

## TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA o PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

### Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) frente a placebo

#### Perfil de Evidencia GRADE (Leijon et al, 1989 (dos de los tres brazos del estudio))

| Evaluación de la calidad                                |                   |                      |                |                     |                        |                       | Nº de pacientes |             | Efecto                        |                                          | Calidad          | Importancia |
|---------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|-------------|-------------------------------|------------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios                                          | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo      | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión            | Otras consideraciones | Amitriptilina   | Placebo     | Relativo (95% CI)             | Absoluto (95% CI)                        |                  |             |
| Dolor (porcentaje) al final del tratamiento (4 semanas) |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                               |                                          |                  |             |
| 1                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 10/15 (67%)     | 1/15 (6,7%) | RR 10 (IC95% de 1,46 a 68,69) | 600 más por 1000 (de 31 a 1000 más)      | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Efectos adversos de moderados a severos (4 semanas)     |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                               |                                          |                  |             |
| 1                                                       | ECA               | Serio <sup>1,2</sup> | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 2/15 (13,3%)    | 1/15 (6,7%) | RR 2 (IC95% de 0,20 a 19,78)  | 67 más por 1000 (de 55 menos a 1000 más) | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Algún efecto adverso (4 semanas)                        |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                               |                                          |                  |             |
| 1                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 14/15 (93%)     | 7/15 (47%)  | RR 2 (IC95% de 1,15 a 3,49)   | 467 más por 1000 (de 70 más a 1000 más)  | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |

<sup>1</sup> Se trata de estudios crossover: hay una semana de lavado entre tratamientos, y se considera que puede haber riesgo de sesgo.

<sup>2</sup> Aunque ningún paciente deja de tomar la medicación por los efectos adversos, y los del grupo de amitriptilina no reduce ninguno la dosis diaria, en el grupo de carbamazepina, de los 4 pacientes con efectos adversos moderados se les redujo la dosis a 600 mg en dos casos y 400 mg y 200 mg cada uno en un caso, respectivamente.

<sup>3</sup> Número de eventos particularmente escasos, e intervalos de confianza muy amplios para eventos absolutos

## Anticonvulsivos, Comparación 1: Pregabalina (anticonvulsivo) frente a placebo

### Perfil de Evidencia GRADE (Kim et al, 2011; Vranken et al, 2008)

| Evaluación de la calidad                                                                                                |                   |                    |                    |                     |                    |                       | Nº de pacientes                                          |                                                          | Efecto                                                                                                            |                                         | Calidad          | Importancia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios                                                                                                          | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia     | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | Tizanidina                                               | Placebo                                                  | Relativo (95% CI)                                                                                                 | Absoluto (95% CI)                       |                  |             |
| Desenlace 1: Diferencias entre las puntuaciones antes y después del dolor al final (tras 4 o 13 semanas de tratamiento) |                   |                    |                    |                     |                    |                       |                                                          |                                                          |                                                                                                                   |                                         |                  |             |
| 2                                                                                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup> | Serio <sup>2</sup> | No serio            | Seria <sup>3</sup> | No serio              | Vranken 2008: n=20<br><br>Kim 2011: n=110                | Vranken 2008: n=20<br><br>Kim 2011: n=109                | Vranken 2008: DM 2,18; IC95% de 0.57 a 3.80; P = 0.01.<br>Kim 2011: DM de LS - 0,2; IC95% de -0,7 a 0,4; p=0,578. | -                                       | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 2: Abandono de tratamiento por efectos adversos                                                               |                   |                    |                    |                     |                    |                       |                                                          |                                                          |                                                                                                                   |                                         |                  |             |
| 2                                                                                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio           | No serio            | Serio <sup>3</sup> | No serio              | 12/130 (9,2%)                                            | 7/129 (5,4%)                                             | RR 1,65 (IC95% de 0,67 a 4,10)                                                                                    | 35 más por 1000 (de 18 menos a 168 más) | ⊕⊕○○<br>BAJA     | CRITICA     |
| Desenlace 3: Nº total de efectos adversos/ o % de pacientes con efectos adversos (relacionados con el tratamiento)      |                   |                    |                    |                     |                    |                       |                                                          |                                                          |                                                                                                                   |                                         |                  |             |
| 1                                                                                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio           | No serio            | Serio <sup>3</sup> | No serio              | Vranken 2008: 35<br>Kim 2011: 57/110 (51,8%)             | Vranken 2008: 36<br>Kim 2011: 25/109 (22,9%)             | ns<br><br>RR 2,26 (de 1,53 a 3,33)                                                                                | -                                       | ⊕⊕○○<br>BAJA     | IMPORTANTE  |
| Desenlace 3: Calidad de vida (EQ 5D- VAS)                                                                               |                   |                    |                    |                     |                    |                       |                                                          |                                                          |                                                                                                                   |                                         |                  |             |
| 2                                                                                                                       | ECA               | Serio <sup>1</sup> | Serio <sup>2</sup> | No serio            | Serio <sup>3</sup> | No serio              | Vranken 2008: de 60,4 a 65,7<br>Kim 2011: de 56,9 a 64,1 | Vranken 2008: de 50,1 a 37,8<br>Kim 2011: de 58,8 a 61,4 | Vranken 2008: <0,001<br>Kim 2011: D LS: 3 (-1,8 a 7,9)                                                            | -                                       | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |

<sup>1</sup> En un estudio (Vranken et al, 2008), hay flexibilidad a la hora de ajustar la dosis al paciente), y en el estudio de Kim et al, 2011, también se va ajustando la dosis (entre dosis de 150 mg y 600 mg/día), según tolerancia y respuesta clínica. En el estudio de Vranken solo el 30% son pacientes con ictus, aunque los autores señalan que no hubo diferencias en las respuesta al tratamiento según el tipo de paciente.

