

Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. Tesfaye S et al. Lancet 2022; 400: 680 – 90.

SOFÍA MARCO, MARÍA ÁNGELES ROSERO, EFRAÍN JIMÉNEZ, MIGUEL ÁNGEL GARCÍA. 13 – FEBRERO - 2024

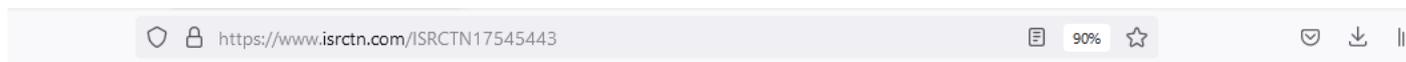
A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

### Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....**SÍ**

**SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR**

Valorar la tolerancia y eficacia de distintas combinaciones de fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor de la neuropatía periférica diabética. Registro ISRCTN 17545443. QUE EL ESTUDIO ESTÉ CON ANTERIORIDAD REGISTRADO EN ESTA WEB REDUCE A PRIORI EL SESGO DE PUBLICACIÓN (la posibilidad de publicar resultados no positivos).



ISRCTN registry

Search

Advanced Search

View all studies

Why register?

Register your study

Update your record

Report your results

Get help

ISRCTN17545443 <https://doi.org/10.1186/ISRCTN17545443>

Export as PDF



### Optimal pathway for treating neuropathic pain in diabetes mellitus (OPTION-DM)

Submission date	Recruitment status	<input checked="" type="checkbox"/>	Prospectively registered
09/09/2016	No longer recruiting	<input checked="" type="checkbox"/>	Protocol added
Registration date	Overall study status	<input type="checkbox"/>	SAP not yet added
12/09/2016	Completed	<input checked="" type="checkbox"/>	Results added
Last edited	Condition category	<input type="checkbox"/>	Raw data not yet added
20/10/2022	Nervous System Diseases	<input checked="" type="checkbox"/>	Study completed

#### Plain English Summary

Background and study aims

The number of people with diabetes is growing rapidly in the UK and is predicted to increase from 3.2 million in 2013 to 5 million by 2025. People living with diabetes often have to live with long-term complications of the disease. One of these complications is diabetic peripheral neuropathy, where the nerves in the arms and legs become damaged, leading to painful symptoms. One quarter of all people with diabetes experience these symptoms, known as "painful diabetic neuropathy". Patients may present with burning, aching or "electric-shock" type pains. In some patients normal touch by

*Una pregunta debe definirse en términos de:*

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada y la comparación*
- *Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)*

*Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)*

P: pacientes adultos (>= 18 años) que cumplieron los criterios OMS de diabetes mellitus:

(\*síntomas sugestivos de diabetes con glucemia aleatoria > 200 mg/dl ó glucemia en ayunas > 126 mg/dl ó y glucemia >= 200 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia a glucosa;

\*en ausencia de síntomas, al menos 2/3 de los tests previos positivos)

Con dolor debido a neuropatía periférica diabética (DPNP) confirmado con el score de Neuropatía Clínica modificada de Toronto ( $\geq 5$ ) y dolor neuropático diario confirmado por el cuestionario Douleur Neuropathique 4 (score  $\geq 4$ ) durante al menos 3 meses.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** puntuación media diaria de la escala NRS (Numerical Rating Scale)  $\geq 4$  (valores 0 “no dolor” – 10 “el peor dolor imaginable”) sin medicación; AST/ALT  $< 2$  veces limite superior normalidad, estimada tasa de FG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, controles de glucemia estables en los 3 meses previos con Hb glicada  $\leq 12\%$  (108 mmol/mol). Suficiente nivel cognitivo para cumplimentar los requerimientos del estudio y estar disponibles para la duración a largo plazo.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** epilepsia, depresión que precisa medicación antidepresiva, embarazo y lactancia, enfermedad sistémica grave, hipotensión arterial postural, arritmias cardiacas y alteraciones de conducción, **hipertrofia benigna de próstata (HBP)**, otras neuropatías periféricas (se chequearon B12, folato, TSH si no estaban valoradas en los 12 meses previos), presencia concomitante de otras patologías médicas dolorosas tan graves como la DPNP, amputaciones importantes de miembros inferiores, úlceras de pie diabético activas y riesgo sustancial de suicidio. Ningún participante usó ningún analgésico ni antidepresivo distintos de la medicación del estudio, y se pautó paracetamol de rescate 1 g/6 horas si se precisó durante el estudio.

