

2. Johnson IP, Longone P. Commentary: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Review of Two Cases and the Associated Literature. 2017;8:356.
  3. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Neurology*. 2000;55:16–23.
  4. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994;124:96–107.
  5. Kvirkvelia N, Shakarishvili R, Kanashvili T. Transformation of myasthenia gravis into amyotrophic lateral sclerosis or their concomitance? (case review). *Georgian Med News*. 2018;276:86–92.
  6. Malaspina A, Puentes F, Amor S. Disease origin and progression in amyotrophic lateral sclerosis: An immunology perspective. *Int Immunol*. 2015;27:117–29.
  7. Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, Talbot K, Goldacre MJ. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: An epidemiologic study. *Neurology*. 2013;81:1222–5.
  8. Sheean RK, McKay FC, Cretney E, Bye CR, Perera ND, Tomas D, et al. Association of regulatory T-cell expansion with progression of amyotrophic lateral sclerosis: A study of humans and a transgenic mouse model. *JAMA*. 2018;75:681–9.
  9. Meinen S, Li S, Ruegg MA, Punga AR. Fatigue and muscle atrophy in a mouse model of myasthenia gravis is paralleled by loss of sarcolemmal nNOS. *PLoS One*. 2012;7:e44148.
  10. Appel SH, Engelhardt JI, Garcia J, Stefani E. Immunoglobulins from animal models of motor neuron disease and from human amyotrophic lateral sclerosis patients passively transfer physiological abnormalities to the neuromuscular junction. *Prot Nat Acad Sci USA*. 1991;88:647–51.
  11. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular junction formation, aging and disorders. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:159–88.
  12. Mulder DW, Lambert EH, Eaton LM. Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1959;9:627–31.
  13. Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Hokkoku K, Oishi C, Shimizu T. Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2530–6.
  14. Wang Y, Xiao Z, Chu H, Liang J, Wu X, Dong H, et al. Correlations between slow-rate repetitive nerve stimulation and characteristics associated with amyotrophic lateral sclerosis in Chinese patients. *J Phys Ther Sci*. 2017;29:737–43.
  15. Okuyama Y, Mizuno T, Inoue H, Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Intern Med*. 1997;36:312–5.
- S. Santos-Lasaosa\*, A. López-Bravo, M. Garcés-Redondo, S. Atienza-Ayala y P. Larrodé-Pellicer
- Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [sonia.santos.2903@gmail.com](mailto:sonia.santos.2903@gmail.com)  
 (S. Santos-Lasaosa).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.014>  
 0213-4853/  
 © 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Meta-análisis y análisis de curva-p sobre la eficacia de venlafaxina frente a placebo en el tratamiento del dolor neuropático



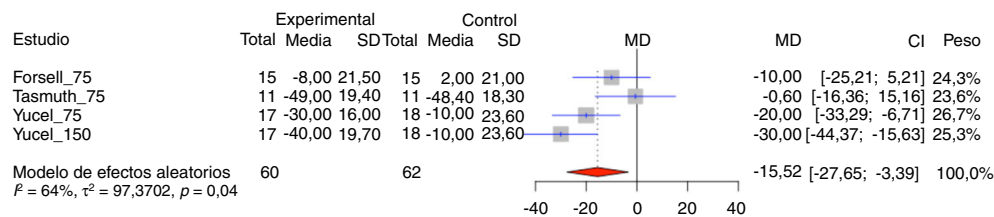
### Meta-analysis and P-curve analysis of the efficacy of venlafaxine versus placebo in the treatment of neuropathic pain

Sr. Editor:

Hemos leído con especial interés el reciente artículo de A. Alcántara Montero y A. González Curado publicado en *NEUROLOGÍA*: *¿Existe evidencia científica para el empleo de venlafaxina en dolor neuropático?*<sup>1</sup>. Los autores revisan la evidencia disponible sobre la eficacia de venlafaxina en el manejo de diferentes entidades nosológicas de dolor neuropático. Para ello incluyeron 13 estudios, 11 de los cuales eran ensayos clínicos aleatorizados, uno era un estudio de casos y controles y el otro un estudio abierto. Los autores concluyen que los estudios que comparan la eficacia de venlafaxina frente a placebo demuestran la capacidad analgésica del fármaco. Sin embargo, no cuantifican la evidencia disponible a través de un análisis estadístico del conjunto de estudios. Para ello, hemos realizado un meta-análisis para evaluar el tamaño del efecto de la venlafaxina frente a placebo

en el dolor neuropático y un análisis de curva-p para evaluar la calidad del cuerpo de la literatura disponible.

