

EDITORIAL

Limitaciones, controversias y desafíos de las guías de práctica clínica sobre el manejo farmacológico del dolor neuropático



Limitations, controversies and challenges of clinical practice guidelines on the pharmacological management of neuropathic pain

El dolor neuropático (DN) es un problema clínico importante e incapacitante, con contadas opciones de tratamiento farmacológico disponibles. Su manejo constituye un reto para los profesionales sanitarios. La incidencia y prevalencia del DN exacta se desconoce. Las estimaciones de prevalencia que se basan en causas específicas de DN tienden a ser más bajas (2,1%) que las fundamentadas en informes de los síntomas clásicos, proporcionando estas valores del 6-8%; en España se cifra en un 7,7%. En cualquier caso, una mejor estimación de prevalencia poblacional del dolor con características neuropáticas es probable que se sitúe entre el 6,9 y el 10%¹. 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^{2,3}, de forma que el tratamiento del DN es efectivo en menos del 50% de los pacientes⁴.

En las últimas décadas varias sociedades científicas han publicado directrices de práctica clínica sobre el manejo farmacológico del DN, existiendo, en general, un amplio acuerdo entre ellas. Entre estas guías clínicas destacamos las siguientes: Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, por sus siglas en inglés, *European Federation of Neurological Societies*), NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*), Sociedad Canadiense del Dolor (CPS, por sus siglas en inglés, *Canadian Pain Society*), el grupo de interés especial en DN de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (NeuPSIG, por sus siglas en inglés, *Special Interest Group on Neuropathic Pain*), y la Sociedad Francesa para el estudio y tratamiento del dolor (SFETD, por sus siglas en francés, *Société française pour l'étude et le traitement de la douleur*)/Sociedad Francesa de Neurología (SFN, por sus siglas en francés, *Société française de neurologie*)⁵⁻⁹.

Tres clases de fármacos han recibido fuertes recomendaciones para el tratamiento de primera línea en todas las guías clínicas: antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina; los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como la duloxetina; y los ligandos alfa-2-delta del canal de calcio gabapentina y pregabalina. La mayoría de las guías recomiendan tramadol, un opioide débil e IRSN, como tratamiento de segunda línea del DN. Los fármacos recomendados para el tratamiento de tercera y cuarta línea suelen incluir opioides potentes, agentes antiepilépticos distintos de los gabapentinoides y cannabinoides, mientras que el tratamiento tópico con capsaicina y lidocaína se recomiendan para el DN localizado (tabla 1)⁵⁻⁹.

Limitaciones de las guías de práctica clínica del dolor neuropático

Hay una serie de factores que limitan la aplicabilidad y utilidad de estas guías de práctica clínica en el mundo real. El DN no es una enfermedad única, sino un síndrome que puede ser causado por diversas etiologías, y sus manifestaciones clínicas varían significativamente¹⁰. Por tanto, es fundamental diagnosticar correctamente el DN; sin embargo, todavía faltan pruebas o test diagnósticos ampliamente aceptados¹¹.

Las directrices EFNS, NeuPSIG y SFETD/SFN para el diagnóstico y evaluación del DN se basan en la definición emitida por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (<https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>), que establece que el DN es aquel «causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial». Esta definición requiere la identificación de la lesión o enfermedad subyacente. Generalmente esto no es un problema ya que la lesión o

Tabla 1 Resumen de recomendaciones para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático

	EFNS ⁵				NICE ⁶		CPS ⁷		NeuPSIG ⁸	SFETD/SFN ⁹
	Neuropatía diabética	Neuralgia postherpética	Neuralgia del trigémino	Dolor neuropático central	Todas las condiciones de dolor neuropático	Neuralgia del trigémino	Todas las condiciones de dolor neuropático	Neuralgia del trigémino	Todas las condiciones de dolor neuropático	Todas las condiciones de dolor neuropático
Primera línea de tratamiento	Duloxetina Gabapentina Pregabalina ATC Venlafaxina ^d	Gabapentina Pregabalina ATC Apósitos de lidocaína ^a	Carbamazepina Oxcarbazepina	Gabapentina Pregabalina ATC	Amitriptilina Duloxetina Gabapentina Pregabalina Crema de capsaicina ^b (dolor localizado en pacientes que desean evitar o no toleren tratamiento por vía oral)	Carbamazepina	Gabapentina Pregabalina ATC Duloxetina Venlafaxina ^d	Carbamazepina	Gabapentina/ Gabapentina enacarbil Pregabalina ATC Duloxetina Venlafaxina ^d	ATC Duloxetina Venlafaxina ^d Gabapentina Apósitos de lidocaína ^b
Segunda línea de tratamiento	Tramadol	Opioides potentes Crema de capsaicina		Tramadol Opioides potentes	Uno de los 3 fármacos restantes de primera línea		Tramadol Opioides potentes Lidocaína tópica ^c		Apósitos de lidocaína ^b Parches de capsaicina ^b Tramadol	Tramadol Pregabalina Parches de capsaicina ^b Toxina botulínica tipo A ^b
Tercera línea de tratamiento	Opioides potentes			Opioides potentes	Uno de los 3 fármacos restantes de primera línea		Cannabinoides		Toxina botulínica tipo A Opioides potentes	Opioides potentes
Cuarta línea de tratamiento				Lamotrigina (en dolor central post-ictus) Cannabinoides (en esclerosis múltiple)			Metadona Lamotrigina Lacosamida Tapentadol Toxina botulínica Lidocaína tópica			

ATC: antidepresivos tricíclicos; CPS: *Canadian Pain Society*; EFNS: *European Federation of Neurological Societies*; NeuPSIG: *Neuropathic Pain Special Interest Group*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SFETD: *Société française pour l'étude et le traitement de la douleur*; SFN: *Société française de neurologie*.

^a Uso en ancianos.

^b Uso en dolor localizado.

^c Uso en neuralgia postherpética.

^d En la mayoría de los países europeos, incluido España, la venlafaxina no está aprobada para la indicación en «dolor neuropático» y, por lo tanto, cualquier uso en dolor neuropático debe considerarse *off label*.

Fuente: adaptada de EFNS⁵, NICE⁶, CPS⁷, NeuPSIG⁸ y SFETD/SFN⁹.

enfermedad se revela en el curso del examen clínico o en el relato del paciente sobre su historial médico. Sin embargo, en pacientes que presentan dolor como síntoma principal o incluso único, la aplicación de esta definición puede impedir un diagnóstico preciso de DN¹².

Otra limitación en cuanto a la aplicabilidad de las guías de práctica clínica se refiere a la clasificación del DN, que, a su vez, afecta la elección del tratamiento más adecuado. Tradicionalmente, el DN se ha clasificado según la etiología y las directrices de la EFNS todavía se adhieren a este enfoque⁵. Sin embargo, se ha sugerido que una clasificación basada en el mecanismo fisiopatológico subyacente podría ser más eficaz¹³.

La calidad de las guías para el tratamiento del DN se ha evaluado utilizando el instrumento AGREE-II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II*, por sus siglas en inglés), que consta de 6 dominios: alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial¹⁴. Las puntuaciones más bajas recibidas por todas las guías, en el apartado de farmacoterapia, se dieron en el dominio de aplicabilidad para las guías NICE, EFNS y CPS, obteniendo puntuaciones de 42, 14 y 0%, respectivamente. En este análisis, se consideró que el dominio del rigor en la elaboración era el más indicativo de la calidad de las guías de práctica clínica. En este dominio, las puntuaciones de las directrices NICE, CPS y EFSN para el tratamiento farmacológico fueron del 86, 55 y 55%, respectivamente¹⁴.

