación y NNT cuando sólo se analizaron aquellos estudios que fueron positivos en el resultado primario (Spearman Rho 5 0,52, $P < 0,001$). El NNT combinado por año aumentó gradualmente con un paso entre 1991 y 1997 y a mediados de la década de 2000, y luego se estabilizó alrededor de 2008 a 2010 (**Figura 2, Figura Complementaria 1**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>).

3.2. Factores asociados con el número necesario para tratar valores y año de publicación

El análisis de correlación mostró que el tamaño del estudio más grande, la duración más larga del estudio y las respuestas al placebo más altas se relacionaron tanto con una publicación más reciente como con un NNT más alto (RD más bajo) (**Figuras 3 y 4, Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Estudios en los que los resultados se basaron en el análisis ITT (que se informó que se realizó en el 93% de los estudios de diseño paralelo y en el 28% de los estudios de diseño cruzado), una reducción del dolor del 30% o 50% (en comparación con el alivio del dolor o escalas desconocidas), y / o que tenían puntuaciones de calidad Oxford más altas también se publicaron más tarde y tenían un NNT más alto (**Figuras 3 y 4, Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). De manera similar, las respuestas a fármacos activos más bajas y los estudios con diseño de grupos paralelos (en comparación con los estudios

cruzados) se publicaron más recientemente y tenían valores de NNT más altos (**Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Es importante destacar que en la mayoría de estos los factores estaban altamente correlacionados; por ejemplo, los estudios de diseño de grupos paralelos informaron con más frecuencia análisis ITT que estudios cruzados, los estudios más grandes tuvieron mayores respuestas al placebo (fueron de mayor duración, y con mayor frecuencia informaron una reducción del dolor del 30% o 50%), etc. (**Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>).

El número necesario para tratar los valores basados en una reducción del dolor del 50% no difirió significativamente de los valores de NNT basados en una reducción del dolor del 30% (Spearman Rho 52 0,02, PAGS 5 0,89). El uso de un placebo inerte o activo no cambió con el tiempo y no hubo diferencias significativas en los valores de NNT en los estudios que usaron un placebo inerte o activo (**Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). En tal sentido, tampoco hubo diferencias en los valores de NNT a lo largo del tiempo entre los estudios que permitieron y no permitieron el tratamiento concomitante con otros analgésicos (**Tabla complementaria 1a**, **Figura complementaria 2**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Los NNH aumentaron con el tiempo, pero no hubo cambios significativos en el porcentaje que abandonó durante el tratamiento activo o placebo debido a efectos secundarios (**Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). En estudios más recientes, publicados a partir de 2008 (n 71), el NNT se correlacionó con el tamaño, la duración y la calidad del estudio, y la respuesta al placebo.

Realizamos análisis adicionales en estudios de diseño paralelos (**Tabla complementaria 1b**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Todos los factores mencionados anteriormente se relacionaron con un NNT más alto, excepto los estudios donde los resultados se basaron en el análisis ITT y una reducción del dolor del 30% o 50% como medidas de resultado, que fueron todos más recientes (**Tabla complementaria 1b**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). En los estudios en los que se pudo calcular el NNT basado en un 30% o 50% de reducción del dolor y PGIC, hubo una tendencia a que el NNT fuera más bajo cuando se basaba en PGIC (**Tabla complementaria 2**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>).

3.3. Clases de medicamentos y condiciones de dolor

Figura 5 ilustra el cambio en el NNT a lo largo del tiempo para cada clase de fármaco. Aunque no forma parte de nuestro análisis planificado, observamos que los valores de NNT se vieron afectados por la dosis máxima administrada en un ensayo. Cuando sólo se incluyeron estudios de pregabalina con dosis diarias máximas de hasta 600 mg, los NNT fueron más bajos (**Figura 3 complementaria**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Varios ensayos recientes que evaluaron la pregabalina como control positivo usaron no más de una dosis diaria máxima de 300 mg en comparación con muchos ensayos anteriores que usaban 600 mg. La dosis del fármaco también puede ser importante para otros fármacos y clases de fármacos, pero muy pocos ensayos proporcionaron esta información para otros fármacos además de la pregabalina. Los antidepresivos tricíclicos se estudiaron principalmente en los primeros ensayos (**Figura 4A complementaria**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>), y el número de pacientes que responden al fármaco activo y al placebo para cada clase de fármaco se ilustra en la **Figura 4B complementaria** (disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). El NNT acumulado para antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina y pregabalina en dosis diarias de hasta 600 mg se ilustran en la **Figura complementaria 5** (disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). No hubo un cambio claro en las condiciones de dolor examinadas con el tiempo, y los NNT fueron similares en todas las condiciones de dolor, excepto por una tendencia para NNT alto en estudios de polineuropatía dolorosa debida al VIH, que también tuvo altas respuestas al placebo (**Figura**

complementaria 6, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). La **Figura complementaria 7**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628> ilustra el NNT para cada clase de fármaco para cada una de las condiciones de dolor. La mayoría de los ensayos que forman la base de las recomendaciones de tratamiento se realizan en el dolor neuropático periférico.

