



Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva-p

Efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in neuropathic pain verified by the p-curve analysis

J. C. Roche Bueno

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

ABSTRACT

Introduction: There is a growing concern among clinicians and researchers that many results published in scientific journals are false positives.

Objective: To determine the value of evidence or integrity of the body of the published literature on the efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in the treatment of neuropathic pain.

Methods: A literature search was conducted selecting randomized clinical trials that evaluated the efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in neuropathic pain. The p-curve analysis of the studies with statistically significant results was applied to study their distribution.

Results: It was demonstrated that there was a significant asymmetry to the right in the p-curve of the three drugs (continuous test $p < 0.0001$) confirming the value of evidence from the studies.

Conclusions: Clinicians, scientists and scientific publications should be aware of the growing problem with "p-hacking" and its harmful effects. All parties share the responsibility to maintain the scientific integrity of the published literature.

Key words: P-curve, duloxetine, pregabalin, gabapentin, neuropathic pain, treatment.

RESUMEN

Introducción: Existe una preocupación creciente entre los clínicos y los investigadores de que muchos resultados publicados en revistas científicas se tratan de falsos positivos.

Objetivo: Determinar el valor de evidencia o integridad del cuerpo de la literatura publicada sobre la eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica seleccionando ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en dolor neuropático. Se aplicó el análisis de curva-p de los estudios con resultados estadísticamente significativos para estudiar su distribución.

Resultados: Se demostró que existía una asimetría significativa a la derecha en la curva-p de los tres fármacos (test continuo $p < 0,0001$) confirmando el valor de evidencia de los estudios.

Conclusiones: Los clínicos, los científicos y las publicaciones científicas deben ser conscientes del problema creciente con el "p-hacking" y sus efectos perjudiciales. Todas las partes comparten la responsabilidad en mantener la integridad científica de la literatura publicada.

Palabras clave: Curva-p, duloxetina, pregabalina, gabapentina, dolor neuropático, tratamiento.

Recibido: 21-02-2019

Aceptado: 05-11-2019

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático está causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial [1]. Supone un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y una carga económica en la sociedad [2-4]. El dolor neuropático se considera una entidad clínica específica con múltiples etiologías [1].

Metanálisis recientes recomiendan con un grado de evidencia fuerte el uso como primera línea de tratamiento de gabapentina, pregabalina, duloxetina, venlafaxina y antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor neuropático [5]. De los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que recoge este metanálisis, 7 trabajos de 9 publicados eran positivos con duloxetina, 9 de 14 con gabapentina, 4 de 6 con gabapentina enacarbil y 18 de 25 con pregabalina. La mayoría de estos estudios han sido realizados en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética y lesiones medulares. Sin embargo, en estudios reales o de práctica clínica la tasa de mejoría clínica es inferior. Esto puede ser debido a una inexactitud diagnóstica, a una ineficacia relativa de los fármacos o a un conocimiento insuficiente de la efectividad de estos fármacos [6].

Hay que considerar que existe una preocupación creciente entre los clínicos y los investigadores de que muchos resultados publicados en revistas científicas se tratan de falsos positivos, es decir, de errores tipo I, como ocurre en otras disciplinas [7]. Hay evidencias de que las revistas, especialmente las de mayor impacto, publican desproporcionalmente resultados significativos [8].

Existen dos tipos reconocidos de sesgos de publicación: a) el efecto "file-drawer", que tiene lugar cuando el investigador tiende a no enviar sus hallazgos cuando estos han sido negativos [9]; y b) el informe selectivo o "p-hacking", que ocurre cuando los autores manipulan, intencionadamente o no, los datos a través de varios métodos estadísticos hasta obtener hallazgos estadísticamente significativos [10,11]. Entre estas técnicas incorrectas podemos incluir los análisis intermedios en la recogida de datos, la inclusión o no de datos extremos, la modificación de los criterios de inclusión, las comparaciones múltiples y los análisis por subgrupos sin correcciones estadísticas. La publicación de falsos positivos es muy perjudicial para el desarrollo de la medicina porque conduce a explorar y a aplicar falsas teorías que suponen desperdicios de recursos económicos y humanos para los investigadores, para los administradores públicos con cambios en la política sanitaria y para los pacientes. Por tanto, la cuantificación de los informes selectivos es de vital importancia [12].

