

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



ONPST

**Estudio epidemiológico, observacional y transversal,
para evaluar la prevalencia de dolor neuropático
y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático
en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.**

TESIS DOCTORAL

Concepción Pérez Hernández

2013

A mis padres por enseñarme el valor del esfuerzo.

A Fyko, Pablo, Marcela y Rodrigo por su cariño, ejemplo y paciencia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han logrado que por fin escribiese la tesis. Gracias por haber insistido.

*Al Prof. Fernando Gilsanz –mi jefe– porque, a pesar de ser un poco indómita, siempre ha creído en mí y me ha dado la oportunidad de trabajar en lo que más me gusta: **el tratamiento del dolor**. Gracias por dirigirme la tesis y por tu paciencia.*

A la Prof. Carmen Suárez porque, desde que empecé la residencia, siempre me ha dado ejemplo, me ha aconsejado y me ha ayudado.

Al Prof. Oscar de León Casasola, maestro y amigo.

A mis hermanos, en especial a Esther y Javier que, una vez más, me han apoyado hasta el final; sin ellos no lo habría logrado.

A mis compañeros y, entre ellos, a Paco, a mis oncólogos y al personal del Hospital de Día Oncohematológico, los que están y los que se han ido. Anabel y Anuska: gracias. A Noe, compañera y alma de la Unidad: tú eres una parte muy importante de este trabajo.

A Emilio, mucho más que un amigo y compañero, gracias por ser incondicional.

A mis amigos del trabajo del día a día en el tratamiento del dolor, en especial a aquéllos que tanto me habéis animado a que escribiese la tesis, aconsejado y enseñado: Juan Antonio M. y Rafael G. A César M., Víctor M. y Juan P. que me habéis relevado de parte de mis tareas en la SED para que trabajase en la tesis y no le quitase más tiempo a mi familia.

A todos los que me han ayudado en esta tesis, entre otros, Teresa León compañera y amiga desde la residencia, a la primera persona que le conté el proyecto y que siempre me ha ayudado. A los que durante esos dos años habéis contribuido de alguna manera: Javier Rejas, María del Burgo, María Pérez, Jesús Villoria, Isabel Valle, Cristina López.

A amigos de verdad como Quique y Carmen, Alfredo y otros muchos que siempre están cuando los necesito.

Por último, a todos mis pacientes, especialmente a los oncológicos, porque ellos son lo más importante de mi carrera profesional.

Toda la felicidad que la humanidad puede alcanzar está, no en el placer, sino en el descanso del dolor (John Dryden, 1631-1700).



Año 2004-2005: IASP: “El tratamiento del dolor debería ser un derecho humano”.

“Governments around the world, including those in low and middle income countries, should take urgent action to stop the unnecessary suffering of millions of people from severe but treatable pain”.

“Los gobiernos de todo el mundo, incluidos los de los países con niveles de renta medio-bajo, deberían adoptar medidas urgentes para poner fin al sufrimiento innecesario de millones de personas con dolor severo pero tratable”.

(World Hospice and Palliative Care Day, octubre 2011)

“Allowing millions of people to suffer unnecessarily when their pain can be effectively treated violates their right to the best possible health”.

“Permitir que millones de personas sufran innecesariamente, cuando su dolor se puede tratar con eficacia, viola su derecho a la mejor salud posible”.

“Human Rights Watch calls on all countries to develop and carry out palliative care and pain treatment policies, if they have not already done so, to review their narcotics regulations to ensure that they do not interfere with medical use of morphine and other opioid medications, and ensure that palliative and pain treatment are included in training curricula for doctors and nurses”.

“Human Rights Watch insta a todos los países a desarrollar y llevar a cabo cuidados paliativos y tratamientos del dolor, si no lo han hecho ya, a examinar sus normas sobre narcóticos para asegurarse de que no interfieran con el uso médico de la morfina y de otros medicamentos opioides y a asegurar que los cuidados paliativos y tratamientos del dolor se incluyen en programas de formación de médicos y enfermeras”.

(Naciones Unidas, New York, 8 octubre 2008)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
1. Antecedentes.....	17
2. Dolor oncológico	17
3. Prevalencia	19
4. Impacto del dolor	21
5. Infratratamiento del dolor: incidencia y causas.....	21
6. Fisiopatología del dolor.....	23
7. Dolor neuropático.....	25
7.1. Dolor neuropático oncológico	28
7.2. Polineuropatía dolorosa inducida por quimioterapia.....	30
7.3. Prevalencia de dolor neuropático oncológico.....	33
8. Escalas diagnósticas de dolor neuropático	34
8.1. Objetivos de las escalas	35
8.2. Limitaciones de las escalas.....	36
8.3. Escalas diagnósticas de dolor neuropático	36
8.3.A. Escala LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Pain Symtoms and Sings).....	37
8.3.B. Escala NPQ (Neuropathic Pain Questionnarie).....	37
8.3.C. Escala DN4 (Douleur Neuropathic en 4 questions).....	38
8.3.D. Escala IDPain	38
8.3.E. Escala Pain DETEC.....	38
8.4. Comparación entre las escalas diagnósticas de dolor neuropático.....	40
8.5. Las escalas de diagnóstico del dolor neuropático en pacientes oncológicos.....	43
9. Otras variables importantes en el dolor y el cáncer.....	44
9.1. Escala visual analógica (EVA).....	44
9.2. Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ).....	45
9.3. Escalas de calidad de vida	45
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	47
HIPÓTESIS	51
OBJETIVOS	55

MATERIALES Y MÉTODOS.....	59
1. Metodología, hipótesis y plan de trabajo.....	61
1.1. Objetivos del estudio.....	61
1.2. Objetivo principal.....	61
1.3. Objetivos secundarios.....	62
2. Características del estudio.....	63
2.1. Diseño del estudio.....	63
2.2. Determinación del tamaño muestral.....	63
2.3. Criterios de selección.....	64
2.3.A. Criterios de inclusión.....	64
2.3.B. Criterios de exclusión.....	64
2.4. Criterios de valoración.....	65
2.4.A. Variables principales.....	65
2.4.B. Variables secundarias.....	65
2.5. Aleatorización.....	66
3. Instrumentos de medida.....	66
3.1. Euroqol-5D.....	66
3.2. Health Utilities Index Mark III (HUI3).....	66
3.3. Cuestionario sobre el sueño del Medical Outcomes Study (MOS).....	66
3.4. Cuestionario del dolor de Mc Gill abreviado.....	66
3.5. PainDETECT.....	68
3.6. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).....	68
3.7. Douleur Neuropathique in 4 questions (DN4).....	68
4. Análisis de datos.....	69
4.1. Consideraciones generales.....	69
4.2. Poblaciones de análisis.....	69
4.3. Transformación de variables y variables derivadas.....	69
4.4. Métodos estadísticos.....	72
5. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes.....	74
5.1. Evaluación beneficio-riesgo.....	74
5.2. Hoja de información y formulario de consentimiento.....	74
5.3. Confidencialidad de los datos.....	75

5.4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico	75
RESULTADOS.....	77
1. Distribución de los pacientes y conjunto de datos analizados.....	79
2. Datos sociodemográficos.....	80
3. Datos clínicos relacionados con el dolor	82
3.1. Prevalencia del dolor.....	82
3.2. Frecuencia de los patrones de dolor.....	84
3.3. Dolor en múltiples sitios (dolor múltiple).....	85
3.4. Asociación entre dolor y cáncer.....	86
4. Datos clínicos sobre el cáncer	89
4.1. Tiempo desde el diagnóstico.....	89
4.2. Localización del tumor primario.....	90
4.3. Estadío del tumor	91
4.4. Presencia de metástasis	92
5. Enfermedades concomitantes	93
6. Tratamientos del cáncer.....	97
6.1. Quimioterapia.....	97
6.2. Radioterapia	99
6.3. Cirugía.....	101
7. Tratamiento analgésico.....	102
8. Evaluación de la calidad de vida mediante el EUROQOL 5. Dimensiones.....	107
8.1. Sistema descriptivo	107
8.2. Estado de salud actual comparado con los doce meses previos.....	108
8.3. Índice del estado de salud	109
8.4. Puntuaciones en la escala visual analógica del EQ-5D	111
8.5. Análisis multivariante de las puntuaciones de la escala visual analógica del EQ-5D	113
9. Health Utilities Index MARK III (Índice de utilidades de salud MARK III)	114
9.1. Funciones de utilidad (o preferencia) asociadas a un atributo (monoatributo).....	114
9.2. Funciones de utilidad multiatributo	115
10. Resultados de la escala Medical Outcomes Sleep (MOS)	116
10.1. Escala de sueño	116

10.2. Sueño óptimo.....	118
11. Forma abreviada del cuestionario Mc Gill Pain Questionnaire	119
11.1. Índice de clasificación del dolor.....	119
11.2. Intensidad del dolor durante la última semana	120
11.3. Evaluación global de la intensidad de la experiencia del dolor total	121
12. Puntuaciones de las herramientas de cribado del diagnóstico de dolor neuropático	121
13. Análisis multivariado de los factores asociados con los miembros de los subgrupos del estudio	123
14. Exactitud diagnóstica de las escalas de diagnóstico de dolor neuropático	130
14.1. Clasificación de probabilidades.....	130
14.2. Comparación formal de la exactitud diagnóstica entre las escalas de diagnóstico de dolor neuropático	13
DISCUSIÓN	138
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	150
CONCLUSIONES	154
ANEXO I.....	158
ANEXO II	163
BIBLIOGRAFÍA	193
ABREVIATURAS.....	209

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

El dolor es un problema común en la población con cáncer (Portenoy y col, 1992; Levy, 1996; Khosravi Shahi y col, 2007). Los pacientes lo refieren como el síntoma que más puede alterar su calidad de vida, habiendo sido así identificado por la OMS en 1982.

La importancia del dolor en el paciente oncológico está en su elevada prevalencia (que llega hasta el 90% en fases terminales), en la frecuente asociación con progresión tumoral, en el aumento de la incidencia (consecuencia del mayor número de casos detectados anualmente) y en la afectación de la calidad de vida del paciente (Cruz Hernández y col, 2007).

Se estima que un 41% de la población será diagnosticado de cáncer en algún momento de su vida (<http://ser.cancer.gov/>). Todos los registros poblacionales en España han mostrado un importante incremento de la incidencia de tumores malignos. Junto a ello, el envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes oncológicos han influido en el aumento de la prevalencia de sujetos con cáncer en España (Cruz Hernández y col, 2007); a pesar del incremento de la supervivencia, sigue constituyendo uno de los principales motivos de mortalidad en todo el mundo y la segunda causa en España después de las enfermedades cardiovasculares.

Teniendo en cuenta que la incidencia de casos nuevos de cáncer en 2008, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue de 12.667.470 y que la estimación de cáncer para el 2020 es de más de 15 millones (Frankish, 2003), y siendo el dolor un síntoma tan prevalente en esta enfermedad, el tratamiento del mismo es o debería ser enfocado como un problema en los sistemas de salud.

2. DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. La percepción del dolor es dependiente de la interacción entre los impulsos nociceptivos en las vías ascendentes y la modulación en las vías inhibitorias descendentes (IASP 1986).

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA	<ul style="list-style-type: none"> • Causada principalmente por cáncer. • Por tratamiento de cáncer. • Por debilidad. • Por patología actual.
CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA	<ul style="list-style-type: none"> • Nociceptivo (somático, visceral). • Neuropático. • Mixto. • Psicogénico.
POR LA LOCALIZACIÓN DEL DOLOR CANCERÍGENO	<ul style="list-style-type: none"> • Cabeza y cuello. • Pared torácica. • Vertebral y radicular. • Abdominal o pélvico. • Extremidades (p.e., plexopatía braquial u ósea).
CLASIFICACIÓN TEMPORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Agudo. • Avanzado. • Crónico.
CLASIFICACIÓN BASADA EN LA GRAVEDAD	<ul style="list-style-type: none"> • Leve. • Moderado. • Severo.

CUADRO 1: clasificación del dolor oncológico. Reproducido con permiso de De León Casasola (Eidelman y Carr, 2006).

El dolor en los pacientes con cáncer puede ser causado por el propio tumor (68%), por su tratamiento (18%) o por otras causas independientes del mismo –enfermedades o patología concomitante o coexistente– (16%) (Gustgsell y col, 2003).

Según la cronología, el dolor oncológico puede ser agudo, crónico y episódico. Según el estudio de Gustgsell de 2003, en un 53% de los pacientes el dolor es intermitente y en un 47% es constante (Gustgsell y col, 2003).

Desde un punto de vista fisiopatológico –más importante a la hora de su tratamiento– lo podemos clasificar en nociceptivo (somático y visceral) y neuropático (central o periférico), idiopático y psicógeno (Koh y col, 2010; del Barco Morillo y col, 2012) (CUADRO 1).

3. PREVALENCIA

A pesar de que en la década de los 70 se estableció la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la epidemiología del dolor en los pacientes con cáncer, se han realizado pocos estudios que aporten información de la prevalencia y características del mismo. Muchos de los que existen han sido llevados a cabo sin control de los datos, basados en las aportaciones sobre dolor del médico sin contar con el paciente, sin instrumentos de medida validados, de tal manera que no se puede establecer la incidencia, la prevalencia, la severidad y la evolución de los síndromes de dolor en esta enfermedad (Lema y col, 2010). Además, el cáncer se caracteriza por ser un proceso cambiante, por lo cual los datos epidemiológicos variarán a lo largo del tiempo y no serán los mismos al inicio que durante el tratamiento activo, o en los pacientes que sobreviven largo tiempo frente a los que están en situación terminal. Por lo tanto, se desconoce la prevalencia real del dolor en los pacientes oncológicos, aunque se estima que puede variar del 30% en el momento del diagnóstico al 90% en estadios avanzados de la enfermedad (Portenoy y col, 1992; Khosravi Shahi y col, 2007).

Estos datos concuerdan parcialmente con las primeras revisiones que aportaban datos (Bonica, 1990) de un 30-40% para los pacientes en los estadios iniciales y hasta un 70% en las fases avanzadas o terminales. En revisiones sistemáticas más actuales encontramos que la prevalencia estaría alrededor del 53% de manera global, siendo del 64% en aquellos con afectación metastásica y del 33% en pacientes con largo tiempo de supervivencia (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007).

En este último grupo de pacientes la prevalencia puede ser diferente según el tipo de tumor: alrededor del 41% en tumores de mama a los 5 años, un 54% en los tumores de próstata y en un 27% en los tumores colorectales (Harrington y col, 2010).

La intensidad también varía según las publicaciones, en la revisión de Van den Beuken-Van Everdingen la intensidad del dolor fue de moderada a severa en un tercio de los pacientes en los 18 estudios en los que se valoró (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007).

Los tumores que más frecuentemente producen dolor son los de cabeza y cuello (70-40%), ginecológicos (60%), gastrointestinales (59%-40%), pulmón (55%), mama (54%) y los urogenitales (52%) (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007; Burton y col, 2007).

La etiología del dolor por cáncer puede ser causada por el propio tumor (debido a compresión, daño de los nervios que causa el crecimiento tumoral y la infiltración) desde un

60% hasta un 80-90% de los casos; en un 20% de los casos la causa sería además el tratamiento (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia). Otras causas son el dolor mantenido por el sistema nervioso simpático y los síndromes paraneoplásicos (que pueden manifestarse como dolor); podrían llegar a representar casi el 10% de la etiología del dolor oncológico en algunas series (Martin y Hagen, 1997; Caraceni y col, 1999; Gustgsell y col 2003; Stude y col, 2003; Chang y col, 2006; Khosravi Shahi y col, 2007; Jost y Roila, 2009; Del Barco Morillo y col, 2012).

Autor Año	Degner (1995)	Kehen (1995)	Pignon (2004)	Portenoy (1992)	Rummans (1998)	Stevens (1995)	Wang (1999)
Población	Ingresados	Ambulantes Ingresados	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes Ingresados
Edad (años)	59	63	60		59, 60	51	48
Localización del cáncer	1	2	2,3,4,5	2,4	5,7	5	1
Tamaño Muestra	434	130	28, 15, 8, 15	181, 145	63, 51	95	216
% Sin dolor	77 (*)					65	20
% Dolor leve							17
% Dolor moderado	23 (**)		29				18
% Dolor severo			9				45
% Prevalencia dolor		78	71, 85, 38, 47	29, 39	70, 63	35	80

CUADRO 2: estudios de prevalencia de dolor oncológico en pacientes en tratamiento activo. Modificado de Van den Beuken-Van Everdingen y col. Tipo de cáncer: 1: cualquier localización; 2: gastrointestinal; 3: cabeza y cuello; 4: pulmón; 5: tórax; 6: urogenital; 7: ginecológico. (*): ningún dolor o leve; (**): moderado o severo (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007).

En cuanto al conocimiento existente de la prevalencia durante el tratamiento antineoplásico es escaso, ya que la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes al

inicio de la enfermedad y principalmente en situación terminal o, en los últimos años, en supervivientes de larga evolución. Solo existen 6 estudios en la literatura que la sitúan alrededor del 59% (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007) (CUADRO 2).

4. IMPACTO DEL DOLOR

El dolor, aparte de por su elevada prevalencia, es un problema importante en el paciente oncológico ya que repercute en su calidad de vida y disminuye su estado de ánimo, y los pacientes con un bajo estado de ánimo o mal estado emocional tienen menos respuesta al tratamiento del dolor, lo cual influirá en la evolución de su enfermedad (Ramos González e Infante Crespo, 2003; Fallon, 2013).

El estrés emocional se incrementa cuando existe dolor y se reduce cuando éste es tratado (O'Mahony y col, 2010).

La asociación entre depresión y dolor ha sido ampliamente establecida (Agüera-Ortiz y col, 2011). En el cáncer, el riesgo de padecer una depresión se relaciona con la existencia de dolor y principalmente con la duración y la intensidad de éste (Laird y col, 2009).

En el cáncer, el dolor y su mal tratamiento están relacionados, no sólo con la calidad de vida globalmente, sino con la funcionalidad y con la supervivencia (Montazeri, 2009). El dolor neuropático podría estar asociado a peor calidad de vida y mayor repercusión que el no neuropático en estos pacientes (Rayment y col 2012).

5. INFRATRATAMIENTO DEL DOLOR: INCIDENCIA Y CAUSAS

Al menos un 30%-40% de los pacientes tienen un mal control del dolor, especialmente en el último año de su vida (Deandrea y col, 2008; Raphael y col, 2010). Esto puede ser debido a múltiples razones, entre otras, el que a menudo no se considere una prioridad en ellos y que el tratamiento correcto sea difícil debido a que la toxicidad o efectos secundarios de los fármacos analgésicos aumenta en pacientes que ya son frágiles, con frecuencia polimedicados y con déficits nutricionales e incluso caquéticos (Sinnott, 2002) (CUADRO 3).

<u>Factores de paciente</u>	<u>Factores del prescriptor</u>
– Se resiste a informar sobre su dolor.	– Escasa comunicación acerca del dolor que sufre el paciente.
– Escaso cumplimiento terapéutico.	– Preferencia de uso de analgésicos no potentes.
– Alteraciones cognitivas y estrés afectivo que limitan la información.	– Fallo en la evaluación del dolor o en el uso rutinario de herramientas que miden el dolor.
– Temor a la adicción o desarrollo de tolerancia.	– Conocimiento no adecuado sobre el manejo del dolor.
– Temor a los efectos secundarios.	– Excesiva preocupación sobre los efectos secundarios de los opioides, depresión respiratoria y adicción.
– Esfuerzos por ser un “buen paciente” tolerando el dolor.	
– Creen que el doctor debe centrarse en el tratamiento del cáncer en lugar de aliviar su dolor.	
– Preocupación sobre la impresión negativa de la familia, amigos, si el paciente utiliza medicación para el dolor.	

CUADRO 3: barreras al adecuado tratamiento del dolor oncológico (Herr y col, 2004; Deandrea y col, 2008; Raphael y col, 2010).

Pero son sin lugar a dudas la falta de anamnesis en las historias clínicas de oncología sobre la existencia y características del dolor junto a que frecuentemente se desconoce la fisiopatología que lo produce las causas más importantes en el infratratamiento del dolor (Herr y col, 2004; Deandrea y col, 2008).

El tratamiento adecuado de cualquier tipo de dolor (incluido el oncológico) debe estar en función de su mecanismo fisiopatológico, ya que es diferente basándonos en esta circunstancia. La neurofisiología del dolor oncológico es compleja, incluye mecanismos múltiples y en diferentes localizaciones de tipo inflamatorio, neuropático, isquémico y de compresión. El conocimiento y la habilidad para reconocer estos mecanismos (somáticos, viscerales o neuropáticos) subyacentes o la combinación de los mismos mejora u optimiza el tratamiento adecuado del dolor. Por ello, y aunque la escalera analgésica de la OMS es un instrumento útil en el tratamiento de estos pacientes, es insuficiente en aquéllos que tienen un dolor complejo. En la actualidad se recomienda un modelo de tratamiento más comprensivo,

basado en los mecanismos de producción del mismo (su fisiopatología) y multimodal (Raphael y col, 2010; Bennett y col, 2012).

6. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor fisiopatológicamente puede ser (CUADRO 4):

Dolor nociceptivo	
Dolor somático	La característica del dolor somático es que es un dolor agudo, punzante, palpitante. Es un dolor generalmente bien localizado.
Dolor visceral	Retortijones y calambres debidos a obstrucciones viscerales. Suele describirse como agudo, fuerte y punzante cuando hay afectaciones tumorales. Generalmente difuso y difícil de localizar. El dolor visceral puede estar referido a estructuras somáticas.
Dolor neuropático	
Compresión del nervio	A menudo se describe como quemazón, pinchazos o descargas eléctricas. El dolor suele localizarse en la zona inervada por el nervio periférico comprimido, plexo o raíz nerviosa. Las imágenes radiológicas pueden mostrar su malignidad comprimiendo la estructura neuronal.
Lesión del nervio por desaferenciación	Dolor similar a la compresión del nervio producida por un disparo o una puñalada. Puede presentar disestesia o alodinia. A menudo está asociado a la pérdida de la función sensorial aferente.
Afectación del sistema nervioso simpático	Los síntomas asociados incluyen vasodilatación cutánea, aumento de la temperatura de la piel, anormal sudoración, cambios tróficos y alodinia. Característico de dermatomas con dolor. El diagnóstico se confirma mediante el bloqueo simpático.

CUADRO 4: fisiopatología del dolor oncológico. Reproducido con permiso (Eidelman y Carr, 2006).

Dolor nociceptivo. Se asocia a una lesión tisular producida por cirugía, traumatismo, inflamación o tumor. Aparece por la estimulación de los nociceptores, que pueden responder a estímulos nocivos directa o indirectamente por las sustancias liberadas en el tejido lesionado (histamina o bradiquinina) y algunos cambios metabólicos que se producen en caso de lesiones (disminución en el pH, el aumento de la concentración de algunos iones, etc.). Este tipo de dolor puede ser clasificado a su vez como somático, debido a la lesión de los tejidos (piel, músculo o hueso), o visceral, debido a una lesión o compresión de las vísceras (Reig Vilallonga, 2002; Christo y Mazloomdoost, 2008; Raphael y col, 2010; Del Barco Morillo y col, 2012). En el cáncer este dolor es a menudo causado por la invasión de tejidos por la masa tumoral y la estimulación de los nociceptores periféricos por el tumor (Chang y col, 2006).

El dolor somático se produce por lesión nociva en huesos, tejidos blandos, tendones, músculos, etc. Se describe como un dolor constante o sordo y a veces punzante. Suele ser localizado. En el cáncer incluye dolor óseo por metástasis (a veces este tipo de dolor puede ser mixto), agudo postoperatorio, musculoesquelético por inflamación y espasmo.

El dolor visceral se produce por la lesión de diferentes órganos o por la infiltración tumoral, compresión, distorsión o distensión de las vísceras pélvicas, abdominales o torácicas. Se suele describir como una sensación de presión interna o retortijones. Suele ser un dolor impreciso, vago y difuso, y puede asociarse a náuseas, vómitos y sudoración. Puede ser referido a localizaciones superficiales que están alejadas del órgano afectado.

Dolor neuropático. Puede ser producido por la infiltración del tumor o de los nervios periféricos, plexos, raíces o la médula espinal. También es frecuente que se produzca como un efecto adverso al tratamiento. Aparece cuando las estructuras afectadas son del sistema nervioso. La participación local de un nervio periférico desencadena una secuencia de procesos que contribuyen a la cronicidad del dolor. Hay un aumento de la activación de los nociceptores periféricos en las vías aferentes, alteración de mecanismos centrales (activación de la glía, etc.) y una alteración del estímulo nociceptivo a nivel central que lleva a la amplificación y la persistencia de los estímulos sensoriales. Se asocia a cambios sensitivos tanto a nivel periférico como central, responde mal a los tratamientos (entre otros a los opioides) y el paciente lo describe como eléctrico, entumecimiento y suele encontrarse una distribución metamérica (Baños, 2008; Christo y Mazloomdoost, 2008; Del Pozo Gavilan M.E, 2009; Pérez Hernández C. y col, 2009).

Entre las causas del dolor neuropático oncológico están la compresión (79%) y/o la lesión nerviosa (16%), principalmente debido al crecimiento del tumor, y en un pequeño porcentaje al dolor simpático mantenido (5%). Una de las causas más frecuentes de dolor neuropático oncológico es el tratamiento del mismo (Martin, 1997; Stude y col, 2003).

En el dolor por cáncer es común la coexistencia de ambos tipos de dolor, así que lo más frecuente en esta población es el dolor mixto (con componente neuropático y nociceptivo (Chang y col, 2006; Khosravi Shahi y col, 2007).

7. DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático fue definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico (IASP, 1994; Dworkin, 2003). Son varias las condiciones que pueden causarlo, entre otras, la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, la lesión de la médula espinal, el síndrome de dolor regional complejo, el dolor neuropático asociado con el SIDA, las radiculopatías, la esclerosis múltiple, el dolor del miembro fantasma, el dolor central por ACV, la neuralgia del trigémino y el cáncer (Irving, 2005; Montero y col, 2005; Cruciani y Nieto, 2006; Galluzzi, 2007).

A diferencia del dolor nociceptivo (donde hay un estímulo obvio, suele ser bien localizado y disminuye con el tiempo), en el dolor neuropático ningún estímulo nociceptivo suele ser localizado y con frecuencia aumenta con el tiempo la afectación de la sensibilidad (Bardina Pastor y Marco Martínez, 2003; Irving, 2005). El paciente se queja de dolor extraño, intenso, evocado o espontáneo, que se describe como agudo, ardor, entumecimiento y calambres (Bardina Pastor y Marco Martínez, 2003; Irving, 2005; Gilron y col, 2006; Porta y col, 2008). Se caracteriza por síntomas positivos debido a la excesiva actividad neuronal (disestesias, parestesias, dolor, alodinia, hiperalgesia) y déficit de las funciones síntomas negativos (hipoestesia, anestesia, hipoalgesia, analgesia, entumecimiento) (Backonja, 2003; Jensen y Baron, 2003; Pérez, 2008).

En 2008, el grupo de especial interés para el estudio del dolor neuropático de la IASP propuso una nueva definición: dolor producido como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecte al sistema somatosensorial (Treede y col, 2008). El término enfermedad se refiere a una enfermedad o entidad nosológica identificable (como, por

ejemplo, las inflamatorias o inmunológicas que se producen en las alteraciones de los canales de conducción canalopatías), mientras que el término lesión se refiere a daño identificable macro o microscópicamente. La restricción al sistema somatosensorial es necesaria, porque también existen enfermedades o lesiones de otras partes del sistema nervioso que producen dolor nociceptivo (por ejemplo, lesiones o enfermedades del sistema motor que pueden cursar con espasticidad y ésta causar dolor muscular), que ahora quedan excluidas del dolor neuropático (Baron y Tölle, 2008).

Entre los cambios más importantes en su definición están la caracterización del dolor neuropático como un proceso somatosensorial aberrante (más allá de la plasticidad normal que sucede tras una lesión en un sistema nociceptivo normal) y el permitir clasificar el dolor como posible, probable o definitivo (haciendo una graduación según un árbol diagnóstico) (Treede y col, 2008).

