



Hábitos de prescripción para el abordaje del dolor neuropático en España: resultados de la encuesta del grupo de trabajo de dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor

Prescribing habits for neuropathic pain management in Spain: results of the survey of the neuropathic pain working group of the Spanish Pain Society

A. A. Serrano Afonso¹, A. Navarro Sigüero^{2,3}, E. Paramés Mosquera^{3,4},
D. Ochoa Mazarro^{3,5}, R. Gálvez Mateos^{3,6} y C. Pérez Hernández^{3,5}

¹Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona, España. Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor. ²Centro de Salud Puerta del Ángel. Madrid, España. ³Vocal del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor hasta 2020. ⁴Hospital POVISA. Vigo, España. ⁵Hospital de la Princesa. Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España

RESUMEN

Objetivos: Hace más de diez años que salieron al mercado los últimos fármacos con indicación en las guías internacionales de dolor neuropático (DN). Estas recomiendan iniciar con monoterapia y sitúan el tratamiento combinado en el segundo escalón. Un considerable número de pacientes no alcanza un suficiente alivio del dolor o mejora de su calidad de vida con los fármacos disponibles. Bajo esta perspectiva, el Grupo de Trabajo (GT) de DN de la Sociedad Española del Dolor (SED) diseñó una encuesta para el abordaje del DN mediante fármacos, técnicas intervencionistas y tratamientos fuera de indicación en nuestro medio. En este artículo se analiza solo la parte de tratamientos farmacológicos.

Material y métodos: Estudio descriptivo mediante un cuestionario autoadministrado difundido por correo electrónico a los socios de la SED en dos oleadas durante 2019. Al inicio del cuestionario se realizaba una pregunta de selección sobre si utilizaban o no tratamientos fuera de ficha técnica o fuera de indicación. Solo los que respondieron afirmativamente procedieron a todo el

ABSTRACT

Objectives: Latest drugs with an indication for neuropathic pain (NP) in the international guidelines came onto the market more than ten years ago. They recommend starting with monotherapy and place the combined treatment in the second step. A considerable number of patients do not achieve sufficient pain relief or improvement in their quality of life with the available drugs. From this perspective, the NP Working Group (WG) of the Spanish Pain Society (SED) designed a survey to address how NP drugs, off-label treatments and interventional techniques are being used in our setting. In this article we will only discuss the pharmacological treatment options.

Material and methods: Descriptive study using a self-administered questionnaire distributed by email to SED members in two waves during 2019. At the beginning of the questionnaire, a selection question was asked whether or not they used non-technical or off-label treatments. Only those who answered affirmatively proceeded to the entire set of questions. It was divided into the following blocks: antiepileptics, antidepressants,

conjunto de preguntas. Este se dividió en los siguientes bloques: antiepilépticos, antidepresivos, antipsicóticos, anestésicos, anti-nmda, cannabinoides, naltrexona, tratamientos tópicos, toxina botulínica, polifarmacia y tratamientos fuera de ficha. Dentro de la sección de tratamientos tópicos se incluyó la toxina botulínica.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 13,82 %, siendo del 10,05 % una vez descartadas las no válidas. El 21 % comienzan el tratamiento del DN con polifarmacia y un 43 % lo hace cuando no responden a una primera línea. El 40 % de los encuestados opinan que no hay evidencia suficiente para el uso de polifarmacia. El 70 % de los participantes trataban hasta un 30 % de sus pacientes con DN con fármacos fuera de indicación. El 23,3 % utilizaban medicamentos fuera de ficha técnica entre el 40 % y el 60 % de los pacientes con DN y un 6,6 % lo hacía en un 70-90 % de los pacientes. Los tratamientos fuera de indicación más frecuentemente utilizados según las respuestas obtenidas son, por orden: lidocaína al 5 % en parche, toxina botulínica, lidocaína en perfusión intravenosa y venlafaxina. Este orden se altera si se añaden los usados ocasionalmente, siendo en esta ocasión la venlafaxina la más utilizada, seguida por los anteriores en el mismo orden.

Conclusiones: Según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se realiza una investigación sobre el abordaje del DN con el objetivo de conocer la necesidad de polifarmacia y de utilizar fármacos fuera de indicación. A pesar de ser solo un estudio descriptivo, pone de manifiesto el gap entre las guías clínicas en DN, las publicaciones en revistas y la realidad en la práctica clínica diaria. Llama la atención que en varios grupos de fármacos existe discrepancia entre la utilización de alguno de ellos y el razonamiento sobre ese uso basado en publicaciones, versus a las publicaciones actualmente existentes. Así pues, creemos que la información obtenida, aun teniendo un peso relativo, es de suma importancia para poder entender el abordaje del DN en nuestro entorno.

Palabras clave: Dolor neuropático, tratamiento combinado, polifarmacia, fuera de ficha técnica.

antipsychotics, anesthetics, anti-nmda, cannabinoids, naltrexone, topical treatments, botulinum toxin, polypharmacy and off-label treatments. Botulinum toxin was included in the topical treatments section.

Results: The response rate was 13.82 %, being 10.05 % once the invalid ones had been ruled out. 21 % begin the treatment of NP directly on polypharmacy and 43 % do so when they do not respond to a first line. 40 % of those surveyed think that there is insufficient evidence for the use of polypharmacy. 70 % of the participants treated up to 30 % of their NP patients with off-label drugs. 23.3 % used off-label medications in between 40 % and 60 % of patients with NP and 6.6 % did so in 70-90 % of patients. The most frequently used off-label treatments according to the responses obtained are, in order: 5 % lidocaine patch, botulinum toxin, lidocaine intravenous infusion, and venlafaxine. This order is altered if those used occasionally are added, this time venlafaxine being the most used, followed by the previous ones in the same order.

Conclusion: To our knowledge, this is the first time that research has been carried out on the approach to NP with the aim of knowing the need for polypharmacy and the use of off-label drugs. Despite being only a descriptive study, it highlights the gap between clinical guidelines in NP, publications in journals and the reality in daily clinical practice. It is noteworthy that in several groups of drugs there is a discrepancy between the use of some of them and the reasoning about that use based on publications, versus the currently existing publications. Thus, we believe that the information obtained, even having a relative weight, is of utmost importance in order to understand the approach to NP in our environment.

Key words: Neuropathic pain, combination therapy, polypharmacy, off-label.

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN) es aquel que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial [1]. La prevalencia del DN en la población varía entre el 6,9 y el 10 %, según la herramienta utilizada para su diagnóstico [2-4]. Estos pacientes sufren frecuentemente depresión y tienen una pobre calidad de vida, con importante discapacidad y vulnerabilidad [5].