La curva-p es la distribución de los valores de las p estadísticamente significativas [9]. Analizando su distribución podemos inferir si los hallazgos de los diferentes estudios tienen valor de evidencia o no. Si la hipótesis nula es cierta (no hay un efecto real de la eficacia del fármaco que queremos estudiar), en un 5 % de los estudios realizados obtendríamos un p valor $< 0,05$, en un 4 % un p valor de $< 0,04$, en un 3 % un p valor de $< 0,03$ y así sucesivamente. La curva-p sería plana u horizontal. Si por el contrario la frecuencia de los p valores muestra una asimetría hacia la derecha (es decir, están más próximos al valor 0,01 que al de 0,05), esto es indicativo de evidencia. De forma inversa, si

la mayoría de los valores están cercanos al umbral 0,05, estaríamos ante un claro ejemplo de "p-hacking" o manipulación de resultados.

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia de pregabalina, duloxetina y gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático aplicando el análisis de la curva-p.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, en octubre de 2018 para términos relacionados con "pregabalin", "duloxetine", "gabapentin" y "therapeutics". Se aplicaron los filtros de "Randomized Controlled Studies" y "humans". Los criterios de inclusión requerían el análisis de eficacia de uno de los fármacos diana (gabapentina, pregabalina, duloxetina) controlado con placebo en cualquier etiología conocida de dolor neuropático. Se obtuvo un único p valor significativo para cada uno de los estudios, el primer informado, para evitar correlaciones entre los valores del mismo estudio (diferentes dosis, diferentes escalas que estudian el grado de dolor, etc.). La búsqueda obtuvo 237 trabajos, de los cuales 156 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (77 no evaluaron la eficacia del fármaco o no existió un grupo placebo, 46 no tuvieron una finalidad terapéutica como objetivo principal, 16 no analizaron una etiología conocida de dolor neuropático, 11 eran metanálisis y 6 eran protocolos o registros previos a un ensayo clínico). De los 81 estudios restantes se tuvieron que excluir 31 trabajos por no encontrarse hallazgos significativos, no indicarse el p valor o describirse como $p < 0,05$ sin mayor exactitud (Figura 1).

De esta forma, este análisis de la curva-p comprendió los hallazgos de 50 estudios que investigaron la eficacia de pregabalina, duloxetina o gabapentina en las diferentes causas de dolor neuropático (Tabla I). Los valores inferiores a $< 0,0001$ fueron convertidos a 0,0001. Todos los estudios incluidos fueron publicados en revistas de revisión por pares.

Análisis estadístico

El análisis de la curva-p fue realizado por el software de uso público, <http://p-curve.com>, basado en el trabajo teórico y práctico de Simonsohn y cols. [9]. Este programa permite introducir los p valores de los trabajos originales, con los que desarrolla dos tipos de análisis estadísticos: test binomiales y continuos. Los test binomiales comparan la proporción esperada de hallazgos estadísticamente significativos que son inferiores a $p < 0,025$ (dado que todos los estudios publicados en la literatura médica emplean una valor α de 0,05) cuando no hay un efecto real asumiendo un 33 % de potencia. La potencia se define como la probabilidad de encontrar un hallazgo positivo cuando verdaderamente lo es. En la mayoría de los ensayos clínicos se suele emplear una potencia en torno al 80 %, de tal forma que el 33 % da una curva conservadora que afloja los valores esperados. Los test continuos