I: combinaciones, secuencias ordenadas de analgésicos – antidepresivos de uso habitual: amitriptilina (A), pregabalina (P) (Lyrica ®) y duloxetina (D) (Cymbalta ®). Las 6 secuencias ordenadas de las 3 vías de tratamiento: A suplementada con P, P suplementada con A y D suplementada con P. Se dio monoterapia con el primer fármaco del par durante 6 semanas, y se combinó con el segundo fármaco del par si el alivio del dolor era subóptimo (NRS  $> 3$ ), como se hace en la práctica diaria. Los 2 tratamientos de ese par se titularon (ajustó su dosis) a la máxima dosis tolerada (75 mg A, 120 mg D, 600 mg P). No se usa gapapentina, otro de los fármacos habitualmente recomendados en su tratamiento.

Las secuencias de tratamiento fueron:

- A-P seguida de A-D seguida de P-A
- A-P seguida de P-A seguida de D-P
- D-P seguida de A-P seguida de P-A
- D-P seguida de P-A seguida de A-P
- P-A seguida de D-P seguida de A-P
- P-A seguida de A-P seguida de D-P, con periodos de lavado de 1 semana entre pares de fármaco, 16 + 1 + 16 + 1 + 16 semanas = 50 semanas en total.

Se hizo monoterapia inicial de 6 semanas con el primer fármaco; en visita de 6ª semana, valorando el score NRS de dolor medio diario durante la última semana, se clasificaron en respondedores (NRS  $\leq 3$ ) y no respondedores. Los respondedores continuaron con monoterapia, y los no respondedores asociaron el 2º fármaco de combinación durante las siguientes 10 semanas. Las dosis en periodo de monoterapia o biterapia se aumentaron, en 3 escalones sucesivos, hasta la máxima dosis tolerada o hasta un objetivo de NRS  $\leq 3$  con alivio satisfactorio del dolor. Si el tratamiento de 1ª línea se interrumpió por una reacción adversa, los participantes pasaron a agente de 2ª línea hasta el final de vía-secuencia.

Tras la visita inicial, se “lava” la medicación analgésica durante 1-2 semanas, tras lo cual se registra el NRS diario durante 1 semana. Participantes con NRS medio  $\geq 4$  son elegibles para la aleatorización. La dosis máxima de A fue 75 mg/día, de D 120 mg/día y de P 600 mg/día.

O: Los participantes registraron el dolor diario en diarios de papel. El inicio, gravedad y duración de los eventos adversos se registró en los diarios de los pacientes. Se recogió en cada visita y se evaluó gravedad y relación causal con las medicaciones del estudio.

\*El objetivo primario fue la diferencia en el dolor medio semanal (escala NRS) medido en la semana 16 entre las vías de tratamiento.

\*Objetivos secundarios: diferencia en el dolor medio semanal (NRS) entre monoterapias en la sexta semana.

- calidad de vida medida por la escala RAND – SF-36;

- la escala de ansiedad y depresión HADS,

- la proporción de pacientes que logran una reducción del dolor del 30 y 50% frente a la situación basal,

- el score BPI-MSF,

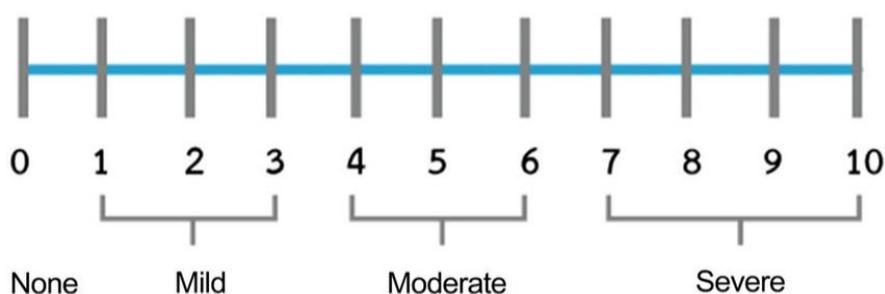
- el índice de insomnio ISI,

- el score del cuestionario de dolor neuropático NPSI y sus 5 subíndices,

- tolerabilidad basada en la escala NRS 0-10,

- el score PGIC (de impresión de cambio) (salvo el primer resultado secundario, parece que los restantes se miden en la semana 16), y la vía de tratamiento preferida por el paciente en la semana 50.