<sup>2</sup> El estudio con menor n muestra diferencias, pero no el segundo que tiene un tamaño mayor

<sup>2</sup> Muy pocos eventos.

## Anticonvulsivos, Comparación 2: Carbamazepina (Anticonvulsivo) versus placebo

### Perfil de Evidencia GRADE (Leijon et al, 1989)

| Evaluación de la calidad                                                                        |                   |                      |                |                     |                        |                       | Nº de pacientes |             | Efecto                          |                                           | Calidad          | Importancia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|-------------|---------------------------------|-------------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios                                                                                  | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo      | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión            | Otras consideraciones | Tizanidina      | Placebo     | Relativo (95% CI)               | Absoluto (95% CI)                         |                  |             |
| Desenlace 1: Mejora en la reducción del dolor (porcentaje) al final del tratamiento (4 semanas) |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                                 |                                           |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 5/14 (36%)      | 1/15 (6,7%) | RR 5,36 (IC95% de 0,71 a 40,37) | 291 más por 1000 (de 19 menos a 1000 más) | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 2: % de pacientes con efectos adversos de moderados a severos (4 semanas)             |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                                 |                                           |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1,2</sup> | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 5/14 (35,7%)    | 1/15 (6,7%) | RR 5,36 (IC95% de 0,71 a 40,37) | 291 más por 1000 (de 19 menos a 1000 más) | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 3: % de pacientes con algún efecto adverso (4 semanas)                                |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |             |                                 |                                           |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Serio <sup>3</sup>     | No serio              | 13/14 (93%)     | 7/15 (47%)  | RR 1,99 (IC95% de 1,14 a 3,48)  | 462 más por 1000 (de 65 más a 1000 más)   | ⊕⊕○○<br>BAJA     | IMPORTANTE  |

<sup>1</sup> Se trata de estudios crossover: hay una semana de lavado entre tratamientos, y no sé si son extrapolables las duraciones del tratamiento al uso real del fármaco. Por lo que se considera que puede haber riesgo de sesgo.

<sup>2</sup> Aunque ningún paciente deja de tomar la medicación por los efectos adversos, y los del grupo de amitriptilina no reduce ninguno la dosis diaria, en el grupo de carbamazepina, de los 4 pacientes con efectos adversos moderados se les redujo la dosis a 600 mg en dos casos y 400 mg y 200 mg cada uno en un caso, respectivamente.

<sup>3</sup> Muy pocos eventos, e intervalos cruzan ambos lados del efecto clínico.

<sup>4</sup> Muy pocos eventos

### Anticonvulsivos, Comparación 3: Lamotrigina (anitconvulsionante) versus Placebo

#### Perfil de Evidencia GRADE (Veestegard et al, 2001)

| Evaluación de la calidad                                                                                                           |                   |                    |                |                     |                    |                       | № de pacientes |             | Efecto                         |                                            | Calidad      | Importancia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------------------|--------------|-------------|
| № de estudios                                                                                                                      | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | Tizanidina     | Placebo     | Relativo (95% CI)              | Absoluto (95% CI)                          |              |             |
| Desenlace 1: Mejora en la reducción del dolor (porcentaje) al final del tratamiento (8 semanas) (bajada de dos puntos en el score) |                   |                    |                |                     |                    |                       |                |             |                                |                                            |              |             |
| 1                                                                                                                                  | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio       | No serio            | Serio <sup>2</sup> | No serio              | 12/27(44,4%)   | 3/27(11,1%) | RR 4 (IC95% de 1,27 a 12,60)   | 333 más por 1000 (de 30 más a 1000 más)    | ⊕⊕○○<br>BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 2: % de pacientes con efectos adversos (4 semanas)                                                                       |                   |                    |                |                     |                    |                       |                |             |                                |                                            |              |             |
| 1                                                                                                                                  | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio       | No serio            | Serio <sup>2</sup> | No serio              | 17/30 (56,7%)  | 18/30 (60%) | RR 0,94 (IC95% de 0,62 a 1,45) | 36 menos por 1000 (de 228 menos a 270 más) | ⊕⊕○○<br>BAJA | IMPORTANTE  |
| Desenlace 3: % de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos (8 semanas)                                          |                   |                    |                |                     |                    |                       |                |             |                                |                                            |              |             |
| 1                                                                                                                                  | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio       | No serio            | Serio <sup>2</sup> | No serio              | 3/30 (10%)     | 0/30 (0%)   | RR 7 (IC95% de 0,38 a 129,35)  | 98 más por 1000 (de 10 menos a 1000 más)   | ⊕⊕○○<br>BAJA | CRITICA     |

<sup>1</sup> Es un estudio crossover, con dos semanas de lavado entre tratamientos, y cada tratamiento con duración de 8 semanas. El número de pacientes por protocolo baja de 30 hasta 20, y hay dudas con respecto al reporte selectivo de los resultados. Los autores señalan que todas las medidas de eficacia se basan en población por intención de tratar, definida por el nº de pacientes que reciben al menos una dosis de 200 mg/día de lamotrigina.