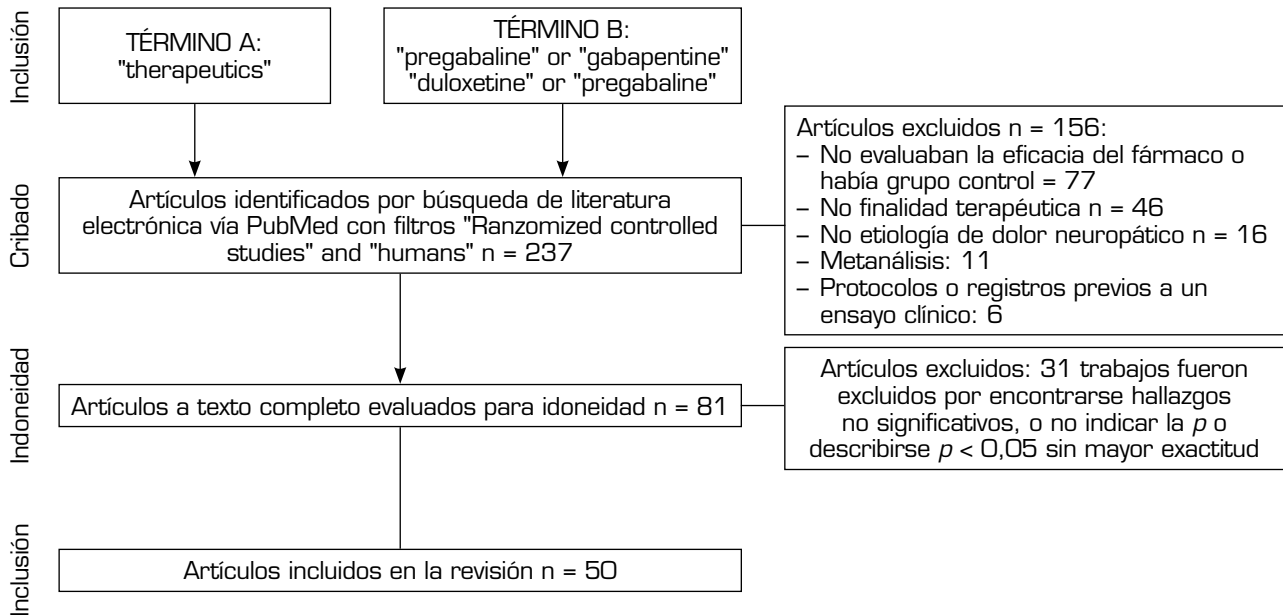


Fig. 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

convierten los p -valores en puntuación Z , suma las puntuaciones Z , lo divide por la raíz cuadrada del número de p valores incluidos en el análisis, en nuestro estudio corresponde al número de trabajos, para obtener una puntuación promedio Z . Esto es conocido como el método de Stouffer. Esta puntuación promedio Z es comparada con la hipótesis nula ($Z = 0$).

Con ambas técnicas, test binomial y test continuo, podemos determinar un test de asimetría a la derecha para evaluar si los estudios contienen valor de evidencia, un test de asimetría a la izquierda para determinar si los estudios demuestran un intenso " p -hacking", y un test conocido como de horizontalidad que determina si el valor de evidencia de los estudios es inadecuado. El análisis de la curva- p solo emplea p valores significativos inferiores a 0,05.

RESULTADOS

De los 50 estudios que informaban p valores significativos, 9 correspondían a trabajos con duloxetina, 18 con gabapentina y 24 con pregabalina. La Tabla I muestra los datos de los 50 estudios incluidos en el análisis en los que se muestra el fármaco que se estudia y la p analizada. Uno de los estudios evaluaba la eficacia de gabapentina, pregabalina y placebo.