Todos los resultados medidos parecen IMPORTANTES según la escala del enunciado de la pregunta.



La escala parece análoga a la EVA, pero no se añaden las “caritas” sugestivas de la intensidad de dolor, es una escala más “analítica” o puramente numérica.

Anexo 1

Subescalas del índice de salud SF-36 e interpretación de los resultados

Áreas	Nº de Ítems	Significado de los resultados	
		Baja puntuación	Alta puntuación
Función Física	10	Mucha limitación para realizar todas las actividades físicas incluyendo bañarse o vestirse debido a la salud	Realiza todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin gran limitación
Rol Físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de su salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física
Dolor	2	Dolor muy severo y altamente limitante	Ausencia de dolor o limitaciones debidas al mismo
Salud General	5	El sujeto evalúa su salud como mala y cree que probablemente empeorará	Evalúa su salud personal como buena / excelente
Vitalidad	4	Cansancio y agotamiento todo el tiempo	Lleno de entusiasmo y energía todo el tiempo
Función Social	2	Interferencia frecuente y extrema con las actividades normales debido a problemas físicos y emocionales	Realiza actividades sociales normales sin interferencia debidas a problemas físicos o emocionales
Rol Emocional	3	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales
Salud Mental	5	Sensación de nerviosismo y depresión todo el tiempo	Sensación de paz, felicidad y calma todo el tiempo
Transición de Salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año	Cree que su salud es mucho mejor ahora que hace un año

Adaptada de Ware y Sherbourne (1992)

## 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?
- ¿Son iguales en línea basal?

Se realizó aleatorización EXTERNA con ocultación de secuencia de aleatorización (OSA) por parte del personal staff con el sistema de aleatorización on-line Sheffield Clinical Trials Research Unit, que registró detalles de los

participantes antes de revelar la asignación a uno u otro grupo. Se creó un método de aleatorización estratificado por el centro médico en bloques permutados de tamaño 6 ó 12 con una ratio 1:1:1:1:1.

Características de los pacientes incluidos: edad media 61,8 años (DE 11). En la tabla 1 indica “completadores” y “no completadores” (77 y 53, no acaban de coincidir las cifras con los datos anteriores??). predominio de raza blanca-caucásica (94%), predominio de diabetes tipo 2 (17% de tipo 1), de 15,1 años de duración de diabetes, con 4,9 años de dolor neuropático, con uso previo de A, P, D y gabapentina en porcentajes similares (34-38%). Los pacientes no completadores tienen una HbA1c ligeramente mayor (68,4 mmol/mol, aprox 8,4%) que los que completan el seguimiento (65,4 mmol/mol = 8,1%).

Es llamativa la edad, 61,8 años de media, sensiblemente menor de la de nuestro medio, aunque podrían estar “más perjudicados”, más afectados, que los diabéticos con esa edad de nuestro medio. Que los pacientes completadores tengan una hemoglobina glicosilada algo menor puede ir en la dirección de que los que se cuidan un poco más de su diabetes también realizan un mejor seguimiento en este trabajo, se trata de “un perfil mejor” de pacientes.

### **3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....Sí**

- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
- Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
- (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

Se define como doble ciego.

El cegamiento de la medicación se mantuvo por idéntico aspecto de las cápsulas de principio activo y de placebo (doble dummy), administrando 2 cápsulas al día (sólo principio activo, o principio activo y placebo) para cegar por completo el tratamiento, y que no sepan el paciente o el clínico si el tratamiento recibido se administra 1 ó 2 veces al día.

El cegamiento parece adecuado, y no parece haber problemas en la asignación al grupo o en la adhesión al tratamiento.