Inicialmente realizamos un meta-análisis con los estudios que evaluaban la eficacia de venlafaxina frente a placebo en diferentes etiologías de dolor neuropático. La variable resultado analizada era el índice de intensidad del dolor usando una escala analógica visual (VAS) de 100 mm de longitud. Tres estudios cumplían los criterios de idoneidad: Tasmuth et al., en el dolor neuropático posquimioterapia con una dosis ascendente de hasta 75 mg de venlafaxina durante 8 semanas<sup>2</sup>; Forssell et al., en el dolor facial atípico con una dosis de venlafaxina de 37,5 mg las semanas 1 y 2, y 75 mg las semanas 3 y 4<sup>3</sup>; Yucel et al., en dolor neuropático de diferentes etiologías con dosis de 75 y 150 mg de venlafaxina durante 8 semanas<sup>4</sup>. Empleamos para el meta-análisis un modelo variable dado el cálculo de heterogeneidad, I<sup>2</sup>. Una p < 0,05 con 2 colas fue considerada estadísticamente significativa. El análisis incluyó a 122 participantes, 62 casos y 60 controles. La reducción media del índice de la VAS era de -15,5 con un intervalo de confianza del 95% de -27,7 a -3,4, siendo, por tanto, la reducción estadísticamente significativa con un tamaño del efecto pequeño o moderado. Los análisis estadísticos empleados en el proceso de meta-análisis fueron calculados usando R y para las técnicas estadísticas para el cálculo de la media y la desviación típica nos basamos en Pudar Hozo et al.<sup>5</sup>. Los resultados del meta-análisis son mostrados en la [figura 1](#).



**Figura 1** Meta-análisis de los estudios incluidos.

CI: 95% confidence interval (intervalo de confianza del 95%); MD: diferencia de medias.

Posteriormente, para tratar de dar una respuesta sobre la integridad del conjunto de estudios que evalúan la venlafaxina en el dolor neuropático hemos desarrollado un análisis de curva- $p$  con los 8 estudios doble ciego que comparaban la eficacia de venlafaxina frente a placebo. Hemos excluido 5 estudios para disminuir la heterogeneidad de la muestra dado que son estudios que no utilizan placebo como control o se trataban de estudios no controlados. La curva- $p$  es la distribución de los valores de las  $p$  estadísticamente significativas. 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 muestran 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 valores están cercanos al umbral 0,05 estaríamos ante un claro ejemplo de « $p$ -hacking» o manipulación de resultados. 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 et al.<sup>6</sup>. Este programa permite introducir los  $p$  valores de los trabajos originales, con los que desarrolla 2 tipos de análisis estadísticos: test binomiales y continuos. De los 8 estudios incluidos, solo había 4 estudios con  $ps$  significativamente estadísticas que fueron los que incluimos en el estudio, en concreto  $p = 0,03$ ,  $0,0042$ ,  $< 0,001$ ,  $< 0,0017$ <sup>7-10</sup>. El test continuo basado en el método de Stouffer obtiene un  $Z$  score =  $-2,58$ ,  $p = 0,005$ . De esta forma, se puede concluir que los estudios demuestran valor de evidencia. No obstante, la potencia del análisis es del 74% con un amplio intervalo de confianza del 90% del 19-97%, dado que el número de estudios, 4, es pequeño.

Es necesario subrayar que el análisis de la curva- $p$  es diferente, pero a la vez complementario de un meta-análisis. Ambos tipos de análisis estadísticos tratan de demostrar si el efecto de un fármaco o intervención médica es real. Un meta-análisis 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 una manipulación estadística de los datos independientemente de su intencionalidad.

Como conclusión, venlafaxina a 75 mg muestra un efecto beneficioso frente a placebo en diferentes causas de dolor neuropático evaluado con la escala VAS de en torno a 1 o

2 puntos y con evidencia en la integridad de los estudios analizados. Sin embargo, más estudios son necesarios para determinar con mayor precisión el tamaño del efecto.

## Bibliografía

- Alcántara Moreno A, González Curado A. ¿Existe evidencia científica para el empleo de venlafaxina en dolor neuropático? *Neurología*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2018.07.006>.
- Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002;6:17–24.
- Forsell H, Tasmuth T, Tenovu O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: A randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18:131–7.
- Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. 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.
- Pudar Hozo S, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
- Simonsohn U, Nelson LD, Simmons JP. P-curve: A key to the file-drawer. *J Exp Psychol Gen*. 2014;143:534–47.
- Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23:200–5.
- 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.
- Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2001;3:53–62.
- 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.

J.C. Roche Bueno\*

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcrochebueno@gmail.com](mailto:jcrochebueno@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.015>  
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).