Duloxetina

El 89 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, 0 % informaban un p valor de aproximadamente 0,02 o 0,03, 11 % de 0,04 y 0 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de evidencia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativa de los

p valores tanto con el test binomial ($p = 0,0195$) como con el test continuo ($Z = -5,36$, $p < 0,0001$) como se muestra en la Tabla II. Además, la distribución no mostraba asimetría a la izquierda indicando que no había " p -hacking". El test de horizontalidad era no significativo tanto por el test binomial ($p = 0,9517$) como con el test continuo ($Z = 2,89$, $p = 0,9987$). Por tanto, los estudios no carecen de valor de evidencia. Finalmente, el análisis *post hoc* de potencia estadística indica que la potencia promedio de los test incluidos en la curva- p es del 83 % con un intervalo de confianza del 58-95 %.

Gabapentina

El 67 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, el 11 % correspondían a un p valor de aproximadamente 0,02, el 0 % a un p valor de 0,03, el 17 % de 0,04 y el 6 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de evidencia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativamente (test binomial, $p = 0,0154$; test continuo, $Z = -5,36$, $p < 0,0001$ [Tabla II]). No había evidencia de " p -hacking". El test de horizontalidad era no significativo (test binomial, $p = 0,8014$; test continuo, $Z = 1,05$, $p = 0,8526$). Los estudios no carecen de valor de evidencia. La potencia promedio es del 50 % con un intervalo de confianza del 24-73 %.

Pregabalina

El 83 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, el 8 % correspondían a un p valor de aproximadamente 0,02, 0 % a un p valor de 0,03, 4 % de 0,04 y 4 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de eviden-

TABLA I
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P

<i>Trabajo</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg)</i>	<i>Tiempo (semanas)</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Etiología</i>	<i>P</i>
Raskin, 2005	Escala de Likert de 11 puntos	Duloxetina	120 mg/placebo	52	110/47	Neuropatía diabética dolorosa	< 0,001
Wernicke, 2006	Escala de Likert de 11 puntos	Duloxetina	60/120/placebo	12	114/118/112	Neuropatía diabética dolorosa	< 0,001
Vollmer, 2014	Escala de Likert de 11 puntos	Duloxetina	60/placebo	6	118/121	Esclerosis múltiple	0,001
Raskin, 2006	Cambio de dolor promedio	Duloxetina	60/120	28	334/115	Neuropatía diabética dolorosa	< 0,001
Kajdasz, 2007	Short Form 36	Duloxetina	60/120/placebo	12	344/341/339	Neuropatía diabética dolorosa	< 0,0001
Smith, 2013	Short Form 36	Duloxetina	60/placebo	6	115/116	Quimioterapia dolor neuropático	0,003
Schukro, 2016	Escala analógica visual (EVA)	Duloxetina	120/placebo	10	21/21	Lumbalgia crónica con dolor radicular	0,001
Gao, 2015	Cambio de dolor promedio	Duloxetina	60/placebo	12	203/202	Neuropatía diabética dolorosa	0,03
Zhang, 2013	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1200/2400/3600/ placebo	14	107/82/87/95	Neuralgia postherpética	0,013
Irving, 2009	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1800/600-0-1200/ placebo	4	52/52/52	Neuralgia postherpética	0,0089
Backonja, 2011	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1200/placebo	2	47/54	Neuralgia postherpética	0,0321
Ho, 2009	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	900-4800/placebo	1	8/8	Neuropatía fibra fina idiopática	0,001
Brogly, 2008	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1600/placebo	4	29/30	Plexopatía cervical	0,04
Pandey, 2002	Escala analógica visual (EVA)	Gabapentina	15mg/kg/día	54	18/18	Síndrome de guillain-barré	< 0,001
Rowbotham, 1998	Escala analógica visual (EVA)	Gabapentina	3600/placebo	8	113/116	Neuralgia postherpética	< 0,001
Serpell, 2002	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	2800/placebo	8	153/152	Dolor neuropático	0,048
Bone, 2002	Escala analógica visual (EVA)	Gabapentina	2400/placebo	6	19/19	Dolor de extremidad fantasma	0,03

(Continúa en la página siguiente)