Hace más de diez años que salieron al mercado los últimos fármacos con indicación en las guías interna-

cionales de DN. Estas recomiendan iniciar con monoterapia y sitúan el tratamiento combinado en el segundo escalón [6,7]. Sin embargo, un considerable número de pacientes no alcanza un suficiente alivio del dolor o mejora de su calidad de vida con los fármacos disponibles [8]. El tratamiento del DN es efectivo en menos del 50 % de los pacientes y además está asociado a importantes efectos adversos de los fármacos [7,9]. A pesar de que hay evidencia de que más del 45 % de los individuos que sufren DN toman dos o más fármacos para el dolor, en una revisión solo fue posible encontrar 21 estudios de alta calidad de diversas combinaciones

de fármacos sistémicos y tópicos diferentes [10]. En 2017, en Dinamarca [11], se elaboraron unas recomendaciones de tratamiento combinado en DN.

Una publicación de 2012 [12] trató de unificar la definición de dolor neuropático refractario (DNR) para los estudios epidemiológicos. El DNR sería aquel en el que habrían fallado al menos cuatro fármacos con una duración de cada tratamiento de al menos tres meses, o hasta que los efectos adversos impidan aumentar dosis y en los que se ha conseguido disminuir la intensidad del dolor menos del 30 %, o persiste en 5 o más en una escala de 0-10 puntos y/o persiste una mala calidad de vida.

En 2019, el grupo de Especial interés en DN de la Sociedad Italiana de Neurología elaboró un consenso sobre la definición de DN fármaco resistente [13] “cuando el paciente no alcanza el 50 % de reducción del dolor o una mejoría de al menos 2 puntos en la Patient Global Impression of Change, habiendo usado todas las clases de fármacos indicados en primera, segunda y tercera línea en las guías internacionales más recientes y reconocidas, por lo menos un mes después de la titulación a la más alta dosis tolerable”. Este consenso ayudará a identificar a los pacientes susceptibles de tratamientos invasivos.

El DNR y fármaco resistente nos obliga a ser creativos y audaces para intentar aliviar a estos pacientes. Hasta ahora no existe evidencia que permita un consenso que nos oriente en la utilización de tratamientos en DN fuera de indicación o con evidencia insuficiente. Bajo esta perspectiva, el Grupo de Trabajo (GT) de DN de la Sociedad Española del Dolor (SED) diseñó una encuesta para conocer el abordaje del DN mediante fármacos, técnicas intervencionistas y tratamientos fuera de indicación en nuestro medio. En este artículo se analiza solo la parte de tratamientos farmacológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo mediante un cuestionario auto-administrado. La difusión de la encuesta se realizó por correo electrónico a todos los socios de la SED en dos oleadas durante los meses de septiembre y octubre de 2019, y se publicó un anuncio en la contraportada de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, volumen 26, número 5 (septiembre-octubre de 2019). El diseño de la misma se realizó mediante la empresa de encuestas Formsite®, Chicago, Illinois, EE. UU., con variables dicotómicas, de opción múltiple, respuestas tipo escala de Likert con 4 opciones y respuestas de campo libre. La encuesta se categorizó en 4 secciones: datos demográficos, medicación no indicada, polifarmacia y usos fuera de indicación. Al inicio del cuestionario se realizaba una pregunta de selección sobre si utilizaba o no tratamientos fuera de ficha técnica o fuera de indicación. Solo los que respondieron afirmativamente procedieron a todo el conjunto de preguntas. Este se dividió en los siguientes bloques: antiepilépticos, antidepresivos, antipsicóticos, anestésicos, anti-nmda, cannabinoides (CNB), naltrexona (NTX), tratamientos tópicos, toxina botulínica, polifarmacia y tratamientos fuera de

ficha. Dentro de la sección de tratamientos tópicos se incluyó la toxina botulínica.

Población a estudio

En septiembre de 2019 la SED tenía 1356 socios registrados en la base de datos de la sociedad. De estos, 1285 tienen dirección de correo electrónico operativa y han dado su consentimiento para recibir newsletter de la SED. Dado que la encuesta era abierta, para no entrar en conflicto con la ley de protección de datos, no recogía nombres ni direcciones que pudiesen ser identificadas. Para evitar duplicidad de datos se eliminaron aquellas, se cruzaron los datos de género, años de experiencia laboral y dirección IP de procedencia del usuario con los de fecha de la encuesta, sistema operativo y navegador utilizado. Se eliminaron los resultados duplicados incompletos y aquellos cuyo porcentaje de respuestas no abarcaba mínimo la sección de medicación y demografía, o su tiempo de ejecución era menor de 100 segundos.

Variables recogidas

Se recogieron cuatro bloques de preguntas: demográficas, tratamiento farmacológico, polifarmacia y fuera de indicación. En las variables demográficas se valoraron los siguientes datos: edad, género, especialidad, años de experiencia laboral y localidad donde trabaja.

En el bloque de tratamiento farmacológico los ítems fueron:

1. Antiepilépticos: oxcarbazepina (OXZ), eslicarbazepina (ECZ), lamotrigina (LMT), fenitoína (FNT), lacosamida (LMD), levetiracetam, perampanel y zonisamida.
2. Antidepresivos: venlafaxina (VLF), desvenlafaxina (DVF) y bupropión.
3. Antipsicóticos: quetiapina (QTP) y levomepromazina.
4. Anestésicos: propofol (PPF), sevoflurano (SFN) y lidocaína intravenosa (Lido IV).
5. Anti-nmda: ketamina (KTM) y amantadina.
6. Tratamientos tópicos: lidocaína gel o crema trans-mucosa, lidocaína en parche al 5 % (Li5 %), capsaicina al 8 % (CPS) en situaciones fuera de ficha técnica, y la mezcla de amitriptilina más ketamina en pomada.

También se creó una sección sobre prescripción de CNB, NTX y toxina botulínica.

En cada uno de ellos se preguntó por la frecuencia de uso mediante una escala de Likert de 4 opciones (“usado con frecuencia”, “ocasionalmente”, “no lo uso pero lo he usado” y “no lo uso ni lo he usado”) y por el razonamiento científico seguido para su prescripción con otra escala de 5 opciones (“información de cursos y congresos”, “protocolos de mi centro”, “publicaciones”, “experiencia propia”, y “extrapolación de artículos de básica o mecanismos de acción”). Esta última pregunta era de respuesta múltiple (se podían marcar varias respuestas).

En el bloque de polifarmacia y tratamientos fuera de indicación en DN o ficha técnica, los ítems fueron: porcentaje de pacientes que precisa usar polifarma-

cia, porcentaje de pacientes que tiene actualmente en polifarmacia, en qué momento la utiliza (de entrada, si no responde a una primera línea, si no responde a dos primeras líneas) y la opinión sobre la evidencia que hay respecto al tratamiento del DN con polifarmacia. Se puede acceder al cuestionario completo dentro el material suplementario anexo en la página web de la revista.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo de los resultados del cuestionario. Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta y porcentaje (%). Las variables continuas se representan con la media y su desviación estándar. Al ser un estudio descriptivo no hay significación estadística.