Que haya efectos adversos más característicos de unos fármacos (boca seca, adormilamiento más de A; náuseas e HTA más de D; mareo e hinchazón más de P) puede en parte romper ese cegamiento; pero los efectos adversos NO SON EXCLUSIVOS de un fármaco u otro.

### Preguntas de detalle

### **4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? Valora.....Sí**

- ¿Difieren según el grupo?
- Las pérdidas pueden depender de su valor
- ¿Se hace análisis de sensibilidad?

Entre 14-NOV-2017 y 29-JUL-2019 se cribaron N=252 pacientes, 140 se asignaron aleatoriamente y 130 empezaron una vía de tratamiento (con 84 que completaron al menos 2 vías de tratamiento).

Se planteó hace un estudio para demostrar una diferencia del efecto entre ramas de 0,5 puntos, con un cálculo inicial de 392 pacientes. Pero se evaluó que el diseño era demasiado exigente, con retos como realizar los 4 periodos de lavado durante el periodo de pandemia COVID, y se decidió recalcular el tamaño muestral a N=74 para detectar una diferencia de 1 punto de NRS para aportar una potencia estadística del 90% y un error estándar de 0,25 puntos NRS.

Se planteó un análisis por intención de tratar modificado que incluyera a todos los participantes elegibles que empezaron cada vía de tratamiento.

Se retiran a lo largo del estudio 46 (35,4%), 33 durante o al finalizar el primer periodo de tratamiento (25,38%), con un número no pequeño de eventos adversos (11) y retiradas de consentimiento para seguir participando en el estudio (16). Como indica al final de la figura 1, de los 130 pacientes incluidos, 66 aportan datos de los 3 periodos de tratamiento, 18 de 2 periodos, 30 de 1 periodo, y 16 aportan datos parciales de 1 periodo. En métodos estadísticos describen que usan un método llamado last observation carried forward (LOCF) que supone IMPUTAR resultados a las pérdidas en función de la última observación realizada (MUCHAS COCINITAS ESTADÍSTICAS AL HABER TANTAS PÉRDIDAS). Las dosis son elevadas, sensiblemente mayores y con una titulación de la dosis más rápida que en nuestro medio, lo que podría influir en ese mayor número de pérdidas.

## 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....SÍ

- Tipo de desenlaces medido y método usado
- Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
- Es diferencial la medición o no

Los desenlaces son clínicos (escalas de dolor e incapacidad validadas). Al haber cegamiento adecuado, debiera haber una adecuada medición de los resultados no diferente entre ramas de tratamiento,

## 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos) .....SÍ

- ¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?

En el protocolo publicado del estudio se describen los resultados reflejados en el estudio final. No parece haber comunicación selectiva de resultados.

## B. ¿Cuáles son los resultados?

### 7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

### 8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

El reclutamiento de pacientes se realiza entre noviembre 2017 y julio 2019, con seguimiento hasta julio 2020. Se incluyeron pacientes procedentes de 13 centros de atención primaria y secundaria del Reino Unido (multicéntrico).

Figura 1, flow chart: se cribaron (preseleccionaron) 252 pacientes, de los que 140 se aleatorizaron a 6 secuencias, y se incluyeron en el análisis 130.

Se valoran los resultados de los pacientes en los 3 periodos de tratamiento (A-P, P-A y D-P). Es una forma de conseguir la suficiente potencia estadística sin precisar un tamaño muestral elevado. Se valoran resultados en monoterapia de cada fármaco (A, D y P, durante las semanas 0-6: 104, 100 y 107), durante exclusivamente el periodo de combinación (semanas 7-16: 45, 42 y 47) y durante el periodo completo (0-16 semanas). Supone porcentajes de necesidad de añadir el segundo fármaco de la vía < 50% (45/104 en la rama A-P 42/100 en la rama D-P y 47/107 en la rama P-A) (tabla 2); coincide con lo que indican las figuras 2: reducción de la intensidad del dolor desde valores iniciales < 7 (6,6 en la tabla 1) a cercanos a 4 en la semana 6. La asociación del segundo fármaco en las 3 ramas parece mostrar una curva aplanada – mínimamente descendente. ¿?