Las últimas directrices elaboradas por NeuPSIG y SFETD/SFN para el tratamiento farmacológico no fueron evaluadas en el análisis de Deng et al.¹⁴, pero estas directrices siguieron una metodología diferente¹⁵. En primer lugar, las recomendaciones del NeuPSIG se basan en un metaanálisis de estudios clínicos sobre DN realizados desde 1966, incluidos ensayos no publicados⁸. La inclusión de ensayos no publicados permitió realizar un análisis del sesgo de publicación, que mostró que la eficacia general de los tratamientos farmacológicos se ha exagerado en un 10%, siendo los parches de capsaicina de alta concentración los más afectados⁸. En las recomendaciones para el manejo farmacológico del DN de SFETD/SFN los autores realizaron una revisión sistemática estandarizada por pares de ensayos clínicos aleatorizados publicados con fármacos orales o tratamientos farmacológicos tópicos en revistas indexadas en PubMed / MEDLINE y Embase desde junio de 2013 hasta el 18 de enero de 2018. Para los estudios publicados desde 1966 hasta junio de 2013 hicieron referencia a la revisión sistemática y al metaanálisis del NeuPSIG⁹. Por otro lado, en las guías NeuPSIG y SFETD/SFN el DN se trata como una entidad específica debido a que, generalmente, la eficacia de los tratamientos sistémicos no parece verse afectada por la etiología. Sin embargo, la evidencia sugiere que la polineuropatía relacionada con el VIH y la radiculopatía es más refractaria a la farmacoterapia en comparación con otros tipos de DN y representa excepciones a este enfoque. Por último, en las guías NeuPSIG y SFETD/SFN se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, por sus siglas en inglés) para evaluar la calidad de la evidencia, y las recomendaciones cumplen con las directrices AGREE II^{8,9}.

Controversias de las guías de práctica clínica del dolor neuropático

Las guías SFETD/SFN sitúan a pregabalina como segunda línea de tratamiento después del tratamiento con gabapentina⁹. Desde nuestro punto de vista representa una interpretación única de la evidencia, en comparación con todas las directrices nacionales e internacionales que se han publicado hasta la fecha en las que pregabalina se valora por igual a gabapentina como una de las opciones de primera línea de tratamiento en DN periférico y la única con indicación autorizada en nuestro país en DN central. Consideramos que estas guías SFETD/SFN muestran una interpretación sesgada de la evidencia, debido fundamentalmente a que:

- Se centran únicamente en los datos recientes y esto desvía su conclusión de la de todas las demás directrices elaboradas en esta área (solo incluyen publicaciones de 2013 en adelante).
- El conjunto de datos clínicos de gabapentina se ha visto reforzado por la actividad de ensayos clínicos recientes para gabapentina enacarbil, que se ha sumado al volumen de trabajo de ensayos clínicos realizados en este producto, y ha fortalecido su posición, en términos relativos y absolutos. A diferencia de pregabalina, cuya absorción es lineal y no dependiente de la dosis, la absorción intestinal de gabapentina es saturable, lo que dificulta el ajuste de dosis del fármaco. Gabapentina enacarbil ha sido desarrollada para superar este inconveniente de gabapentina y ha demostrado una absorción lineal y mayor biodisponibilidad que gabapentina. Sin embargo, hasta la fecha, gabapentina enacarbil solo está disponible en Japón y en Estados Unidos¹⁶.
- Pregabalina, en los 5 años en los que parece haberse basado la mayor parte del análisis, se ha estudiado en grupos de pacientes más diversos, algunos de ellos refractarios, en los que a menudo es más difícil demostrar su eficacia. De manera similar, ensayos de fase IV generalmente en el dolor tienen diferencias más pequeñas en el tamaño del efecto, en parte porque existe la expectativa de que los medicamentos funcionen y, por lo tanto, un brazo de placebo también tiende a mostrar una mayor respuesta. Este factor ha disminuido la eficacia de la pregabalina en el período de 5 años en el que se basa la mayor parte del análisis.
- Por otro lado, se valora mucho un ensayo en ciática, donde gabapentina mostró un beneficio sobre pregabalina, y eso se menciona e influye en su conclusión/orientación. Esta es un área en la que, como se ha comentado, la mayoría de los medicamentos de esta clase no obtienen buenos resultados en los ensayos clínicos y, por lo tanto, basar una conclusión en esto parece desafortunado^{17,18}.