Que sea producido por una lesión del sistema nervioso central o periférico le añade connotaciones especiales, como son: el englobar múltiples patologías, las cuales a menudo tienen poco en común excepto esta alteración del sistema somatosensorial (ejemplo: neuropatía diabética y lesionados medulares); el que dentro de un mismo grupo etiológico concreto pueda darse un espectro clínico muy amplio, con signos y síntomas que difieren en pacientes distintos (por ejemplo, las diferentes expresiones clínicas de la neuropatía diabética); y el que patologías diferentes puedan coincidir en la expresión de signos y síntomas (misma expresión clínica en patologías distintas como la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética o la lesión medular). Todo esto es producido por la complejidad intrínseca al dolor neuropático. En él podemos ver que un mecanismo fisiopatológico puede dar diferentes síntomas y un síntoma puede ser producido por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Sus características (signos y síntomas) pueden ser expresadas en la mayoría de las patologías que cursan con dolor neuropático, lo que indica que a pesar de las diferencias obvias en las etiologías, es una entidad clínica con importante consistencia clínica (Attal y col, 2008). Además, existen numerosas patologías que pueden tener un patrón mixto o evolucionar en el tiempo presentando por ello síntomas parciales de dolor neuropático.

En el diagnóstico es fundamental la búsqueda de síntomas y signos que evidencien la lesión del sistema somatosensorial. Podremos encontrar síntomas positivos y negativos. Serán

síntomas positivos aquéllos producidos por un aumento de la función o una función aberrante (ejemplo, un aumento de las descargas ectópicas). Serán síntomas negativos aquéllos que son producidos por una disminución de la función o una ausencia de la misma (ejemplo, un déficit sensorial o una hipoestesia).

Son síntomas y signos neurológicos positivos en dolor neuropático: disestesias, parestesias, el dolor espontáneo y el evocado. Son signos y síntomas negativos: hipoestesia, analgesia. Desde el punto de vista clínico, en la anamnesis del dolor neuropático diferenciamos entre los signos y síntomas que aparecen de manera espontánea y aquéllos que se producen como respuesta a un estímulo (evocados). Una característica diferencial entre los síntomas espontáneos y los evocados es que los primeros son comunicados por el paciente y los segundos pueden ser explorados o desencadenados en la exploración. Entre los síntomas espontáneos encontramos: el dolor lancinante o paroxístico, el dolor urente quemante o continuo, las parestesias y las disestesias. Entre los síntomas de dolor evocado encontramos la hiperalgesia y la alodinia. El dolor espontáneo (no producido por estímulos) puede ser continuo o paroxístico. Los descriptores de los pacientes para este tipo de dolor son: en ráfagas (como disparos), quemante, eléctrico, calambres, escozor, aplastante y profundo. Habitualmente el dolor espontáneo paroxístico es de corta duración y es descrito por el paciente como un disparo, una corriente eléctrica, un calambre, etc. (ejemplo típicos es el dolor espontáneo de la neuralgia del trigémino o las descargas eléctricas espontáneas producidas en el miembro fantasma). El dolor evocado es el que se desencadena por un estímulo y dependerá de las características del estímulo que lo produce. Dentro de ellos se encuentran la alodinia, la hiperalgesia y la hiperpatía. La hiperalgesia es un aumento de la percepción dolorosa por estímulos nocivos que habitualmente desencadenan “dolor” (es una respuesta exagerada). La alodinia es la percepción dolorosa frente a un estímulo no doloroso o nocivo. El dolor evocado puede ser desencadenado ante cualquier tipo de estímulo (químico, mecánico o térmico) o solo ante alguno de ellos. Por lo tanto, podremos ver pacientes que presenten alodinia o hiperalgesia al frío y/o al calor (térmica) coincidiendo o no con hiperalgesia o alodinia a la presión (mecánica) o a un estímulo químico. El dolor evocado habitualmente es de corta duración, permaneciendo solo un breve periodo de tiempo tras la estimulación pero, a veces, puede permanecer tras cesar el estímulo desencadenante incluso durante horas y ser difícil de diferenciar del dolor espontáneo. La hiperpatía es una variante de la hiperalgesia y la alodinia que se produce por pérdida axonal (desaferenciación). Se

caracteriza por un dolor evocado brusco, por una estimulación cutánea que supera el umbral sensitivo (cuando se comprime la piel unos segundos el dolor aparece repentinamente) (Pérez, 2008; Attal, 2012).

El dolor neuropático es particularmente percibido como desagradable, contribuyendo de manera notoria a disminuir la calidad de vida de los pacientes. De esta forma produce disminuciones en la calidad de vida similares a las de los pacientes con enfermedades mentales graves o cardiopatías severas (Fallon, 2013; Costigan y col, 2009).

En cuanto a su tratamiento, es muy complejo (Cruciani y Nieto, 2006; Costigan M., 2009): pacientes con la misma clínica responden de forma diferente al mismo tratamiento farmacológico (Argoff, 2002; Finnerup y col, 2005). Supone una gran carga para el paciente y el sistema de salud. Los pacientes tienen una mala calidad de vida y consumen grandes cantidades de recursos sanitarios (Berger y col, 2004; Taylor, 2006; Bond y col, 2006).

Existen pocos estudios de prevalencia de dolor neuropático, pero se estima que en la población general es del 7-8% (Bennett y Bouhassira, 2007), del 4% en las consultas de neurología (Montero y col, 2005) y del 3,25% de los centros de atención primaria españoles (Pérez y col, 2009). En las Unidades de Dolor de España, siguiendo la clasificación de Tredde y col., la prevalencia se situaría en un 47,9%, de los cuales un 29,4% es definitivo, un 14% es probable y un 4,5% es posible. Lo más común en este entorno es el dolor mixto, pero la extrapolación a pacientes con cáncer debe hacerse con precaución ya que, por ejemplo, en esta muestra el número de pacientes oncológicos con dolor neuropático (puro o mixto) solo es del 5,9% (Pérez y col, 2013).

La falta de datos epidemiológicos ha sido incluida como una dificultad añadida en el avance del conocimiento del dolor neuropático (Hans y col, 2007).

7.1. DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO

En el cáncer, el dolor neuropático es frecuente y devastador. Se puede producir como secuela o consecuencia del propio tumor y/o de su tratamiento. Es considerado actualmente una entidad propia dentro de los síndromes dolorosos oncológicos. Puede ser clasificado en periférico o central y, como se puede ver en la siguiente tabla, su etiología es muy variada (Fallon, 2013) (CUADROS 5 y 6).

Plexopatías
Plexopatía cervical
Plexopatía braquial
Plexopatía lumbosacra
Plexopatía coccígea
Mononeuropatías periféricas dolorosas
Polineuropatías dolorosas por neurotoxicidad
Neuropatía sensorial paraneoplásica
Metástasis leptomeníngea
Neuralgias craneales
Neuralgia glossofaríngea
Neuralgia trigeminal
Radiculopatías (metastásicas directa o indirectamente)

CUADRO 5: síndromes neuropáticos en el cáncer. Modificado de Fallon (Fallon, 2013).

Lo más frecuente es la coexistencia con otras condiciones dolorosas con fisiopatología de tipo inflamatoria, visceral, isquémica y/o nociceptiva que incluyan uno o más localizaciones anatómicas. Por ejemplo, en una metástasis ósea suele haber mecanismos fisiopatológicos neuropáticos añadidos, aunque la aproximación clínica los obvie y se dirija hacia los aspectos de dolor nociceptivo exclusivamente. Por lo tanto, en el dolor neuropático oncológico van a predominar los síndromes mixtos donde el dolor puede producirse por mecanismos distintos y coexistir con distintas etiologías (Urch y Dickenson, 2008; NCCN, 2009).

Dolor relacionado con el tratamiento del cáncer**Cirugía**

Síndrome doloroso posmastectomía
Síndrome doloroso postoracotomía
Dolor posdisección radical cervical
Dolor poscirugía suelo pélvico
Dolor difuso
Dolor fantasma

Quimioterapia

Neuropatía periférica dolorosa
Síndrome de Raynaud
Complicaciones óseas por tratamiento prolongado de esteroides
 Necrosis no vascular (aséptica) de la cabeza del fémur o del húmero
Fracturas por compresión vertebral

Radioterapia

Plexopatía braquial
Mielopatía crónica
Enteritis y proctitis crónica
Linfoedema doloroso
Síndrome doloroso del periné
Osteoradionecrosis

CUADRO 6: causas de dolor neuropático (puro o mixto) secundarias al tratamiento del cáncer. Modificado de Fallon (Fallon, 2013).

7.2. POLINEUROPATÍA DOLOROSA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Es la entidad nosológica más conocida entre los oncólogos. Incluye dolor y cambios sensitivos y a veces neuromotores. Se conocen numerosos fármacos quimioterápicos que la producen, entre otros: oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, bortezomib, lenalidomida, talidomida, epitolone y alcaloides de la vinca (CUADRO 7).

Sensorial	Motor	Sensorial y motor	Desmielinizante y axonopatía
Bortezomib			
Carboplatino			
Cisplatino			Suramin ^b
Etoposido ^a			
Gemcitabina			
Ifosfamida ^a		Docetaxel	
Interferon-A ^a		Epotion	
		Hexametilmelamina	
Misonidazol			
Oxaliplatino			
Procarbazina			
		Paclitaxel	
		Vinblastina	
		Vincristina	
		Vindesina	
		Vinorelbina	

CUADRO 7: agentes reportados como causantes de neuropatía periférica en el tratamiento oncológico: clasificación según predominio clínico y hallazgos patológicos. a: quimioterápicos con asociación muy infrecuente o rara vez reportada. b: baja investigación. Modificado de Lema y col. (Lema y col, 2010).

La fisiopatología de este síndrome, al igual que la del dolor neuropático, es muy compleja y parece que puede producir, según el tipo de fármaco causal, dos tipos diferentes de entidades clínicas en los pacientes afectados por taxanos y platinos que es la neuropatía que afecta al axón (neuropatía axonal) y la que afecta al soma neuronal. La mayor parte de las NIQ son de tipo axonal. El mecanismo tradicional de lesión es la degeneración axonal retrógrada, común a otras neuropatías metabólicas, tóxicas y hereditarias. Cuando la lesión ocurre estrictamente sobre el soma de la neurona sensitiva se habla de neuronopatía o ganglionopatía. La distinción entre las dos se hace en base a la historia clínica y la

exploración y se confirma, si es necesario, mediante estudios neurofisiológicos. La diferencia entre ellos es importante desde el punto de vista pronóstico. Cuando la lesión está situada en el nivel del soma neuronal es más probable que produzca neurotoxicidad completa y permanente (Hausheer y col, 2006; Zhenga y col, 2011; Singh Jaggi y Singh, 2012).

La NIQ puede ocurrir preferentemente sobre las fibras motoras, sensitivas o autonómicas, o ser mixta. Algunas NIQ afectan predominantemente a las fibras más finas, no mielinizadas, y producen un cuadro denominado polineuropatía de fibra fina. Las manifestaciones clínicas dependen de cuál es el tipo de fibras más afectado. El fenómeno de arrastre consiste en la aparición de nuevos síntomas o su progresión tras la suspensión de la quimioterapia causante de toxicidad, y es típico de fármacos como los derivados del platino (CUADRO 8).

La incidencia y la severidad de la clínica dependerán del esquema terapéutico empleado: de las combinaciones entre fármacos, de la dosis y la posología. La neuropatía inducida por quimioterapia no solo altera la calidad de vida por el dolor, sino que puede tener repercusiones en los resultados obtenidos con el tratamiento porque puede desencadenar retrasos en la administración, reducciones de dosis y retiradas de tratamiento (Lema y col, 2010).

A pesar de que esta entidad es ampliamente reconocida entre los oncólogos, no conocemos su prevalencia real. Existen estudios controlados que sugieren que es una entidad infradiagnosticada e infrarreportada en las historias clínicas de los médicos comparada con los datos aportados por los pacientes (Lema y col, 2010).

Su estudio es importante también desde el punto de vista económico, ya que supone un gasto estimado en EEUU de 2,3 billones de dólares (Lema y col, 2010).

Quimioterapia	Tipo de neuropatía (incidencia)	Inicio/duración síntomas	Duración / recuperación	Otras Diferencias
Cisplatino (carboplatino)	Crónica	c. 1 mes (+)	Algún alivio en el 80% a lo largo de los meses/años	Carboplatino muestra menos NIQ
Oxaliplatino	Aguda (90%) y crónica	Aguda: horas Crónica: c. 1 mes (+)	Agudo: Crónico: como cisplatino	Dolor agudo hasta en un 90%, inducido por frío
Vincristina	Crónica (30% severa)	Pico en 2-3 semanas (+)	Algo de mejoría 1-3 meses, mayor recuperación en años	Parestesias es común, vinblastina muestra menos NIQ
Pacilitaxel (docetaxel)	Crónica	En unos días (+)	19% recuperación completa, 25% sin mejoría	Más NIQ con dosis más frecuentes; docetaxel muestra menos NIQ
Bortezomib	Crónica (35%)		A los 2 años el 71% algo de mejoría	Alta incidencia de neuropatía antes de comenzar con bortezomib
Talidomida	Crónica	En cualquier momento (+)	Menos probable que haya mejoría	No hay respuesta acumulativa a las dosis, dosis diaria

CUADRO 8: neuropatías asociadas a quimioterapias específicas y terapias biológicas NIQ= Neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

7.3. PREVALENCIA DE DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO

En los EE.UU el porcentaje de casos de dolor neuropático puro provocado por el cáncer podría estar en el 5,2% (Irving, 2005). En diferentes estudios y revisiones la incidencia de dolor neuropático se cifra en torno al 7-8 % (Chang y col, 2006). Como ya se mencionó, muchos autores afirman que en la mayoría de los casos el dolor por cáncer se presenta en forma mixta, asociado con dolor nociceptivo somático o visceral, o ambas cosas (Chang y col, 2006; Khosravi Shahi y col, 2007), cifrándose que hasta un 34-40% de los pacientes con dolor

en esta enfermedad tendrían un componente de dolor neuropático (Caraceni y col, 1999) –en el caso de la cirugía del cáncer de mama, más del 50%–. Y solo en un 7,7-9% de los casos el dolor neuropático se produciría en solitario (Caraceni y col, 1999; Chang y col, 2006; Saxena y Kumar, 2007).

A pesar de estos aportes, existen datos contradictorios; por ejemplo, estos datos previos, aceptados y referenciados frecuentemente en la literatura, no concuerdan con otras revisiones recientes. En este sentido, en 2012 Bennett y col. publicaron en Pain una revisión que incluyó 13.683 pacientes. En ella se estableció la incidencia de dolor neuropático entre el 19 y el 39,1%. Solo un 20,1% se clasificaría como dolor mixto (nociceptivo y neuropático). Si además se estudiaban los artículos que incluían los criterios de diagnóstico de dolor neuropático recientes (Treede y col, 2008), la prevalencia de dolor neuropático variaba de un 13,24% a un 35,78% (Bennett y col, 2012).

En esta misma revisión la etiología del dolor neuropático fue en un 64% causada por el propio tumor, en un 20,3% por el tratamiento, en un 3,5% asociada al cáncer, en un 10,2% sin relación con el mismo y en un 2% de causa desconocida (Bennett y col, 2012).

8. ESCALAS DIAGNÓSTICAS DE DOLOR NEUROPÁTICO

El diagnóstico del dolor neuropático, tradicionalmente, ha sido llevado a cabo por la combinación de síntomas y signos positivos y negativos junto con una distribución neurológica compatible (Pérez, 2008). Su reconocimiento ha precisado un cierto conocimiento de la fisiopatología y no ha sido sencillo entre los médicos no especializados en el tratamiento del dolor, debido a la falta de criterios diagnósticos. Por ello, ha requerido un cierto entrenamiento y experiencia así como el consumo de una cantidad no despreciable de tiempo; debido a esto, ha sido frecuentemente infradiagnosticado e infratratado.

La disponibilidad de instrumentos o cuestionarios selectivos de diagnóstico o valoración de dolor neuropático puede ayudar a diagnosticar esta condición, de manera que se logre su detección y la homogeneidad del diagnóstico. Esto se traduciría en una reducción sustancial del tiempo de consulta y la dedicación de estos pacientes en tareas de diagnóstico (Bennett y col 2007; Bouhassira y Attal 2011).

Estos cuestionarios selectivos de cribado o despistaje son conocidos como escalas de diagnóstico de dolor neuropático. Pueden ser usados tanto en la práctica clínica diaria como en investigación. Permiten la identificación (el diagnóstico de presunción) y la medición (no cuantitativa) del dolor neuropático a través de un número limitado de campos de datos, la mayoría de ellos relacionados con la descripción de varias cualidades del dolor (descriptores del dolor). Su éxito radica en la simplicidad de su uso, el escaso tiempo necesario para realizarlos y el hecho de haber resuelto una necesidad no cubierta en este campo.

En el terreno de la investigación, las escalas diagnósticas permiten la caracterización del dolor y el desarrollo del nuevo concepto de que los síndromes de dolor neuropático son una entidad multidimensional (Bouhassira y Attal 2011).

Una de las primeras escalas diagnósticas que permitían evaluar diferentes componentes somatosensoriales del dolor fue la escala de Mc Gill (Melzack, 1975; Melzack R, 1987). No solo medía la intensidad del dolor, sino que además incluía una valoración de las interferencias con la vida diaria del paciente. En los últimos años se han desarrollado 5 escalas específicas, validadas como herramientas útiles en el cribado y diagnóstico del dolor neuropático, la mayoría basándose en descriptores del dolor añadiendo o no pruebas de exploración sensorial.

8.1. OBJETIVOS DE LAS ESCALAS

Primarios: permitir tener un instrumento de cribado que diferencie entre componentes de dolor nociceptivo y neuropático. Detectar los signos y síntomas que integran la dimensión del dolor neuropático (espontáneos o evocados, positivos o negativos) lo cual facilita la toma de decisiones en el tratamiento del mismo. Facilitar la clasificación por signos y síntomas del dolor neuropático.

Secundarios: dar una herramienta eficaz y práctica de trabajo que permita hacer un tratamiento racional de la patología neuropática. Reducir la carga diagnóstica, disminuyendo el tiempo de diagnóstico, principalmente entre los no especialistas del dolor. Homogenizar el diagnóstico. Evaluar la eficacia al tratamiento (no validado en todas las escalas). Facilitar el registro gráfico del dolor a los profesionales (Gálvez Mateos, 2009).

8.2. LIMITACIONES DE LAS ESCALAS

Entre las limitaciones fundamentales de las escalas diagnósticas desarrolladas están que el diagnóstico de presunción y la cuantificación del dolor son conceptos diferentes. Las escalas como herramientas de detección sirven para identificar pacientes con dolor neuropático, principalmente en el terreno de los no especialistas, mientras que las escalas como elementos de cuantificación ayudan en la evaluación de los efectos del tratamiento y en la discriminación entre diferentes mecanismos asociados con las diferentes experiencias del dolor neuropático.

Por otro lado, pueden ser utilizadas para valorar 2 ó 3 localizaciones diferentes de dolor pero, en estos casos, deben ser especificadas y darse las instrucciones necesarias para la cumplimentación correcta de las mismas. Si el número de localizaciones del dolor es más de tres o el paciente tiene un dolor difuso, no deben ser utilizadas (ejemplo: pacientes con fibromialgia).

Un diagnóstico de un cuestionario positivo por sí solo no es diagnóstico, como se puede con los resultados positivos en las escalas LANSS y PainDETEC en pacientes con fibromialgia (a pesar de ello, la fibromialgia no puede ser incluida como un síndrome de dolor neuropático).

Por último, estos cuestionarios pueden fallar en el diagnóstico y, de esta forma, entre un 10 y un 20% de pacientes con diagnóstico clínico de dolor neuropático puede dar falsos negativos. No informan sobre la etiología del dolor. Y tampoco han sido diseñadas para la valoración del efecto del tratamiento (aunque a veces se han utilizado en este sentido).

Además, deben ser valoradas dentro del contexto global del paciente, sin olvidar la cualidad multidimensional del dolor, y ser utilizadas siempre que estén validadas. Por ello, todos estos cuestionarios deben ser interpretados en el contexto global del paciente y nunca suplen el juicio clínico y la exploración (Bouhassira y Attal, 2011; Gálvez, 2009).

8.3. ESCALAS DIAGNÓSTICAS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Existen 5 escalas principales que se describen a continuación (CUADRO 9).

8.3.A. ESCALA LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs)

La escala de dolor para la evaluación de síntomas y signos neuropáticos de Leeds (LANSS Pain Scale) es una herramienta diseñada para la identificación y el diagnóstico de pacientes con una experiencia dolorosa en la que dominen los mecanismos neuropáticos (Bennett, 2001).

Se basa en una serie de descriptores del dolor junto con una exploración de la disfunción sensorial. La primera parte de la escala puede ser autoadministrada, pero la segunda parte (exploración) requiere la intervención de un médico; en ella se valoran cambios en la percepción al pinchazo y la existencia o no de alodinia dinámica. El nivel de corte para dolor neuropático se ha establecido en 12 puntos o superior. La escala de dolor LANSS es un instrumento breve, fiable, que ha demostrado propiedades adecuadas clinimétricas para discriminar el dolor neuropático del dolor nociceptivo. Sin embargo, la parte instrumental (la exploración) de la escala hace que sea difícil la libre aplicación y también dificulta su uso en centros clínicos de baja disponibilidad de tiempo de consulta. Para evitar este problema se ha realizado una adaptación posterior que obvia la parte de exploración y que es auto-administrada (S-LANSS) (Bennett y col, 2005).

Está validada al castellano (Pérez y cols, 2006) y se ha utilizado en pacientes oncológicos (Potter y col, 2003; Mercadante y col, 2009). En los estudios de pacientes con cáncer, éstos eran remitidos y valorados por una Unidad del Dolor (Potter y col, 2003) o tratados por médicos paliativistas (Mercadante y col, 2009).

8.3.B. ESCALA NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire)

La escala NPQ (Krause y Backonja, 2003) consta de 12 campos, 10 de ellos relacionados con respuestas sensoriales y 2 con la afectación del dolor. Su sensibilidad y especificidad no llegan al 80%. Es complejo de calcular el coeficiente, lo cual lo hace poco práctico en las consultas diarias. Existe también una forma corta con solo 3 campos: entumecimiento, hormigueo e incremento del dolor al tacto, con similares propiedades discriminativas (Bennett y col, 2007).

8.3.C. ESCALA DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)

Esta escala diseñada por Bouhassira y col. en 2005 es mixta, constando de 7 primeras preguntas que pueden ser autoadministradas y de otras 3 que son de exploración. Su principal diferencia consiste en que incorpora un síntoma negativo como es la hipoestesia. Su sensibilidad y especificidad se sitúa alrededor del 80-90% y su punto de corte es 4 o más (Bouhassira y col, 2005). Se validó al castellano en 2007 y, como la escala LANSS (Pérez y col, 2007) también ha sido utilizada en pacientes con cáncer en un estudio español llevado a cabo por oncólogos, en el que no se encontró una buena correlación entre la existencia de dolor neuropático y la escala DN4 (García de Paredes y col, 2011).

8.3.D. ESCALA IDPain

Es una escala realizada por Portenoy en 2006 y validada al español por Gálvez en 2008 es un cuestionario autoadministrado con 8 campos, de los cuales 6 son de dolor neuropático y 2 generales. No requiere exploración. Su puntuación varía de -1 a +5. Su sensibilidad y especificidad también son elevadas (Portenoy, 2006; Gálvez y col, 2008).

8.3.E. ESCALA PainDETEC

Es la más reciente. Es autoadministrada, con 9 descriptores. Detecta la intensidad del dolor neuropático y discrimina los síntomas y la presencia de dolor nociceptivo (puntuación menor de 12), dolor neuropático posible (entre 12 y 19) y dolor neuropático seguro (puntuaciones por encima de 19) (Freyenhagen y col, 2006). Al igual que las otras, ha sido validada al castellano (De Andrés y col, 2012).

Cuestionario	LANSS	NPQ	DN4	ID-Pain	PainDETECT
Autores	Bennett	Krause and Backonja	Bouhassira y col.	Portenoy y col.	Freyenhagen y col.
Forma de administrarlo	Médico Autoevaluación validada (S-LANSS) (Bennet)	Autoevaluación	Médico Autoevaluación validada en versión de 7 ítems	Autoevaluación	Autoevaluación
Nº. de pacientes	Estudio 1: n=60 Estudio 2: n=60	N=528	N=160	N=307	N=392
Ítems relacionados con la exploración clínica (en el área de dolor)	2 ítems (sí/no) • Alodinia • Umbral alterado al pinchazo	Ninguno	3 ítems (sí/no) • Hipoestesia al tacto • Hipoestesia al pinchazo • Alodinia	Ninguno	Ninguno
Puntuación	Ítems con puntuación variable (0=no, 1-5=sí) Total puntuación: 24>12/24 probablemente neuropático <12 probablemente no neuropático	Ítems con coeficientes variables Puntuación de cada ítem/100 x coeficiente (0,08 a 0,020) Puntuación total-1,408 Función discriminación Puntuación >0 predictivo Dn	Cada dato puntúa 1 (sí) 0 (no) Puntuación máxima: suma de los 10 ítems Línea de corte para DN: puntuación >4	Puntuación de -1 a 5, la mayor puntuación indica componente de dolor neuropático	Gradación de datos: 1 a 5 Evolución del dolor: -1, 0 ó +1 Dolor irradiado: 0 (no) +2 (sí) Puntuación total: >19, probablemente dolor neuropático <12, probablemente dolor no neuropático Valores intermedios: inespecífico

CUADRO 9: cuadro que resume los cuestionarios de evaluación (Bennett y col, 2007; Bouhassira y Attal, 2011).

8.4. COMPARACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS DE DOLOR NEUROPÁTICO

La mayoría de los cuestionarios convergen en numerosos descriptores del dolor, principalmente en algunos como quemante, descarga eléctrica, dolor desencadenado por el roce, alfileres y agujas, hormigueo, entumecimiento, siendo estos descriptores considerados los síntomas centrales o clave del dolor neuropático, aunque ninguno de ellos son específicos ni patognomónicos de dolor neuropático. Por lo tanto, el valor diagnóstico discriminativo viene dado de la combinación de determinados síntomas y/o signos (CUADRO 10).

Cuestionarios	ID Pain	NPQ	PainDETECT	LANSS	DN4
Evaluación de síntomas					
Dolor en curso					
Pinchazo, cosquilleo (cualquier disestesia)	+	+	+	+	+
Descargas eléctricas	+	+	+	+	+
Calor o quemazón	+	+	+	+	+
Entumecimiento	+	+	+		+
Dolor evocado por el roce	+	+	+	+	
Dolor evocado por frío o congelación		+			+
Dolor evocado por presión leve			+		
Dolor evocado por calor o frío			+		
Dolor evocado por cambio de tiempo		+			
Dolor limitado a las articulaciones	2				
Picor					+
Patrón temporal			+		
Dolor irradiado			+		
Cambios del sistema autónomo	+				
Exploración física					
Alodinia al roce				+	+
Aumento del umbral al roce					+
Aumento del umbral al pinchazo				+	+

El símbolo 2 indica los ítems que reducen puntuación.

CUADRO 10: descriptores y signos valorados en las escalas de diagnóstico de dolor neuropático.

Modificado de Bouhassira y Attal, 2011.

Las 5 escalas 2 (LANSS y DN4) incluyen una parte de síntomas que el paciente refiere tener en una entrevista estructurada y otra parte de exploración (signos) necesariamente llevada a cabo por el médico. Las otras 3 (NPQ, ID Pain, PainDETEC), que son autoadministradas, solo incluyen campos relacionados con síntomas sin tener la parte de exploración añadida. De las dos primeras existen también cuestionarios abreviados en los que no existe la parte de exploración y que han sido validados para su autoadministración (Bouhassira y Attal, 2011).

En los estudios de validación de estas escalas podemos ver que en solo una de las 5 se incluyeron pacientes con dolor central (la DN4). Todas las demás se limitaron exclusivamente a pacientes con dolor neuropático periférico. Algunas incluyeron pacientes con dolor mixto (ejemplo: radiculopatías), como las escalas LANSS, IDPain y PainDETEC, o pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo I (LANSS e IDPain). La escala DN4 solo incluyó pacientes con dolor neuropático puro en su estudio inicial, pero posteriormente, en la validación al castellano, se incluyeron pacientes con dolor mixto y síndrome de dolor regional complejo tipo I (Pérez y cols, 2007).

Bennett y col en el 2006 valoraron las diferentes escalas en una muestra de 200 pacientes incluyendo en ella 17 pacientes con dolor oncológico. Lo más relevante de este estudio es que evidencia que las puntuaciones elevadas obtenidas en los cuestionarios de diagnóstico de dolor neuropático se dan en pacientes con dolor neuropático definitivo (comprobado mediante clínica, exploración y pruebas complementarias) (Bennett y col, 2006).