3.4. Respuestas al placebo

La débil correlación entre la respuesta al placebo y el año de publicación se debió principalmente a las bajas respuestas al placebo en los primeros ensayos. Por ejemplo, como puede verse en **Figura 3C**, todos los estudios publicados antes de 1996 tuvieron bajas respuestas al placebo, e incluyendo sólo los estudios publicados después de 1995, no hubo un aumento estadísticamente significativo en las respuestas al placebo en los ensayos con un año de publicación creciente (Spearman Rho = 0,10, P = 0,31). De manera similar, no hubo correlación entre la respuesta al placebo y el año de publicación, si sólo se incluyeron los estudios que informaron una reducción del dolor del 30% o 50% (Spearman Rho = 0,18, P = 0,13), ni, como se discutió anteriormente, si solo se incluyeron estudios de diseño de grupos paralelos. Sin embargo, la correlación entre la respuesta al placebo y el NNT persistió después de excluir los estudios anteriores a 1996 y los estudios que no informaron una reducción del dolor del 30 o 50% (Spearman Rho > 0,40, P < 0,001). El gran tamaño de la muestra y la larga duración del estudio se correlacionaron con altas respuestas al placebo, y los estudios de diseño paralelo tuvieron mayores respuestas al placebo que los estudios cruzados (**Tabla complementaria 1a**, disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A628>). Como puede verse en el gráfico de L'Abbé en **Figura 6**, los estudios que fueron negativos en el resultado primario tuvieron respuestas al placebo tanto bajas como altas. Aunque el 83% de los ensayos con una tasa de respuesta al placebo inferior al 30% fueron positivos en el resultado primario (es decir, mostraron superioridad del fármaco del estudio sobre el placebo), sólo el 52% de los ensayos con una tasa de respuesta al placebo superior al 30% y el 33% de los ensayos con una respuesta al placebo superior al 33% fueron positivos en el resultado primario.

4. Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue que el tamaño del efecto estimado de los ensayos de medicamentos para el dolor neuropático disminuyó de 1982 a 2017, con aumentos en el NNT y el NNT generales por clase de medicamento; esta disminución fue evidente hasta 2010, cuando el tamaño del efecto tendió a estabilizarse. Es importante destacar que este cambio a lo largo del tiempo fue acompañado por cambios en el diseño del estudio. Más específicamente, un tamaño de muestra más grande, una duración más prolongada del estudio, un mejor informe de la aleatorización y el cegamiento, el análisis ITT y un informe más completo de la eficacia (es decir, el uso de una reducción del dolor del 30% o 50% como medidas de resultado) se asociaron significativamente con un efecto reducido Talla. Por el contrario, no hubo diferencia en el tamaño del efecto si el NNT se basó en una reducción del dolor del 30% o del 50%, lo que está en línea con los estudios sobre el dolor agudo.²³⁻²⁵ De manera similar, el uso de medicación concomitante no afectó el tamaño del efecto.

El aumento de la respuesta al placebo a lo largo del tiempo se explicó principalmente por las bajas respuestas al placebo en los primeros ensayos; es posible que éstas se encuentren menos asociadas con el fracaso del ensayo de lo que se pensaba anteriormente.⁸⁻¹⁹ Sin embargo, sí encontramos un porcentaje reducido de resultados de ensayos positivos en estudios con más del 30% de respondedores al placebo (aunque existen explicaciones estadísticas para tales asociaciones²⁷). Esto está en línea con los estudios de trastornos bipolares¹² y depresión,¹³⁻¹⁸ donde una tasa de respuesta

al placebo superior al 30% mostró una separación entre fármaco y placebo muy reducida, lo cual respalda la sugerencia de que tales ensayos podrían considerarse fallidos o poco informativos en lugar de ensayos negativos.