Terapia combinada en dolor neuropático: un gran desafío

Existe cierta evidencia de que al menos el 45% de los pacientes con DN son tratados con 2 o más fármacos, de forma

que las terapias combinadas se utilizan habitualmente en el tratamiento del DN, a menudo con buenos resultados¹⁹.

Una revisión sistemática que evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de las terapias combinadas en el tratamiento del DN basándose en los resultados de 21 ensayos clínicos controlados aleatorizados, doble ciego, que compararon combinaciones de 2 o más fármacos (sistémicos o tópicos) con placebo y/o al menos otro comparador para el tratamiento del DN encontró evidencia que apoya el uso de combinaciones de 2 fármacos en esta indicación. Debido al pequeño número de estudios clínicos que se centraron en una combinación específica, los autores se abstuvieron de recomendar ningún enfoque de tratamiento en particular²⁰. Por el contrario, un metaanálisis realizado por NeuPSIG identificó sólo 7 ensayos controlados aleatorios elegibles. La terapia combinada recibió una recomendación GRADE no concluyente debido a hallazgos contradictorios en estos estudios⁸.

Una posterior revisión independiente evaluó si existía más evidencia disponible y de mejor calidad. Los autores evaluaron la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de ensayos controlados aleatorios doble ciego que incluyeron sólo participantes adultos y compararon la terapia combinada (≥ 2 fármacos) con un placebo y/o al menos otro comparador con indicación en DN. El resultado primario evaluado fue la proporción de participantes que informaron reducciones del dolor $\geq 50\%$ desde el inicio. El resultado secundario evaluado fue la proporción de abandonos debido a eventos adversos surgidos del tratamiento. Se incluyeron 16 estudios para el análisis cualitativo. De estos últimos, sólo 5 duraron al menos 12 semanas y sólo 6 cumplieron con los datos requeridos para un análisis completo, sin encontrar una evidencia sólida²¹.

La terapia combinada puede proporcionar varias ventajas en relación con los tratamientos con un solo fármaco²². Estos incluyen una mayor actividad analgésica (debido a los efectos complementarios o que se refuerzan mutuamente de los fármacos) y un perfil de tolerabilidad más favorable, así como una mejoría en otros síntomas como ansiedad, depresión y alteraciones del sueño²². Dado el uso generalizado de la polifarmacia en pacientes tratados por DN, así como la eficacia relativamente baja de las terapias con un solo fármaco, se requiere una mayor investigación sobre la eficacia y seguridad de las terapias combinadas.

Por otro lado, un problema general en DN es que la mayoría de los estudios son de corta duración. Además, en los ensayos clínicos con fármacos de referencia pocas veces se ha incluido más de una intervención; y pocos estudios han investigado el efecto de las intervenciones en la calidad de vida, la funcionalidad, el estado de ánimo o las alteraciones del sueño (descanso nocturno)²³. En este sentido, recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico comparativo aleatorizado y doble ciego de diferentes opciones de tratamiento en neuropatía diabética dolorosa (NDD) (ensayo OPTION-DM: *Optimal Pathway for Treating Neuropathic pain in Diabetes Mellitus*, por sus siglas en inglés)²⁴. El objetivo principal fue la identificación de la opción de tratamiento más eficaz y mejor tolerada para la NDD. Los participantes recibieron tres opciones de tratamiento (pregabalina-amitriptilina, amitriptilina-pregabalina y duloxetina-pregabalina) con la misma secuencia. Las opciones de tratamiento tenían dos