RESULTADOS

De los 1356 socios que había censados en la SED, contestaron a la encuesta un total de 150 en las 4 semanas de periodo hábil para responder. Una vez eliminadas las respuestas incompletas de menos de 100 segundos, quedaron 110 encuestas, de las que se eliminó un único registro duplicado. La población diana eran solo aquellos médicos en activo, que de los 1285 eran 1085. Así pues, la tasa de respuesta fue del 13,82 %, siendo del 10,05 % una vez descartadas las no válidas.

- **1.º bloque. Datos demográficos:** el 48,72 % de los respondedores fueron mujeres, más de la mitad de los encuestados fueron anestesiólogos (52,29 %). La distribución por años de experiencia profesional se repartió mayormente entre las franjas de 10 a 20 años (30,77 %) y 20 a 30 años (34,62 %) de experiencia profesional post residencia (Tabla I).
- **2.º bloque. Polifarmacia:** para las preguntas de polifarmacia solo hubo 82 respuestas (54,6 % de los participantes). De las respuestas recibidas, un 21 % de los médicos comienzan el tratamiento del dolor neuropático con polifarmacia, un 43 % cuando no responden a una primera línea y un 18 % tras dos líneas únicas refractarias (Figura 1). Un 40 % de los encuestados opina que no hay evidencia suficiente para el uso de polifarmacia y un 53,7 % que esta es insuficiente (Figura 2).
- **3.º bloque. Fármacos:** el 70 % de los encuestados trataban hasta un 30 % de sus pacientes con DN con fármacos fuera de indicación. El 23,3 % utilizaba fármacos fuera de indicación entre el 40 % y el 60 % de los pacientes con DN y un 6,6 % utilizaba tratamientos fuera de indicación en un 70-90 % de los pacientes. Ninguno de los respondedores los utilizaba en el 100 % de los pacientes. El análisis por grupos de los fármacos empleados fuera de indicación fue el siguiente:
 - **Anticonvulsivantes (ACV):** el ACV más frecuentemente usado fuera de indicación fue la OXZ (19 % lo usa frecuentemente), seguido de la LMD (17 % lo usa frecuentemente) y ECZ (11 %). Más del 80 % no ha utilizado otros ACV como la zonisamida o el peramprenal (Figura 3).

TABLA I
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Experiencia laboral (años)	19,01	9,47
Cuestionarios completos	78	71,56 %
Mujer	38	48,72 %
Especialidad		
Anestesiología	57	52,29 %
Neurología	2	1,83 %
MFyC	9	8,26 %
MFyR	7	6,42 %
Reumatología	1	0,92 %
Traumatología	1	0,92 %
Sin respuesta	32	29,36 %
Tiempo de respuesta (segundos)	474	269

MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria. MFyR: Medicina Física y Rehabilitación. Experiencia laboral y tiempo de respuesta representados como la media y desviación estándar, en columna. El resto son números absolutos y porcentaje.

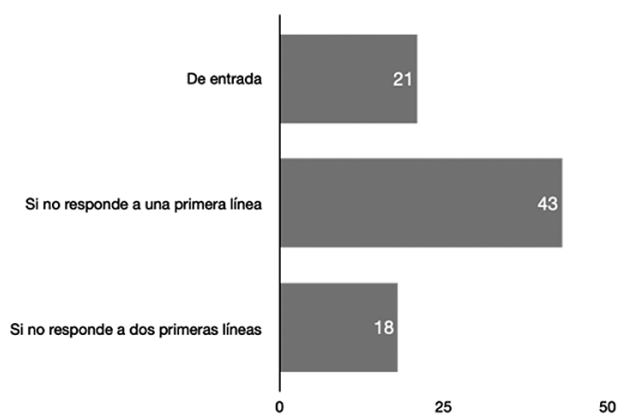


Fig. 1. Uso de polifarmacia. Número de respuestas de cuándo usa una polifarmacia para tratar el dolor neuropático.

La mayoría de los encuestados refieren que el uso de ACV fuera de indicación se basa en información de publicaciones (57,27 %), seguido de información de cursos y congresos en aquellos utilizados con frecuencia (20 %) y de extrapolación de mecanismo de acción (25,25 %) en aquellos que los utilizan ocasionalmente (Tabla II).

- **Antidepresivos (AD) y antipsicóticos:** la VLF (28,5 % con frecuencia y 43,1 % ocasionalmente) y la DVF (15,6 % con frecuencia y 38,5 % ocasionalmente) son los AD que más frecuente-

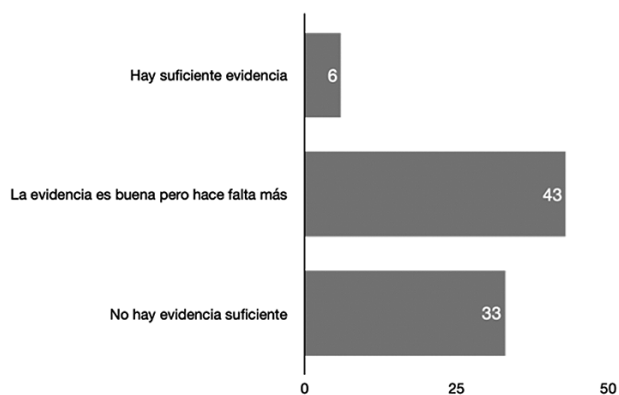


Fig. 2. Evidencia sobre polifarmacia. Número de respuestas a la pregunta de cuánta evidencia creen que hay sobre uso de polifarmacia en dolor neuropático.

mente se prescriben para dolor fuera de indicación. Un 4,5 % de los encuestados usan la QTP de manera frecuente y un 24 % ocasionalmente (Figura 4). La mayoría de los encuestados que utilizan AD o antipsicóticos fuera de indicación refieren hacerlo basado en resultados de publicaciones (53,15 %), seguido de información obtenida en cursos y congresos (21,17 %) (Tabla III).