Los cambios en el NNT y en el diseño del estudio a lo largo del tiempo pueden verse a la luz de la evolución de los estándares para los ECA. Nuestra comprensión de los sesgos ha mejorado y, junto con los cambios en los requisitos de los organismos reguladores, los estándares para los RCT han cambiado. Los primeros estudios eran típicamente pequeños ensayos cruzados de un solo centro, luego apareció un cambio en el NNT cuando se publicaron grandes ensayos de gabapentina, lo que inició un cambio en el diseño del ensayo hacia otros de grupos paralelos más grandes, de mayor duración y con múltiples sitios. A mediados de la década de 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos comenzó a requerir una duración de 12 semanas para los ensayos de fase 3 y los estudios clínicos en los Estados Unidos migraron de los centros médicos académicos a los centros comerciales de la comunidad que realizan investigaciones en muchas áreas terapéuticas, que puede haber influido en el segundo salto en NNT. La pregunta es cuál es el "verdadero NNT". En los primeros ensayos, el uso de análisis por protocolo y la falta de informes de una reducción del 30% o 50% en la intensidad del dolor pueden haber sobreestimado el efecto del tratamiento (subestimó el NNT), pero en algunos anteriores puede haber una subestimación del tamaño del efecto. Aunque no se analizó en este estudio, se ha sugerido que los multicéntricos grandes pueden tener una selección de pacientes y una implementación e integridad del estudio menos cuidadosas, lo que puede subestimar los efectos del tratamiento debido a la introducción de una mayor tasa de variabilidad subyacente.¹⁶⁻²⁰ Las presiones de contratación en sitios comerciales y el acceso limitado a la atención médica también pueden resultar en una inflación de las puntuaciones de referencia y altas respuestas al placebo, por lo tanto se ha recomendado la capacitación de investigadores y pacientes, y una mejor evaluación y precisión del diagnóstico, así como la implementación de métodos para asegurar la adherencia del paciente y mejorar la sensibilidad del ensayo de prueba.¹⁶⁻²²

Deben reconocerse varias limitaciones de este estudio. Si bien incluyó todos los ensayos de farmacoterapia de alta calidad con agentes de primera a tercera línea en el dolor neuropático, hubo muy pocos referidos a cada fármaco o cada condición de dolor para permitir probar las interacciones, el papel de las diferentes dosis de fármacos o el papel de la dosis fija frente a dosificación flexible, y permitir el examen de cada fármaco por separado en lugar de agruparlos por clases. Debido a la colinealidad entre factores, los análisis de regresión no fueron factibles. Por tanto, la presentación de las asociaciones entre factores es principalmente descriptiva y no permite identificar si las variables explican de forma independiente los cambios en el tiempo. Un estudio anterior que utilizó el tamaño del efecto estandarizado, que es la relación entre el efecto del tratamiento y el desvío estándar dentro del grupo, no encontró una asociación entre el año de publicación y el tamaño del efecto estandarizado,³ y es posible que la disminución en los tamaños estimados del efecto con el aumento del año de publicación esté relacionada en parte con el uso de NNT como resultado primario. Existen limitaciones para el uso de NNT como una medida resumida del efecto del tratamiento y otros análisis que utilizan raciones de riesgo, tamaños de efecto estandarizados u otras medidas, que pueden ser relevantes para considerar en revisiones sistemáticas. Sin embargo, el uso de otros resultados como PGIC, alivio del dolor, calidad de vida e impacto del dolor, puede haber producido resultados algo diferentes. Resultados basados en PGIC o el alivio del dolor pueden resultar en NNT más bajos que los basados en la reducción de la intensidad del dolor, y este tipo de análisis de sensibilidad debe ser promovido en ensayos futuros. No tuvimos acceso a los datos de un solo paciente y es posible que no hayamos extraído todos los factores que podrían estar asociados con el resultado del estudio, como el número de sitios del estudio, la duración del dolor, el cumplimiento, las comorbilidades, la edad y el número de tratamientos que se probaron antes del ensayo, que puede afectar la sensibilidad del mismo.²⁻⁴ Algunos de los factores incluidos no siempre se describen claramente en los artículos; por ejemplo, el análisis ITT puede estar mal etiquetado y es difícil de estimar en ensayos cruzados,⁹ y muy pocos estudios utilizaron métodos de observación de referencia para examinar el impacto del

método de imputación. Además, rara vez se evaluaron o informaron en las publicaciones varios posibles factores importantes, como las expectativas del paciente, las características del dolor y las concentraciones séricas del fármaco. No identificamos estudios no publicados antes de 2007 y es probable que existan varios, aunque nuestro análisis primario sugirió un sesgo de publicación mínimo.⁶ La correlación entre el año de publicación y el NNT persistió, aún si no se incluyeron los ensayos no publicados o negativos, lo que sugiere que el aumento del NNT a lo largo del tiempo no se debió solo al sesgo de publicación o retrasos en la publicación. Finalmente, los fármacos pueden haber sido incluidos en ensayos para diferentes propósitos, por ejemplo, establecer si provocaron algún efecto sobre el placebo en una condición dada, para evaluar predictores de respuesta o para tener un control activo para un fármaco en investigación, y no todos fueron diseñados para medir la magnitud del efecto general del tratamiento.