Para estos autores, la ventaja de las escalas en los pacientes oncológicos es que, teniendo en cuenta la evolución de la patología, sería más frecuente la aparición de dolor mixto, y la detección del mismo mediante cuestionarios sencillos tendría un valor añadido en la práctica clínica.

La sensibilidad y especificidad de los diferentes cuestionarios de dolor neuropático difiere según los diferentes estudios de un 67 a un 85% para la sensibilidad y de un 74 a un 90% para la especificidad (CUADRO 11).

Cuestionario	LANSS	NPQ	DN4	ID-Pain	PainDETECT
Sensibilidad	83% (Estudio 1)	66,6%	83%	No evaluado	85%
Especificidad	87% (Estudio 1)	74,4%	90%	No evaluado	80%
ROC	No lo muestra	No lo muestra	AUC:0,92	C: 0,69	AUC: 0,91

CUADRO 11: abreviaturas: AUC: área por debajo de la curva; c. índice de concordancia.

No existen muchos estudios comparativos de las diferentes escalas. De la escasa literatura existente podemos analizar el estudio de Unal-Cevik en el que se realizó la validación al turco de la DN4 y se compararon las escalas DN4 y LANSS, resultando la sensibilidad del 95% para la DN4 y del 70,2% para la LANSS y la especificidad del 96,6% para ambas (Unal-Cevik y col, 2010). En los años 2012 y 2013 se han publicado 4 estudios que comparan diferentes escalas. En el estudio de Padua y col. se comparan la DN4 y La ID-Pain en 392 pacientes, viendo que la sensibilidad y la especificidad en dolor neuropático periférico son mayores para la DN4 que para la ID-Pain (82% y 81% frente a 78% y 74%) (Padua y col, 2013). Walsh y col, comparan la DN4 con la S-LANSS, siendo ligeramente mejor la DN4, pero encontrando mala correlación entre estas escalas y el diagnóstico de dolor neuropático; sin embargo, este estudio incluye solamente 45 pacientes con dolor lumbar irradiado a la pierna y no fue realizado por especialistas del dolor (Walsh y col, 2012). En este año se ha publicado también un estudio en el *Clinical Journal of Pain* de 67 pacientes, realizado por especialistas de una Unidad del Dolor, donde vieron que la escala LANSS era superior en la identificación de dolor neuropático (en pacientes con dolor crónico) frente a la DN4 (Sadler y col, 2013). Finalmente, en una publicación reciente de Hadman se comparan la DN4 y la LANSS en 192 pacientes, encontrándose muy buena sensibilidad y especificidad (del 95,04% y del 97,18% para la DN4 y de 80,17% y del 100% para la LANSS), concluyendo los autores que, aunque ambos cuestionarios son buenos como elementos discriminativos, sería mejor la DN4 en el contexto de la práctica clínica y de los estudios epidemiológicos (Hamdan y col, 2013).

8.5. LAS ESCALAS DE DIAGNÓSTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Solamente existen 5 estudios publicados en la literatura que utilicen escalas validadas para el diagnóstico de dolor neuropático en pacientes con cáncer (Potter J, 2003; Mercadante y col, 2009; García de Paredes ML, 2011; Rayment y col, 2012; Reyes-Gibby y col, 2010). Potter en 2003 valoró la escala LANSS en 125 pacientes con tumores de cabeza y cuello: 26 tenían dolor (21%), en 25 (20%) se relacionó con su tumor, en 14 (56%) un especialista de la Unidad del Dolor diagnosticó dolor neuropático puro o mixto. En este grupo de 125 pacientes, 19 habían recibido cirugía, 21 radioterapia y solo 2 quimioterapia. La especificidad y la sensibilidad de la escala de LANSS para el diagnóstico de dolor neuropático en este grupo fueron del 100% y del 79% respectivamente (Potter y col, 2003).

Mercadante en el 2009 valoró pacientes referidos a una Unidad de Paliativos o a una Unidad de agudos por dolor. El estudio valora 167 pacientes y de ellos 96 tenían un dolor neuropático posible o definitivo. Se evaluaron 3 escalas: Escala de Síntomas neuropáticos (*Neuropathic Pain Questionnaire*: NPQ) –su forma abreviada–, la escala de Síntomas y Signos de dolor neuropático de Leeds (LANSS) y el cuestionario Inventario de Síntomas de dolor neuropático (*Neuropathic Pain Symptoms Inventory*: NPSI). De todas, la más específica fue la de LANSS, aunque en general en este estudio no demostró especificidades y sensibilidades tan altas como en otros estudios (como el de Potter o los realizados en pacientes no oncológicos) (Mercadante y col, 2009).

Un estudio español valoró 8.615 pacientes vistos en los Servicios de Oncología. En él, un 29,8% de los pacientes reportó dolor (mínimo de 4 en una escala visual analógica) y el 33,3% de éstos tenía dolor neuropático (un 9,9% de la muestra total) según el oncólogo y un 19,4% según la escala DN4. En esta muestra el 76,8% tenía tratamiento activo para el cáncer y el 56% quimioterápicos potencialmente neurotóxicos (42% con taxanos, 37,1% derivados del platino, 18,5% oxaliplatino, 17,1% capecitabina, 12,7% derivados de la vinca, 3,9% sorafenib y 3,9% sunitibib). La causa del dolor neuropático fue relacionada con el tumor en el 68,9%, con el tratamiento en el 42,9% (por quimioterapia en el 42,9%, por radioterapia en el 12,1% y postcirugía en el 18,5%) y sin relación con el tumor en el 18,6% de los casos. El 73,8% de los pacientes tenían un estadio IV de la enfermedad (García de Paredes y col, 2011).

Rayment y col. valoraron 1.051 pacientes con enfermedad avanzada en 17 centros de 8 países. 670 tenían dolor (63,7%); de ellos, el 79,7% era dolor nociceptivo, el 16,86% dolor neuropático y un 3,4% no tenía una clasificación exacta. No se encontró una buena correlación entre el diagnóstico clínico y la escala PainDETEC, a diferencia de los que ocurre en pacientes con dolor no oncológico (Rayment y col. 2012).

Finalmente, Reyes-Gibby y col., en 2010, evaluaron a 240 pacientes supervivientes de cáncer de mama utilizando las escalas S-LANSS e ID-Pain. La prevalencia de dolor la semana previa fue de 45%; de ellos el 33% fue clasificado por el médico como dolor neuropático y, según las escalas, un 39% con ID-Pain y un 19% con S-LANSS, con valores predictivos de 0,72 y 0,70 respectivamente; sin embargo, este estudio fue realizado mediante encuesta y el diagnóstico de dolor neuropático fue preguntando a los pacientes si su médico se lo había realizado (Reyes-Gibby y col, 2010).

9. OTRAS VARIABLES IMPORTANTES EN EL DOLOR Y EL CÁNCER

Existen diferentes variables que en cualquier estudio de dolor deben ser incluidas, y por ello también en el dolor oncológico (Woolf y col, 1998; Cleary, 2007; Samper, 2007; Breivik y col, 2008; Gálvez, 2009; Dansie y Turk, 2013).

9.1. ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Para evaluar la severidad del dolor se utiliza con frecuencia la escala analógica visual (EVA) (Aitken, 1969). Es una escala cuantitativa unidimensional, efectiva y fácilmente reproducible. Se recomienda en las directrices para la investigación clínica de medicamentos destinados a tratar el dolor neuropático de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los pacientes marcan en un segmento de 100 mm con extremos clasificados como ausencia de dolor (extremo 0 mm) y máximo dolor (extremo 100 mm); la medida desde el punto 0 hasta el punto marcado por el paciente indica la intensidad del dolor: se estima que un cambio de 20 mm (o 2 puntos en una escala de intensidad del dolor 10) es clínicamente significativa.

9.2. Mc Gill PAIN QUESTIONNAIRE (MPQ)

Es una escala clásica multidimensional que evalúa diferentes parámetros somatosensoriales del dolor y sus interferencias con la actividad diaria del paciente (Melzack, 1975). Consta de 79 atributos distribuidos en cuatro grupos y está validada al castellano (Lázaro y col, 2001).

9.3. ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA

Además de valorar la intensidad del dolor (EVA) y la existencia de componente neuropático (DN4, LANNS, PainDETEC), es importante saber que el dolor afecta al paciente y puede producir insomnio, ansiedad y trastornos del estado de ánimo. Estos factores afectan el desempeño de las actividades diarias del paciente mediante la reducción de su calidad de vida y pueden, a su vez, alterar la percepción del dolor. La EMA recomienda, por tanto, medir la afectación de estas variables en los pacientes con dolor neuropático (EMEA/CHMP/EWP/252/03; Breivik y col, 2008). De hecho, hay una marcada relación entre el dolor neuropático y el deterioro de la calidad de vida que se hace visible en una disminución de la actividad física, la pérdida de energía y la interferencia en el sueño como parámetros constantes, y que se deben evaluar siempre mediante los cuestionarios adecuados (36-Item Short Form Health Survey (SF-36), EuroQuool (EQ-5D), escala de Moss, etc.) (Gálvez, 2009). En concreto, en pacientes oncológicos la alteración del sueño se produce en un 59% de los pacientes con dolor por cáncer, por lo que es adecuado hacer también una medición de estas variables (Potter y col, 2003).

De las escalas utilizadas existe una amplia variedad, siendo la mayoría útiles: SF-36, EQ-5D, Quality of Life Core 30 (QLQ-C30), Health Utilities Index (HUI 2/3, HUI 3), etc. Las hay muy específicas, diseñadas en concreto para pacientes oncológicos, y ampliamente utilizadas en los ensayos clínicos. Uno de los problemas de estas escalas tan específicas es su falta de equivalencia con otras generales; en este sentido, no existe una equivalencia validada entre el QLC-C30 (diseñado específicamente para pacientes con cáncer) y el EQ-5D. Éste es un punto importante, ya que todos los estudios de economía de la salud toman como referencia cuestionarios como el EQ-5D. Por otro lado, cuestionarios como el QLC-C30 o el HUI 3 son más sensibles para detectar pequeños cambios en la calidad de vida de los pacientes frente al EQ-5D (Pickard y col, 2007; Tekle y col, 2011; Crott y col, 2013).

Estas escalas de calidad de vida en pacientes oncológicos, aunque son ampliamente utilizadas en estudios sobre tratamientos antitumorales, rara vez han sido utilizadas en estudios de prevalencia de dolor en cáncer.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El tratamiento del dolor por cáncer continúa siendo insatisfactorio. Una de las razones de este hecho es la falta de un adecuado diagnóstico.

El diagnóstico del dolor neuropático sigue siendo un reto significativo y es particularmente difícil en pacientes con cáncer, en el que puede ser debido a múltiples causas: el tumor, su tratamiento, enfermedades concomitantes, etc. (Urch y Dickenson, 2008; Lema y col, 2010). De esta manera, el dolor neuropático en el paciente con cáncer es frecuentemente infradiagnosticado (Bennett y col, 2012).

Existen pocos estudios de prevalencia de dolor en cáncer en España y ninguno sobre la prevalencia de dolor neuropático en pacientes oncológicos recibiendo tratamiento activo con quimioterapia. Teniendo en cuenta que el tratamiento quimioterápico parece ser una de las causas más frecuentes de dolor neuropático y que su aparición puede producir retrasos en el tratamiento, interrupciones o disminución de dosis, es importante saber su prevalencia y cómo diagnosticarlo de manera sencilla y eficaz en el entorno de la oncología (Portenoy y col, 1992; Martin, 1997; Caraceni y Portenoy, 1999; Chang y col, 2006; Bennett y col, 2012, Rayment y col, 2012).

Aunque el dolor ocasiona un gran impacto negativo en la calidad de vida, sueño, etc. (Sinnott, 2002; Cruz Hernández y col, 2007; Montazeri, 2009; Rayment y col, 2012; Fallon, 2013), no hay muchos estudios que valoren el impacto en esta población.

En los últimos años se han desarrollado varios cuestionarios o escalas que ayudan a diferenciar el componente neuropático del nociceptivo (Bennett y col, 2007; Bouhassira y col, 2011). Aunque estas escalas no son suficientes para el diagnóstico de certeza de dolor neuropático, nos permiten anticiparnos al mismo, facilitando el diagnóstico principalmente cuando éste debe ser realizado fuera de las Unidades del Dolor o los Servicios de Neurología, y pueden ser usadas como herramientas de clasificación en estudios epidemiológicos (Bennett y col, 2007; Bouhassira y Attal, 2011).

Su exactitud diagnóstica ha sido validada para todas ellas en estudios separados; sin embargo, comparaciones simultáneas en el mismo grupo rara vez han sido realizadas (Unal-Cevik y col, 2010; Walsh y col, 2012; Padua y col, 2013; Hamdan y col, 2013; Sadler y col, 2013) y mucho menos en pacientes oncológicos (Mercadante y col, 2009). Por otro lado nunca se ha comparado las tres escalas que más especificidad y sensibilidad han demostrado en los estudios de validación (LANSS, DN4 y PainDETEC).

Este estudio permitirá incrementar el conocimiento de la epidemiología del dolor en pacientes con cáncer. En particular, investiga la prevalencia de dolor neuropático en pacientes que estén recibiendo quimioterapia activa.

Permitirá obtener datos de la calidad de vida, funcionalidad y calidad del sueño en estos pacientes frente a pacientes cuyo dolor sea nociceptivo o que no tengan dolor. El estudio también evalúa el impacto del dolor en los resultados aportados por los pacientes.

De manera paralela, esta tesis pretende añadir información sobre el abordaje diagnóstico del dolor neuropático en pacientes con cáncer, la exactitud diagnóstica de diferentes escalas de cribado de dolor neuropático, los distintos rasgos clínicos de los pacientes con dolor neuropático y si la presencia de enfermedades concomitantes y sus tratamientos podría influir en las manifestaciones clínicas del mismo.

Por tanto, es de interés para el conocimiento de la prevalencia de dolor neuropático en el cáncer y la utilidad de las escalas de despistaje de dolor neuropático (LANSS, DN4 y PainDETEC), que se valorarán mediante la aplicación de este estudio epidemiológico, estudiándose también posibles diferencias entre las mismas.

HIPÓTESIS

1. El dolor neuropático en el paciente oncológico afecta a diferentes parámetros de la calidad de vida y el sueño. Probablemente existan diferencias en resultados aportados por los pacientes entre los que tienen dolor y los que no. Y potencialmente existan diferencias entre los que tienen dolor neuropático y los que su dolor no es neuropático.
2. Las escalas diagnósticas de dolor neuropático con más especificidad y sensibilidad entre los pacientes con dolor crónico no oncológico (LANSS, DN4 y PainDETEC) (Bouhassira y Attal, 2011) podrían tener diferencias en la exactitud diagnóstica en los pacientes oncológicos.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- ✓ Estimar la prevalencia de dolor neuropático en pacientes con cáncer que están recibiendo quimioterapia activa.
- ✓ Evaluar la exactitud diagnóstica de las siguientes escalas de *screening* de dolor neuropático: painDETECT, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) y *Douleur Neuropathique in 4 Questions* (DN4).

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Explorar la correlación del dolor neuropático en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con otras patologías y tratamientos.
- ✓ Evaluar el impacto del dolor en la calidad de vida de los pacientes, en su funcionalidad y en el sueño, tanto en pacientes con dolor neuropático como en pacientes con dolor nociceptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA, HIPÓTESIS Y PLAN DE TRABAJO

Estudio epidemiológico, transversal, realizado en una única entrevista a pacientes del Hospital de Día Oncohematológico del Hospital Universitario de la Princesa. Realizado en la Unidad del Dolor con la colaboración del Servicio de Oncología Médica del hospital.

El Hospital Universitario de la Princesa es un hospital de tercer nivel cuya Unidad del Dolor consta de cuatro especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del dolor. Es, junto con el Servicio de Neurocirugía, centro de referencia de dolor neuropático refractario.

Hipótesis: el dolor neuropático es prevalente entre los pacientes con quimioterapia activa. Éste puede ser sospechado mediante diferentes escalas de dolor neuropático, aunque probablemente no todas tengan la misma especificidad y sensibilidad. Probablemente, al menos una de las escalas más utilizadas para el despistaje de dolor neuropático sea útil en pacientes oncológicos. El dolor tiene repercusión en la calidad de vida, la funcionalidad y el sueño de los pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

1.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El presente estudio pretende incrementar los conocimientos epidemiológicos sobre el dolor neuropático en pacientes oncológicos. En particular, determinar la prevalencia del mismo en los que son sometidos a quimioterapia, además de aportar datos para el diagnóstico de dolor neuropático en esta enfermedad mediante la evaluación de la exactitud diagnóstica de diversos cuestionarios de cribado disponibles, las características clínicas diferenciales de los pacientes que presentan este dolor y la presencia de patologías concomitantes o tratamientos que puedan influir en su presentación. También se espera evaluar el impacto del dolor sobre los pacientes.

1.2. OBJETIVO PRINCIPAL

1.2.A. Determinar la prevalencia de dolor neuropático en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia en el momento del estudio.

El diagnóstico de confirmación de dolor neuropático (demostración de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial) se realizó por expertos de la Unidad

del Dolor siguiendo el esquema de Treede (Treede, 2008). Los pacientes identificados por el investigador como dolor neuropático tenían un dolor neuropático probable o confirmado. La falta de confirmación de muchos de los pacientes fue derivada de la ausencia de pruebas complementarias diagnósticas añadidas (ejemplo: estudios neurofisiológicos en pacientes con polineuropatía por quimioterápicos).

Ante la ausencia de patrón estándar, se evaluó la exactitud diagnóstica relativa de los tres instrumentos mediante análisis de clases latentes. La prevalencia de la clase latente se equiparó a la prevalencia de dolor neuropático. Además de lo anterior, se presentó la prevalencia de pacientes en quienes el investigador había seleccionado la opción “neuropático” en el apartado sobre el tipo de dolor en el cuaderno de recogida de datos (CRD). De este modo, se emplearon dos criterios para establecer la presencia de dolor neuropático: el criterio “clínico”, realizado según el esquema de Treede, y el criterio “psicométrico-estadístico”, operativizado como la detección con las escalas de dolor neuropático de un estado latente equiparado a la presencia de dolor neuropático.

- 1.2.B.** Evaluar la exactitud diagnóstica de los instrumentos de cribado de dolor neuropático: PainDETECT (Freynhagen y col, 2006; De Andrés y col, 2012), *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) (Bennett, 2001; Pérez y col, 2006) y *Douleur Neuropathique in 4 questions* (DN4) (Bouhassira y col, 2005; Pérez y col, 2007) en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia.

El análisis de clases latentes permitió definir los parámetros de precisión diagnóstica de interés (sensibilidad y especificidad) para cada uno de los tres instrumentos por separado, permitiendo su comparación.

1.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.3.A.** Evaluar la prevalencia de dolor nociceptivo puro y mixto (nociceptivo más neuropático) en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia en el momento del estudio.
- 1.3.B.** Explorar los factores asociados a la presencia de dolor neuropático en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia en el momento del estudio.

1.3.C. Evaluar el impacto del dolor sobre el funcionamiento, la calidad de vida y la calidad del sueño de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia en el momento del estudio.

2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1.A. Diseño del estudio: se diseñó un estudio de prevalencia transversal que fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario de la Princesa (VER ANEXO) y clasificado por la Agencia Española del Medicamento como un estudio epidemiológico no ligado a fármaco. Los especialistas de la Unidad del Dolor en conjunto con los oncólogos del hospital y la enfermería ofrecieron la participación en el estudio a los pacientes que acudían a recibir quimioterapia, si cumplían los criterios de selección.

2.1.B. Plan de trabajo: se recogió mediante una entrevista única, estructurada con todos los datos necesarios para el estudio, y se entregaron escalas validadas de calidad de vida, funcionalidad y sueño. Se obtuvo toda la información clínica relevante de la historia clínica de los pacientes. En los pacientes con dolor se administraron las escalas de diagnóstico de dolor neuropático (PainDETEC, LANSS y DN4) y fueron valorados en la Unidad del Dolor, estableciéndose el diagnóstico de dolor neuropático (probable o definitivo según la definición de Tredee, 2008). En ningún caso se realizaron evaluaciones o pruebas extraordinarias que no formasen parte de la práctica clínica habitual en el seguimiento de estos pacientes. (VER CRD EN ANEXO).

2.2. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

A partir de un estudio de viabilidad, se determinó que se podrían reclutar 300 pacientes y se asumió que la prevalencia de dolor neuropático entre los pacientes estudiados debería estar alrededor del 30%. Con este tamaño muestral y esta estimación de prevalencia en la población

de origen se debería obtener una precisión diagnóstica del $\pm 5,2\%$, con un nivel de significación del 5%. En el caso más desfavorable, con una prevalencia del 50%, la precisión debería ser $\pm 5,7\%$ con un nivel de significación del 5%.

2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

La población objetivo del estudio consistió en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia en el momento de la evaluación. La población fuente es un subconjunto de la anterior, que comprendió a pacientes que acudieron al Hospital de Día Oncohematológico del Hospital de la Princesa de Madrid para recibir quimioterapia. Se pidió la participación sistemáticamente a todos los pacientes de la población fuente durante la etapa clínica del estudio. Únicamente se excluyó a aquéllos que no otorgaron su consentimiento o que, a criterio de los investigadores, no pudieron proporcionar los datos suficientes para la evaluación de los objetivos.

2.3.A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes > 18 años.
- Pacientes con cualquier tipo de cáncer que recibiesen quimioterapia activa por vía endovenosa y/u oral en el momento del estudio.
- Pacientes que firmasen el consentimiento informado.

2.3.B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no firmasen el consentimiento informado.
- Pacientes sin tratamiento quimioterápico en el momento de la entrevista.
- Pacientes que se encontrasen en un estado de salud que, a juicio de los investigadores participantes, no pudieran ser sometidos a la administración de las escalas.
- Pacientes con nivel cultural que les incapacitase para entender o responder las preguntas de las escalas y pruebas diagnósticas.
- Pacientes en tratamiento con fármacos que, a juicio del investigador participante, pudiesen interferir con su capacidad para entender o responder las preguntas de las escalas.
- Pacientes con trastornos psiquiátricos o neurológicos concomitantes que en opinión del investigador pudiese afectar su participación en el estudio.

2.4. CRITERIOS DE VALORACIÓN

2.4.A. VARIABLES PRINCIPALES

- Diagnóstico clínico de dolor neuropático, nociceptivo o mixto.
- Las puntuaciones de las herramientas de detección para el dolor neuropático: PainDETECT, LANSS y DN4.

2.4.B. VARIABLES SECUNDARIAS

- Características de los pacientes: datos demográficos, sitio del tumor primario, tiempo en meses desde el diagnóstico, estadio de la enfermedad (TNM), presencia y localización de las metástasis, enfermedades concomitantes, la quimioterapia y el tratamiento analgésico.

Para el estadiaje de la enfermedad se utilizó el sistema común TNM. El sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Desde su primera edición, en 1977, se ha actualizado en diferentes ocasiones (Greene, 2004; Burke, 2004). Consta de cuatro categorías para definir el estadiaje del tumor en todos los pacientes (I al IV) y permite la clasificación de casi todos los tumores.

- Índice de estado de salud (tipo comparativo) y la puntuación de la escala analógica visual sobre el estado de salud actual (tipo ordenado) del cuestionario EuroQol 5 Dimensiones (Herdman y col, 2001).
- Puntuaciones monoatributo de utilidad y del estado de salud según la puntuación multiatributo (tipo comparativo) del estado de salud del sistema de clasificación de la Health Utilities Index Mark III (HUI3) (Ruiz y col, 2003).
- Las puntuaciones de las 7 escalas y de las 2 medidas adicionales (tipo sumativo) del módulo del sueño del Medical Outcomes Study (MOS) (Viala-Danten y col, 2008; Cappelleri y col, 2009; Wells y col, 2010).
- Índice de valoración sensitiva del dolor, índice de valoración del dolor afectivo, índice total del dolor (tipo sumativo), intensidad del dolor actual (tipo ordenado) y la evaluación de intensidad la experiencia total del dolor (tipo ordenado) del Cuestionario de Dolor de McGill Short-Form (Melzack, 1987).

2.5. ALEATORIZACIÓN

No procedía.

3. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Los instrumentos de medida utilizados en el estudio han sido los siguientes:

3.1. EUROQOL-5D

Es un instrumento genérico para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud que permite una administración rápida y sencilla, y que se ha utilizado en multitud de estudios clínicos.

Además de proporcionar una medida general de la percepción del estado de salud del paciente, permite la obtención de un índice sobre el estado de salud basado en valores de preferencia de los pacientes (Herdman *et al*, 2001). En la citada referencia se encuentran los valores normativos para la población española.

3.2. HEALTH UTILITIES INDEX MARK III (HUI3)

Este instrumento está desarrollado en el contexto del sistema de índices de utilidades de salud. Es un sistema de escalas ordenadas referidas a atributos relevantes del estado de salud. Pueden calcularse los valores combinados de todo el conjunto de atributos basados en los valores de preferencia para cuantificar el estado de salud (Feeny y col, 1995). Se encuentra validado para su uso en España y están disponibles los valores normativos correspondientes (Ruiz y col, 2003).

3.3. CUESTIONARIO SOBRE EL SUEÑO DEL MEDICAL OUTCOMES STUDY (MOS)

El estudio sobre resultados de salud (*Medical Outcomes Study*) es una de las primeras y más rigurosas iniciativas llevadas a cabo para obtener indicadores sobre los resultados de las intervenciones médicas centradas en el paciente o reportadas por el mismo.

Consiste en un instrumento de 12 ítems que explora el impacto o interferencia ocasionado por la enfermedad o un tratamiento o, en general, cualquier estímulo externo sobre los atributos de la arquitectura del sueño: idoneidad, sueño óptimo, cantidad, despertares bruscos, ronquidos, sueño alterado y somnolencia. Además, produce un índice global de interferencia del sueño que oscila de 0 (ninguna interferencia o impacto) a 100 (máxima interferencia posible), y que puede obtenerse mediante la suma de 9 ó 6 de los 12 ítems del instrumento (la correlación entre los 2 indicadores resumen es óptima, por lo que pueden utilizarse indistintamente para la interpretación de los resultados). Cada atributo se puntúa independientemente, también de menor a mayor impacto en el mismo (a mayor puntuación impacto más negativo), excepto para los atributos idoneidad y sueño óptimo (menos puntuación significa peor puntuación en el atributo), y cantidad de sueño (número de horas dormidas por día) (Steward y col, 1989; Hays y col, 1992).

El desarrollo de este cuestionario se realizó en dos etapas. En una primera parte transversal, en la que participaron más de 22.000 pacientes con afecciones crónicas seguida de un seguimiento de dos años en un subgrupo de aproximadamente 2.300 pacientes, se probaron y depuraron una serie de ítems para evaluar múltiples aspectos relacionados con la calidad del sueño relacionada con la salud. Entre ellos, un apartado inicialmente compuesto por nueve ítems y posteriormente ampliado a 10 ítems más dos preguntas introductorias sobre la latencia y el tiempo de sueño promedios se ha empleado por separado para evaluar la calidad del sueño y los efectos de intervenciones terapéuticas sobre problemas de salud que afectan a la calidad del sueño (Viala-Danten y col, 2008; Cappelleri y col, 2009; Wells y col, 2010). Este apartado es el que se empleó como cuestionario sobre el sueño en el presente estudio.

3.4. CUESTIONARIO DEL DOLOR DE MCGILL ABREVIADO

La versión abreviada del Cuestionario de Dolor de McGill (SF-MPQ) se desarrolló específicamente para su utilización en el ámbito de la investigación clínica, en el que, siendo necesario disponer de más datos que los meramente relacionados con las medidas de intensidad, se dispone de un tiempo limitado para la recogida de información.

El SF-MPQ incluye 15 descriptores, 11 sensitivos y 4 afectivos. Cada descriptor o frase se incluye en una escala de 4 puntos de intensidad. A partir de estos 15 descriptores se

construyen el Índice de Puntuación Sensorial (S-PRI), el Índice de Puntuación Afectiva (A-PRI) y el Índice de Puntuación Total (T-PRI). Además, se incluye una evaluación de la intensidad actual del dolor (PPI) de 6 puntos, así como una escala EVA para puntuar la intensidad del dolor durante la última semana. Se ha demostrado que el MPQ-SF es sensible a terapias clínicas tales como los fármacos analgésicos (Melzack, 1987).