- **Anestésicos y otros:** en este grupo fueron la LiIV y la KMN los usados más frecuentemente (36,7 % y 26,6 % con frecuencia y 25,6 % y 31,2 % ocasionalmente) (Figura 5). En este grupo nuevamente la información recibida de publicaciones es la principal (42,91 %) fuente. Sin embargo, el segundo lugar lo ocupa la extrapolación de publicaciones de ciencias básicas o mecanismos de acción (18,39 %) y el tercer puesto la información de cursos y congresos (16,85 %) (Tabla IV).
- **Fármacos tópicos:** Los tratamientos tópicos más frecuentemente utilizados fueron la Li5 %

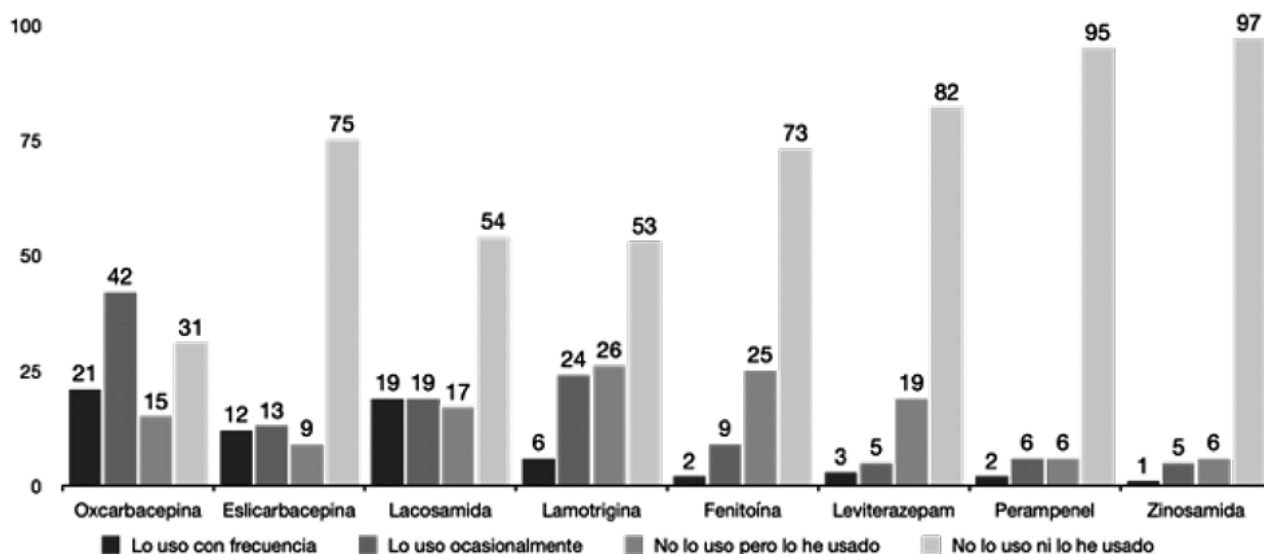


Fig. 3. Distribución de antiepilépticos según frecuencia de uso. Se representan las frecuencias de uso en números absolutos.

TABLA II
RELACIÓN DE USO DE ANTIEPILÉPTICOS Y PROCEDENCIA DE LA FORMACIÓN Y EVIDENCIA

	Cursos y Congresos	Publicaciones	Extrapolación	Protocolos	Experiencia	Total
Lo uso con frecuencia	13	42	7	1	2	65
Lo uso ocasionalmente	16	53	25	3	2	99
No lo uso pero lo he usado	9	35	12	3	4	63
No lo uso ni lo he usado	25	99	29	1	17	171
Total	63	229	73	8	25	

Cursos y congresos: formación obtenida por ponencias. Publicaciones: formación o evidencia obtenidas por el fármaco en clínica. Extrapolación: formación o evidencia obtenida extrapolando publicaciones de ciencias básicas o mecanismos de acción. Protocolos de su centro de trabajo. Experiencia propia con el fármaco: esta pregunta era de opción múltiple. Cada encuestado podía responder a varias opciones.

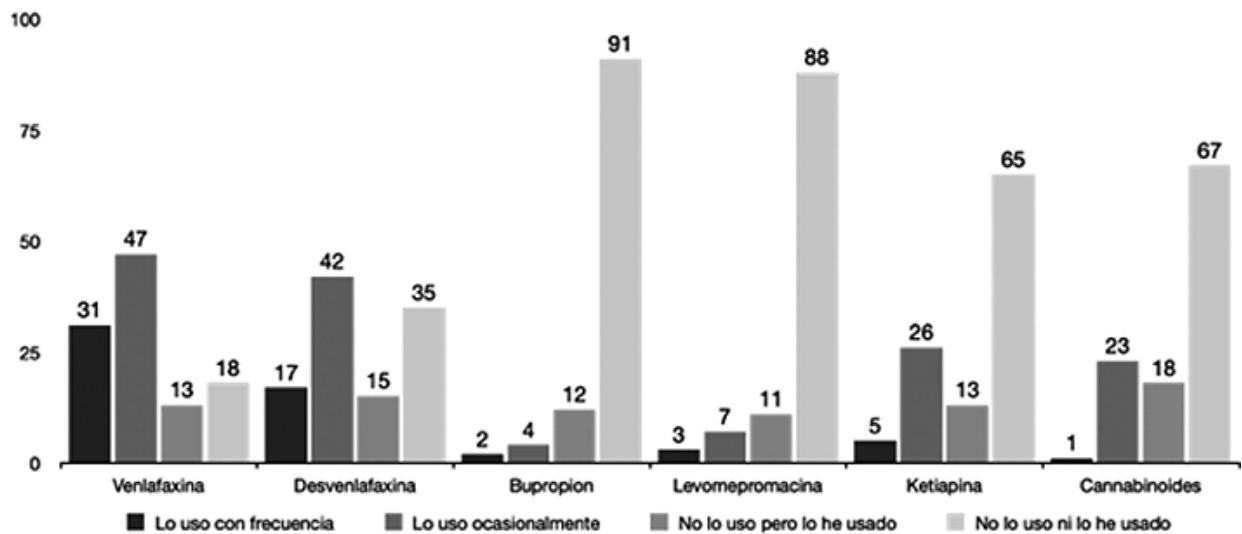


Fig. 4. Frecuencia de uso de antidepresivos y antipsicóticos. Se representan las frecuencias de uso en números absolutos. Se incluye el grupo de cannabinoides, a pesar de estar como sección propia en el cuestionario, dado el carácter psicotropo del THC.

TABLA III
RELACIÓN DE USO DE ANTIDEPRESIVOS / ANTIPSICÓTICOS, Y PROCEDENCIA DE LA FORMACIÓN O EVIDENCIA

	Cursos y Congresos	Publicaciones	Extrapolación	Protocolos	Experiencia	Total
Lo uso con frecuencia	8	34	3	2	4	51
Lo uso ocasionalmente	33	65	17	0	11	126
No lo uso pero lo he usado	6	19	16	0	4	45
No lo uso ni lo he usado	16	54	17	2	17	106
Total	63	172	53	4	36	

Se incluyen las respuestas de cannabinoides en este grupo. Cursos y congresos: formación obtenida por ponencias. Publicaciones: formación o evidencia obtenidas por el fármaco en clínica. Extrapolación: formación o evidencia obtenida extrapolando publicaciones de ciencias básicas o mecanismos de acción. Protocolos de su centro de trabajo. Experiencia propia con el fármaco: esta pregunta era de opción múltiple. Cada encuestado podía responder a varias opciones.