5. Conclusiones

Examinamos los cambios en el tamaño del efecto de los ensayos clínicos de dolor neuropático en los últimos 35 años. En todas las clases de fármacos el NNT ha aumentado con el tiempo (el tamaño estimado del efecto del fármaco disminuyó), con una estabilización alrededor de 2010. La metodología de diseño de estudio alterada con mayor tamaño y duración del estudio, así como cambios en el informe de los resultados, fue paralela a esta disminución del tamaño general del efecto del fármaco. Excepto por las respuestas al placebo muy bajas en los primeros ensayos, las mismas no aumentaron con el tiempo, pero las respuestas altas al placebo generalmente se asociaron con NNT más altos. Nuestro análisis respalda las sugerencias de que las revisiones sistemáticas y los metanálisis deben ir más allá de los hallazgos agregados de un metanálisis y examinar cuidadosamente todas las características de los estudios individuales. El desarrollo de diseños de estudios alternativos y el estudio de los efectos de fármacos específicos del fenotipo pueden conducir a un mejor desarrollo de fármacos en el futuro. Por lo tanto, para aumentar nuestra comprensión y mejorar el tratamiento, los estudios futuros deben registrar las características detalladas de los pacientes al inicio del estudio y el metanálisis debe realizarse preferiblemente con datos a nivel de pacientes. ♦♦

REFERENCIAS

1. Bartfai T, Lees GV. Pharma TARP: a troubled asset relief program for novel, abandoned projects in the pharmaceutical industry. *ScientificWorldJournal* 2011; 11:454–7.
2. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Burke LB, Farrar JT, Gilron I, Jensen MP, Katz NP, Raja SN, Rappaport BA, Rowbotham MC, Backonja MM, Baron R, Bellamy N, Bhagwagar Z, Costello A, Cowan P, Fang WC, Hertz S, Jay GW, Junor R, Kerns RD, Kerwin R, Kopecky EA, Lissin D, Malamut R, Markman JD, McDermott MP, Munera C, Porter L, Rauschkolb C, Rice AS, Sampaio C, Skljarevski V, Sommerville K, Stacey BR, Steigerwald I, Tobias J, Trentacosti AM, Wasan AD, Wells GA, Williams J, Witter J, Ziegler D. Considerations for improving assay sensitivity in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2012; 153:1148–58.
3. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, He H, McDermott MP, Farrar JT, Katz NP, Lin AH, Rappaport BA, Rowbotham MC. Assay sensitivity and study features in neuropathic pain trials: an

- ACTTION meta-analysis.
- Neurology 2013; 81:67–75.
4. Fanelli D, Costas R, Ioannidis JP. Meta-assessment of bias in science. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114:3714–19.
 5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. PAIN 2005; 118:289–305.
 6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14:162–73.
 7. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. PAIN 2010; 150:573–81.
 8. Furukawa TA, Cipriani A, Leucht S, Atkinson LZ, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Chaimani A, Salanti G. Is placebo response in antidepressant trials rising or not? A reanalysis of datasets to conclude this long-lasting controversy. Evid Based Ment Health 2018; 21:1–3.
 9. Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Smith SM, Pawlowski JR, Poli JJ, Rothstein D, Williams MR, Bujanover S, Farrar JT, Gilron I, Katz NP, Rowbotham MC, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of intention-to-treat analyses in recent analgesic clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. PAIN 2014; 155:2714–19.
 10. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics 1985; 41:55–68.
 11. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated march 2011]. Cochrane Collaboration 2011. Available at: <http://handbook-5-1.cochrane.org>. Accessed July 27 2018.
 12. Iovieno N, Nierenberg AA, Parkin SR, Hyung Kim DJ, Walker RS, Fava M, Papakostas GI. Relationship between placebo response rate and clinical trial outcome in bipolar depression. J Psychiatr Res 2016; 74:38–44.
 13. Iovieno N, Papakostas GI. Correlation between different levels of placebo response rate and clinical trial outcome in major depressive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2012; 73:1300–6.
 14. 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.
 15. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. PAIN 2011; 152:2204–5.
 16. Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphs L, Anand R, Awad G, Davidson M, Dube S, Ereshefsky L, Gharabawi G, Leon AC, Lepine JP, Potkin SG, Vermeulen A. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? Schizophr Bull 2010; 36:504–9.
 17. Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? CNS Neurosci Ther 2010; 16:217–26.
 18. Khan A, Detke M, Khan SR, Mallinckrodt C. Placebo response and antidepressant clinical

trial outcome.