3.5. PAINDETECT

Contiene un formulario sencillo auto-reportado por el paciente con 9 ítems. No requiere exploración física. Consta de 7 ítems descriptivos de la experiencia sensorial ponderados (de “no” a “muy intensa”) y 2 ítems referentes a las características espaciales (irradiación) y temporales del patrón de dolor. Se validó en un estudio con 392 pacientes, de los cuales 167 presentaban dolor neuropático confirmado, mostrando una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80% (Freynhagen y col, 2005) y en una muestra de pacientes con lumbalgia (Freynhagen y col, 2006). Está validado para su uso en España (De Andrés y col, 2012).

3.6. LEEDS ASSESSMENT OF NEUROPATHIC SYMPTOMS AND SIGNS (LANSS)

Fue el primer instrumento clínico de cribado de dolor neuropático que se desarrolló. Consta de 5 ítems auto-reportados por el paciente sobre los síntomas de dolor y 2 ítems referidos a la exploración física. En la validación inicial demostró unos valores de sensibilidad y especificidad del 85% y 80%, respectivamente (Bennett, 2001). Se ha empleado en diferentes ámbitos, en los que se han comunicado valores de sensibilidad entre el 82% y el 91% y de especificidad entre el 80% y el 94% (Bennett y col, 2007). Está validado para su uso en España (Pérez y col, 2006).

3.7. DOULEUR NEUROPATHIQUE IN 4 QUESTIONS (DN4)

Es un instrumento desarrollado recientemente que se distingue por su sencillez y por su exactitud diagnóstica. Además, está concebido para permitir un empleo fiable y válido en ámbitos clínicos en áreas diferentes a Neurología o Unidades del Dolor. A diferencia de los otros dos instrumentos clínicos de cribado de dolor neuropático, en su validación inicial se

valoró una proporción sustancial de pacientes con dolor neuropático central (Bouhassira y col, 2005; Bouhassira y Attal, 2011). Consta de 7 ítems descriptores de las cualidades de dolor y 3 ítems referidos a la exploración física del paciente. Los 10 ítems están agrupados en 4 categorías (Bouhassira y col, 2005). En su validación original se comunicaron valores de sensibilidad y especificidad de 83% y 90%, respectivamente. Este instrumento está validado para su uso en España (Perez y col, 2007).

4. ANÁLISIS DE DATOS

4.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Todos los análisis estadísticos pertinentes para satisfacer los objetivos del estudio se han realizado con el paquete estadístico SAS (SAS Institute Inc., 2012) y los programas EM para Windows (Vermunt, 1997) y CONDEP (Uebersax, 2000).

Dicho análisis se ha realizado sobre una base de datos cerrada y bloqueada que contenía, además de todos los datos registrados en el CRD, la información sobre eventuales grupos de análisis y los términos codificados.

4.2. POBLACIONES DE ANÁLISIS

El análisis estadístico se realizó sobre el total de pacientes incluidos en el estudio empleando única y exclusivamente los datos observados, es decir, todos los datos recogidos en el estudio fueron analizados siempre que fue posible. No obstante, quedaron excluidos del análisis aquellos pacientes que presentaron desviaciones mayores del protocolo que no permitiese la evaluación del criterio principal de valoración del estudio (puntuaciones de los instrumentos PainDETECT, LANSS y DN4).

4.3. TRANSFORMACIÓN DE VARIABLES Y VARIABLES DERIVADAS

Las siguientes variables fueron calculadas antes de su tratamiento estadístico:

- **EQICV:** índice de salud calculado a partir de los valores de las cinco dimensiones de la parte descriptiva del cuestionario EuroQol-5D según los coeficientes y reglas propuestos en Herdman y col., 2001.
- **HUIVIS:** puntuación de utilidad monoatributo sobre la visión, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIAUD:** puntuación de utilidad monoatributo sobre la audición, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIHAB:** puntuación de utilidad monoatributo sobre el habla, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIDEAM:** puntuación de utilidad monoatributo sobre la deambulaci3n, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIDEST:** puntuaci3n de utilidad monoatributo sobre la destreza, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIEMOC:** puntuaci3n de utilidad monoatributo sobre el estado emocional, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUICOGN:** puntuaci3n de utilidad monoatributo sobre la cognici3n, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIDOL:** puntuaci3n de utilidad monoatributo sobre el dolor, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **HUIMA:** puntuaci3n de utilidad multiatributo multiplicativa de la escala muerte/salud perfecta del HUI3, calculada según apéndice B en Furlong y col, 1998, usando los valores normativos para España según Ruiz y col, 2003.
- **SPRI:** índice de puntuaci3n sensorial del cuestionario de dolor McGill, calculado como la suma de las puntuaciones de los ítems 1 a 11 (0 = no, 3 = severo).

- **APRI:** índice de puntuación afectiva del cuestionario de dolor McGill, calculado como la suma de las puntuaciones de los ítems 12 a 15 (0 = no, 3 = severo).
- **TPRI:** índice de puntuación total del cuestionario de dolor McGill, calculado como la suma de las puntuaciones de los ítems 1 a 15 (0 = no, 3 = severo).
- **MOSALTER:** escala de alteraciones del sueño del cuestionario sobre el sueño, calculado como promedio de los ítems 1, 3(R), 7(R) y 8(R).
- **MOSRONQ:** escala de ronquidos del cuestionario sobre el sueño, equiparado a la puntuación del ítem 10(R).
- **MOSAHOGO:** escala sobre la sensación de ahogo o cefalea del cuestionario sobre el sueño, equiparado a la puntuación del ítem 5(R).
- **MOSADEC:** escala de alteraciones del sueño del cuestionario sobre el sueño, calculado como promedio de los ítems 4(R) y 12(R).
- **MOSSOMNO:** escala sobre somnolencia del cuestionario sobre el sueño, calculado como promedio de los ítems 6(R), 9(R) y 12(R).
- **MOSIPS1:** índice de problemas del sueño I, calculado como promedio de los ítems 4, 5(R), 7(R), 8(R), 9(R) y 12.
- **MOSIPS2:** índice de problemas del sueño II, calculado como promedio de los ítems 1, 3(R), 4, 5(R), 6 (R), 7(R), 8(R), 9(R) y 12.
- **MOSSUFICS:** escala de alteraciones del sueño del cuestionario sobre el sueño, calculado como promedio de los ítems 1, 3(R), 7(R) y 8(R).
- **PDTOTAL:** puntuación total del instrumento painDETEC, calculada según Freynhagen y col, 2006.
- **LANSSTOTAL:** puntuación total del instrumento LANSS, calculada según Bennett, 2001.
- **DNSTOTAL:** puntuación total del instrumento DN4, calculada como la suma de los 10 ítems, asignando una puntuación 1 a cada respuesta positiva y una puntuación 0 a cada respuesta negativa.

4.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Consideraciones estadísticas

Todos los datos fueron recogidos y sintetizados mediante los métodos estadísticos apropiados. Se realizó un listado por paciente y una tabla de frecuencias de las desviaciones mayores de protocolo detectadas durante el cierre de la base de datos y consideradas relevantes para el análisis.

Para los análisis se emplearon todas las observaciones disponibles. No se emplearon técnicas de imputación de los datos ausentes motivados por los abandonos u otras causas.

Se realizó un análisis estadístico de toda la información recogida en el estudio. Las variables cuantitativas se describieron mediante el tamaño muestral, la media, la desviación estándar, el intervalo de confianza del 95% para la media, el mínimo, el primer cuartil, la mediana, el tercer cuartil, el máximo y el número de observaciones ausentes (perdidas). Para las variables cualitativas se expresaron las frecuencias absolutas y relativas (números y porcentajes). Las frecuencias relativas se calcularon sin considerar los datos ausentes.

Todas las variables se presentaron estratificadas en grupos según la presencia de dolor neuropático y para el total de la muestra. En el total de la muestra se incluyeron los pacientes que no tenían dolor (opción marcada en los datos socio-demográficos).

La estadística descriptiva fue estratificada en ocho subgrupos, no todos excluyentes mutuamente. Tres de esos subgrupos fueron formados por pacientes cuyas puntuaciones fueron positivas en los cuestionarios diagnósticos de dolor neuropático ($\text{PainDETECT} \geq 19$, $\text{LANSS} \geq 12$ y $\text{DN4} \geq 4$). El cuarto subgrupo se compuso con los pacientes asignados en la clase latente, asumiendo que representaban a la presencia de dolor neuropático (ver debajo) con el método de asignación modal usando la probabilidad *a posteriori* de pertenencia. Los subgrupos quinto, sexto y séptimo incluyeron pacientes con el diagnóstico clínico de dolor neuropático puro, mixto (nociceptivo y neuropático) y nociceptivo puro, respectivamente. El octavo subgrupo incluyó pacientes que no experimentaban ningún dolor. Los cuatro últimos subgrupos fueron mutuamente excluyentes.

Además de la estadística analítica descriptiva, se realizaron inferencias a la población fuente calculando el intervalo de confianza del 95% de las medias o proporciones. Se realizaron algunas comparaciones dos a dos entre los subgrupos anteriores

para algunas variables de interés. Estas comparaciones se realizaron calculando las diferencias de las medias o las razones de *odds* crudas y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Además, la pertenencia a cada uno de los subgrupos fue modelizada por separado mediante regresión logística sobre las variables que diferían significativamente en las comparaciones previas.

La exactitud diagnóstica de las escalas PainDETEC, LANSS y DN4 fue evaluada calculando las probabilidades de clasificación (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los puntos de corte *versus* el diagnóstico clínico de dolor neuropático (puro o mixto). El intervalo de confianza del 97,5% para la sensibilidad y especificidad fue calculado usando métodos binomiales exactos para construir una región de confianza conjunta del 95% para el par (sensibilidad, especificidad) (Pepe, 2003). Asimismo, se realizó una comparación formal entre las tres escalas usando modelos lineales generalizados con función de vínculo logarítmico, considerando la escala y la intensidad del dolor como covariables para calcular las probabilidades relativas ajustadas según la intensidad del dolor (Pepe, 2003).

En el análisis de clases latentes se ajustó a un modelo simple, con una variable latente binaria y tres variables manifiestas binarias, que ha sido descrito en detalle (Pepe y Janes, 2007). La variable latente puede equipararse a la presencia de dolor neuropático, el cual, pese a que no pueda comprobarse directamente con los datos del estudio, podría ser discriminado a través de variables manifiestas u observadas. La certeza conceptual de esta estrategia se basa en la elección de las clasificaciones dicotómicas (dolor neuropático sí/no) dadas por las tres escalas de diagnóstico de dolor neuropático empleadas en el estudio.

***Nota importante:** este es un estudio transversal. Esto implica que la causalidad direccional no puede ser atribuida directamente por los datos. Sistemáticamente, los índices de probabilidades han sido usados para cuantificar las asociaciones entre los datos categóricos. Las razones de odds son aritméticamente simétricas, lo que se ajusta bien a la falta de direccionalidad. Esto ha sido reflejado en los resultados con interpretaciones explícitas en ambas direcciones, utilizando la conjunción “alternativamente”. Este hecho no interfiere con la evaluación del impacto del dolor en la calidad de vida, la funcionalidad y el sueño de los pacientes.*

5. ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la Orden Ministerial SAS/3470/2009 relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio han aceptado las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El protocolo, como ya se ha comentado, fue sometido a la evaluación del CEIC del Hospital de la Princesa, previamente al inicio de la inclusión de los pacientes. Cualquier dato requerido por el protocolo puede estar sujeto a auditorías por organizaciones independientes y/o autoridades competentes, pero la confidencialidad de los datos ha sido y será siempre condición indispensable, y el uso de los datos ha sido y será única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades.

5.1. EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Dado su carácter observacional no postautorización (No-EPA), el estudio no tenía posibilidad de generar ningún riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no se aplicaba a los pacientes ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos fuera de la práctica clínica habitual. En consecuencia, el beneficio que recibía el paciente se debía a las condiciones propias de su tratamiento, que era independiente del estudio y que formaba parte de la práctica habitual del médico que era responsable de su tratamiento (su oncólogo).

5.2. HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

A cada sujeto que se le propuso participar en el estudio se le entregó un documento escrito denominado “Hoja de información al paciente”, en el que, de forma detallada, se referían el objetivo y la descripción del estudio, procedimientos del estudio, duración prevista

y número de sujetos participantes, beneficios y riesgos posibles derivados de su participación en el mismo, confidencialidad de los datos de carácter personal, así como datos de contacto del médico responsable del estudio, tal y como se presenta en el anexo que contiene el CRD de esta tesis. Este documento fue redactado con un vocabulario que permitía que su contenido fuese completamente legible y comprensible para el paciente.

El investigador informó al paciente sobre la naturaleza voluntaria de su participación y que no suponía ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar. Contestó a sus dudas y preguntas y, de acuerdo con la normativa vigente, obtuvo el consentimiento escrito del sujeto o, en su defecto, oral ante un testigo imparcial.

El sujeto participante en el estudio podía revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin explicaciones y sin que por ello se derivase para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

5.3. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, solo tienen acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC, las autoridades sanitarias pertinentes y los responsables del análisis de los mismos.

La base de datos donde se ha registrado la información está codificada y protegida de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, es considerada estrictamente confidencial y no será revelada a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

5.4. INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

Teniendo en cuenta que el proyecto planteado tenía un diseño de tipo observacional, no se aplicaba ningún tipo de intervención, ya sea diagnóstica o terapéutica, fuera de la realizada dentro de la práctica clínica habitual. Se trataba de la recogida de datos de la historia clínica

de pacientes seleccionados en los que asignaba, por práctica habitual de la medicina, una estrategia terapéutica concreta, no existiendo, por lo tanto, ninguna posibilidad de interferencia con los hábitos de prescripción del médico. Tampoco suponía en ningún caso la petición de pruebas complementarias para el mismo y solo se analizaron las existentes en la historia clínica del paciente en el momento de la entrevista.

RESULTADOS

1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES Y CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS

Fueron incluidos un total de **359** pacientes. Se detectó una desviación mayor de protocolo en **un paciente** (#234). El motivo fue que el paciente no estaba recibiendo ningún régimen de quimioterapia en el momento del estudio. Los datos de los **358 pacientes restantes fueron incluidos en el análisis** de los datos.

Desviaciones menores del protocolo ocurrieron en dos pacientes. La escala PainDETEC no fue completada en el paciente #256 y las escalas DN4 y LANSS no fueron completadas en el paciente #352.

Ciento noventa y cuatro de los trescientos cincuenta y ocho pacientes (54,2%) tenían dolor en el momento de realizar el estudio. De los 194 pacientes con dolor, **16 de los 193** de los que completaron el PainDETEC (un **8,3%**) estaban en el rango de dolor neuropático (puntuación final ≥ 19). **57 de 193** de aquellos que completaron la escala LANSS (un **29,5%**) estaban en el rango de dolor neuropático (puntuación total ≥ 12) y **77 de los 193** que completaron la escala DN4 (**39,9%**) estaban dentro del rango de dolor neuropático (puntuación global ≥ 4). Además, **58 de los 192** pacientes incluidos en el análisis de **clases latentes (30,2%)** fueron asignados a la clase latente representando a los pacientes con dolor neuropático. De acuerdo al juicio clínico de los investigadores, los pacientes tenían un **dolor neuropático probable o definitivo** de tipo **puro** en **39** de ellos (**20,1%**) y en **34 (17,5%)** de dolor neuropático tipo **mixto**, y el dolor fue de tipo **nociceptivo** en **121 pacientes (62,4%)**. Los tres últimos grupos fueron mutuamente excluyentes, sumando un total de 194 pacientes con dolor. Estas frecuencias se muestran en el siguiente diagrama (FIGURA 1).

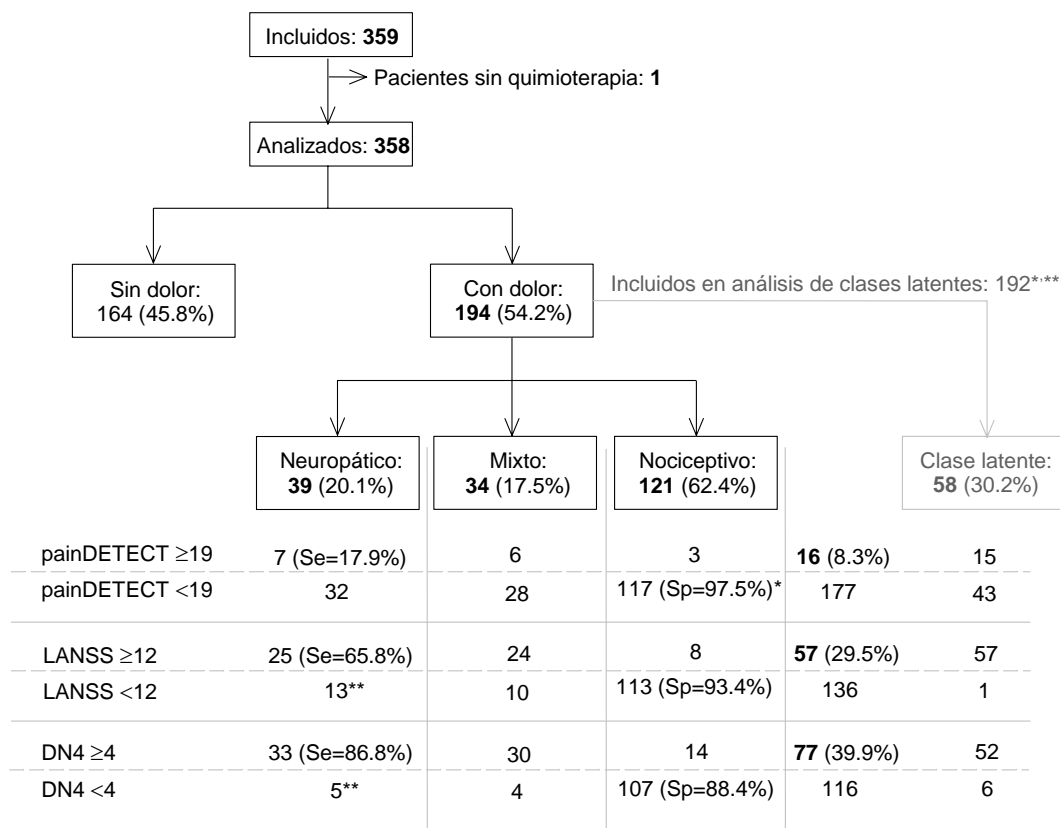


FIGURA 1: distribución de los pacientes y datos analizados. Las cifras mencionadas en el texto están en negrilla.

* La escala PainDETECT no fue completada en el paciente #256.

** La escala LANSS y la DN4 no fueron completadas en el paciente #352. Las tablas posteriores ofrecen los datos estadísticos estratificados para los conjuntos de datos indicados en la figura anterior.

2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

La siguiente tabla (TABLA 1) muestra los porcentajes de hombres y mujeres dentro de los ocho subgrupos definidos para el estudio. Aunque las diferencias con los respectivos subgrupos complementarios (el remanente de pacientes de la muestra no incluidos en cada grupo) no fueron significativas, **el porcentaje de mujeres fue numéricamente mayor** (como se ve por las razones de *odds* mayores de la unidad) **entre pacientes con dolor neuropático o puntuaciones positivas en las pruebas diagnósticas de dolor neuropático** que entre pacientes con dolor nociceptivo o puntuaciones negativas en las escalas diagnósticas.

	N	N	%	OR*	95% CI**
Porcentaje de mujeres					
PainDETECT ≥ 19	16	12	75.0	2.8‡	0.9 - 8.9
LANSS ≥ 12	57	36	63.2	1.7‡	0.9 - 3.2
DN4 ≥ 4	77	47	61.0	1.6‡	0.9 - 2.9
Clase latente	58	36	62.1	1.6‡	0.9 - 3.1
Dolor neuropático puro	39	24	61.5	1.5‡	0.7 - 3.0
Dolor mixto	34	19	55.9	1.1‡	0.5 - 2.3
Dolor nociceptivo puro	121	62	51.2	0.7‡	0.4 - 1.3
Sin dolor	164	91	55.5	1.1†	0.7 - 1.6
TOTAL	358	196	54.8	---	---

TABLA 1: distribución por género: porcentaje de mujeres.

* OR (razón de *odds*): índice de probabilidad entre el subgrupo indicado y su complementario.

** 95% de intervalo de confianza de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado sobre la muestra total.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

No se encontraron diferencias de género entre los grupos de dolor mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 1.311$, $df = 2$, $p = 0.519$).

La siguiente tabla (TABLA 2) muestra la media y la mediana de edades en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Aunque las diferencias con los respectivos subgrupos complementarios (el remanente de pacientes no incluidos en cada grupo) no fueron significativas, los pacientes con **dolor neuropático o puntuaciones positivas en las escalas diagnósticas tenían en promedio una edad menor** (como se ve por las diferencias negativas medias de aquéllos con dolor nociceptivo o con puntuaciones negativas en las escalas diagnósticas). Los pacientes que no tenían dolor eran ligeramente más mayores que los que tenían dolor.

No hubo diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro), como se comprueba al no solaparse los intervalos de confianza.

	N	Media	DE	95% IC	Min	Mediana	Max	Diff.*	95% IC**
Edad (años)									
PainDETECT ≥ 19	16	57.3	11.6	51.1 - 63.5	42	56	79	-2.8	-8.7 - 3.0
LANSS ≥ 12	57	59.0	11.2	56.0 - 62.0	37	60	79	-1.4	-4.9 - 2.1
DN4 ≥ 4	77	58.3	10.5	55.9 - 60.6	37	58	79	-2.9	-6.1 - 0.4
Clase latente	58	59.1	11.2	56.2 - 62.1	37	60	79	-1.3	-4.8 - 2.2
Dolor neuropático puro	39	58.8	12.1	54.9 - 62.7	30	58	79	-1.3	-5.3 - 2.7
Dolor mixto	34	59.2	11.1	55.3 - 63.1	37	60.5	79	-0.8	-5.0 - 3.5
Dolor nociceptivo puro	120	60.4	11.3	58.3 - 62.4	34	61	83	1.4	-2.0 - 4.7
No dolor	164	61.6	12.3	59.7 - 63.5	23	63	88	1.8	-0.7 - 4.2
TOTAL	357	60.7	11.8	59.4 - 61.9	23	61	88	---	---

TABLA 2: distribución por edad.

* Diferencia de medias entre el subgrupo indicado y su complementario.

** 95% intervalo de confianza de la ya mencionada diferencia media (significativo si no está incluido el cero).

3. DATOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL DOLOR

3.1. PREVALENCIA DEL DOLOR

Los datos relacionados con la prevalencia de dolor están resumidos en la FIGURA 2. Alrededor de la mitad de los pacientes (194 de un total de 358, **54,2%**) **sufría dolor en el momento de la entrevista**. Entre los pacientes con dolor, uno de cada cinco (39 de 194, **20.1%**), fue diagnosticado de **dolor neuropático puro** y un porcentaje ligeramente menor (34 de un total de 194, **17,5%**) de dolor neuropático mixto (dolor neuropático y nociceptivo). Así pues, la **prevalencia de dolor neuropático entre los pacientes con dolor fue de un**

37,6% (73 de 194 pacientes). **En la muestra completa** estas prevalencias fueron de **10,9%** (39 de 358), **9,5%** (34 de 358) y **20,4%** (73 de 358) respectivamente. Los restantes 121 pacientes (62,4% de los pacientes con dolor, 33,8% de todos los pacientes) tenían dolor nociceptivo puro. De los pacientes con dolor nociceptivo puro o mixto, la mayoría (57,4%, 89 de 155) tenían dolor de tipo somático (FIGURA 2).

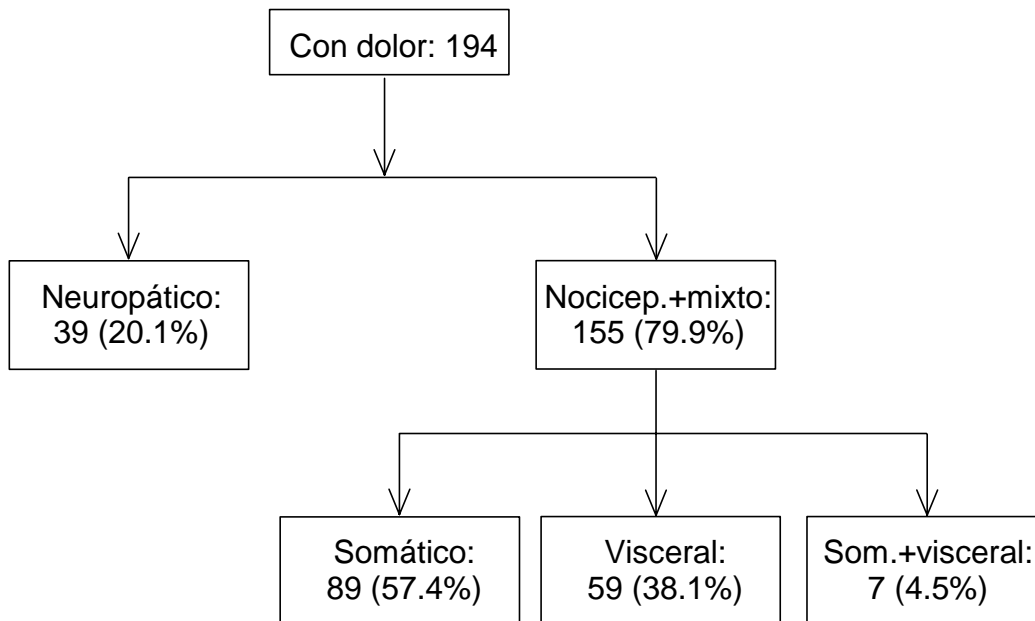


FIGURA 2: tipos de dolor nociceptivo.

La siguiente tabla (TABLA 3) nos da las inferencias en la población fuente del estudio, con un intervalo de confianza del 95% de los parámetros estimados.

	N	N	%*	95% IC**
Pacientes con dolor†	358	194	54.2	48.9 - 59.4
Dolor neuropático puro‡	194	39	20.1	14.7 - 26.4
Dolor mixto‡	194	34	17.5	12.5 - 23.6
Cualquier dolor neuropático‡	194	73	37.6	30.8 - 44.9
Dolor neuropático puro†	358	39	10.9	7.9 - 14.6
Dolor mixto†	358	34	9.5	6.7 - 13.0
Cualquier dolor neuropático†	358	73	20.4	16.3 - 24.9
Dolor nociceptivo puro‡	194	121	62.4	55.1 - 69.2
Dolor nociceptivo puro†	358	121	33.8	28.9 - 39.0
Dolor somático dentro del dolor nociceptivo	155	89	57.4	49.2 - 65.3
Dolor visceral dentro del dolor nociceptivo	155	59	38.1	30.4 - 46.2

TABLA 3: resumen de la prevalencia del dolor con los intervalos de confianza al 95%.

* Estimación de la prevalencia (π) expresada como porcentaje.

** Límites de confianza binomiales exactos de la prevalencia estimada.

† Frecuencias calculadas en la muestra completa.

‡ Frecuencias calculadas solamente entre los pacientes con dolor.

3.2. FRECUENCIA DE LOS PATRONES DE DOLOR

Entre los pacientes con dolor, se recogió información sobre la frecuencia del dolor preguntando si tenían dolor todos los días o solamente algunos días. La siguiente tabla (TABLA 4) muestra las proporciones de pacientes con dolor todos los días (*versus* solamente algunos días) en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Las **diferencias entre los respectivos subgrupos complementarios fueron pequeñas y no significativas**, excepto para el subgrupo definido por el **PainDETEC**, en el que una **mayor proporción de pacientes con puntuaciones positivas en el mismo sufrieron dolor todos los días en comparación con los que tenían puntuaciones negativas** (razón de *odds* (IC95%): 1.8 (0.6, 5.4)) y en el subgrupo de pacientes con **dolor mixto** (1.6 (0.7, 3.4)). Es de resaltar que esta relación fue inversa entre los pacientes con dolor neuropático puro o dolor nociceptivo.