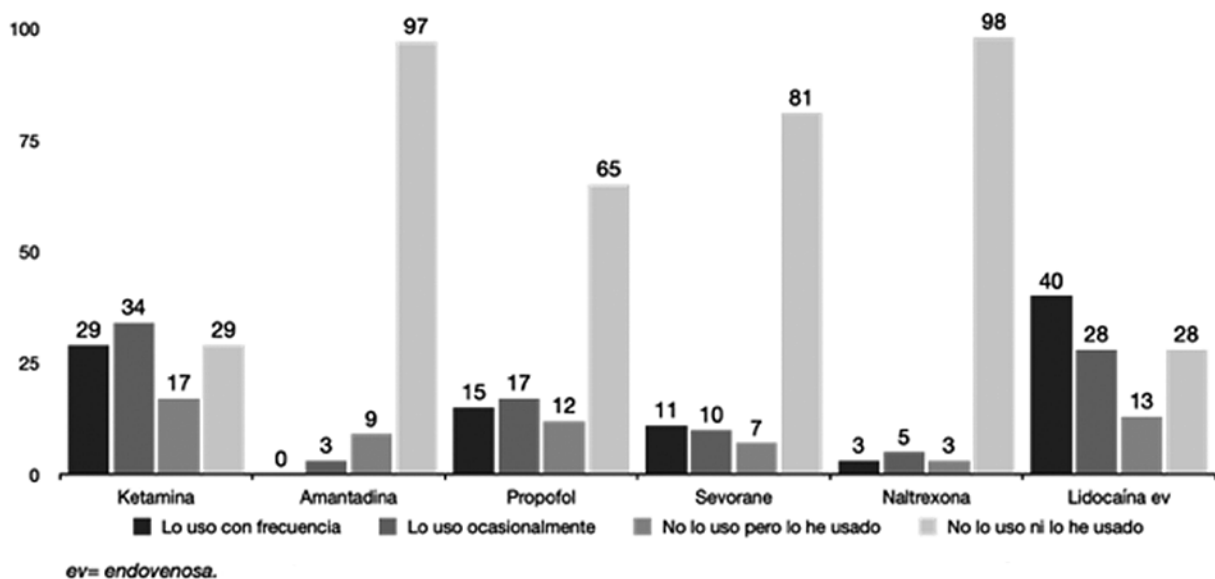


Fig. 5. Frecuencia de uso de anestésicos y otros. Se representan las frecuencias de uso en números absolutos. Se incluye la lidocaína endovenosa, a pesar de estar en otra sección del cuestionario, para facilitar la comprensión de los resultados.

TABLA IV
RELACIÓN DE USO DE ANESTÉSICOS Y PROCEDENCIA DE LA FORMACIÓN O EVIDENCIA

	<i>Cursos y Congresos</i>	<i>Publicaciones</i>	<i>Extrapolación</i>	<i>Protocolos</i>	<i>Experiencia</i>	<i>Total</i>
Lo uso con frecuencia	13	42	21	19	12	107
Lo uso ocasionalmente	25	55	20	6	11	117
No lo uso pero lo he usado	6	20	7	0	4	37
No lo uso ni lo he usado	12	45	13	1	15	86
Total	56	162	61	26	42	

Se incluyen las respuestas de naltrexona en este grupo. Cursos y congresos: formación obtenida por ponencias. Publicaciones: formación o evidencia obtenidas por el fármaco en clínica. Extrapolación: formación o evidencia obtenida extrapolando publicaciones de ciencias básicas o mecanismos de acción. Protocolos de su centro de trabajo. Experiencia propia con el fármaco: esta pregunta era de opción múltiple. Cada encuestado podía responder a varias opciones.

(fuera de su indicación en neuralgia postherpética [NPH]), con un 53,2 % uso frecuente y un 29,4 % ocasional, seguida de la CPS (cara, zona genital...) con un 23,85 % uso frecuente y un 29,4 % ocasional. También la lidocaína tópica en mucosas era utilizada con relativa frecuencia (19 % frecuentemente y 33 % ocasionalmente). Las combinaciones magistrales como amitriptilina y KTM se utilizaban con poca frecuencia (Figura 6). El uso de estos tratamientos provenía principalmente de publicaciones (46,18 %), en este caso seguido de información obtenida en cursos y congresos (20,83 %), tanto para el uso con frecuencia como ocasional (Tabla V).

- **Otros fármacos:** la TBA era empleada con mucha frecuencia por el 44,9 % y ocasionalmente en el 33 %, frente a los CNB que mayoritariamente no eran utilizados (67 %) en DN (Figuras 4 y 6). De nuevo el uso de estos trata-

mientos provenía principalmente de publicaciones (52,78 % para TBA y 62,5 % para CNB), en este caso seguido de información obtenida en cursos y congresos (19,44 % para TBA y 25 % para CNB) tanto para el uso frecuente u ocasional en TBA como para el ocasional en CNB.

Se puede observar más información por fármaco individualizado en las figuras de los anexos, como material suplementario, en la página web.

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se realiza una investigación sobre el abordaje del DN con el objetivo de conocer la necesidad de polifarmacia y de utilizar fármacos fuera de indicación. A pesar de ser solo un estudio descriptivo, pone de manifiesto el gap entre las guías clínicas en DN, las