Las mejorías del valor semanal medio de la escala NRS en la semana 16 fue similar en las 3 vías de tratamiento. **La puntuación media de NRS en la semana 16 se redujo una media de 6,6 (DE 1,5) a 3,3 (DE 1,8) en el conjunto de las 3 vías.** En cuanto a la valoración de la diferencia de medias con intervalo de confianza: la diferencia media fue -0,1 (IC 98,3% -0,5 a 0,3) en la valoración D-P versus A-P, - 0,1 (-0,5 a 0,3) en la comparación P-A vs A-P, y 0,0 (-0,4 a 0,4) en la comparación P-A vs D-P. **TODOS LOS INTERVALOS DE CONFIANZA INCLUYEN EL CERO (0).**

Alrededor del 50% de pacientes toleraron las dosis máximas de A (51%), D (46%) y P (55%). **La reducción media del dolor fue de 2,6 (2,2-3) en la semana 6 y 3,4 (2,9 – 3,8) en la semana 16. El primer fármaco supone pasar, de media, de 6,6 a 4 (reducción de 2,6) durante las primeras 6 semanas, y de 4 a 3,2 (reducción de 3,4 desde la valoración inicial) tras añadir el segundo fármaco, 0,8 puntos al cabo de 10 semanas!!! (en global).** Si sólo se incluyen pacientes en cada vía que precisen combinación, con inadecuada respuesta a monoterapia, se aprecia reducción de 1,0 (0,6-1,3) entre la semana 6 y 16; los que permanecieron en monoterapia, en esas semanas 6-16 se observó reducción adicional del dolor de 0,2 (entre -0,1 y 0,5); refiere en esas reducciones una N total de 299 y 265 (parece contar cada paciente en cada combinación de tratamiento como un paciente; en el momento en que el paciente pasa a otra combinación, se cuenta como paciente distinto; la suma total de pacientes que han recibido A, D y P durante las 6 semanas de monoterapia en la tabla 2 son 100+95+104 = 299, y en combinación 91+85+88=264).

En total en 106/299 (35%) pacientes con valoración del resultado se observó un NRS de 3 o menor (hasta dolor leve) y 120/299 (40%) se apreció reducción del 50% del dolor basal (dolor inicial tras el periodo de lavado con retirada de su medicación previa). En las siguientes 10 semanas de tratamiento de combinación, se consigue un 19% (37 pacientes) que alcancen un NRS <=3 y un 14% (23) que alcanzan un 50% de alivio añadido del dolor. Cuando se mencionan pacientes, se refiere a periodos de observación de 16 semanas.

Las valoraciones de resultados con otras escalas (SF-36, HADS, ISI) arrojan resultados similares.

Eventos adversos fueron los predecibles en las monoterapias; se aprecia aumento significativo de vértigos en vía P-A, náusea en la vía D-P y boca seca en la vía A-P. Estos eventos adversos sobre todo dependen del primer fármaco introducido; no hay resultados estadísticamente significativos durante el periodo de combinación:

- vía P-A, la P produce más vértigo que los otros fármacos iniciales (18% vs 8-8%);
- náusea en la vía D-P, es decir, D produce más náusea (19% vs 4-6%) que los otros fármacos iniciales;
- y boca seca en la vía A-P; es decir, A produce más boca seca (21% vs 5-9%) que los otros fármacos iniciales.

No hay aumento de eventos adversos graves en ninguna de las combinaciones de tratamiento.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....A MEDIAS**

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Parecen pacientes similares a los que se podrían tener en nuestra consulta de Primaria. Con la diferencia de que son pacientes británicos. Muy pocas diabetes tipo 1. Edad significativamente menor. Se descarta en este estudio el uso de un fármaco muy frecuente en nuestro medio como pregabalina.

La pauta de tratamiento farmacológico es claramente distinta a nuestro medio. En general las dosis son menores, y la titulación de dosis mucho menos rápida; todo ello puede influir en pérdidas elevadas en el estudio. También puede tratarse de enfermos de mayor edad, que pueden tener mayor riesgo de interacciones medicamentosas

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....SÍ**

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Se trata de resultados clínicos, mediciones de escalas de dolor y capacidad funcional. No tiene sentido medir resultados importantes en otro tipo de estudios (mortalidad, ingreso hospitalario, necesidad de intervención quirúrgica, etc).