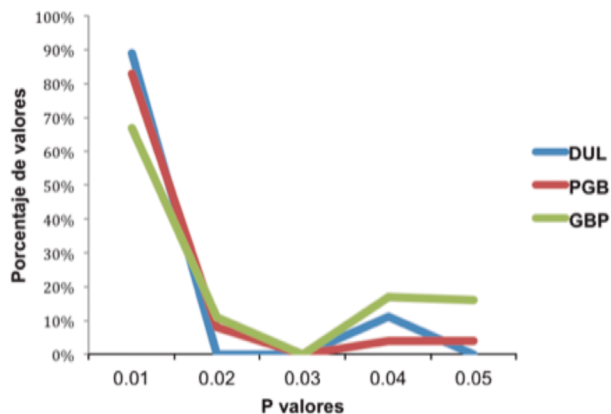
TABLA I (CONT.)
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P

Trabajo	Evaluación	Fármaco	Dosis (mg)	Tiempo (semanas)	Nº Pacientes	Etiología	P
Rice, 2001	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1200/2400/placebo	7	115/108/111	Neuralgia postherpética	< 0,01
Naini, 2007	Escala analógica visual (EVA)	Gabapentina	400/placebo	4	17/17	Prurito urémico	< 0,001
Sang, 2013	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1800/placebo	11	221/231	Neuralgia postherpética	0,013
Calkins, 2016	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1200/2400/3600/ placebo	10	102/87/107/	Neuralgia postherpética	0,07
Rauck, 2013	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1800/placebo	10	357/364	Neuralgia postherpética	0,0025
Jensen, 2012	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	1800/placebo	10	279/270	Neuralgia postherpética	0,003
Caraceni, 2004	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	600-1800/placebo	10	79/41	Dolor neuropático por cáncer	0,025
Yaksi, 2007	Cambio de dolor promedio	Gabapentina	2400/placebo	17	28/27	Estenosis lumbar espinal	0,006
Mishra, 2012	Escala analógica visual (EVA)	AT, GBP, PG/ placebo	50/2400/300/ placebo	19	30/30/30/30	Dolor neuropático por cáncer	< 0,001
Mishra, 2012	Escala analógica visual (EVA)	AT, GBP, PG/ placebo	50/2400/300/ placebo	3	30/30/30/30	Dolor neuropático por cáncer	< 0,001
Cardenas, 2013	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/placebo	17	108/112	Lesionados medulares	0,003
Liu, 2017	Escala de Likert de 11 puntos	Pregabalina	300/placebo	8	111/109	Neuralgia postherpética	0,0002
Huffman, 2017	Tiempo a la pérdida de eficacia mayor al 30 %	Pregabalina	660/placebo	13	208/205	Neuralgia postherpética	< 0,0001
Arezzo, 2008	Escala de Likert de 11 puntos	Pregabalina	600/placebo	12	82/85	Neuropatía diabética dolorosa	< 0,001
Satoh, 2011	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	300/600/placebo	15	132/44/132	Neuropatía diabética dolorosa	0,0075
Dou, 2017	Decremento en la dosis de morfina	Pregabalina	300/placebo	12	20/20	Dolor neuropático por cáncer	< 0,001
Moon, 2010	Decremento en la dosis de morfina	Pregabalina	150-600/placebo	10	162/78	Dolor neuropático multifactorial	0,049