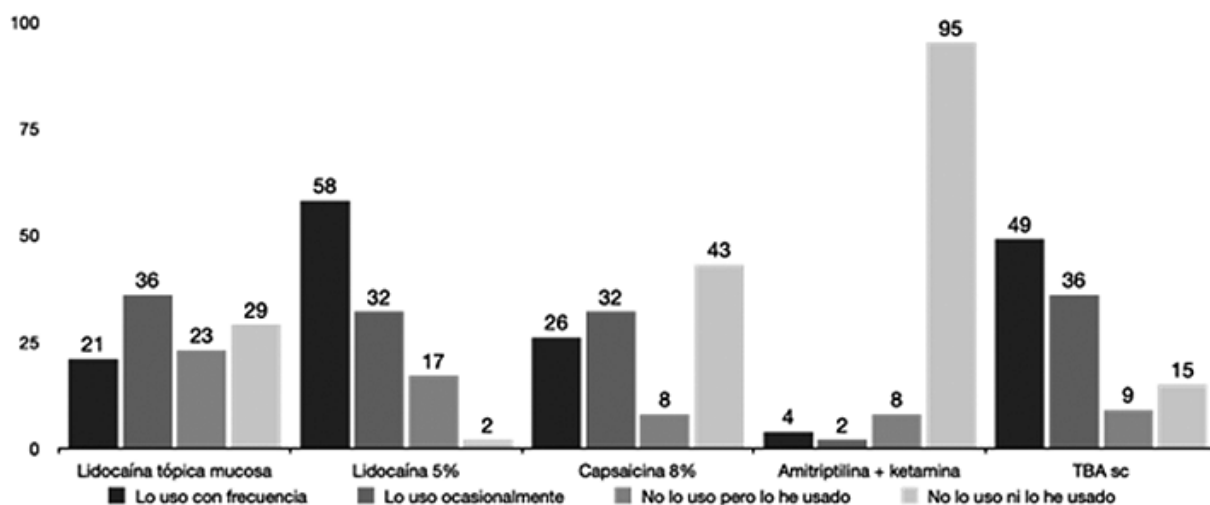


Fig. 6. Frecuencia de uso de tratamientos tópicos fuera de indicación. Lidocaína al 5 % fuera de Neuralgia Post-Herpética. Capsaicina 8 % en zonas no indicadas (cara, genitales, mucosas, pediatría...). Amitriptilina+Ketamina en mezcla. TBA sc = toxina botulínica tipo A subcutánea.

TABLA V
RELACIÓN DE USO DE TRATAMIENTOS DE USO TÓPICO Y PROCEDENCIA DE LA FORMACIÓN O EVIDENCIA

	<i>Cursos y Congresos</i>	<i>Publicaciones</i>	<i>Extrapolación</i>	<i>Protocolos</i>	<i>Experiencia</i>	<i>Total</i>
Lo uso con frecuencia	25	75	17	11	12	140
Lo uso ocasionalmente	25	41	18	3	13	100
No lo uso pero lo he usado	8	17	11	4	8	48
No lo uso ni lo he usado	8	31	5	0	5	49
Total	66	164	51	18	38	

Se incluyen las respuestas de toxina botulínica en este grupo. Cursos y congresos: formación obtenida por ponencias. Publicaciones: formación o evidencia obtenidas por el fármaco en clínica. Extrapolación: formación o evidencia obtenida extrapolando publicaciones de ciencias básicas o mecanismos de acción. Protocolos de su centro de trabajo. Experiencia propia con el fármaco: esta pregunta era de opción múltiple. Cada encuestado podía responder a varias opciones.

publicaciones en revistas y la realidad en la práctica clínica diaria. Esto confirma la dificultad de tratamiento de este tipo de dolor [14]. Así pues, creemos que la información obtenida, aun teniendo un peso relativo, es de suma importancia para poder entender el abordaje del DN en nuestro entorno, dado que los encuestados, en su mayoría, eran especialistas en el tratamiento del dolor.

El 75 % de los encuestados expresaron que utilizaban la polifarmacia. Aunque hay algunos estudios de buena calidad que muestran una eficacia superior de las combinaciones de dos fármacos, el número de estudios de tratamientos combinados son escasos y con tamaños muestrales pequeños [10,14]. Los estudios disponibles hasta la fecha no apoyan la recomendación de una combinación de medicamentos específica sobre otra [15], pero sí proporcionan un razonamiento para el tratamiento combinado. Por ahora, la GBP combinada con morfina o nortriptilina es la única combinación que parece ser superior a la monoterapia [7,16]. Aunque el estudio más grande (no controlado con placebo) no mostró diferencias en la eficacia o los efectos secundarios entre pregabalina (PGB) combinada con duloxetina (DXT) [17]. Por lo tanto, la combinación de PGB/GBP y DXT antidepresivos tricíclicos (ADT) (nivel A para GBP-opioides o GBP-ADT) puede considerarse como una alternativa al aumento de las dosis en monoterapia para pacientes que no responden a la monoterapia con dosis moderadas [16]. Además, hay que tener en cuenta que las combinaciones pueden aumentar el riesgo de toxicidad, por lo que su uso rutinario requiere una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio. Para disminuir esto, se suele usar una aproximación muy frecuente, la combinación secuencial. Esta consiste en iniciar el tratamiento con monoterapia y continuar con la terapia combinada "complementaria" en casos de respuesta parcial al tratamiento. Según los resultados obtenidos, esto es lo que parece que realizan la mayoría de los encuestados. La combinación de ≥ 2 agentes analgésicos en el tratamiento del DN es una opción atractiva porque el tratamiento combinado puede mejorar la eficacia analgésica [15] y tiene el potencial de reducir el perfil general de efectos secundarios, si los efectos sinérgicos permiten reducciones de dosis de los fármacos combinados [18].

La respuesta a la pregunta sobre la utilización más frecuente de polifarmacia se daba mayoritariamente

en pacientes que no respondían a una primera línea analgésica de manera parcial o total. Según las respuestas, esto sucede en el 75 % de los pacientes. Cabe la posibilidad de que esto sea o bien por falta de eficacia a dosis máximas de fármacos o por la asociación de diferentes tratamientos buscando distintas dianas, aunque no se haya alcanzado la dosis máxima con la primera terapia; no hemos explorado esta respuesta y realmente es difícil saberlo, ya que las guías clínicas ofrecen ambas posibilidades [14,19]. A pesar del amplio uso de politerapia, más del 92 % coincide en que no hay suficiente evidencia sobre la polifarmacia, lo cual evidencia la necesidad de refrendar su uso. En esta encuesta no se aprecia ninguna relación entre el porcentaje de pacientes en polifarmacia y la opinión de los encuestados sobre la evidencia existente sobre ella. Tampoco hay diferencias entre el porcentaje de pacientes con asociación de tratamientos con y fuera de indicación y el momento de iniciarla. No obstante, sí se aprecia una diferencia entre el porcentaje de pacientes en polifarmacia y la decisión del momento en el cual indicarla. Cuando el porcentaje de pacientes en polifarmacia es más del 60 %, se realiza mayor indicación de inicio (se puede ver más información en las figuras de los anexos, como material suplementario, en la página web).

En cuanto al tipo de medicación empleada, los anti-epilépticos fuera de indicación más utilizados son la OXZ y la LMD, seguidos de la ECZ y la LMT. Sin embargo, otros como la fenitoína y el levetiracetam son usados ocasionalmente, o han sido usados anteriormente con relativa frecuencia. Más de la mitad de los encuestados aducen basar su indicación en publicaciones específicas, porcentaje que asciende a más del 91 % si se añade los que indican que se basan en la información recogida de cursos y congresos o aquella extrapolada de ciencias básicas. Solo un 6 % dice utilizar la experiencia propia para su uso fuera de indicación. Sin embargo, por ahora, los anticonvulsivantes en tratamiento combinado no han demostrado un beneficio significativo para reducir el dolor global [20]. Solo en la neuropatía inducida por quimioterapia el tratamiento combinado con anticonvulsivantes o antidepresivos ha revelado una mejor eficacia. Esta vuelve a ser otra diferencia entre lo que se aprecia en guías clínicas o publicaciones y la práctica clínica. Hay que recordar que sigue sin conocerse la eficacia y seguridad a largo

plazo de ambos en tratamiento combinado, dado que los ensayos se han hecho con una duración de tiempo corta, sin seguimiento a largo plazo.