	N	n	%	OR*	95% IC**
Pacientes con dolor todos los días					
PainDETECT ≥ 19	16	11	68.8	1.8‡	0.6 - 5.4
LANSS ≥ 12	57	34	59.7	1.2‡	0.6 - 2.3
DN4 ≥ 4	77	43	55.8	1.0‡	0.5 - 1.7
Clase latente	58	34	58.6	1.1‡	0.6 - 2.1
Dolor neuropático puro	39	20	51.3	0.8‡	0.4 - 1.6
Dolor mixto	34	22	64.7	1.6‡	0.7 - 3.4
Dolor nociceptivo puro	118§	65	55.1	0.9‡	0.5 - 1.6
TOTAL	191§	107	56.0	---	---

TABLA 4: distribución de la frecuencia de dolor: proporción de pacientes con dolor todos los días.

* OR (razón de *odds*): índice de probabilidad entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

§ Información no disponible para 3 pacientes en este subgrupo.

‡ Calculada dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

No hubo diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes (definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 1.438$, $df = 2$, $p = 0.487$).

Entre los pacientes que solo tenían dolor algunos días, **más pacientes con dolor neuropático puro** (10 del un total 19, 52,6%) **que pacientes con dolor nociceptivo puro** (20 de un total de 53, 37,7%) **sufrían dolor los días posteriores a recibir quimioterapia.**

3.3. DOLOR EN MÚLTIPLES SITIOS (DOLOR MÚLTIPLE)

La siguiente tabla (TABLA 5) muestra las proporciones de pacientes con dolor en múltiples sitios (*versus* una única localización) en los ocho subgrupos definidos para el estudio. **Las diferencias con los subgrupos definidos por la LANSS y la DN4 y sus complementarios fueron significativas, como lo fue la diferencia entre pacientes con dolor mixto y aquellos con otros tipos de dolor.** Más pacientes con puntuaciones positivas en esos cuestionarios tenían dolor múltiple frente a aquéllos con resultados negativos o,

alternativamente, más pacientes con dolor múltiple que pacientes con dolor en una única localización tenían puntuaciones positivas en estas escalas diagnósticas.

Había **diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos según el tipo de dolor** (dolor neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 59.270$, $df = 2$, $p < 0.001$; Pearson's χ^2 (solamente en las proporciones que no son cero) = 45.206 , $df = 1$, $p < 0.001$).

	N	n	%	OR*	95% IC**
Pacientes con dolor múltiple					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	3.5	0.9 - 14.1
LANSS ≥ 12	57	10	17.5	7.0	2.1 - 23.5
DN4 ≥ 4	77	13	16.9	23.4	3.0 - 182.7
Clase latente	58	11	19.0	10.2	2.7 - 38.2
Dolor neuropático puro	39	0	0.0	---	---
Dolor mixto	34	13	38.2	98.4	12.2 - 791.2
Dolor nociceptivo puro	121	1	0.8	0.0	0.0 - 0.3
TOTAL	194	14	7.2	---	---

TABLA 5: distribución de la frecuencia de dolor múltiple: proporción de pacientes con dolor en más de una localización corporal

* OR (razón de *odds*): índice de probabilidad entre los subgrupos indicados y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

3.4. ASOCIACIÓN ENTRE DOLOR Y CÁNCER

Entre los pacientes con dolor, se valoró la relación causal del dolor con el cáncer en base a los datos aportados por el paciente en la entrevista personal, la exploración y los aportados por la historia clínica. La asociación fue clasificada en las siguientes variables: debida a un aumento del tumor, por el tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia o cirugía) o por otras razones.

	N	N	%	OR*	95% IC**
Pacientes con dolor asociado al cáncer					
PainDETECT ≥ 19	16	14	87.5	1.9‡	0.4 - 8.8
LANSS ≥ 12	57	52	91.2	3.7‡	1.4 - 10.1
DN4 ≥ 4	77	73	94.8	8.5‡	2.9 - 25.2
Clase latente	58	53	91.4	3.7‡	1.4 - 10.1
Dolor neuropático puro	39	37	94.9	6.2‡	1.4 - 27.0
Dolor mixto	34	33	97.1	11.0‡	1.5 - 83.0
Dolor nociceptivo puro	121	83	68.0	0.1‡	0.0 - 0.3
TOTAL	194	153	78.9	---	---

TABLA 6: distribución de la frecuencia del dolor asociado al cáncer.

* OR (razón de *odds*): índice de probabilidad entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

La tabla (TABLA 6) muestra las proporciones de pacientes con dolor relacionado con el cáncer (cualquier tipo de asociación) en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Las **diferencias con los subgrupos complementarios fueron significativas** con la excepción de aquellos definidos por la escala PainDETECT, en el sentido de que **más pacientes con dolor neuropático** (independientemente de que el diagnóstico fuese conseguido por resultados positivos en las escalas o mediante un diagnóstico clínico) **tenían dolor asociado con el cáncer que aquéllos con dolor nociceptivo puro**. En el último grupo, la asociación fue inversa y también significativa. Alternativamente, se puede afirmar que pacientes con dolor relacionado con el cáncer tenían dolor neuropático más frecuentemente que pacientes en los que su dolor no era relacionado con el cáncer.

Hubo también **diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor** (dolor puro neuropático, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 20.404$, $df = 2$, $p < 0.001$).

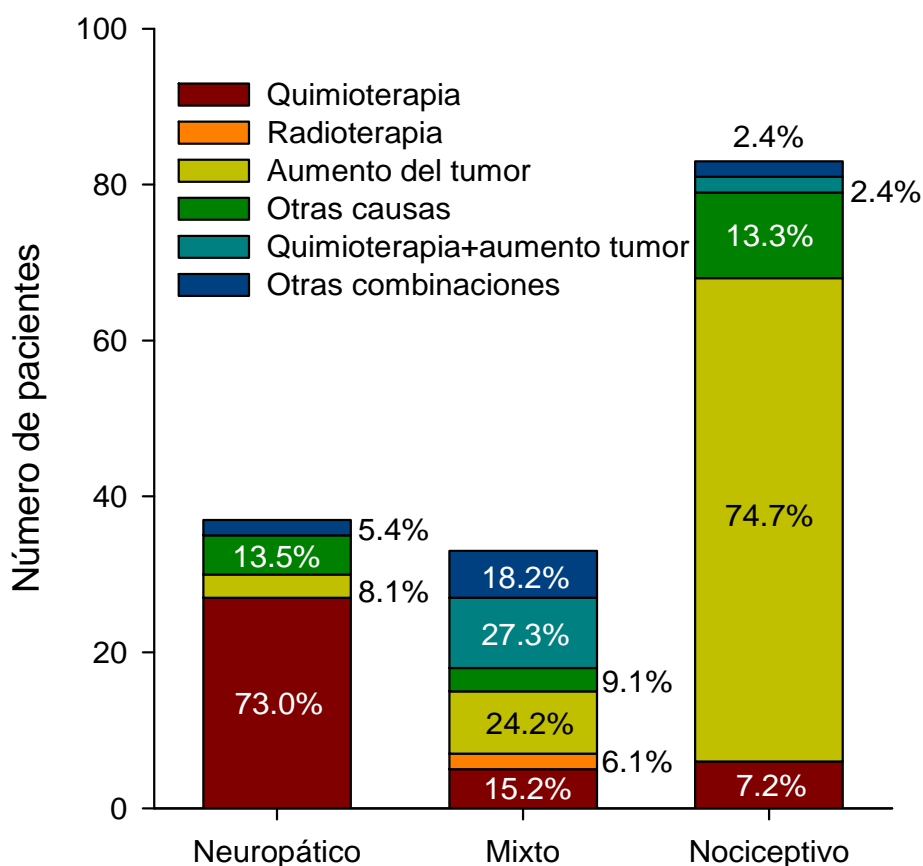


FIGURA 3: frecuencias de los tipos de asociación entre dolor y cáncer (N= 153 pacientes con dolor asociado al cáncer). Porcentajes añadidos hasta el 100% dentro de cada barra.

Nota: Otras causas: dolor postcirugía oncológica.

La asociación entre dolor y cáncer fue relacionada con la quimioterapia en la mayoría de los pacientes con dolor neuropático puro. Del mismo modo la asociación más frecuente en los pacientes con dolor nociceptivo puro fue el incremento del tumor. (FIGURA 3). La distribución de esas proporciones fue similar en los subgrupos de pacientes con puntuaciones en el rango de dolor neuropático en cada una de las escalas diagnósticas (datos no mostrados).

4. DATOS CLÍNICOS SOBRE EL CÁNCER

4.1. TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO

La siguiente tabla (TABLA7) muestra la media y la mediana en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Las diferencias obtenidas entre los ocho subgrupos no fueron significativas, aunque **la media de tiempo de los pacientes con puntuaciones positivas en la escala PainDETECT fue más de un año (14,6 meses) mayor que la media de los pacientes con puntuaciones negativas**. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto, nociceptivo puro), como se observa por el no solapamiento de los intervalos de confianza.

	N	Media	DE	95% IC	Min	Median	Max	Diff.*	95% CI**
Tiempo (meses)									
PainDETECT ≥ 19	16	18.5	21.1	7.2 - 29.8	3	8	61	-14.6	-33.3 - 4.2
LANSS ≥ 12	57	31.4	33.3	22.5 - 40.2	1	15	120	-0.5	-11.9 - 10.9
DN4 ≥ 4	77	32.7	32.9	25.3 - 40.2	1	23	120	1.7	-9.0 - 12.3
Clase latente	58	31.7	33.1	23.0 - 40.4	1	19	120	-0.2	-11.6 - 11.1
Dolor neuropático puro	39	26.7	30.0	17.0 - 36.5	2	14	120	-6.3	-19.1 - 6.6
Dolor mixto	34	39.9	38.6	26.4 - 53.4	1	28	135	9.9	-3.7 - 23.4
Dolor nociceptivo puro	120	31.1	37.6	24.3 - 37.8	1	14	185	-1.8	-12.5 - 8.9
No dolor	164	29.5	43.8	22.8 - 36.3	1	13	312	-2.2	-10.5 - 6.1
TOTAL	357							---	---

TABLA7: distribución del tiempo desde el diagnóstico del cáncer en meses.

* Diferencia de medias entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la ya mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

4.2. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

La siguiente figura (FIGURA 4) representa las frecuencias de los diferentes tipos de dolor y las proporciones de respuestas dentro del rango de dolor neuropático de las tres escalas diagnósticas empleadas en el estudio de acuerdo a la localización del tumor primario.

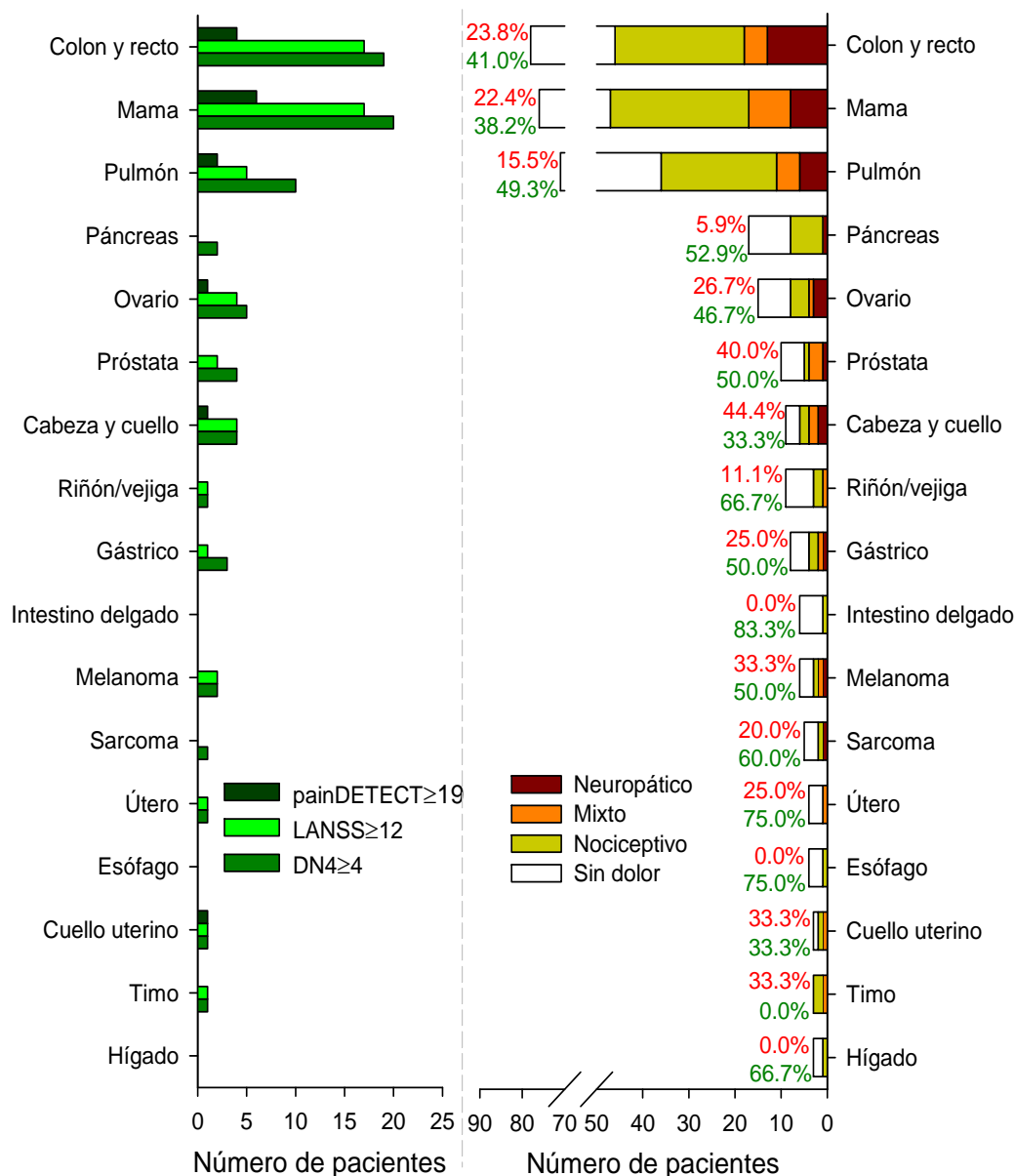


FIGURA 4: distribución del dolor (parte derecha) y distribución de las puntuaciones positivas (dentro del rango de dolor neuropático) en las escalas diagnósticas (parte izquierda) según la localización del tumor primario. Datos obtenidos de la muestra total (N=358), aunque solo las localizaciones presentes en al menos 3 pacientes han sido representadas. Los porcentajes en rojo y en verde indican la proporción de pacientes con dolor neuropático y sin dolor dentro de cada sitio, respectivamente.

Los tumores en colon y recto, mama y pulmón fueron las localizaciones más frecuentes. Los sitios que más frecuentemente se asociaron con dolor neuropático (puro o mixto) fueron colon y recto, mama, ovario, próstata, cabeza y cuello, gástrico, cervical y tímico. Al revés, los tumores de páncreas, riñón, intestino, esófago e hígado no se asociaron o lo hicieron mínimamente con dolor neuropático. Hubo una buena correlación entre el número de pacientes con puntuaciones positivas en los cuestionarios diagnósticos (los que estaban dentro del rango de dolor neuropático) y el número de pacientes con dolor neuropático diagnosticado por los investigadores. Como en la muestra total, la escala DN4 fue el cuestionario que produjo más número de respuestas positivas.

4.3. ESTADIO DEL TUMOR

La siguiente tabla (TABLA 8) muestra las proporciones de pacientes en estadio IV (*versus* III o menos) de la clasificación TNM en los ocho subgrupos definidos para el estudio. De la muestra total, 14 pacientes no tenían clasificación TNM. De los que sí la tenían, casi dos tercios (65,1%) tenían un estadio IV. No se encontró una clara correlación entre el estadio del cáncer y cualquier tipo concreto de dolor (ya fuese neuropático o nociceptivo). Sin embargo, **hubo una asociación inversa significativa entre estadios avanzado del tumor y la presencia de dolor**: los pacientes con tumores avanzados (estadio IV) con menor frecuencia estaban libres de dolor frente a pacientes con estadios más bajos o, alternativamente, pacientes con dolor tenían más frecuentemente un estadio avanzado frente a pacientes sin dolor.

No hubo diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, nociceptivo, nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 2.115$, $df = 2$, $p = 0.347$).

	N	N	%	OR*	95% IC**
Proporción de pacientes con tumor avanzado					
PainDETECT ≥ 19	15	10	66.7	0.8‡	0.3 - 2.4
LANSS ≥ 12	53	40	75.5	1.4‡	0.7 - 2.9
DN4 ≥ 4	72	51	70.8	1.0‡	0.5 - 1.9
Clase latente	54	40	74.1	1.2‡	0.6 - 2.5
Dolor neuropático puro	36	24	66.7	0.8‡	0.4 - 1.7
Dolor mixto	32	26	81.3	2.0‡	0.8 - 5.1
Dolor nociceptivo puro	121	79	69.3	0.8‡	0.4 - 1.6
No dolor	162	95	58.6	0.6†	0.4 - 0.9
TOTAL	344	224	65.1	---	---

TABLA 8: distribución de las frecuencias de tumor avanzado: proporción de pacientes en estadio IV de TNM.

* OR (razón de *odds*): índice de probabilidad entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

4.4. PRESENCIA DE METÁSTASIS

La tabla siguiente (TABLA 9) muestra las proporciones de pacientes con metástasis en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Casi dos tercios (64,0%) tenían metástasis. No se encontró asociación significativa entre la presencia de metástasis y dolor. No obstante, numéricamente más pacientes con dolor (de cualquier tipo) presentaban metástasis que los pacientes sin dolor. No se encontraron asociaciones entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto, nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 1.824$, $df = 2$, $p = 0.402$).

	N	N	%	OR*	95% IC**
Proporciones de pacientes con metástasis					
PainDETECT ≥ 19	16	10	62.5	0.8‡	0.3 - 2.3
LANSS ≥ 12	57	38	66.7	1.0‡	0.5 - 1.9
DN4 ≥ 4	77	50	64.9	0.9‡	0.5 - 1.6
Clase latente	58	39	67.2	1.0‡	0.5 - 1.9
Dolor neuropático puro	39	23	58.9	0.6‡	0.3 - 1.3
Dolor mixto	34	25	75.5	1.5‡	0.6 - 3.3
Dolor nociceptivo puro	121	82	67.8	1.1‡	0.6 - 2.0
No dolor	164	99	60.4	0.7†	0.5 - 1.2
TOTAL	358	229	64.0	---	---

TABLA 9: distribución de las frecuencias de metástasis.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra total.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

5. ENFERMEDADES CONCOMITANTES

La recogida de datos de la historia clínica incluyó una lista de las enfermedades más comunes y hábitos del paciente más frecuentes, y un campo abierto para especificar enfermedades o condiciones no especificadas en estas opciones. Las siguientes tablas (TABLAS 10 y 11) muestran la proporción de pacientes con las enfermedades más comunes y hábitos del paciente (presentes en al menos el 10% de la muestra) en los ocho subgrupos definidos para el estudio.

No se encontraron asociaciones entre las enfermedades concomitantes más frecuentes y el dolor, con la excepción de una **relación inversa entre ser exfumador y tener dolor neuropático**: dentro del grupo de pacientes con dolor, el dolor neuropático puro fue significativamente menos frecuente entre los individuos que habían fumado en el pasado que en aquéllos que no lo habían hecho. Alternativamente, haber fumado en el pasado fue

significativamente menos frecuente entre los pacientes con dolor neuropático que entre pacientes con otros tipos de dolor.

No se encontraron diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto, nociceptivo puro) con respecto a las diferentes patologías u hábitos del paciente:

- Hipertensión: Pearson's $\chi^2 = 0.375$, $df = 2$, $p = 0.829$.
- Ser fumador: Pearson's $\chi^2 = 0.354$, $df = 2$, $p = 0.838$.
- Enfermedades musculoesqueléticas: Pearson's $\chi^2 = 0.456$, $df = 2$, $p = 0.796$.
- Diabetes: Pearson's $\chi^2 = 0.712$, $df = 2$, $p = 0.701$.
- Enfermedad cardiovascular: Pearson's $\chi^2 = 0.295$, $df = 2$, $p = 0.863$.
- Dislipemia: Pearson's $\chi^2 = 1.412$, $df = 2$, $p = 0.494$.
- Exfumador: las diferencias entre haber sido fumador en el pasado (menos frecuente entre los pacientes con dolor neuropático puro) fueron poco significativas: Pearson's $\chi^2 = 5.317$, $df = 2$, $p = 0.070$.

	N	N	%	OR*	95% IC**
Hipertensión arterial					
PainDETECT ≥ 19	16	2	12.5	0.3‡	0.1 - 1.4
LANSS ≥ 12	57	16	28.1	0.9‡	0.4 - 1.7
DN4 ≥ 4	77	20	26.0	0.7‡	0.4 - 1.4
Clase latente	58	16	27.6	0.8‡	0.4 - 1.7
Dolor neuropático puro	39	11	28.2	0.9‡	0.4 - 2.0
Dolor mixto	34	9	26.5	0.8‡	0.4 - 1.9
Dolor nociceptivo puro	121	38	31.4	1.2‡	0.6 - 2.3
No dolor	164	58	35.4	1.3†	0.8 - 2.0
TOTAL	358	116	32.4	---	---
Fumador					
PainDETECT ≥ 19	16	5	31.3	1.7‡	0.6 - 5.3
LANSS ≥ 12	57	9	15.8	0.6‡	0.3 - 1.3
DN4 ≥ 4	77	20	26.0	1.5‡	0.8 - 3.0
Clase latente	58	10	17.2	0.7‡	0.3 - 1.5
Dolor neuropático puro	39	10	25.6	1.3‡	0.6 - 2.9
Dolor mixto	34	7	20.6	0.9‡	0.4 - 2.2
Dolor nociceptivo puro	121	26	21.5	0.9‡	0.5 - 1.8
No dolor	164	38	23.2	1.1†	0.6 - 1.7
TOTAL	358	116	32.4	---	---
Ex-fumador					
PainDETECT ≥ 19	16	1	6.3	0.2‡	0.0 - 1.8
LANSS ≥ 12	57	7	12.3	0.4‡	0.2 - 1.0
DN4 ≥ 4	77	9	11.7	0.3‡	0.2 - 0.8
Clase latente	58	7	12.1	0.4‡	0.2 - 1.0
Dolor neuropático puro	39	3	7.7	0.3‡	0.1 - 0.9
Dolor mixto	34	8	23.5	1.2‡	0.5 - 2.6
Dolor nociceptivo puro	121	30	27.8	1.9‡	0.9 - 4.0
No dolor	164	32	19.5	0.9†	0.5 - 1.5
TOTAL	358	116	32.4	---	---

TABLA 10: distribución de las frecuencias de pacientes con las enfermedades concomitantes y hábitos más frecuentes.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra total.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

	N	N	%	OR*	95% IC**
Enfermedad musculoesquelética					
PainDETECT ≥ 19	16	4	25.0	2.1‡	0.6 - 7.1
LANSS ≥ 12	57	10	17.5	1.4‡	0.6 - 3.2
DN4 ≥ 4	77	12	15.6	1.2‡	0.5 - 2.6
Clase latente	58	10	17.2	1.3‡	0.6 - 3.1
Dolor neuropático puro	39	6	15.4	1.1‡	0.4 - 2.9
Dolor mixto	34	6	17.7	1.3‡	0.5 - 3.6
Dolor nociceptivo puro	121	16	13.2	0.8‡	0.3 - 1.7
No dolor	164	23	14.0	1.0†	0.5 - 1.8
TOTAL	358	116	32.4	---	---
Diabetes					
PainDETECT ≥ 19	16	1	6.3	0.5‡	0.1 - 3.9
LANSS ≥ 12	57	9	15.8	1.8‡	0.7 - 4.4
DN4 ≥ 4	77	8	10.4	0.8‡	0.3 - 2.1
Clase latente	58	9	15.5	1.7‡	0.7 - 4.3
Dolor neuropático puro	39	5	12.8	1.2‡	0.4 - 3.5
Dolor mixto	34	5	14.7	1.5‡	0.5 - 4.2
Dolor nociceptivo puro	121	12	9.9	0.7‡	0.3 - 1.7
No dolor	164	19	11.6	1.0†	0.5 - 2.0
TOTAL	358	116	32.4	---	---
Enfermedad cardiovascular					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	2.0‡	0.5 - 7.8
LANSS ≥ 12	57	6	10.5	0.9‡	0.3 - 2.6
DN4 ≥ 4	77	8	10.4	0.9‡	0.4 - 2.3
Clase latente	58	6	10.3	0.9‡	0.3 - 2.5
Dolor neuropático puro	39	5	12.8	1.3‡	0.4 - 3.7
Dolor mixto	34	4	11.8	1.1‡	0.4 - 3.6
Dolor nociceptivo puro	121	12	9.9	0.8‡	0.3 - 2.0
No dolor	164	19	11.6	1.1†	0.6 - 2.1
TOTAL	358	116	32.4	---	---
Dislipemia					
PainDETECT ≥ 19	16	1	6.3	0.5‡	0.1 - 3.7
LANSS ≥ 12	57	6	10.5	0.8‡	0.3 - 2.2
DN4 ≥ 4	77	8	10.4	0.8‡	0.3 - 1.9
Clase latente	58	6	10.3	0.8‡	0.3 - 2.1
Dolor neuropático puro	39	5	12.5	1.1‡	0.4 - 3.2
Dolor mixto	34	2	5.9	0.4‡	0.1 - 1.9
Dolor nociceptivo puro	121	16	13.2	1.4‡	0.6 - 3.7
No dolor	164	15	9.2	0.7†	0.4 - 1.5
TOTAL	358	116	32.4	---	---

TABLA 11: distribución de las frecuencias de pacientes con las enfermedades concomitantes y hábitos más frecuentes (continuación de la tabla 10).

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra total.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

6. TRATAMIENTOS DEL CÁNCER

6.1. QUIMIOTERAPIA

Todos los fármacos quimioterápicos utilizados en las líneas de tratamiento de los pacientes fueron recogidos. La FIGURA 5 representa las frecuencias de los distintos tipos de dolor y las proporciones de respuestas dentro del rango de dolor neuropático de las diferentes escalas de diagnóstico de dolor neuropático de acuerdo al régimen de quimioterapia. **Los fármacos o las combinaciones de fármacos que porcentualmente fueron los que más comúnmente se asociaron con dolor neuropático (puro o mixto) fueron (por orden decreciente según el número de pacientes que los recibieron):**

- **Paclitaxel.**
- **Ciclofosfamida/docetaxel/doxorubicina.**
- **Gemcitabina.**
- **Doxetacel.**
- **Leucovorina/bevacizumab/fluoracilo/oxaliplatino.**

Asimismo, las combinaciones:

- **Fluorouracilo/leucovorina/oxaliplatino.**
- **Cetuximab/fluoracilo/oxaliplatino.**
- **Cisplatino/etoposido.**
- **Capecitabina/cetuximab/oxaliplatino.**
- **Capecitabina/ciclofosfamida/docetaxel/doxorubicina/letrozol/tamoxifeno.**

Fueron común o constantemente asociadas con dolor neuropático, si bien cada una de estas últimas fue dada a menos de cuatro pacientes.

Contrariamente, los fármacos o las combinaciones de fármacos siguientes fueron mínimamente asociados o no tuvieron asociación con el dolor neuropático.

- Capecitabina.
- Leucovorin/cetuximab/fluoracilo/oxaliplatino.
- Cisplatino/docetaxel.
- Leucovorin/fluoracilo/ oxaliplatino.
- Pemetrexed.
- Gemcitabina/paclitaxel.

– Sunitinib



FIGURA 5: distribución del dolor (cuadro de la derecha) y distribución de los rangos positivos en las escalas diagnósticas de dolor neuropático (cuadro de la izquierda) de acuerdo al régimen de quimioterapia prescrito. Los datos pertenecen a la muestra completa (N=358), aunque

solamente los regímenes prescritos en al menos 4 pacientes o que han producido al menos 3 puntuaciones positivas en las escalas diagnósticas han sido representados.

Estos resultados deben ser interpretados con precaución dado el reducido número de pacientes que recibieron cada régimen, la heterogeneidad de la exposición a los fármacos citotóxicos entre los pacientes y la falta de conocimiento de la dosis administrada hasta el momento del estudio.

6.2. RADIOTERAPIA

La siguiente tabla (TABLA 12) muestra las proporciones de pacientes que recibieron radioterapia dentro de los ocho subgrupos definidos para el estudio. Más de un tercio (39,1%) habían recibido radioterapia en el momento de la evaluación. Se encontró una asociación significativa entre la radioterapia y la existencia de dolor mixto o tener dolor en general (la asociación de la categoría no dolor con radioterapia resultó inversa). Adicionalmente, se encontró una asociación significativa inversa entre la existencia de dolor neuropático y haber recibido radioterapia: entre los pacientes que tenían dolor, significativamente menos pacientes habían recibido radioterapia en el subgrupo de dolor neuropático puro frente a los que no habían recibido radioterapia o, alternativamente, un número significativamente menor de pacientes con dolor neuropático puro había recibido radioterapia que aquéllos que tenían otros tipos de dolor.