<sup>3</sup> Muy pocos eventos.

## Anticonvulsivos, Comparación 4: Levetiracetam (aniticonvulsionante) versus Placebo

### Perfil de Evidencia GRADE (Jungehulsing et al, 2012)

| Evaluación de la calidad                                                                        |                   |                    |                |                     |                    |                       | Nº de pacientes          |             | Efecto                       |                                         | Calidad          | Importancia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------|-------------|------------------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios                                                                                  | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | Tizanidina               | Placebo     | Relativo (95% CI)            | Absoluto (95% CI)                       |                  |             |
| Desenlace 1: Dolor espontáneo o evocado                                                         |                   |                    |                |                     |                    |                       |                          |             |                              |                                         |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio       | No serio            | Serio <sup>2</sup> | No serio              | No hay diferencias (ns). |             | -                            | -                                       | ⊕⊕○○<br>BAJA     | CRITICA     |
| Desenlace 2: % de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos (8 semanas) (ITT) |                   |                    |                |                     |                    |                       |                          |             |                              |                                         |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup> | No serio       | No serio            | Serio <sup>2</sup> | No serio              | 3/42 (7,1%)              | 1/42 (2,4%) | RR 3 (IC95% de 0,33 a 27,69) | 48 más por 1000 (de 16 menos a 635 más) | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |

<sup>1</sup> Es un estudio crossover, con dos semanas de lavado entre tratamientos, y cada tratamiento con duración de 8 semanas. De Los 42 pacientes aleatorizados, finalizan el estudio 33. Los pacientes reciben de forma aleatoria levetiracetam a dosis máxima de 3000 mg durante 8 semanas y tratamiento placebo durante 8 semanas.

<sup>2</sup> Muy pocos eventos.

## Antidepresivos frente Anticonvulsivos: Amitriptilina (Antidepresivo tricíclico) versus Carbamazepina (Anticonvulsivo)

### Perfil de Evidencia GRADE (Leijon et al, 1989)

| Evaluación de la calidad                                                                        |                   |                      |                |                     |                        |                       | Nº de pacientes |               | Efecto                         |                                             | Calidad          | Importancia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios                                                                                  | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo      | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión            | Otras consideraciones | Amitriptilina   | Carbamazepina | Relativo (95% CI)              | Absoluto (95% CI)                           |                  |             |
| Desenlace 1: Mejora en la reducción del dolor (porcentaje) al final del tratamiento (4 semanas) |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |               |                                |                                             |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 10/15 (67%)     | 5/14 (36%)    | RR 1,87 (IC95% de 0,85 a 4,11) | 311 más por 1000 (54 menos a 1000 más)      | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 2: % de pacientes con efectos adversos de moderados a severos (4 semanas)             |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |               |                                |                                             |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1,2</sup> | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 2/15 (13,3%)    | 5/14 (35,7%)  | RR 0,37 (IC95% de 0,09 a 1,62) | 225 menos por 1000 (de 325 menos a 221 más) | ⊕○○○<br>MUY BAJA | CRITICA     |
| Desenlace 3: % de pacientes con algún efecto adverso (4 semanas)                                |                   |                      |                |                     |                        |                       |                 |               |                                |                                             |                  |             |
| 1                                                                                               | ECA               | Serio <sup>1</sup>   | No serio       | No serio            | Muy serio <sup>3</sup> | No serio              | 14/15 (93%)     | 13/14 (93%)   | RR 1,01 (IC95% de 0,82 a 1,23) | 9 más por 1000 (de 167 menos a 214 más)     | ⊕○○○<br>MUY BAJA | IMPORTANTE  |

<sup>1</sup> Se trata de estudios crossover: hay una semana de lavado entre tratamientos, y no sé si son extrapolables las duraciones del tratamiento al uso real del fármaco. Por lo que se considera que puede haber riesgo de sesgo.

<sup>2</sup> Aunque ningún paciente deja de tomar la medicación por los efectos adversos, y los del grupo de amitriptilina no reduce ninguno la dosis diaria, en el grupo de carbamazepina, de los 4 pacientes con efectos adversos moderados se les redujo la dosis a 600 mg en dos casos y 400 mg y 200 mg cada uno en un caso, respectivamente.

<sup>3</sup> Estudios muy pequeños, muy pocos eventos e intervalo de confianza muy amplios.