Entre los antidepresivos y antipsicóticos destaca el uso de la VLF y DVF, con un importante uso ocasional y frecuente, frente al uso ocasional o anteriormente realizado de la QTP y los CNB. Más del 50 % alegan basar la información para su indicación en publicaciones. Sin embargo, no hemos encontrado publicaciones tan evidentes al respecto. Un análisis realizado sobre el uso concomitante de antidepresivos señalaba que, particularmente en aquellos pacientes que no tomaban antidepresivos anteriormente, añadir un antidepresivo podría resultar beneficioso para aumentar la eficacia analgésica [21]. No hay evidencia concluyente publicada sobre la QTP. Además, es importante recordar que el uso de múltiples agentes serotoninérgicos debe evitarse o abordarse con precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. En cuanto a los CNB, la evidencia es contradictoria. Hay metanálisis con resultados positivos [22,23] y revisiones de metanálisis con resultado negativo [24].

De los anestésicos y NMDA antagonistas, el más usado fue la Lido IV, que destaca por su alta frecuencia, seguido de la KTM. Sin embargo, llama la atención que hay un uso ocasional y relativamente frecuente del PPF y el SVN. La base de publicaciones para respaldar su uso no llega al 50 % de los encuestados, que apenas supera el 80 % si se añaden aquellos que responden que usan información de cursos, congresos o extrapolación de ciencias básicas como base para refrendar su uso. En este grupo, los que se basan en la experiencia propia para su uso ascienden al 12 % de los encuestados. Sin embargo, una vez más, no existen muchos ensayos controlados aleatorios de alta calidad realizados con antagonistas del receptor de NMDA. El nivel de recomendación en términos de eficacia para el DN es bajo [25]. De hecho, se recomienda utilizarlos como una opción alternativa únicamente para pacientes que no responden al tratamiento estándar.

Entre los tratamientos de uso tópico destaca abrumadoramente el uso de la Li5 %, seguido de la TBA. La CPS fuera de indicación y la lido transmucosa se utilizan de manera relativamente frecuente, más incluso que los antiepilépticos, y al mismo nivel que la KTM o la VLF. Tanto las guías estadounidenses como las europeas sugieren el uso de la Li5 % en la neuropatía dolorosa diabética y el dolor postquirúrgico [26]. En el caso de que el dolor sea localizado y superficial, parece racional recurrir al tratamiento tópico con Li5 % [26]. De hecho, la Li5 % se ha evaluado en un estudio europeo aleatorizado multicéntrico para evaluar su eficacia y seguridad vs. PGB. [27]. Los pacientes incluidos en él eran refractarios a los tratamientos sistémicos, en su mayoría compuestos por anticonvulsivos, antidepresivos y opioides. La Li5 % se utilizó en modo de "terapia complementaria" [28], es decir, como tratamiento combinado. Con el fin de evaluar el uso potencial de este tratamiento tópico como elemento de terapia multimodal, Casale y cols. realizaron un estudio abierto, prospectivo y observacional [26]. Un mes después del inicio de la terapia, se detectó una reducción clínica y estadísticamente significativa en comparación con la intensidad del dolor inicial ($p < 0,0001$). Se realizó otro estudio para evaluar si el tratamiento con Li5 % tam-

bién era eficaz en diversas formas y localizaciones de polineuropatías [29]. Este reveló que, como terapia complementaria, la Li5 % fue claramente eficaz para reducir el dolor continuo ($p = 0,017$) y la alodinia ($p = 0,023$).

Para la CPS se han revisado los datos integrados, administrado solo o junto con analgésicos neuropáticos sistémicos [30], y se ha comprobado que un único tratamiento de 60 minutos reduce el dolor hasta por 12 semanas, independientemente del uso concomitante de analgésicos neuropáticos sistémicos. Otras terapias tópicas también han sido evaluadas mediante un estudio piloto, que proporciona información inicial sobre el uso de nuevas preparaciones tópicas que contienen amitriptilina, KTM y una combinación de ambas en el tratamiento del DN [31]. En los que usaron la crema combinada, hubo un efecto estadísticamente significativo, con una analgesia significativamente mayor y buena tolerancia sin evidencia de absorción sistémica significativa.

Llama la atención que, excepto en los antiepilépticos, el porcentaje que alega basar su uso en experiencia propia supera el 10 %. Probablemente esto se deba a la falta de publicaciones que refrenden el uso de todos estos fármacos, por lo que los clínicos tienen que basarse en información obtenida por cursos, congresos y la extrapolación de mecanismos de acción. Esto pone de manifiesto una vez más tanto la necesidad de comunicar los resultados obtenidos en la práctica clínica, especialmente para tratamientos sin indicación, como la de darle continuidad a los resultados que se obtienen en las ciencias básicas, de manera traslacional.

Los tratamientos fuera de indicación más utilizados frecuentemente según las respuestas obtenidas son, por orden: la Li5 %, la TBA, la LiIV y la VLF. Este se altera si se añaden los usados ocasionalmente, siendo en esta ocasión los más usados, por orden: la VLF, la Li5 %, la TBA y la LiIV. Probablemente sea porque estos son los que mayor evidencia tienen. Aun así, existe poca evidencia sólida que apoye el uso de VLF en el DN [32]. Existen estudios con limitaciones metodológicas y un riesgo considerable de sesgos que no hacen la evidencia consistente o de primer nivel. El papel de los anestésicos locales sistémicos para tratar el DN ha sido controvertido y difícil de definir objetivamente, incluso en comparación con las intervenciones con placebo. La LiIV fue más efectiva que el placebo para disminuir el DN en un metanálisis con resultados finales robustos frente a la heterogeneidad estadística o la variabilidad clínica [33]. Se puede alegar en contra que la diferencia de medias de 11 mm en una EVA 0-100 (o 1,1 en una NRS 0-10) representa una diferencia clínica de pequeña magnitud, pero para el DN este tamaño del efecto es clínicamente relevante. Además, la mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con otros analgésicos habiendo fracasado. Por tanto, este es un grupo muy difícil de manejar, y las pequeñas diferencias cuantitativas en estos pacientes son valiosas. La LiIV puede aliviar el DN en pacientes seleccionados con una evidencia que sugiere que este efecto analgésico es clínicamente importante, con evidencia de buena calidad [34]. Las dosis recomendadas son de 5 mg/kg a 7,5 mg/kg de peso corporal. En cambio, para la KTM intravenosa, a pesar de que la calidad de la evidencia también es buena, su aplicación no se recomienda como una opción de tratamiento clínicamente viable, a menos que

se realice en entornos hospitalarios bajo el cuidado de un especialista [35]. De hecho, para infusiones repetidas en el SDRC la recomendación es poco concluyente. En pacientes con DN, no hay evidencia suficiente para recomendar ketamina intravenosa como estrategia de tratamiento a largo plazo [34].