Se encontraron también diferencias significativas entre los subgrupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 15.365$, $df = 2$, $p < 0.001$).

	N	N	%	OR*	95% CI**
Proporción de pacientes con radioterapia					
PainDETECT ≥ 19	16	7	43.8	0.9‡	0.3 - 2.5
LANSS ≥ 12	57	25	43.9	0.9‡	0.5 - 1.6
DN4 ≥ 4	77	34	44.2	0.9‡	0.5 - 1.6
Clase latente	58	26	44.8	0.9‡	0.5 - 1.7
Dolor neuropático puro	39	8	20.5	0.2‡	0.1 - 0.5
Dolor mixto	34	22	64.7	2.5‡	1.2 - 5.5
Dolor nociceptivo puro	121	59	48.8	1.4‡	0.8 - 2.5
No dolor	164	51	31.1	0.5†	0.3 - 0.8
TOTAL	358	140	39.1	---	---

TABLA 12: distribución de las frecuencias de la radioterapia: proporción de pacientes que recibieron radioterapia.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra total.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

La relación entre el tipo de radioterapia (si había sido para el tratamiento del tumor primario o de la/las metástasis) con dolor también fue evaluada. No se vio asociación entre el tipo de radioterapia y el dolor (TABLA 13).

	N	N	%	OR*	95% IC**
Proporción de pacientes que recibieron RT para el tumor primario					
PainDETECT ≥ 19	7	4	57.1	0.7‡	0.1 - 3.1
LANSS ≥ 12	25	18	72.0	1.4‡	0.5 - 4.0
DN4 ≥ 4	34	23	67.7	1.1‡	0.4 - 2.7
Clase latente	26	19	73.1	1.6‡	0.6 - 4.3
Dolor neuropático puro	8	7	87.5	3.9‡	0.5 - 33.3
Dolor mixto	22	14	63.6	0.9‡	0.3 - 2.3
Dolor nociceptivo puro	59	38	64.4	0.8‡	0.3 - 2.0
No dolor	51	36	70.6	1.2†	0.6 - 2.6
TOTAL	140	95	67.9	---	---

TABLA 13: distribución de las frecuencias en los distintos tipos de radioterapia: proporción de pacientes que recibieron radioterapia para el tumor primario *versus* los que lo hicieron para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

6.3. CIRUGÍA

La siguiente tabla (TABLA 14) muestra las proporciones de pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico para el tumor tratado por régimen actual de quimioterapia en los ocho subgrupos definidos para el estudio. Aproximadamente la mitad (52,5%) recibió tratamiento quirúrgico. Se encontró una **asociación significativa entre la cirugía y la presencia de dolor en general** (la asociación de la categoría “no tener dolor” con la cirugía fue inversa). En otras palabras, los pacientes que habían sido tratados quirúrgicamente tenían más frecuentemente dolor que aquéllos que no habían sido tratados quirúrgicamente o, alternativamente, los pacientes con dolor habían recibido tratamiento quirúrgico más frecuentemente que los pacientes que no tenían dolor.

No se encontraron diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto, nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 0.557$, $df = 2$, $p = 0.757$).

	N	N	%	OR*	95% IC**
Proporción de pacientes con tratamiento quirúrgico					
PainDETECT ≥ 19	16	9	56.3	0.9‡	0.3 - 2.5
LANSS ≥ 12	57	35	61.4	1.1‡	0.6 - 2.1
DN4 ≥ 4	77	49	63.6	1.3‡	0.7 - 2.4
Clase latente	58	35	60.3	1.1‡	0.6 - 2.0
Dolor neuropático puro	39	25	64.1	1.3‡	0.6 - 2.7
Dolor mixto	34	19	55.9	0.8‡	0.4 - 1.8
Dolor nociceptivo puro	121	71	58.7	0.9‡	0.5 - 1.7
No dolor	164	73	44.5	0.5†	0.4 - 0.8
TOTAL	358	188	52.5	---	---

TABLA 14: distribución de las frecuencias de tratamiento quirúrgico: proporción de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico para el cáncer enfocado en el régimen de quimioterapia recibido

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

7. TRATAMIENTO ANALGÉSICO

En el estudio se recogieron, mediante un cuestionario cerrado, los analgésicos más comunes y se dejó un campo abierto como una opción para especificar otros tratamientos no incluidos dentro de estas opciones. Las siguientes tablas (TABLAS 15, 16 y 17) muestran las proporciones de pacientes con los tratamientos analgésicos más comunes (presentes en al menos 10 pacientes) en los ocho subgrupos definidos para el estudio.

Cualquier analgesico	N	N	%	OR*	95% IC**
PainDETECT ≥ 19	16	11	68.8	1.2‡	0.4 - 3.7
LANSS ≥ 12	57	33	57.9	0.7‡	0.3 - 1.2
DN4 ≥ 4	77	47	61.0	0.8‡	0.4 - 1.4
Clase latente	58	33	56.9	0.6‡	0.3 - 1.1
Dolor neuropático puro	39	17	43.6	0.3‡	0.2 - 0.7
Dolor mixto	34	28	82.4	3.0‡	1.2 - 7.7
Dolor nociceptivo puro	121	80	66.1	1.2‡	0.7 - 2.2
No dolor	164	12	7.3	0.0†	0.0 - 0.1
TOTAL	358	137	38.3	---	---
Opioides mayores					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	1.0‡	0.3 - 3.9
LANSS ≥ 12	57	9	15.8	0.8‡	0.3 - 1.8
DN4 ≥ 4	77	14	18.2	1.0‡	0.5 - 2.1
Clase latente	58	9	15.5	0.8‡	0.3 - 1.7
Dolor neuropático puro	39	4	10.3	0.5‡	0.2 - 1.4
Dolor mixto	34	10	29.4	2.3‡	1.0 - 5.3
Dolor nociceptivo puro	121	21	17.4	0.9‡	0.4 - 1.9
No dolor	164	3	1.8	0.1†	0.0 - 0.3
TOTAL	358	38	10.6	---	---

TABLA 15: distribución de frecuencias de los pacientes con los regímenes analgésicos más comunes.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado en el subgrupo de pacientes con dolor.

	N	N	%	OR*	95% IC**
Corticoesteroides					
PainDETECT ≥ 19	16	5	31.3	3.6 ‡	1.1 - 11.3
LANSS ≥ 12	57	8	14.0	1.1‡	0.5 - 2.8
DN4 ≥ 4	77	12	15.6	1.5‡	0.6 - 3.4
Clase latente	58	8	13.8	1.1‡	0.4 - 2.7
Dolor neuropático puro	39	5	12.8	1.0‡	0.3 - 2.8
Dolor mixto	34	7	20.6	2.0‡	0.8 - 5.4
Dolor nociceptivo puro	121	13	10.7	0.6‡	0.3 - 1.4
No dolor	164	2	1.2	0.1 †	0.0 - 0.4
TOTAL	358	27	7.5	---	---
Opioides débiles					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	1.7‡	0.5 - 6.5
LANSS ≥ 12	57	6	10.5	0.8‡	0.3 - 2.1
DN4 ≥ 4	77	7	9.1	0.6‡	0.2 - 1.5
Clase latente	58	6	10.3	0.7‡	0.3 - 2.0
Dolor neuropático puro	39	2	5.1	0.3‡	0.1 - 1.5
Dolor mixto	34	5	14.7	1.3‡	0.4 - 3.7
Dolor nociceptivo puro	121	17	14.1	1.5‡	0.6 - 3.9
No dolor	164	1	0.6	0.0 †	0.0 - 0.3
TOTAL	358	25	7.0	---	---
Antidepresivos tricíclicos					
PainDETECT ≥ 19	16	0	0.0	---	---
LANSS ≥ 12	57	6	10.5	0.9‡	0.3 - 2.4
DN4 ≥ 4	77	8	10.4	0.8‡	0.3 - 1.1
Clase latente	58	6	10.3	0.9‡	0.3 - 2.3
Dolor neuropático puro	39	2	5.1	0.4‡	0.1 - 1.6
Dolor mixto	34	5	14.7	1.5‡	0.5 - 4.2
Dolor nociceptivo puro	121	15	12.4	1.3‡	0.5 - 3.4
No dolor	164	2	1.2	0.1 †	0.0 - 0.4
TOTAL	358	24	6.7	---	---
Analgésicos (paracetamol)					
PainDETECT ≥ 19	16	4	25.0	0.5	0.2 - 1.7
LANSS ≥ 12	57	18	31.6	0.7	0.4 - 1.3
DN4 ≥ 4	77	26	33.8	0.8	0.4 - 1.4
Clase latente	58	18	31.0	0.7	0.3 - 1.3
Dolor neuropático puro	39	4	10.3	0.1	0.0 - 0.4
Dolor mixto	34	17	50.0	1.9	0.9 - 4.0
Dolor nociceptivo puro	120	51	42.5	1.8	1.0 - 3.4
No dolor	164	6	3.7	0.1	0.0 - 0.2
TOTAL	357	79	21.9	---	---

TABLA 16: distribución de frecuencias de los pacientes con los regímenes analgésicos más comunes.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado en el subgrupo de pacientes con dolor.

	N	N	%	OR*	95% IC**
AINES/COXIB					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	2.0‡	0.5 - 7.8
LANSS ≥ 12	57	10	17.5	2.4‡	1.0 - 6.1
DN4 ≥ 4	77	12	15.6	2.2‡	0.9 - 5.5
Clase latente	58	10	17.2	2.3‡	0.9 - 5.8
Dolor neuropático puro	39	3	7.7	0.6‡	0.2 - 2.3
Dolor mixto	34	8	23.5	3.5‡	1.3 - 9.2
Dolor nociceptivo puro	121	10	8.3	0.5‡	0.2 - 1.3
No dolor	164	1	0.6	0.1†	0.0 - 0.4
TOTAL	358	22	6.2	---	---
Benzodiacepinas					
PainDETECT ≥ 19	16	1	6.3	0.7‡	0.1 - 5.8
LANSS ≥ 12	57	3	5.3	0.5‡	0.1 - 1.9
DN4 ≥ 4	77	4	5.2	0.5‡	0.1 - 1.5
Clase latente	58	3	5.2	0.5‡	0.1 - 1.9
Dolor neuropático puro	39	2	5.1	0.5‡	0.1 - 2.5
Dolor mixto	34	2	5.9	0.7‡	0.1 - 3.0
Dolor nociceptivo puro	121	12	9.9	1.9‡	0.6 - 6.1
No dolor	164	2	1.2	0.1†	0.0 - 0.6
TOTAL	358	18	5.0	---	---
Anticonvulsibantes					
PainDETECT ≥ 19	16	3	18.8	2.7‡	0.7 - 10.6
LANSS ≥ 12	57	7	12.3	1.8‡	0.6 - 4.9
DN4 ≥ 4	77	11	14.3	3.1‡	1.1 - 8.6
Clase latente	58	7	12.1	1.7‡	0.6 - 4.7
Dolor neuropático puro	39	9	23.1	5.5‡	2.0 - 14.4
Dolor mixto	34	5	14.7	2.1‡	0.7 - 6.5
Dolor nociceptivo puro	121	3	2.5	0.1‡	0.0 - 0.4
No dolor	164	0	0.0	---	---
TOTAL	358	17	4.8	---	---

TABLA 17: distribución de frecuencias de los pacientes con los regímenes analgésicos más comunes.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado en el subgrupo de pacientes con dolor.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la prescripción de cualquier régimen analgésico y la existencia de dolor neuropático puro (asociación inversa) y con la presencia de dolor mixto (asociación directa). Esto significa que los pacientes con dolor neuropático puro recibieron menos frecuentemente tratamientos analgésicos que los pacientes con dolor mixto. Además, se encontró una asociación inversa significativa entre la prescripción de tratamientos analgésicos y no tener dolor. Esto significa que había más pacientes con dolor que recibían analgésicos que los que no tenían dolor.

Del mismo modo, todos los distintos grupos de analgésicos estaban asociados inversamente con el hecho de no tener dolor. El significado de esto es que más pacientes con dolor recibían los distintos tipos de analgésicos comparados con los que no tenían dolor. Opioides mayores, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o inhibidores del ciclooxigenasa 2(COXIB) (AINES/ COXIB) y corticoides fueron fármacos más frecuentemente prescritos a pacientes con dolor mixto comparados con aquellos pacientes que tenían dolor neuropático o nociceptivo puro. En el caso de los AINES/COXIB esta asociación llegó a la significación estadística. Los anticonvulsivantes fueron significativamente más prescritos en los pacientes con dolor neuropático puro que en pacientes que tenían dolor mixto o nociceptivo puro. Consistentemente, esos fármacos fueron significativamente menos prescritos en pacientes con dolor nociceptivo puro que en pacientes con dolor neuropático puro o dolor mixto. Por otro lado, analgésicos simples (Paracetamol, Metamizol) fueron significativamente menos prescritos en pacientes con dolor neuropático puro que en pacientes con dolor mixto o nociceptivo puro. Analgésicos de nivel 1 de la escalera analgésica de la OMS (analgésicos comunes y AINES/COXIB) fueron más frecuentemente prescritos que los de nivel 3 (opioides mayores), en particular en los pacientes con dolor nociceptivo puro.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos para el estudio (dolor neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) en las proporciones de pacientes tratados con cualquier analgésico (más frecuentemente en pacientes con dolor mixto) **Pearson's $\chi^2 = 12.307$, $df = 2$, $p = 0.002$** , tratados con opioides débiles, analgésicos no-AINE, (menos frecuentemente en pacientes con dolor neuropático puro): **Pearson's $\chi^2 = 15.927$, $df = 2$, $p < 0.001$** , tratados con AINES/COXIB (más frecuentemente en pacientes con dolor mixto): **Pearson's $\chi^2 = 6.903$, $df = 2$, $p = 0.032$** , y tratados con anticonvulsivantes (menos frecuentemente en pacientes con dolor nociceptivo puro): **Pearson's $\chi^2 = 17.472$, $df = 2$, $p < 0.001$** .

8. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA MEDIANTE EL EUROQOL 5-DIMENSIONES

8.1. SISTEMA DESCRIPTIVO

La siguiente figura (FIGURA 6) describe las frecuencias de las respuestas dadas dentro del sistema descriptivo de la escala EuroQol 5-Dimensiones (EQ-5).

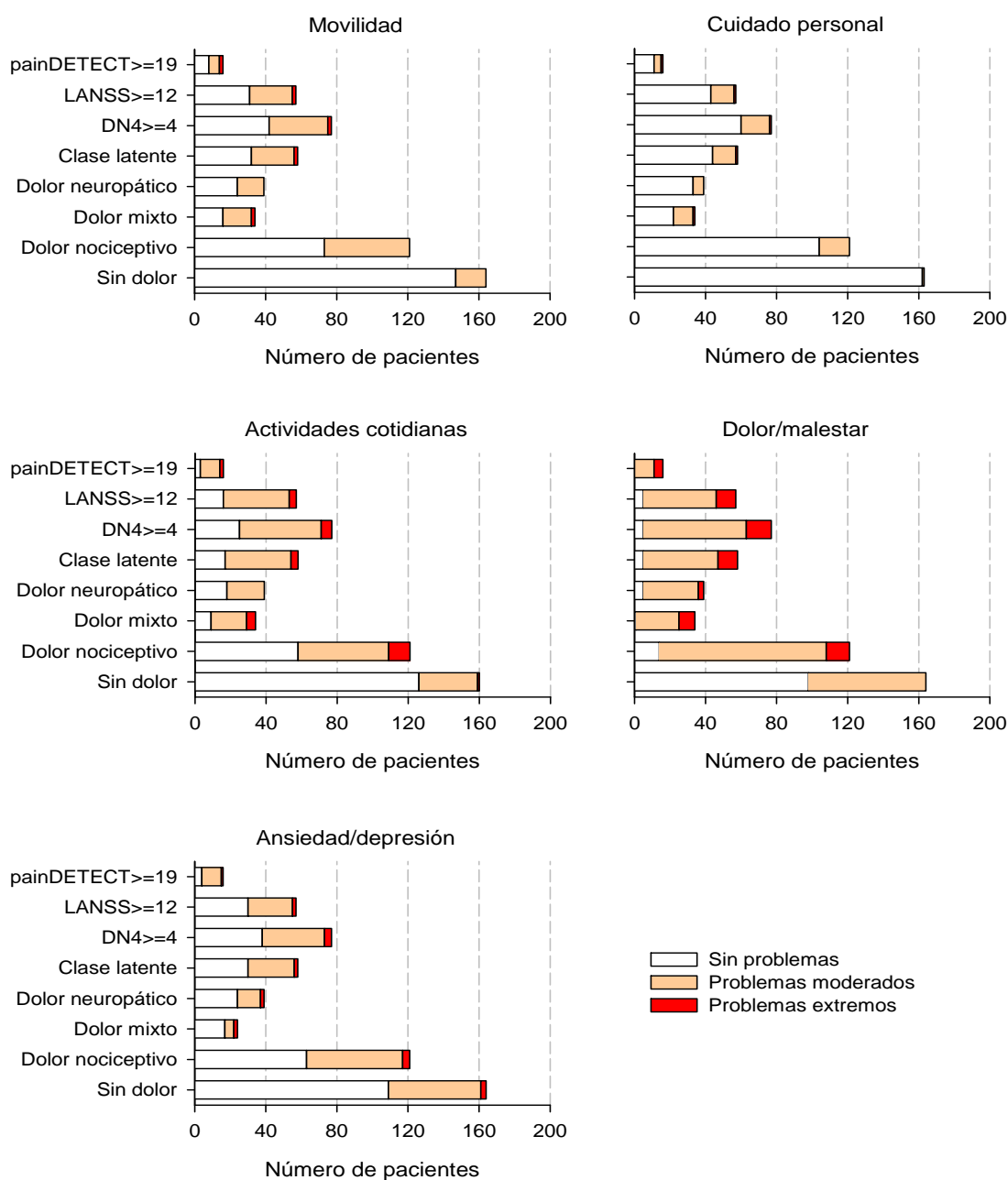


FIGURA 6: frecuencias de respuestas en los sistemas descriptivos del EQ-5D (N=358).

Las mayores diferencias ocurrieron en las categorías de “no tengo problemas” o “tengo algunos problemas o problemas moderados”. **Solamente unos pocos pacientes tenían problemas extremos. Los problemas con la movilidad y el cuidado personal fueron infrecuentes.** Por el contrario, **tener problemas moderados para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y el dolor/malestar fueron relativamente frecuentes, con una clara distinción entre los pacientes que tenían dolor y los que no lo tenían.** De esta manera, en los que no tenían dolor, estos problemas fueron relativamente evitados. Aparentemente **no se encontraron diferencias entre los pacientes con dolor neuropático y los pacientes con dolor nociceptivo.** La ansiedad y la depresión fue un problema menos común que los problemas relacionados con la capacidad para desarrollar las actividades de la vida diaria y el dolor/malestar.

8.2. ESTADO DE SALUD ACTUAL COMPARADO CON LOS DOCE MESES PREVIOS

En la siguiente figura (FIGURA 7) se muestra el resultado de la autovaloración del estado de salud en el momento de la entrevista comparado con los doce meses previos.

Estado general de salud actual comparado con los últimos 12 meses

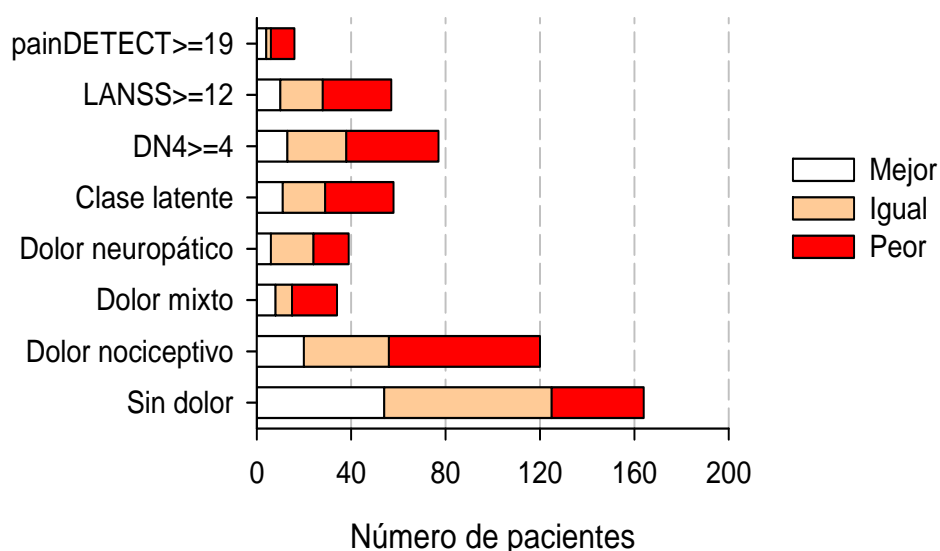


FIGURA 7: frecuencias de respuestas comparativas del estado de salud del EQ-5D (N=358).

La mayoría de los pacientes con dolor consideró que su estado de salud había empeorado en los últimos 12 meses. Por el contrario, la mayoría de los pacientes que no tenían dolor consideró que su estado de salud no había cambiado en dicho periodo. No se encontraron diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 6.356$, $df = 4$, $p = 0.174$).

8.3. ÍNDICE DEL ESTADO DE SALUD

A continuación se muestran los resultados del índice del estado de salud (FIGURA 8). El índice del estado de salud del EQ-5D fue calculado usando los coeficientes de la población española descritos por Herdman y col (Herdman y col, 2001). **Los pacientes con dolor tenían un estado de salud significativamente peor que los pacientes que no tenían dolor** (como se demuestra por el no solapamiento de los intervalos de confianza; ver la figura).

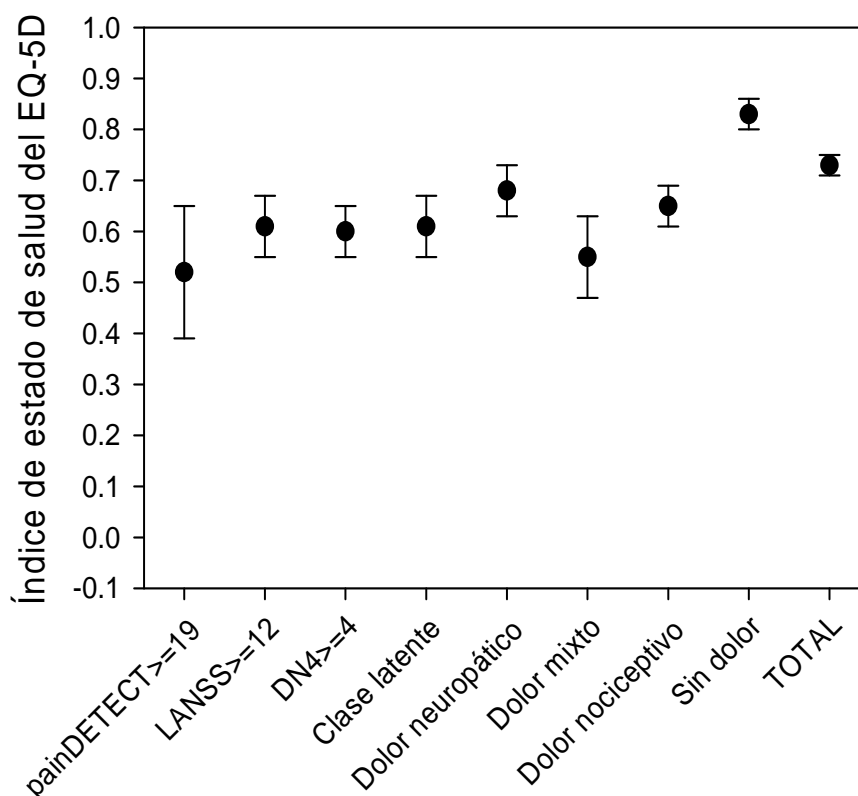


FIGURA 8: media e intervalo de confianza al 95% del Índice del Estado de Salud del EQ-5D (N=358).

Los valores numéricos de la figura redondeados a un decimal pueden ser encontrados en la tercera y quinta columnas de la TABLA 18. Esta tabla también muestra las diferencias con los respectivos subgrupos complementarios (los pacientes restantes de la muestra no incluidos en cada grupo). **Los pacientes con puntuaciones positivas en las escalas PainDETEC y DN4 o los que tenían dolor mixto tuvieron índices significativamente peores en el Índice del Estado de Salud que aquéllos que no los tenían.** Por el contrario, **los pacientes sin dolor tenían puntuaciones significativamente mejores en el Índice del Estado de Salud que los pacientes con dolor en general** (las diferencias negativas se obtienen de la sustracción de la puntuación media de los pacientes con dolor menos la puntuación media de los pacientes sin dolor).

Los pacientes con dolor mixto tenían peor puntuación en el Índice del Estado de Salud que los pacientes con dolor neuropático o nociceptivo. Esas diferencias fueron casi significativas porque el solapamiento de sus respectivos intervalos fue mínimo.

	N	Media	SD	95% IC	Min	Mediana	Max	Diff.*	95% IC**
Índice Estado Salud (0-1)									
PainDETECT ≥ 19	16	0.5	0.3	0.4 - 0.7	-0.1	0.6	0.7	0.1	0.0 - 0.2
LANSS ≥ 12	57	0.6	0.2	0.6 - 0.7	-0.1	0.7	1	0.0	-0.0 - 0.1
DN4 ≥ 4	77	0.6	0.2	0.6 - 0.7	-0.1	0.7	1	0.1	0.0 - 0.1
Clase latente	58	0.6	0.2	0.6 - 0.7	-0.1	0.7	1	0.0	-0.0 - 0.1
Dolor neuropático puro	39	0.7	0.2	0.6 - 0.7	0.3	0.7	1	-0.0	-0.1 - 0.1
Dolor mixto	34	0.6	0.2	0.5 - 0.6	-0.1	0.6	0.8	0.1	0.0 - 0.2
Dolor nociceptivo puro	120	0.7	0.2	0.6 - 0.7	0.2	0.7	1	-0.0	-0.1 - 0.0
No dolor	163	0.8	0.2	0.8 - 0.9	0.3	0.8	1	-0.2	-0.2 - -0.2
TOTAL	357	0.7	0.2	0.7 - 0.8	-0.1	0.7	1	---	---

TABLA 18: distribución del Índice del Estado de Salud del EQ-5D.

* Diferencias medias entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

8.4. PUNTUACIONES EN LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DEL EQ-5D

La siguiente figura (FIGURA 9) muestra los resultados obtenidos en la escala analógica visual (EVA) del EQ-5D.

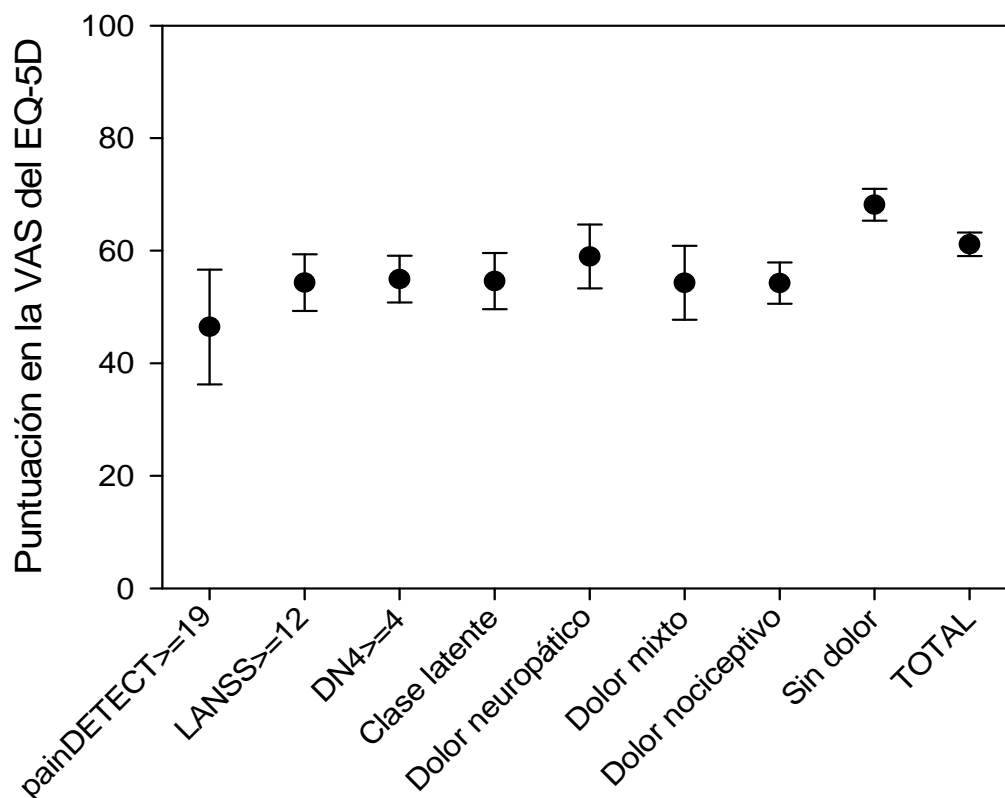


FIGURA 9: media e intervalo de confianza al 95% de la puntuación de la EVA del EQ-5D (N=358).