- J Nerv Ment Dis 2003; 191:211–18.
19. Khan A, Fahl MK, Faucett J, Khan SS, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987–2013. World Psychiatry 2017; 16:181–92.
20. Liu KS, Snavely DB, Ball WA, Lines CR, Reines SA, Potter WZ. Is bigger better for depression trials? J Psychiatr Res 2008; 42:622–30.
21. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22:719–48.
22. McCann DJ, Petry NM, Bresell A, Isacsson E, Wilson E, Alexander RC. Medication nonadherence, “professional subjects,” and apparent placebo responders: overlapping challenges for medications development. J Clin Psychopharmacol 2015; 35:566–73.
23. Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ. Acute pain: individual patient meta-analysis shows the impact of different ways of analysing and presenting results. PAIN 2005; 116:322–31.
24. Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything—large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. PAIN 1998; 78:209–16.
25. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. PAIN 1997; 69:287–94.
26. Percie du SN, Rice AS. Improving the translation of analgesic drugs to the clinic: animal models of neuropathic pain. Br J Pharmacol 2014; 171: 2951–63.
27. Senn S. Importance of trends in the interpretation of an overall odds ratio in the meta-analysis of clinical trials. Stat Med 1994; 13:293–6.
28. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. Clin J Pain 2007; 23:143–9.
29. Torrance N, Lawson KD, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Estimating the burden of disease in chronic pain with and without neuropathic characteristics: does the choice between the EQ-5D and SF-6D matter? PAIN 2014; 155:1996–2004.
30. Tu YK, Clerehugh V, Gilthorpe MS. Collinearity in linear regression is a serious problem in oral health research. Eur J Oral Sci 2004; 112: 389–97.
31. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. PAIN 2014; 155:654–62.

ANEXO: Figuras

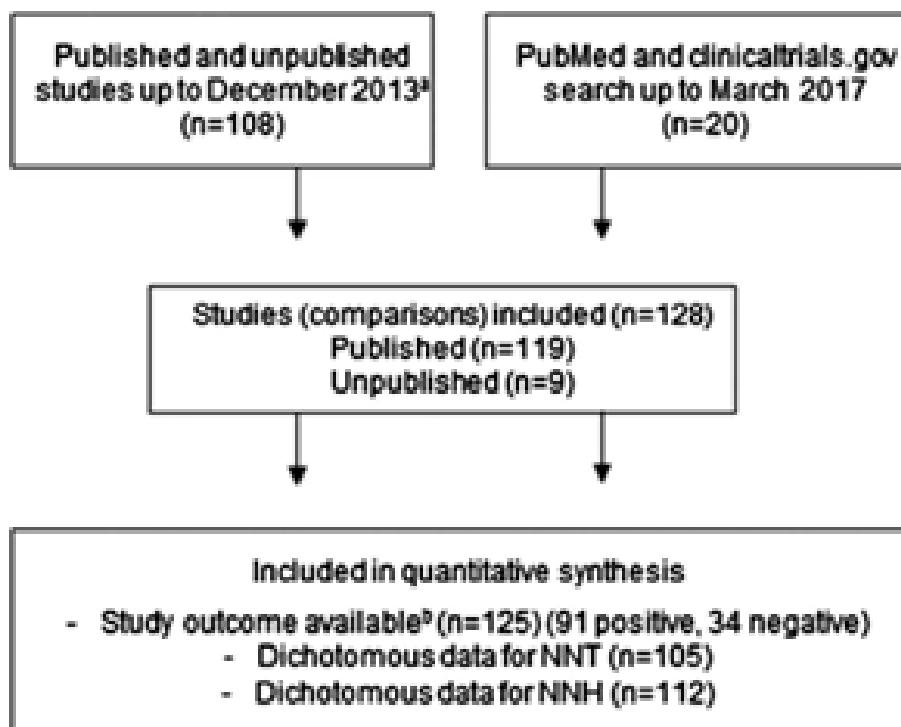


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de estudios. El número de estudios indica el número de comparaciones de un fármaco con un placebo. Consulte el diagrama de flujo de PRISMA en Finnerup et al. (2015), resultado del estudio basado en el resultado primario. NNT, número necesario a tratar; NNH, número necesario para dañar.