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P

<i>Trabajo</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg)</i>	<i>Tiempo (semanas)</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Etiología</i>	<i>P</i>
van Seventer, 2006	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150/300/600/ placebo	13	87/98/90/93	Neuralgia postherpética	0,0077
Guan, 2011	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/placebo	8	206/102	Neuralgia postherpética y diabética	0,005
Freyenhagen, 2005	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/placebo	12	141/65	Neuralgia postherpética y diabética	0,002
Buvanendran, 2010	Escala de dolor neuropático de Leeds	Pregabalina	300/placebo	6	113/115	Artroplastia de rodilla con dolor neuropático	0,014
Gilron, 2011	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	300-600/placebo	9	80/78	Neuralgia postherpética y dolor diabético doloroso	0,002
Stacety, 2008	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/300/ placebo	4	91/88/90	Neuralgia postherpética	< 0,0001
Tolle, 2008	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150/300/600/ placebo	12	96/99/99/101	Neuropatía diabética dolorosa	0,036
Dworkin, 2003	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	600/placebo	8	89/84	Neuralgia postherpética	0.0001
Siddall, 2006	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/placebo	12	70/67	Lesionados medulares	< 0,001
Vranken, 2008	Escala analógica visual (EVA)	Pregabalina	600/placebo	4	20/20	Dolor neuropático central	0,016
Gray, 2011	Escala de tasa numérica	Pregabalina	600/placebo	6	46/44	Quemados	0,01
van Seventer, 2010	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150-600/placebo	8	127/127	Dolor neuropático postraumático	0,01
Sabatowski, 2004	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150/300/placebo	8	81/76/81	Neuralgia postherpética	0,0060
Lesser, 2004	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	75/300/600/ placebo	5	77/81/82/97	Neuropatía diabética dolorosa	0,0001
Richter, 2005	Cambio de dolor promedio	Pregabalina	150/600/placebo	6	79/82/85	Neuropatía diabética dolorosa	0,0002
González-Duarte, 2016	Escala de tasa numérica	Pregabalina	300/placebo	9	27/27	Neuropatía diabética dolorosa	0,000



DUL: duloxetina. PFG: pregabalina. GBP: gabapentina.

Fig. 2. Distribución de los valores observados en los estudios con resultados positivos que valoraban la eficacia de duloxetina, pregabalina y gabapentina.

cia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativamente (test binomial, $p < 0,0001$; test continuo, $Z = -7,68$, $p < 0,0001$ [Tabla II]). No había evidencia de “*p-hacking*”. El test de horizontalidad era no significativo (test binomial, $p = 0,9967$; test continuo, $Z = 3,8$, $p = 0,9999$). Los estudios no carecen de valor de evidencia. La potencia promedio es del 77 % con un intervalo de confianza del 61-88 %.

DISCUSIÓN

El análisis de la curva-*p* realizado en nuestro estudio sugiere que los resultados de las publicaciones que evalúan la eficacia terapéutica frente a placebo de duloxetina, gabapentina y pregabalina en diferentes tipos de dolor neuropático demuestran valor de evidencia como se demuestra con la asimetría a la derecha en cada uno de los fármacos examinados. El análisis no mostraba indicios de “*p-hacking*”. El registro previo de los ensayos clínicos con el principal objetivo del estudio mitiga la posibilidad del “*p-hacking*”. Sin embargo, la no publicación de estudios con resultados negativos dificulta la extrapolación del verdadero efecto de un fármaco. En el caso concreto que nos ocupa, se estima que podría sobreestimarse la eficacia real de estos fármacos en un 10 %, considerando los trabajos registrados que no

llegaron a publicarse. Tres revisiones de la Cochrane Database avalan la eficacia con calidad baja a moderada para el dolor neuropático de duloxetina a dosis entre 60 y 120 mg/día con un buen perfil de seguridad al compararse con otros antidepresivos o frente a pregabalina. En estas revisiones pregabalina ha demostrado eficacia en la mayoría de pacientes con dolor neuropático crónico, con una minoría sin respuesta y con un porcentaje menor que no notará efectos beneficiosos o que no tolerarán por efectos secundarios. Con la gabapentina se obtenía hasta un 50 % de reducción del dolor que repercutía en la calidad del sueño, en la fatiga, en la depresión y en la calidad de vida [5-8]. De esta forma, nuestros resultados complementan estos hallazgos confirmando que los resultados positivos se tratan de verdaderos positivos, eliminando la duda de la existencia de supuestos falsos positivos o de efectos de la manipulación de los resultados a partir de los estudios pivotales. El estudio de curva *p* demuestra así la calidad del cuerpo de la literatura disponible.