periodos: monoterapia de 6 semanas, y a los participantes que no respondieron al tratamiento se los asignó a un tratamiento combinado de 10 semanas. Se obtuvo un alivio del dolor semejante con todos los tratamientos combinados. Sin embargo, el tratamiento combinado mejoró la NDD en pacientes que habían tenido un control subóptimo con la monoterapia. Además, los pacientes del grupo con pregabalina-amitriptilina tuvieron tasas más bajas de probabilidad de discontinuar el tratamiento para la NDD debido a los efectos adversos. Según este estudio, el tratamiento con pregabalina-amitriptilina sería la opción más segura como tratamiento inicial y no se produjeron más efectos adversos asociando un fármaco de segunda línea que con la monoterapia^{24,25}.

Conclusiones

El DN es una enfermedad muy extendida que tiene un impacto negativo en los afectados. Aunque se han elaborado varias guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del DN, varias cuestiones metodológicas y conceptuales limitan su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, así como la confiabilidad de la evidencia en la que se basan estas guías. Es necesario el desarrollo de nuevas intervenciones farmacológicas para abordar los problemas actuales que rodean el tratamiento del DN, incluida la baja eficacia del alivio del dolor y la mala calidad de vida de los afectados. Los médicos seguimos teniendo problemas para afrontar la estrategia farmacológica cuando fracasa el tratamiento de primera línea. La terapia combinada ha sido una práctica adoptada durante muchos años para la cual la evidencia no es sólida. Se han hecho esfuerzos para lograr evidencia de mejor calidad, pero la calidad no ha mejorado con los años. Por ello, las guías para el DN deberían intentar hacer recomendaciones sobre la investigación en terapia combinada, priorizando qué combinaciones analizar sobre otras, de modo que la búsqueda de mejores evidencias científicas pueda progresar.

Financiación

Los autores no hemos recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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;155:654–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>.
2. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Semergen*. 2019;45:535–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.008>.
3. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment:

- an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289–305, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.013>.
4. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006;6:22–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2006.00054.x>.
5. 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;17:1113–88, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>.
6. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guidelines (última actualización: 22 September 2020) [consultado 13 Marzo 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>.
7. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63:844–52.
8. 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;14:162–73, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
9. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:325–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>.
10. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (I). *Med Gen Fam*. 2021;10:22–7, <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021006>.
11. 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;70:1630–5, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>.
12. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. 2011;152 3 Suppl:S74–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.027>.
13. Alcántara Montero A, González Curado A. Retos relacionados con el manejo terapéutico del dolor neuropático. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2019;66:452–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2019.03.006>.
14. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-015-0150-5>.
15. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Abordaje farmacológico del dolor neuropático: pasado, presente y futuro. *Rev Neurol*. 2022;74:269–79, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7408.2021381>.
16. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:1263–77, <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>.
17. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2017;14:e1002369, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002369>.
18. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190:E786–93, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.171333>.
19. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017;10:1467–75, <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S138099>.
20. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012:CD008943.
21. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med*. 2021;10:3533, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10163533>.
22. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. 2013;12:1084–95, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70193-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70193-5).
23. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98:31–43, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000013038>.
24. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. 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. *Lancet*. 2022;400:680–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6).
25. Saul H, Deeney B, Imison C, Tesfaye S. Combination therapy for painful diabetic neuropathy is safe and effective. *BMJ*. 2023;381:866, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.p866>.

A. Alcántara Montero^{a,c,*} y P.J. Ibor Vidal^{b,c}

^a Centro de Salud Trujillo, Consultorios de Herguizuela/Conquista de la Sierra, Cáceres, España

^b Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia, España

^c Grupo de Trabajo de Dolor y Cuidados Paliativos de SEMERGEN

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
(A. Alcántara Montero).