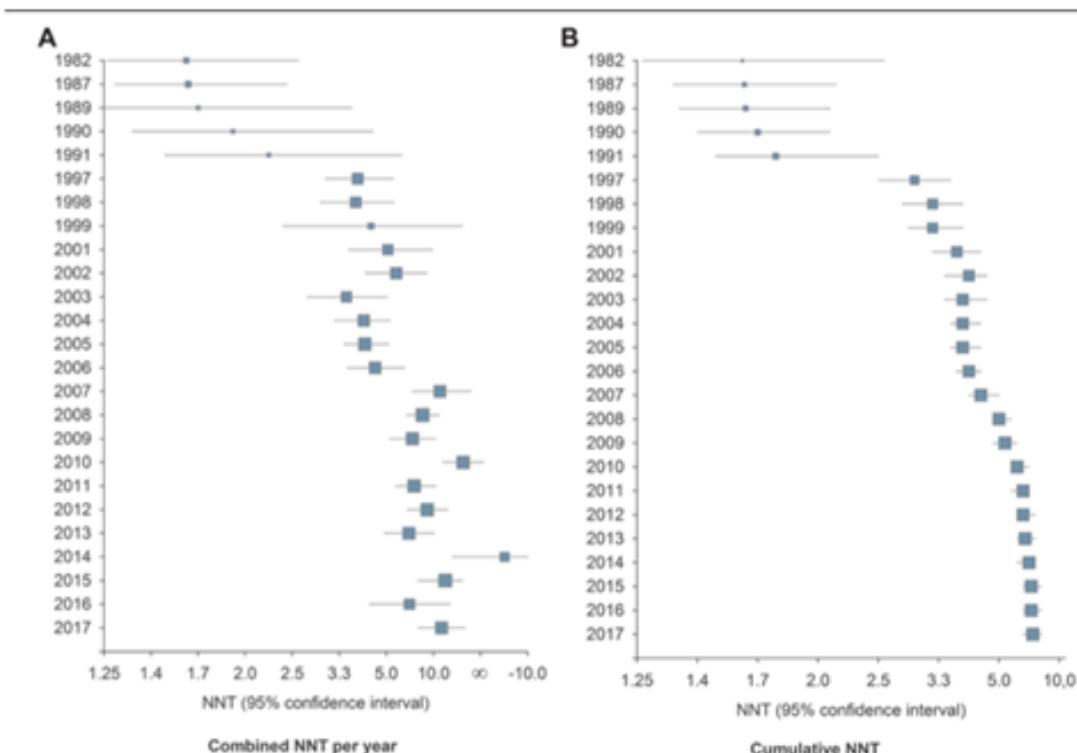


Figura 2: Cambio en el resultado del estudio con el tiempo. (A) Combined NNT (efecto aleatorio) por año; (B) NNT acumulativo (efecto aleatorio). Ciento cinco estudios proporcionaron datos dicotómicos para el cálculo del NNT. NNT, número necesario a tratar.