Por último, se debe tener en cuenta que este artículo tiene una serie de limitaciones. Primero, se basa en la descripción de unas encuestas realizadas a los socios de la SED, por lo que no se puede decir que represente al total del colectivo médico en España. Dado que solo se envió a los socios de la SED, y aunque se publicó en la RESED un anuncio, no se puede obviar el sesgo de selección. Sin embargo, se puede alegar que sí pueda ser representativa del colectivo de socios de esta sociedad médica. La segunda limitación es la baja tasa de respuesta en los encuestados. No obstante, una tasa de respuesta muy cercana, aun siendo baja, se ha considerado suficiente como muestra de un colectivo similar [36]. Otras encuestas han tenido tasas de respuestas parecidas [37,38]. Tercero, existe una sobreponderación de la especialidad de anestesiología y haría falta saber más sobre otras especialidades. Quizá se podría hacer repitiendo la misma encuesta en otras sociedades para poder comparar y agregar datos. Aun así, los resultados que se han obtenido sirven de base para futuros estudios o para mejorar el conocimiento de los hábitos de prescripción de los facultativos de fármacos sin indicación para el DN.

Como conclusión, no tenemos constancia de que haya información previa sobre el uso de fármacos sin indicación para el DN. Sería la primera vez que se hace una encuesta para conocer los hábitos de prescripción en este ámbito. Siendo la primera, no se puede comparar. Pero llama la atención que en varios grupos de fármacos existe una discrepancia entre la utilización de unos fármacos y el razonamiento sobre ese uso basado en publicaciones, *versus* a las publicaciones actualmente existentes. Así pues, creemos que la información obtenida, aun teniendo un peso relativo, es de suma importancia para poder entender el abordaje del DN en nuestro entorno.

AGRADECIMIENTOS

El Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor quiere agradecer a todos los socios que contestaron la encuesta su colaboración y dedicación. Sin su ayuda, este artículo no hubiese sido posible. Su participación permitirá tener un mejor conocimiento sobre las necesidades de tratamiento para el DN. Gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
2. Bouhassira D. Définition et classification des douleurs neuropathiques [Definition and classification of neuropathic pain]. *Presse Med*. 2008;37(2 Pt 2):311-4. DOI: 10.1016/j.lpm.2007.07.022
3. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9. DOI: 10.1016/j.jpain.2005.11.008.
4. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-62. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013. Erratum in: *Pain*. 2014;155(9):1907.
5. Cherif F, Zouari H, Cherif W, Hadded M, Cheour M, Damak R. Depression prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life. *Pain Research and Management*. 2020. Article ID 7408508. DOI: 10.1155/2020/7408508.
6. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1010-8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
7. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492.
8. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(37):616-25. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0616.
9. Serpell MG; Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99(3):557-66. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00255-5.
10. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:C0008943.
11. Holbech JV, Jung A, Jonsson T. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017;10:1467-75. DOI: 10.2147/JPR.S138099.
12. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol*. 2012;12:29. DOI: 10.1186/1471-2377-12-29.
13. Ciaramitaro P, Cruccu G, de Tommaso M, Devigili G, Fornasari D, Geppetti P, et al. A Delphi consensus statement of the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society on pharmacoresistant neuropathic pain. *Neurol Sci*. 2019;40(7):1425-31. DOI: 10.1007/s10072-019-03870-y.
14. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
15. Moulin DE, Boulange A, Clark AJ. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the canadian pain society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-23. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
17. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose

- monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.043.
18. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1084-95. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70193-5.
 19. Galvez R. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. Guía de la Sociedad Española del Dolor (SED), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Madrid: Ed Master Line & Prodigio SL; 2016.
 20. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsivants in combination pharmacotherapy for treatment of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2016;32(8):719-25. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000310.
 21. Tanenberg RJ, Irving GA, Riesser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski V, et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, non inferiority comparison. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):615-26. DOI: 10.4065/mcp.2010.0681.
 22. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-E796.
 23. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhattia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638-52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002110.
 24. Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*. 2018;64(2):e78-e94.
 25. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth*. 2018;32(3):463-78. DOI: 10.1007/s00540-018-2501-0.
 26. Casale R, Polati E, Schweiger V, Coluzzi F, Bhaskar A, Consalvo M. [Localized neuropathic pain-5% lidocaine medicated patch as a firstline treatment and as add-on therapy: literature review and personal experience]. *Minerva Med*. 2014;105(3):177-95.
 27. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1663-76. DOI: 10.1185/03007990903047880.
 28. Hans G, Joukes E, Verhulst J, Vercauteren M. Management of neuropathic pain after surgical and non-surgical trauma with lidocaine 5 % patches: study of 40 consecutive cases. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2737-43. DOI: 10.1185/03007990903282297.
 29. Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106(1-2):151-8. DOI: 10.1016/s0304-3959(03)00317-8.
 30. Irving GA, Backonja M, Rauck R, Webster LR, Tobias J, Vanhove GF. NGX-4010, a capsaicin 8 % dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clin J Pain*. 2012;28(2):101-7. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318227403d.
 31. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2013;19(5):323-8. DOI: 10.1097/00002508-200309000-00007.
 32. Gallager HC, Gallager RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;23(8):CD011091. DOI: 10.1002/14651858.CD011091.pub2.
 33. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1738-49. DOI: 10.1213/01.ANE.0000186348.86792.38.
 34. Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag*. 2012;17(3):150-8. DOI: 10.1155/2012/794325.
 35. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013;154(11):2249-61. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.004.
 36. Perelló Bratescu A, Adriyanov B, Dürsteler C, Sisó-Almirall A, Álvarez Carrera MA, Riera Nadal N. Strong opioids and non-cancer chronic pain in Catalonia. An analysis of the family physicians prescription patterns. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(2):68-75. DOI: 10.1016/j.redar.2019.08.003.
 37. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res*. 2013;6:393-401. DOI: 10.2147/JPR.S41883.
 38. Jamison RN, Sheehan KA, Scanlan E, Matthews M, Ross EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: survey of primary care providers. *J Opioid Manag*. 2014;10(6):375-82. DOI: 10.5055/jom.2014.0234.