Un análisis coste-efectividad se realizará más adelante.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....SÍ**

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?*

Elevada complejidad del diseño: es más difícil, con tanto cambio de medicación, que el paciente averigüe qué se le está administrando (el cegamiento del paciente es más real); también estamos ante un estudio “de vida real”, si me va mal con un fármaco pruebo con otro. Con ese periodo de lavado, de retirada de tratamiento activo entre periodos de tratamiento (1 semana), ¿se valora – mide de forma adecuada la presencia de efectos adversos?

Esfuerzo ENORME por recoger datos sobre estos pacientes, pero la sensación es de “baile de números” con cierta imprecisión. De todos modos, no parece haber diferencias significativas entre las ramas de tratamiento a estudio.

¿Por qué no se plantearon usar gabapentina? Lo explican en la discusión: no tiene sentido combinar 2 fármacos análogos (gabapentina y pregabalina), se administra 3 veces al día, no tiene propiedades PK lineales, y precisa un largo periodo de titulación (hasta 2 meses) para evitar toxicidad. También explica los motivos para asumir esas combinaciones de fármacos y descartar otras.

El escenario ideal de comparar medias y proporciones REALES con t Student y JI AL CUADRADO no se puede tener por ese número elevado de pérdidas.

La diferencia de 0,8 -1 punto en la terapia de combinación no parece clínicamente importante. Sin embargo al pasar de 4 puntos a 3 pasamos a tener dolor a dolor leve!! LA MAYOR PROPORCIÓN DE MEJORÍA DE DOLOR SE OBSERVA EN EL PERIODO DE MONOTERAPIA.

Quizá P no sería la primera opción en pacientes con vértigos; D no debería ser la primera opción si el paciente está nauseoso; y A tampoco la primera opción en pacientes con boca seca, otros efectos anticolinérgicos o riesgo aumentado de caídas. SE SUGIERE QUE los médicos deberían tener en cuenta otros aspectos además de la eficacia (efectos adversos, costes, otras comorbilidades) para decidir qué medicación iniciar y con cuál combinar.

Estudio DE VIDA REAL, en el que se permite titular la dosis para alcanzar la máxima dosis tolerada (a diferencia de otros estudios similares, según se indica en la discusión), aunque como hemos dicho, con una forma de hacer las cosas distinta de la habitual en nuestro medio.

Que excluya a pacientes con una patología tan habitual como la HBP puede reducir la validez externa.

Se cambia el cálculo de tamaño muestral necesario para obtener una diferencia significativa de reducción del dolor (de 0,5 a 1 puntos) motivado por la complejidad del estudio y por la eventualidad de la pandemia COVID. También en la discusión comentan el alto porcentaje de pérdidas (relatively high attrition). A LO MEJOR DEBERÍAN HABERLO PARADO Y HABER COMENZADO OTRO ESTUDIO!!!

Se comenta que quizá A no se usaría a esas dosis en DPNP por efectos adversos. Otro dato de reducida validez externa. Incluso parece que nuestros médicos de Familia son más proclives a realizar combinaciones de tratamiento antes de alcanzar dosis máximas.

En discusión indican que vía P-A sugieren que debería ser la mejor opción porque tienen la menor tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos en relación con el tratamiento. Revisando la figura 1 no se encuentra este hallazgo. Las retiradas en las ramas de tratamiento son similares (algo mayores, 20, en la rama P-A); y en las retiradas por efectos adversos, los datos vuelven a ser similares, y en la rama P-A hay 5 pérdidas (por 4 en cada una de las otras 2 ramas)

- Retiradas en cada combinación de tratamiento:
  - i. P-A: 1 4 1 1 8 5 = 20
  - ii. A-P: 4 7 1 2 2 2 = 18
  - iii. D-P: 2 0 4 5 1 3 = 15
- Retiradas en cada combinación de tratamiento por eventos adversos por el tratamiento:
  - i. P-A: 0 0 0 1 3 1 = 5
  - ii. A-P: 1 1 0 1 0 1 = 4
  - iii. D-P: 1 0 2 0 0 1 = 4