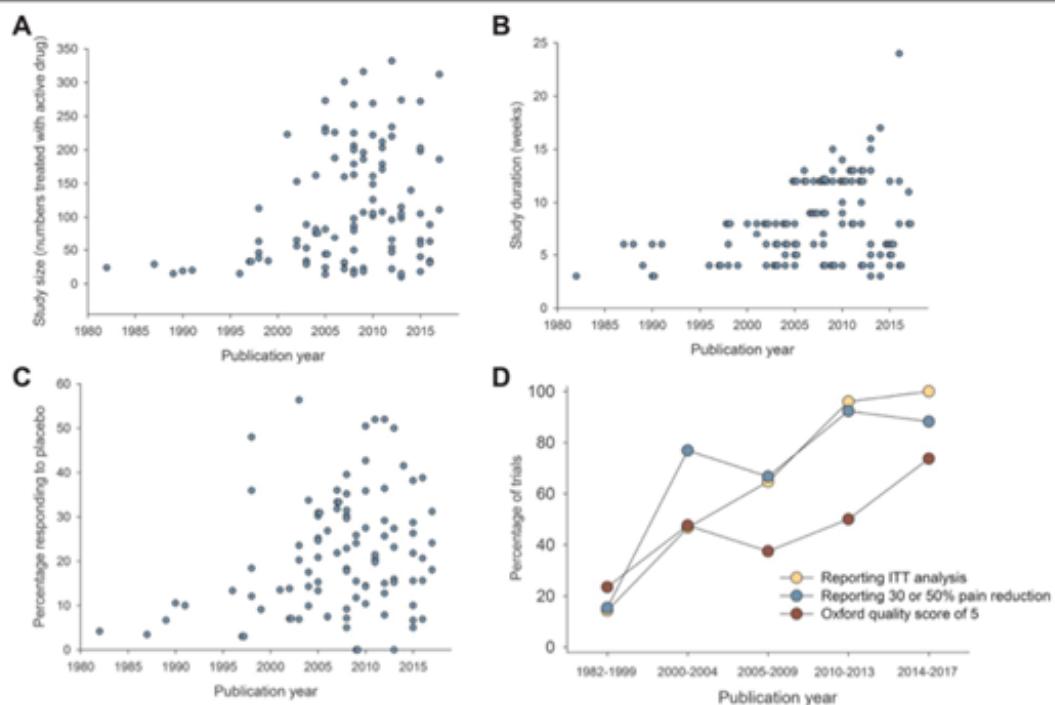


Figura 3: Relación entre el año de publicación y (A) tamaño del estudio (número de pacientes tratados con el fármaco activo en estudios individuales), (B) duración del estudio, (C) respuesta al placebo y (D) porcentaje de estudios que informaron intención de tratar (ITT), 30% o 50% de reducción del dolor para el cálculo del resultado NNT, y con una puntuación de alta calidad (escala de Oxford). El año de publicación de los estudios no publicados se estableció arbitrariamente en un año después de la publicación de los resultados. NNT, número necesario a tratar.

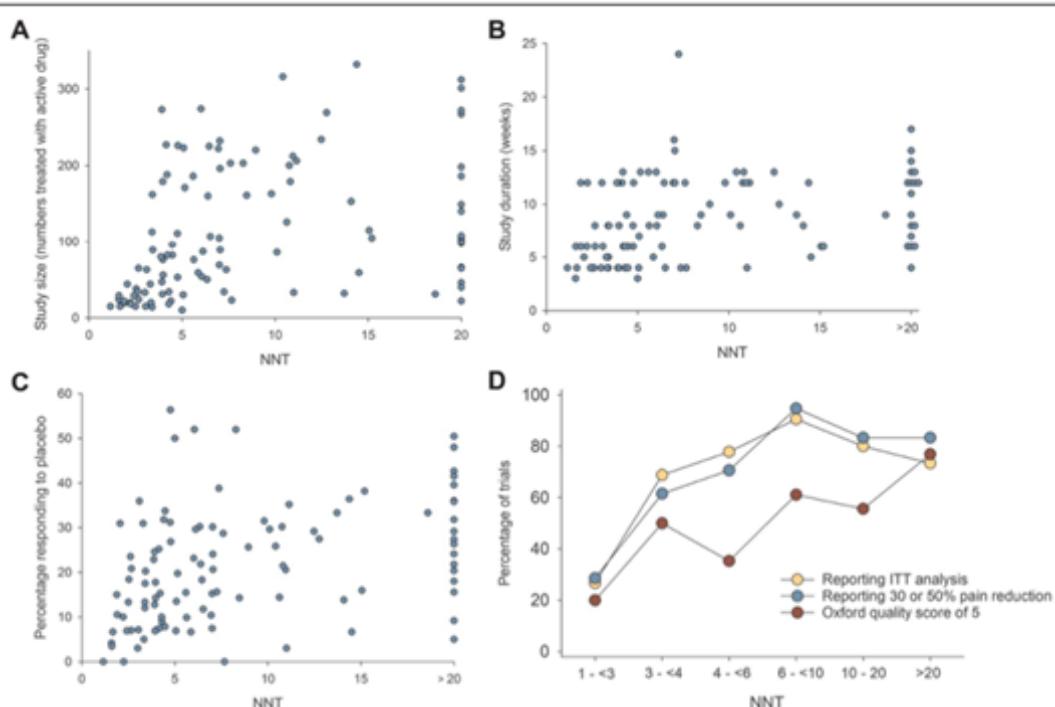


Figura 4: Relación entre NNT en estudios individuales y (A) tamaño del estudio (número de pacientes tratados con fármaco activo en estudios individuales), (B) duración del estudio, (C) respuesta al placebo y (D) porcentaje de estudios que informaron intención de tratar (ITT), 30% o 50% de reducción del dolor para el cálculo del resultado NNT, y con una puntuación de alta calidad (escala de Oxford). NNT, número necesario a tratar.