Cuando Ronald Fisher introdujo el concepto de *p* valor en la década de 1920, su intención no era que fuese un test definitivo para juzgar la evidencia sobre la hipótesis que se quería estudiar, sino un aviso de que se requería una segunda mirada o un estudio confirmatorio. Fisher apuntó que cuanto más pequeño fuese el valor de *p*, mayor sería la probabilidad de que la hipótesis nula fuese falsa. Sin embargo, con el paso de los años, obtener un valor de *p* de 0,05 ha llegado ser el principal objetivo de muchos trabajos científicos y la medicina de investigación actual presenta una tasa de replicación de estudios baja [7].

Es necesario subrayar que el análisis de la curva-*p* es diferente, pero a la vez complementario, de un metanálisis. Ambos tipos de análisis estadísticos tratan de aclarar si un efecto o intervención médica es real. Un metanálisis estima con mayor fuerza el tamaño real del efecto en comparación con los estudios pivotales. En cambio, un análisis de la curva-*p* evalúa la integridad de los hallazgos más que la magnitud del efecto. Respondería a la pregunta de si los resultados positivos reflejan sesgos de publicación o son el resultado de la manipulación estadística de los datos.

El principal inconveniente del presente trabajo es que la mayoría de los estudios estaban dirigidos a poblaciones con polineuropatía diabética dolorosa y neuralgia postherpética mientras que el resto de causas de dolor neuropático no están tan bien representadas [13-23]. Por este motivo es más difícil extrapolar nuestros datos para las diferentes etiologías de dolor neuropático, ya sea central o periférico.

TABLA II
TEST BINOMIAL Y CONTINUO PARA LA VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA

Fármaco	Número de <i>p</i> valores		Test binomial	Test continuo
	$0 a < 0,025$	$\geq 0,025 a 0,05$		
Duloxetina	8	1	0,0195	$< 0,0001$
Gabapentina	13	5	0,0154	$< 0,0001$
Pregabalina	22	2	$< 0,0001$	$< 0,0001$

CONCLUSIONES

Los clínicos, científicos y las publicaciones científicas deben ser conscientes del problema creciente con el “*p-hacking*” y sus efectos perjudiciales. Todas las partes comparten la responsabilidad en mantener la integridad científica de la literatura publicada.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos de interés ni fuentes de financiación.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido fuentes de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
2. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011;152(12):2836-43. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.014.
3. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*. 2010;149(2):338-44. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.034.
4. Langley PC, Van LC, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16(1):85-95. DOI: 10.3111/13696998.2012.729548.
5. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
6. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
7. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115. DOI: 10.20344/amp.6286.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
9. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*. 2013;154(5):690-9. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.022.
10. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*. 2008;19(5):640-8. DOI: 10.1097/EDE.Ob013e31818131e7.
11. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;90(3):891-904.
12. Simonsohn U, Nelson LD, Simmons JP. P-curve: a key to the file-drawer. *J Exp Psychol Gen*. 2014;143(2):534-47. DOI: 10.1037/a0033242.
13. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci*. 2011;22(11):1359-66. DOI: 10.1177/0956797611417632.
14. Gadbury GL, Allison DB. Inappropriate fiddling with statistical analyses to obtain a desirable p-value: tests to detect its presence in published literature. *PLoS One*. 2012;7(10):e46363. DOI: 10.1371/journal.pone.0046363.
15. Nuzzo R. Scientific method: statistical errors. *Nature*. 2014;506(7487):150-2. DOI: 10.1038/506150a.
16. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67(10):1792-800. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff.
17. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80(6):533-9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318281546b.
18. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63(11):2104-10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1.
19. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005;6(4):253-60. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.12.007.
20. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110(3):628-38. DOI: 10.1016/j.pain.2004.05.001.
21. Freynhagen 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(3):254-63. DOI: 10.1016/j.pain.2005.02.032.
22. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1274-83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000055433.55136.55.
23. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pain*. 2004;109(1-2):26-35. DOI: 10.1016/j.pain.2004.01.001.