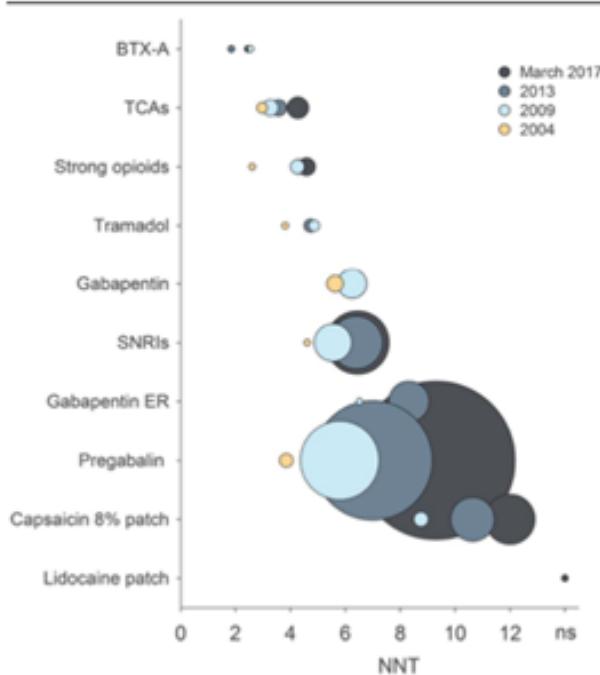


Figura 5: Valores de NNT combinados (método de Mantel-Haenszel de efectos fijos) para varias clases de fármacos en todas las condiciones de dolor neuropático central, y periférico para las clases de fármacos recomendados para el tratamiento del dolor neuropático. Los tamaños de los círculos indican el número relativo de pacientes que recibieron fármacos de tratamiento activo en estudios para los que se dispuso de datos dicotómicos. BTX-A: toxina botulínica tipo A; ATC: antidepresivos tricíclicos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; Gabapentin ER: gabapentina de liberación prolongada o enacarbil. El año de publicación de los estudios no publicados se estableció arbitrariamente en un año después de la publicación de los resultados. NNT, número necesario a tratar.

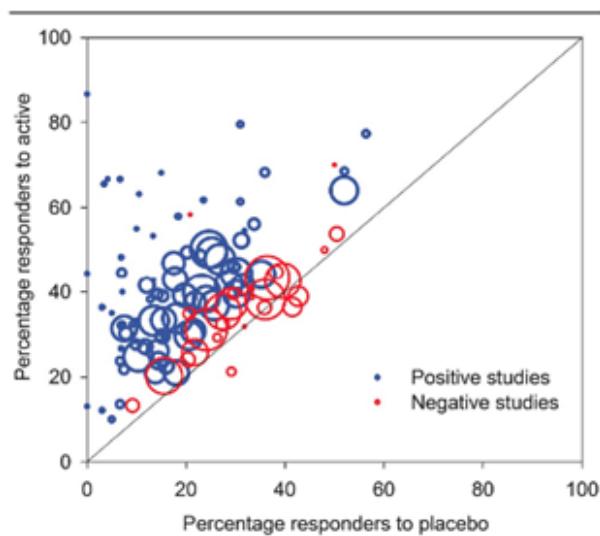


Figura 6: Gráfico L'Abbé de todos los estudios. Esto traza el porcentaje de respondedores al fármaco activo frente al porcentaje de respondedores al placebo. Los ensayos en los que el fármaco activo es mejor que el placebo (utilizando un resultado dicotómico para el cálculo del NNT) se encuentran en la parte superior izquierda (arriba de la línea), mientras que los estudios en los que el placebo es mejor que el fármaco activo se encuentran en la parte inferior derecha (debajo de la línea). Los estudios que fueron positivos en el resultado primario mostraron superioridad del fármaco en estudio sobre el placebo se indican con círculos azules, y los estudios que fueron negativos se indican con círculos rojos. El eje X muestra el porcentaje de pacientes en cada estudio que respondieron al placebo con una reducción del dolor del 50% (alternativamente, una reducción del dolor del 30% o un alivio moderado del dolor) y el eje Y muestra el porcentaje que respondió al fármaco activo. El tamaño del círculo indica el tamaño relativo del estudio (número de pacientes tratados con fármaco activo). NNT, número necesario a tratar.