Como con el Índice del Estado de Salud, **los pacientes con dolor tenían una puntuación significativamente peor en la EVA del EQ-5D que los pacientes sin dolor**. La EVA del EQ-5D refleja el valor del paciente para su estado de salud en el momento actual (en el momento de la entrevista) relacionado con su calidad de vida.

Los valores numéricos de la figura previa redondeados a un decimal pueden ser encontrados en la tercera y la quinta columna de la TABLA 19.

	N	Mean	SD	95% CI	Min	Median	Max	Diff.*	95% CI**
VAS (en mm)									
PainDETECT ≥ 19	16	46.4	19.1	36.3 - 56.6	20	45	80	-9.6	-19.7 - 0.4
LANSS ≥ 12	57	54.3	19.0	49.3 - 59.4	10	60	100	-1.4	-7.5 - 4.8
DN4 ≥ 4	77	55.0	18.3	50.8 - 59.1	10	60	80	-0.5	-6.2 - 5.2
Clase latente	58	54.6	18.9	49.6 - 59.6	10	60	100	-1.1	-7.2 - 5.0
Dolor neuropático puro	39	59.0	17.4	53.3 - 64.6	20	60	80	4.7	-2.2 - 11.6
Dolor mixto	34	54.3	18.8	47.7 - 60.9	20	55	90	-1.1	-8.4 - 6.2
Dolor nociceptivo puro	121	54.2	20.4	50.6 - 57.9	0	60	100	-2.6	-8.3 - 3.2
No dolor	164	68.2	18.3	65.4 - 71.0	0	70	100	13.0	9.1 - 17.0
TOTAL	358	61.1	20.1	59.1 - 63.2	0	60	100	---	---

TABLA 19: distribución de las puntuaciones de la EVA del EQ-5D.

* Diferencia media entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

Esta tabla también muestra las diferencias con los respectivos subgrupos complementarios (el resto de pacientes de la muestra no incluidos en cada grupo). **Los pacientes que no tenían dolor tenían mejores puntuaciones en la EVA del EQ-5D que los pacientes que tenían dolor en general** (la diferencia negativa viene dada de la sustracción de la media de las puntuaciones de los pacientes con dolor menos la media de puntuaciones de los pacientes sin dolor).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro), como se demuestra por el no solapamiento de los intervalos de confianza.

8.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS PUNTUACIONES DE LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DEL EQ-5D

Para conocer el impacto relativo de la presencia de dolor, el estadio de la enfermedad y la presencia de metástasis sobre la calidad de vida, se realizó una regresión lineal múltiple de la puntuación de la VAS del EQ-5D sobre tres variables dicotómicas que informaron de la presencia de dolor, de metástasis y del estadio de la enfermedad (IV frente a todos los demás). Debido a la colinealidad encontrada entre la presencia de dolor y el estadio de la enfermedad (datos no mostrados), probablemente causada por el alto solapamiento de ambas (los pacientes con dolor fueron sobre todo los que tenían enfermedad avanzada), se realizaron varios modelos separados cuyos resultados se resumen en la TABLA 20.

Estos resultados sugieren que tanto la presencia de dolor como el estadio avanzado tienen un impacto mayor sobre la calidad de vida que la presencia de metástasis. Esta última, aunque mantuvo la significación estadística en el primero de los modelos junto a la presencia de dolor, la perdió cuando se modelizó conjuntamente con el estadio avanzado de la enfermedad. Estos datos, podrían indicar que en una muestra mayor sería el dolor y no la existencia de metástasis lo que altera la calidad de vida de los pacientes.

	Coefficiente	DE	P	95% IC
Modelo 1 (R² = 0.13)				
Presencia de dolor	-12.5	2.0	<0.001	-16.5 - -8.6
Presencia de metástasis	-5.1	2.1	0.015	-9.1 - -1.0
Modelo 2 (R² = 0.13)				
Enfermedad avanzada	-15.0	5.0	0.003	-24.8 - -5.2
Presencia de metástasis	6.2	5.0	0.216	-3.6 - 16.0

TABLA 20: resultados del análisis multivariante de la calidad de vida.

9. HEALTH UTILITIES INDEX MARK III (ÍNDICE DE UTILIDADES DE SALUD MARK III)

9.1. FUNCIONES DE UTILIDAD ASOCIADOS A UN ATRIBUTO (MONOATRIBUTO)

La figura 10 muestra las puntuaciones de las funciones de utilidad de cada uno de los atributos de la escala Health Utilities Index Mark III (HUI3). La media de todos los atributos, con la excepción de la *emoción* y, particularmente, el dolor, fueron cercanos a la unidad, el mejor valor posible. **En algunos atributos los pacientes que no tenían dolor tenían significativamente mejores puntuaciones que los pacientes con dolor en algunos subgrupos.** Esto fue verdad para los subgrupos de pacientes con puntuaciones positivas en las escalas LANSS y DN4, la clase latente; pacientes con dolor mixto y con dolor nociceptivo puro en el caso del atributo de la *deambulaci3n*; para los subgrupos con puntuaciones positivas en las escalas LANSS y DN4, la clase latente y los pacientes con dolor mixto en el caso del atributo de la *destreza*; para los subgrupos de pacientes con puntuaciones positivas en la escala LANNS y la clase latente en el caso del atributo de la *cognici3n*; y para todos los otros subgrupos en el caso del atributo del *dolor*.

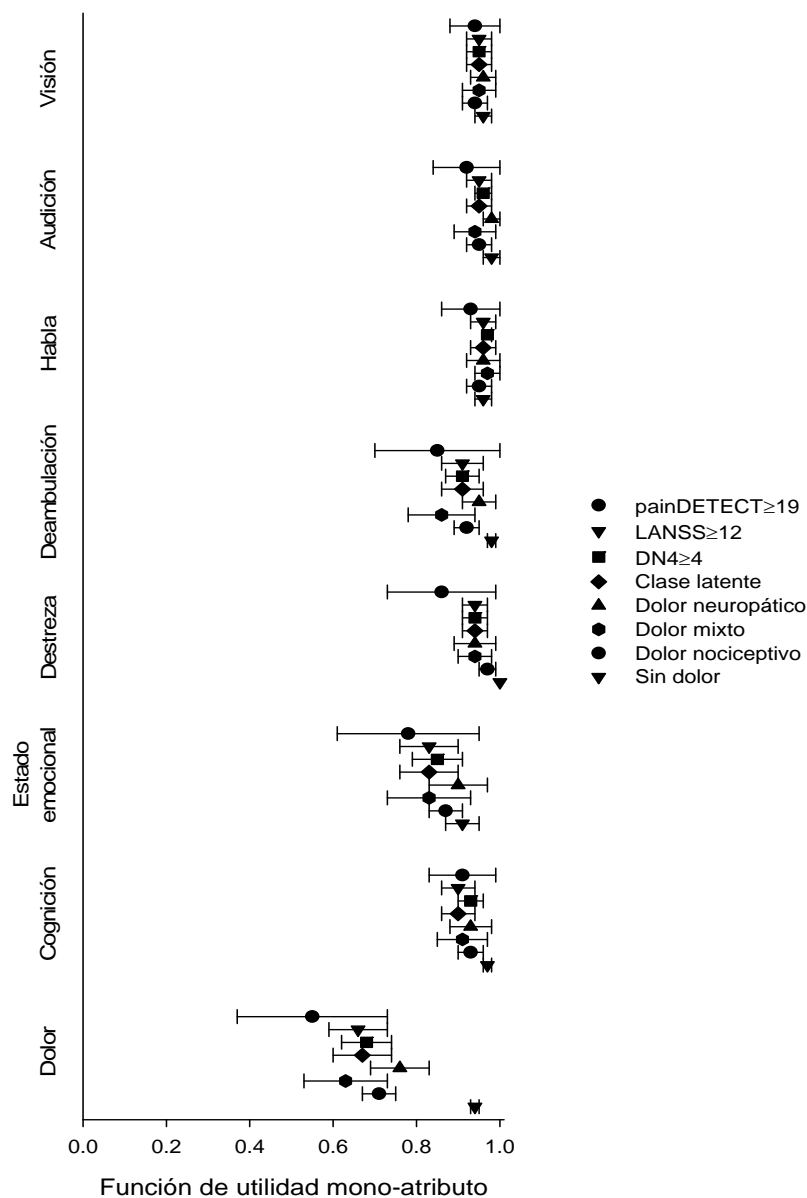


FIGURA 10: media e intervalo de confianza al 95% de las funciones de utilidad de cada atributo de la escala HUI III (N=358).

9.2. FUNCIONES DE UTILIDAD MULTIATRIBUTO

Las puntuaciones de las utilidades de función multiatributo fueron calculadas utilizando la sima-salud total en la población española.

	n	Media	DE	95% IC	Min	Mediana	Max	Diff.*	95% IC**
Función multiatributo									
(0-1)									
PainDETECT ≥ 19	16	0.6	0.3	0.4 - 0.8	0.1	0.6	1.0	-0.2	-0.0 - -0.3
LANSS ≥ 12	57	0.7	0.2	0.6 - 0.8	0.1	0.8	1.0	-0.1	-0.1 - 0.0
DN4 ≥ 4	77	0.7	0.2	0.7 - 0.8	0.1	0.8	1.0	-0.0	-0.1 - 0.0
Clase latente	58	0.7	0.2	0.6 - 0.8	0.1	0.8	1.0	-0.1	-0.1 - 0.0
Dolor neuropático puro	39	0.8	0.2	0.7 - 0.8	0.2	0.9	1	0.1	-0.0 - 0.1
Dolor mixto	34	0.7	0.3	0.6 - 0.8	0.1	0.8	1.0	-0.1	-0.2 - 0.0
Dolor nociceptivo puro	121	0.7	0.2	0.7 - 0.8	0.2	0.8	1.0	0.0	-0.1 - 0.1
No dolor	163	0.9	0.2	0.9 - 0.9	0.1	0.9	1	0.1	0.1 - 0.2
TOTAL	357	0.8	0.2	0.8 - 0.8	0.1	0.9	1	---	---

TABLA 21: distribución de las puntuaciones de la función de utilidades multiatributo.

* Diferencia de las medias entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza al 95% de la mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

La tabla (TABLA 21) muestra la media y la mediana en los ocho subgrupos definidos para el estudio junto con la diferencia de las medias con sus respectivos subgrupos complementarios (el resto de pacientes de la muestra no incluidos en cada subgrupo). **Los pacientes con puntuaciones positivas en la escala PainDETECT tuvieron puntuaciones significativamente más bajas (peores) que aquéllos con puntuaciones negativas. Los pacientes que no tenían dolor tuvieron puntuaciones significativamente más altas (mejores) que los pacientes con dolor en general.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro), como se demuestra porque los intervalos de confianza no se solapan.

10. RESULTADOS DE LA ESCALA MEDICAL OUTCOMES SLEEP (MOS)

10.1. ESCALA DE SUEÑO

La figura 11 muestra las puntuaciones de la escala MOS.

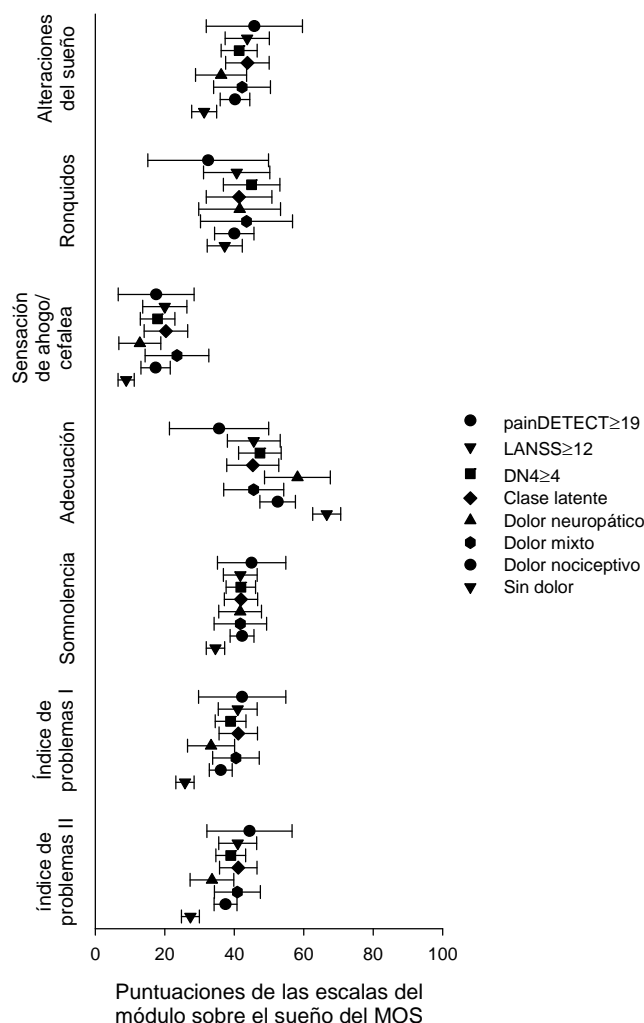


FIGURA 11: media e intervalo de confianza al 95% de las puntuaciones de la escala MOS. Puntuaciones mayores indican mayores problemas (o suficiencia) (N=358).

En general, los pacientes tenían problemas moderados en todas las escalas excepto el despertarse con sensación de falta de aire o dolor de cabeza. **Los pacientes sin dolor tenían un sueño más adecuado de manera significativa o menos problemas en las escalas de perturbación del sueño, despertarse con sensación de falta de aire/cefalea, problemas en los índices I y II, que los pacientes con dolor en general, con la excepción de los pacientes con dolor neuropático puro.** Del mismo modo, los pacientes sin dolor tenían significativamente menos problemas en la escala de somnolencia que los pacientes con dolor nociceptivo puro.

En el índice II de problemas del sueño las medias de puntuaciones en los ocho subgrupos del estudio fueron comparadas con sus respectivos subgrupos complementarios. En

estas comparaciones, **los pacientes que no tenían dolor tenían menos problemas que los pacientes con dolor en general** (datos no mostrados).

10.2. SUEÑO ÓPTIMO

El sueño óptimo es definido como dormir entre 7 y 8 horas al día. Un sueño no óptimo es definido si se duerme menos de 7 horas al día o más de 8 horas. La TABLA 22 muestra las proporciones de pacientes con sueño óptimo en los ocho subgrupos definidos para el estudio. No se encontró asociación entre dormir un número óptimo de horas al día y la variable dolor.

	N	N	%	OR*	95% IC**
Prop. de pacientes con sueño óptimo					
PainDETECT ≥ 19	16	9	56.3	2.2‡	0.8 - 6.1
LANSS ≥ 12	57	19	33.3	0.7‡	0.4 - 1.4
DN4 ≥ 4	77	30	39.0	1.0‡	0.6 - 1.9
Clase latente	58	19	32.8	0.7‡	0.4 - 1.3
Dolor neuropático puro	39	19	48.7	1.7‡	0.8 - 3.4
Dolor mixto	34	11	32.4	0.7‡	0.3 - 1.6
Dolor nociceptivo puro	121	45	37.2	0.8‡	0.5 - 1.5
No dolor	161	72	44.7	1.3†	0.8 - 2.0
TOTAL	355	147	41.4	---	---

TABLA 22: distribución de las frecuencias de los pacientes con sueño óptimo: porcentaje de pacientes con sueño óptimo.

* OR (razón de *odds*) entre el subgrupo indicado y su complementario

** Intervalo de confianza al 95% de la razón de *odds* (significativo si no está incluido el 1).

† Calculado en la muestra completa.

‡ Calculado dentro del subgrupo de pacientes con dolor.

No hubo diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 2.344$, $df = 2$, $p = 0.310$).

11. FORMA ABREVIADA DEL CUESTIONARIO MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE

11.1. ÍNDICE DE CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El índice de clasificación del dolor de la forma abreviada (Short Form (SF)) del cuestionario de McGill Pain Questionnaire (SF-McGillPQ) (con rangos de 0 a 45) es la suma de los índices de puntuación sensoriales del dolor (rangos de 0 a 33) y de los índices de puntuación afectivos del dolor (rangos de 0 a 12). La TABLA 23 muestra la media y las puntuaciones medias del índice de puntuación total del dolor (T-PRI) de este cuestionario en los ocho subgrupos definidos para el estudio junto con las diferencias medias con sus respectivos subgrupos complementarios (el resto de pacientes de la muestra no incluidos en cada subgrupo).

	N	Media	DE	95% IC	Min	Mediana	Max	Diff.*	95% IC**
Índice de clasificación									
total del dolor (0-45)									
PainDETECT ≥ 19	16	10.8	6.6	7.3 - 14.2	1	11	22	4.3	1.5 - 7.1
LANSS ≥ 12	57	8.5	5.9	7.0 - 10.1	1	8	25	2.4	0.7 - 4.1
DN4 ≥ 4	77	8.8	5.9	7.5 - 10.2	1	8	25	3.3	1.8 - 4.9
Clase latente	58	8.5	5.8	7.0 - 10.0	1	8	25	2.4	0.7 - 4.1
Dolor neuropático puro	39	6.7	5.4	4.9 - 8.5	1	5	22	-0.1	-2.1 - 1.8
Dolor mixto	34	8.5	5.3	6.6 - 10.3	1	7	21	2.0	-0.0 - 4.1
Dolor nocicepivo puro	121	6.4	5.6	5.4 - 7.4	0	4	29	-1.1	-2.8 - 0.5
TOTAL	194	6.8	5.5	6.0 - 7.6	0	5	29	---	---

TABLA 23: distribución del Índice entre el subgrupo indicado y su complementario.

* Diferencia media entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

Los pacientes con puntuaciones positivas en las tres escalas diagnósticas de dolor neuropático tuvieron significativamente puntuaciones más altas (peores) que aquéllos que no tenían dolor. Del mismo modo, los pacientes con dolor mixto tuvieron puntuaciones más altas (peores) y casi significativas que los otros tipos de dolor. Sin embargo, éste no fue el caso del subgrupo de pacientes con dolor neuropático puro.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro), como se demuestra por la falta de solapamiento de los intervalos de confianza.

11.2. INTENSIDAD DEL DOLOR DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA

La TABLA 24 muestra la media y la mediana de las puntuaciones de la intensidad de dolor referidas a la última semana obtenidas a través de la EVA del cuestionario SF McGill Pain Questionnaire (rangos de 0 a 100). **Los pacientes con puntuaciones positivas en las escalas PainDETEC y DN4 tuvieron puntuaciones significativamente más altas en la intensidad del dolor que aquéllos que tenían una puntuación negativa. Esto ocurrió también con los pacientes con dolor mixto neuropático, pero ocurrió lo opuesto con los pacientes con dolor neuropático puro.**

	N	Media	DE	95% IC	Min	Mediana	Max	Diff.*	95% IC**
Intensidad del dolor									
(0-100)									
PainDETECT ≥ 19	16	55.4	26.8	41.2 – 69.7	15	59.5	100	15.9	3.2 - 28.7
LANSS ≥ 12	57	44.2	26.6	37.1 – 51.2	0	40	100	4.7	-3.2 - 12.5
DN4 ≥ 4	77	46.0	25.8	40.1 - 51.8	0	45	100	8.5	1.2 - 15.7
Clase latente	58	44.8	26.7	37.7 - 51.8	0	41	100	5.4	-2.4 - 13.2
Dolor neuropático puro	39	35.1	25.9	26.7 – 43.5	0	29	100	-7.2	-16.0 – 1.7
Dolor mixto	34	48.7	24.1	40.3 – 57.2	2	45	100	9.6	0.3 - 18.9
Dolor nociceptivo puro	121	40.4	24.9	35.9 – 44.9	0	36	100	-1.0	-8.4 - 6.4
TOTAL	194	40.8	25.2	37.2 – 44.4	0	37.5	100	---	---

TABLA 24: distribución de la intensidad del dolor referida a la semana previa.

* Diferencia de la media entre el subgrupo indicado y su complementario.

** Intervalo de confianza del 95% de la mencionada diferencia de las medias (significativo si no está incluido el cero).

11.3. EVALUACIÓN GLOBAL DE LA INTENSIDAD DE LA EXPERIENCIA DEL DOLOR TOTAL

La figura 12 muestra los resultados de la evaluación global de la experiencia del dolor. **La mayoría de los pacientes consideró que el dolor que experimentaba estaba situado en el rango de leve o incómodo.** No se encontraron diferencias entre los grupos mutuamente excluyentes definidos por el tipo de dolor (neuropático puro, mixto o nociceptivo puro) (Pearson's $\chi^2 = 11.796$, $df = 10$, $p = 0.299$).

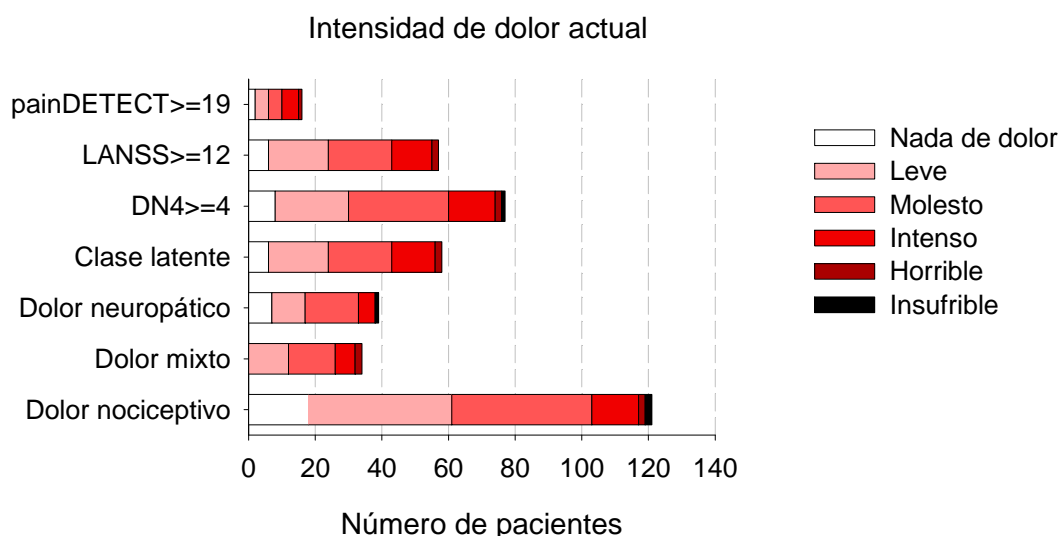


FIGURA 12: frecuencias de las respuestas a la evaluación global del dolor total (N=194).

12. PUNTUACIONES DE LAS HERRAMIENTAS DE CRIBADO DEL DIAGNÓSTICO DE DOLOR NEUROPÁTICO

Las siguientes tres figuras (FIGURAS 13, 14 Y 15) muestran el total de puntuaciones de las escalas de cribado de diagnóstico de dolor neuropático usadas en el estudio en los ocho subgrupos.

Consecuentemente con su propósito (identificar a pacientes con dolor neuropático), **los pacientes con dolor nociceptivo puro mostraron menores puntuaciones en estas escalas que los pacientes con dolor neuropático puro o dolor mixto.** Del mismo modo, los pacientes con puntuaciones positivas en la escala DN4 presentaron puntuaciones totales de la escala

LANSS significativamente menores que los pacientes que tenían puntuaciones positivas en la escala LANSS o aquéllos que fueron identificados en el análisis de clases latentes.

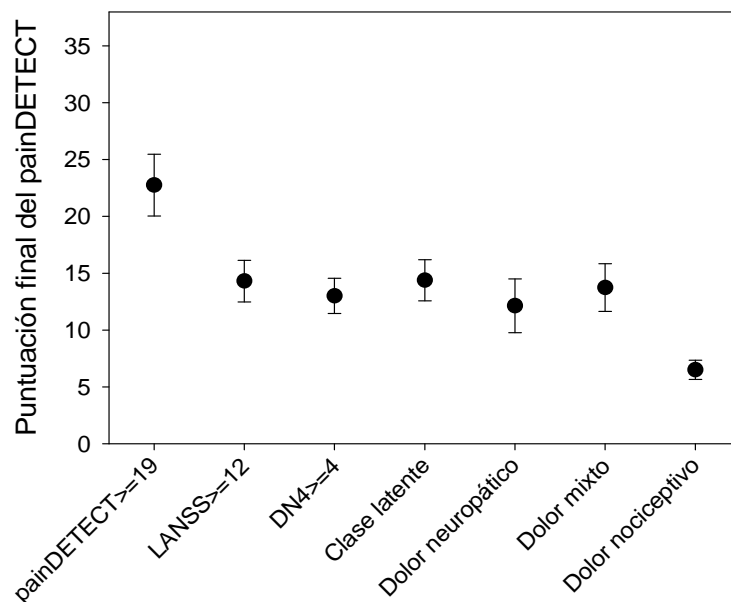


FIGURA 13: media e intervalo de confianza al 95% de la puntuación final de la escala PainDETECT (N=194).

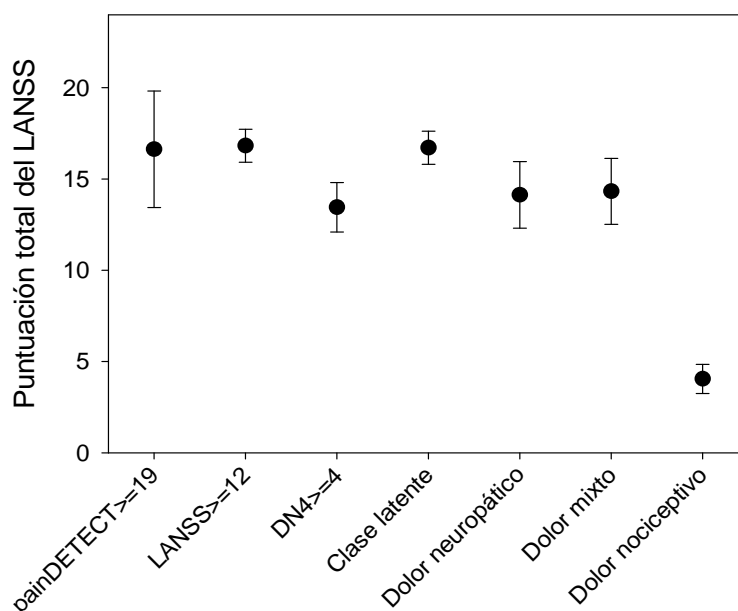


FIGURA 14: media e intervalo de confianza al 95% de la puntuación total de la escala LANSS (N=194).

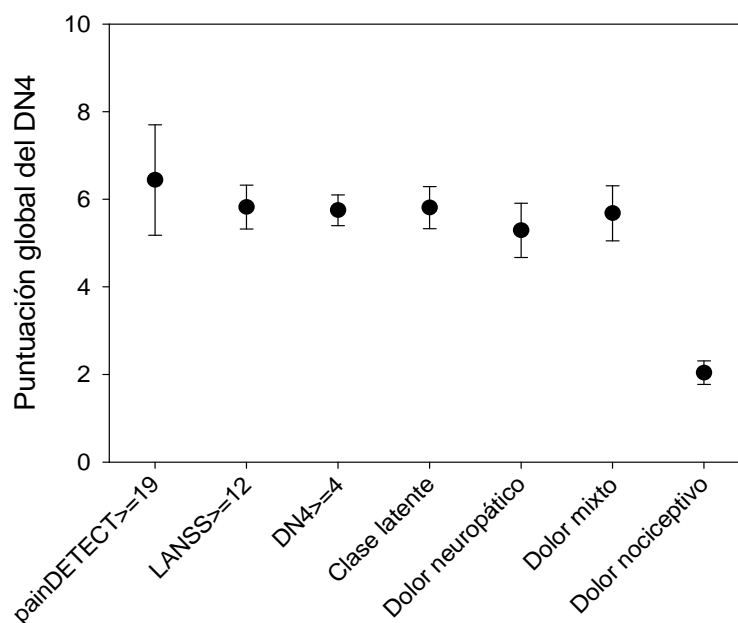


FIGURA 15: media e intervalo de confianza al 95% de la puntuación total de la escala DN4 (N=194).

13. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA PRETENENCIA A LOS SUBGRUPOS DEL ESTUDIO

Varios modelos exploratorios de regresión logística fueron calculados para evaluar las contribuciones ajustadas de las variables identificadas en los análisis bivariados. Los resultados se muestran de la FIGURA 16 a la FIGURA 24.

Tener dolor asociado al cáncer mantuvo la asociación significativa con tener dolor neuropático, como se muestra en los modelos de diagnóstico clínico de dolor neuropático (FIGURA 20), dolor mixto (FIGURA 22), puntuaciones positivas en la escala de LANSS (FIGURA 17) y puntuaciones positivas en la escala de DN4 (FIGURA 18), así como la relación inversa entre el dolor asociado al cáncer y el diagnóstico clínico de dolor nociceptivo puro (FIGURA 23). En el modelo de diagnóstico clínico de dolor neuropático puro, **la radioterapia mantuvo una asociación inversa con tener el diagnóstico clínico de dolor neuropático puro** (FIGURA 20). Este efecto podría ser medido por una reducción del efecto de exposición de la radioterapia sobre la quimioterapia, ya que la quimioterapia fue la

primera causa por la que el dolor se asoció con el cáncer entre los pacientes con dolor neuropático puro (FIGURA 3).

Las medidas de la intensidad total del dolor (T-PRI) y las puntuaciones de la intensidad del dolor del cuestionario SF-McGill Pain Questionnaire se relacionaron directamente con la probabilidad de tener una puntuación positiva en las tres escalas diagnósticas de dolor neuropático. Por el contrario, no hubo tal asociación con el diagnóstico clínico de dolor neuropático puro o dolor mixto. Analizados conjuntamente, **estos resultados sugieren que la intensidad del dolor tiene influencia en las puntuaciones de las escalas diagnósticas de dolor neuropático independientemente o más allá de los mecanismos subyacentes del dolor.**

El tratamiento con analgésicos simples (paracetamol, metamizol) se asoció inversamente con la presencia de dolor neuropático puro (FIGURA 20) y con los pacientes que no tenían dolor (o directamente se asociaba con los que tenían dolor en general) (FIGURA 24), mientras que el tratamiento con anticonvulsivantes se asoció inversamente con la presencia de dolor nociceptivo puro (FIGURA 23). Esto no debería ser interpretado de forma aislada, como si los anticonvulsivantes protegiesen contra la aparición de dolor nociceptivo o los analgésicos aumentasen el riesgo de padecer dolor en general, sino como el reflejo de los patrones de prescripción. En este sentido, **los pacientes con dolor recibirían más prescripciones analgésicas que los pacientes sin dolor, y los pacientes con dolor neuropático más prescripciones de anticonvulsivantes que los pacientes con dolor nociceptivo.** Tales patrones podrían explicar estas asociaciones también.

La cirugía resultó ser un factor de riesgo para tener dolor en general, (FIGURA 24). Este hecho, en combinación con la frecuente atribución del dolor neuropático a la quimioterapia y del dolor nociceptivo al crecimiento del tumor –en nuestra opinión–, nos lleva a la conclusión de que **los mecanismos etiológicos del dolor neuropático en los pacientes con cáncer se relacionarían más con los efectos neurotóxicos de la quimioterapia o complicaciones neurológicas de los procedimientos quirúrgicos que con la invasión neural del tumor.** Esto podría tener o dar algunas pistas para actuaciones preventivas respecto de la aparición de dolor.

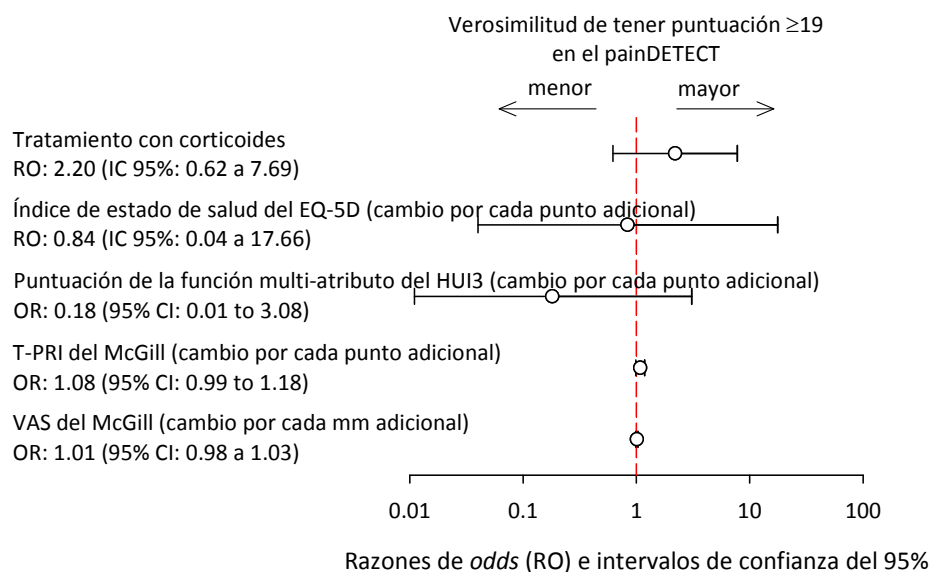


FIGURA 16: regresión logística de la correlación de tener una puntuación positiva en la escala PainDETECT.

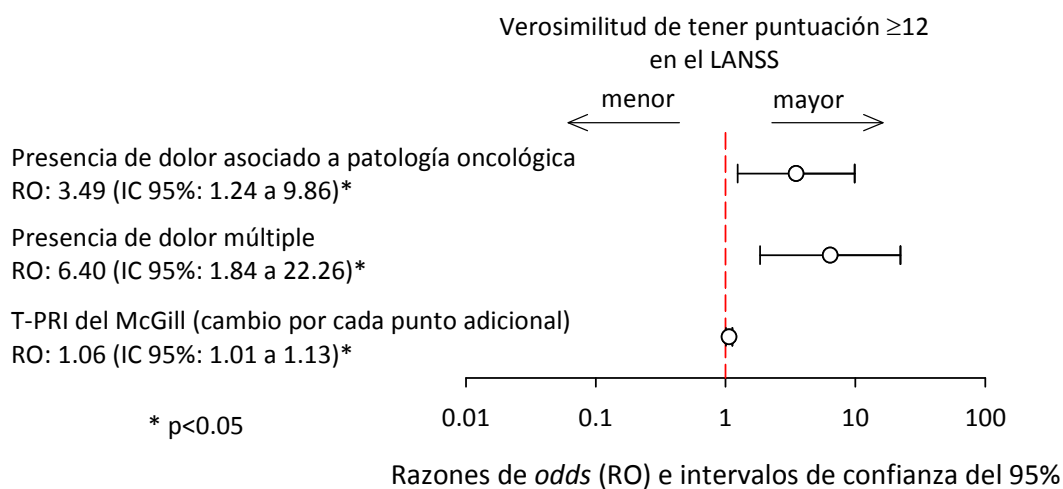


FIGURA 17: regresión logística de la correlación de tener un resultado positivo en la escala LANSS.

Finalmente, la asociación directa entre el Índice del Estado de Salud del EQ-5D y la no presencia de dolor (FIGURA 24) refleja **el impacto del dolor en la calidad de vida de los pacientes con cáncer**, porque la causalidad bidireccional no es implícita. Interesantemente, las asociaciones entre la presencia de dolor con las puntuaciones en los cuestionarios de

utilidades (HUI3) y la escala de sueño pierden significación estadística en el análisis ajustado (FIGURA 24). Esto podría sugerir que los resultados reportados por los pacientes son más sensitivos a los efectos deletéreos del dolor que a las medidas de utilidad o de funcionalidad.

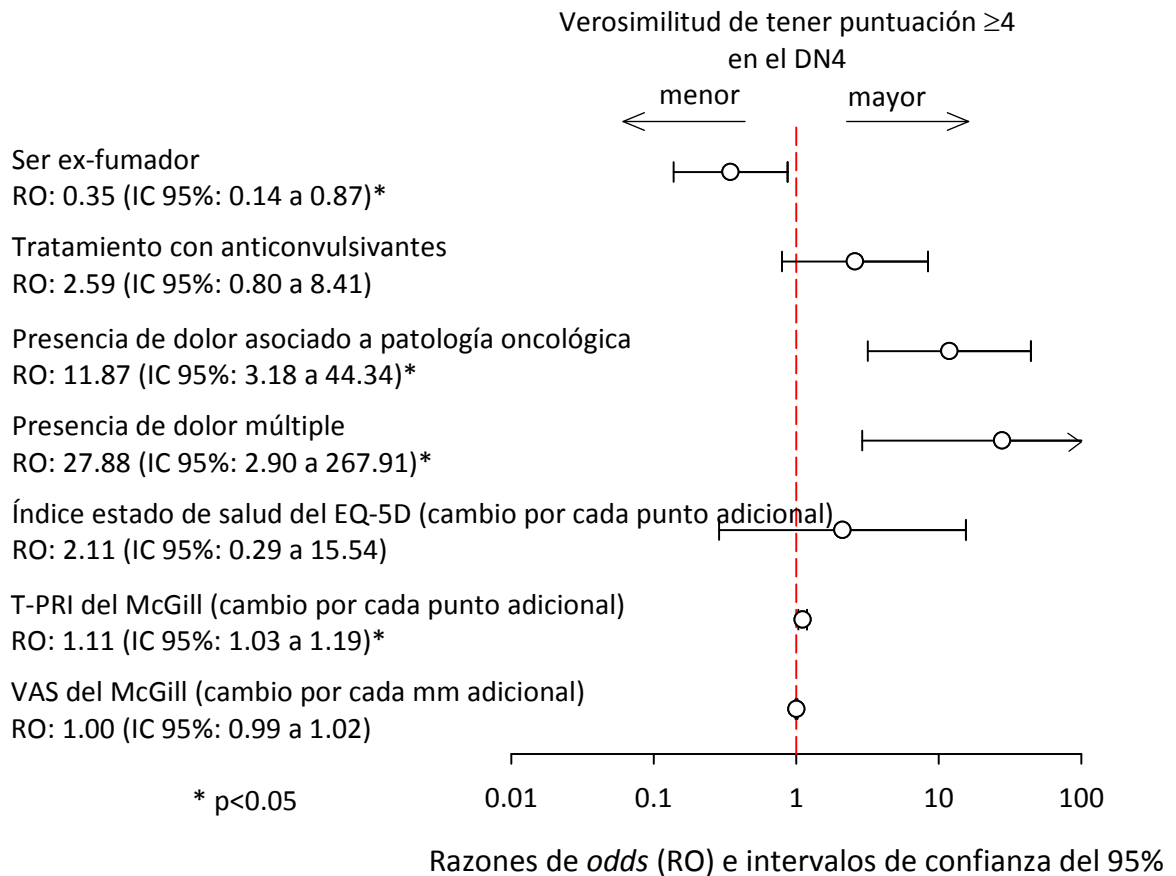


FIGURA 18: regresión logística de la correlación de tener una puntuación positiva en la escala DN4.

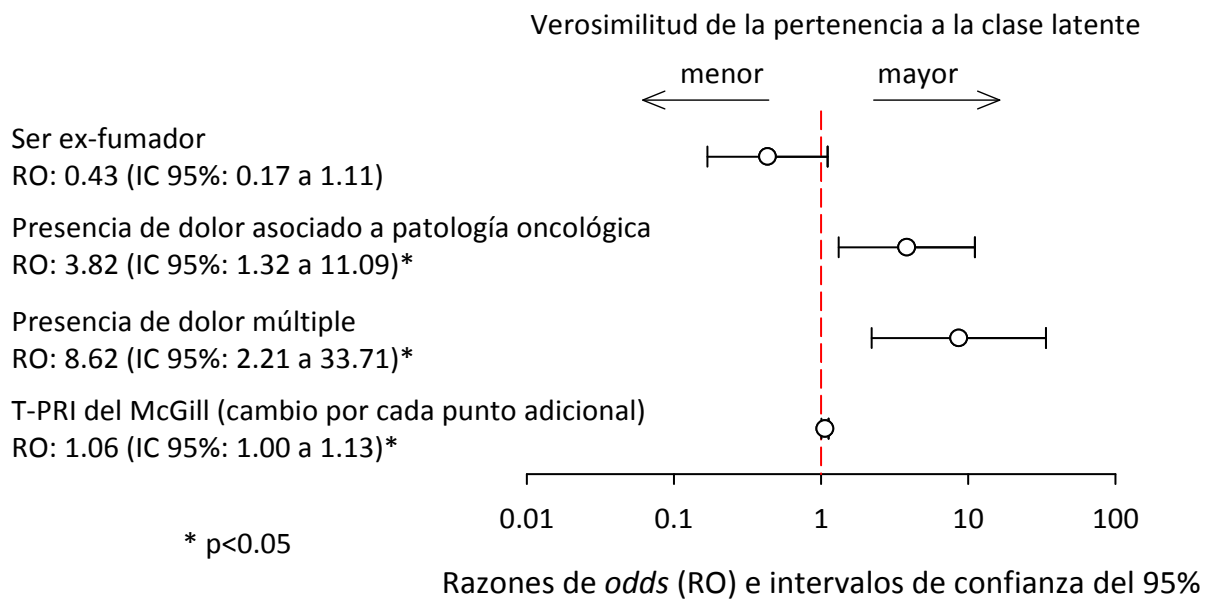


FIGURA 19: regresión logística de la correlación de haber sido asignado a la clase latente.

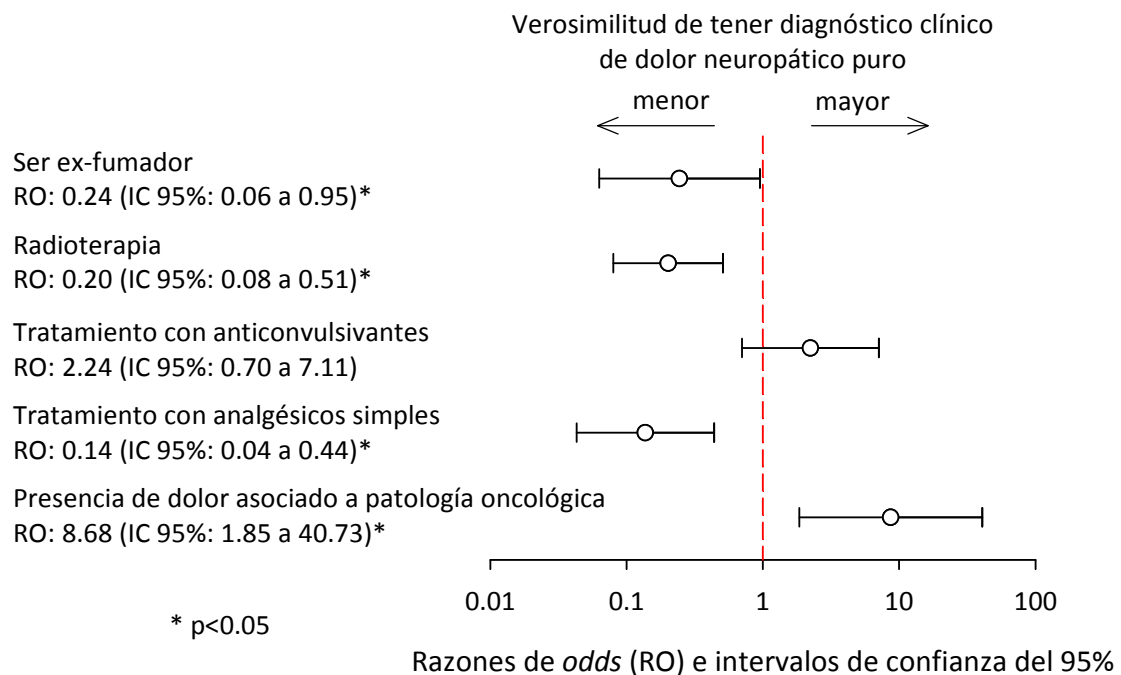


FIGURA 20: regresión logística de la correlación de tener un diagnóstico clínico de dolor neuropático puro.

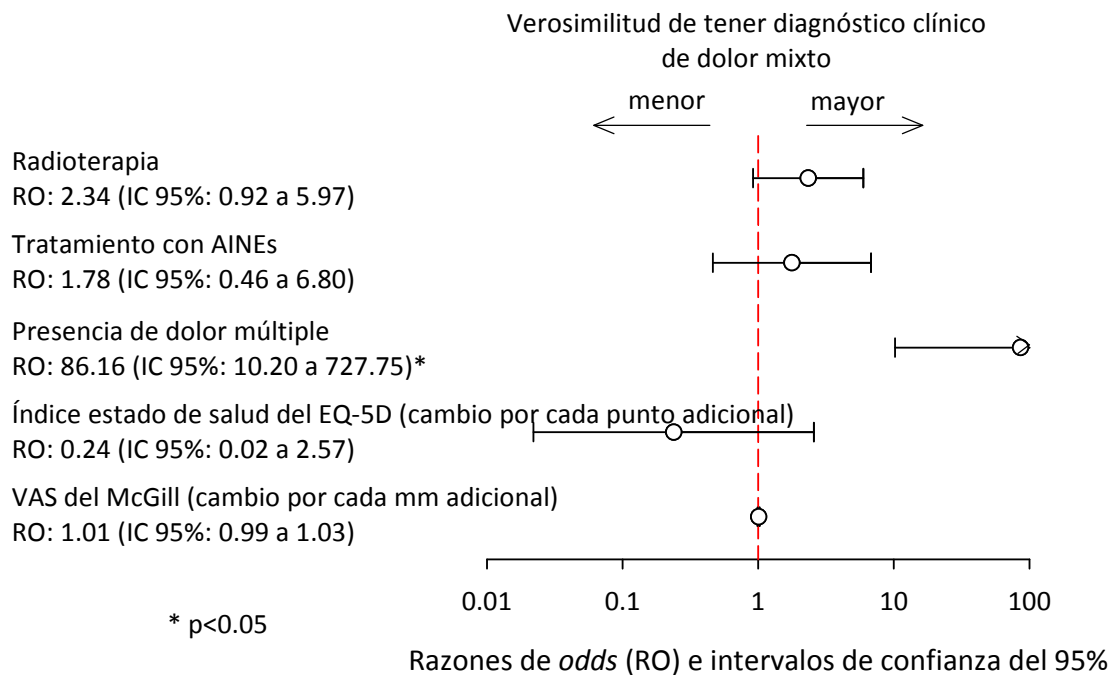


FIGURA 21: regresión logística de la correlación de tener un diagnóstico clínico de dolor mixto (excluyendo la presencia de dolor asociado al cáncer de las variables independientes).

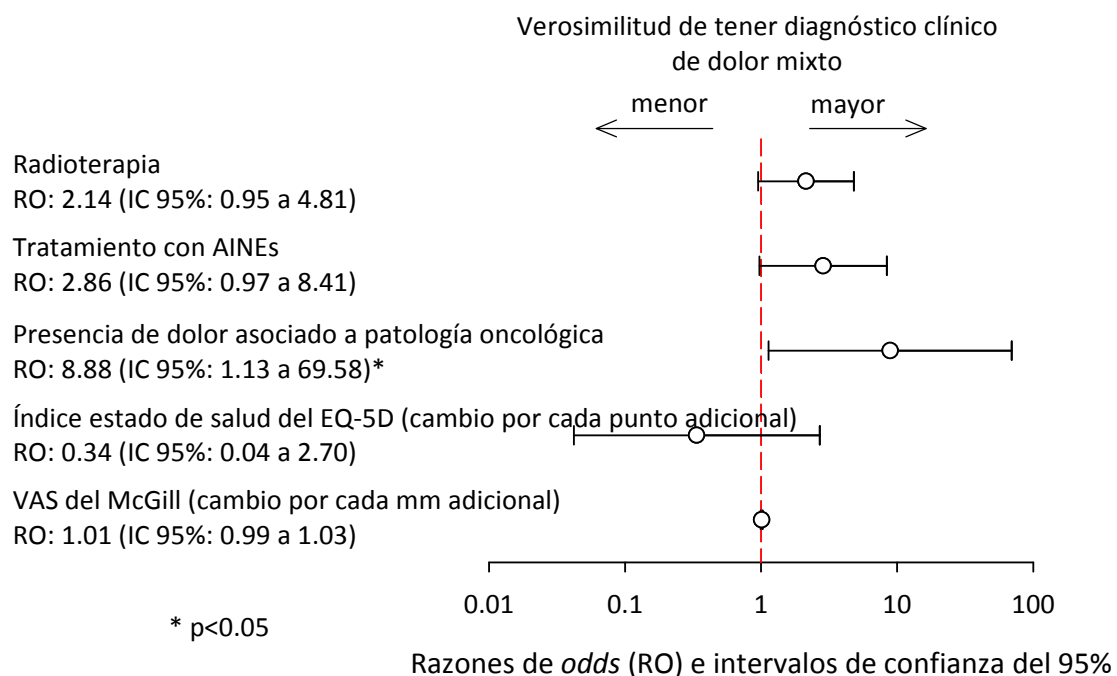


FIGURA 22: regresión logística de la correlación de tener un diagnóstico clínico de dolor mixto (excluyendo la presencia de dolor múltiple de las variables independientes).

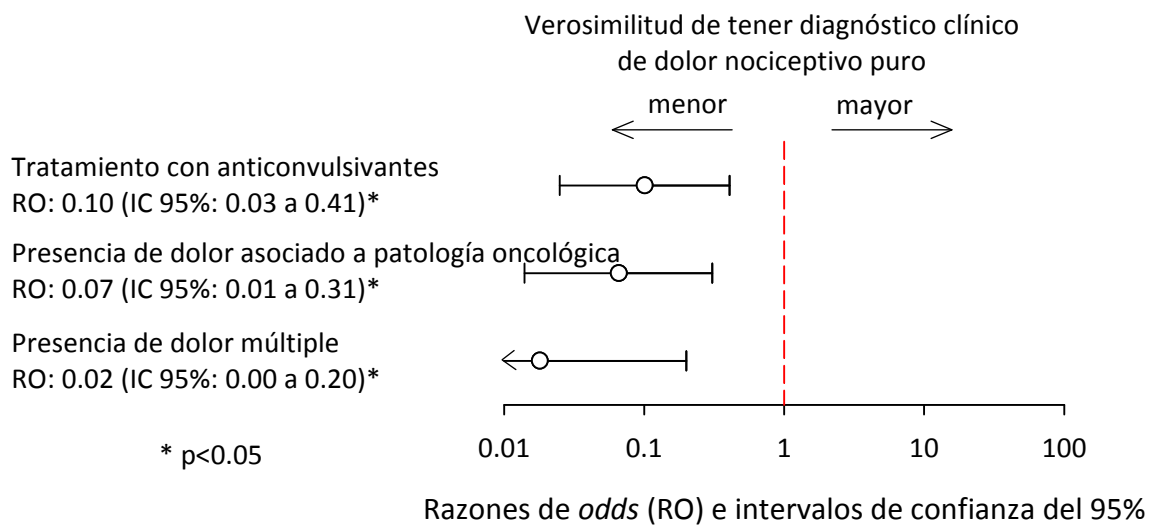


FIGURA 23: regresión logística de la correlación de tener un diagnóstico clínico de dolor nociceptivo puro.

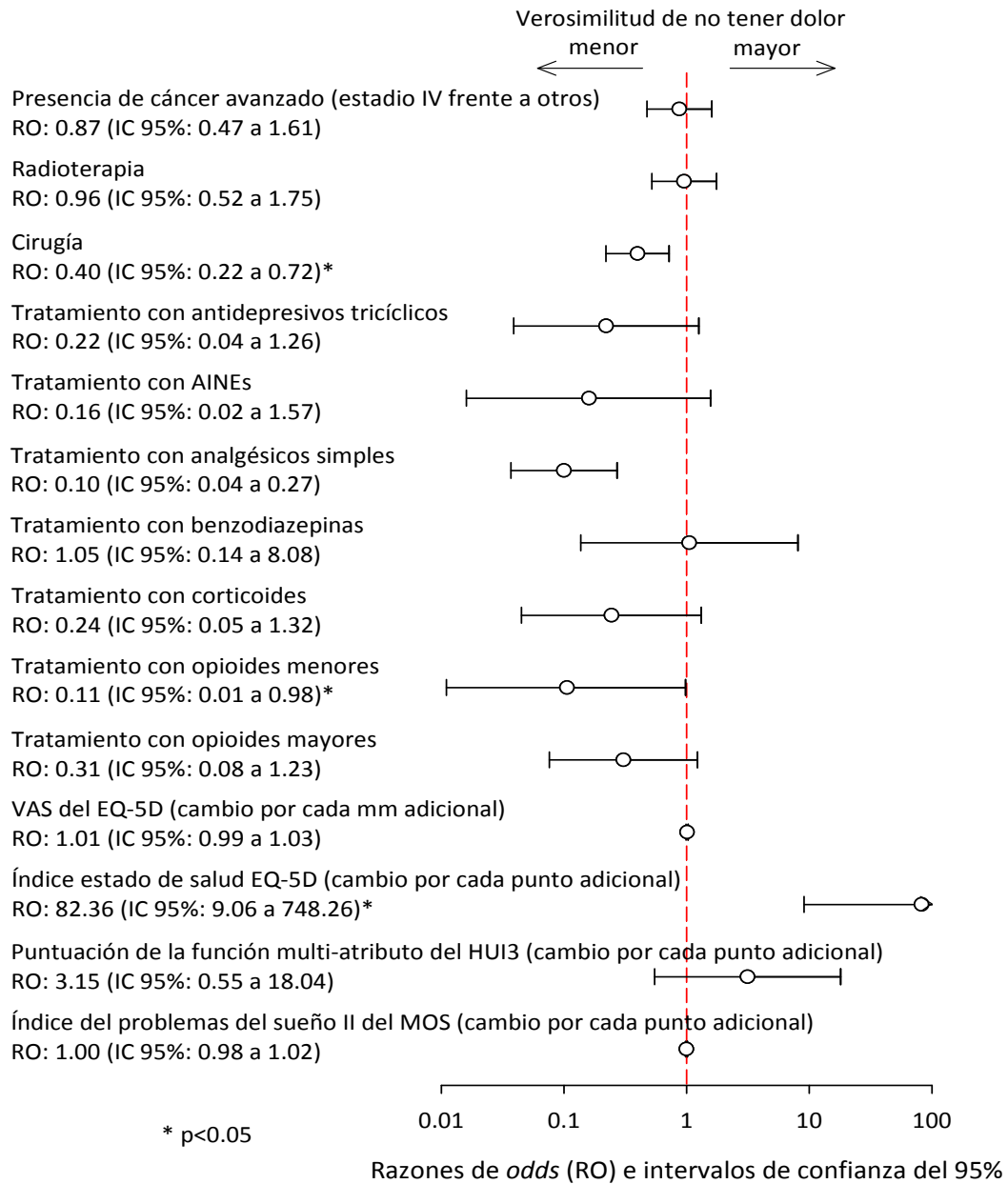


FIGURA 24: regresión logística de la correlación de no tener dolor.

14. EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LAS ESCALAS DE DIAGNÓSTICO DE DOLOR NEUROPÁTICO

14.1. PROBABILIDADES DE CLASIFICACIÓN

Las probabilidades de clasificación (proporción de verdaderos positivos, PVP o sensibilidad, Se; proporción de falsos positivos, PFP o 1-especificidad, 1-Sp) de las escalas

diagnósticas de los pacientes con dolor neuropático puro y de los pacientes con dolor neuropático (puro + mixto) se muestran de la FIGURA 25 a la FIGURA 27 respectivamente. Estas probabilidades han sido calculadas considerando los umbrales predefinidos en cada escala para obtener un resultado de test binario. Además, sus respectivos regiones de confianza conjunta al 95% para cada par (Se, 1-Sp) se han mostrado previamente en las FIGURAS 26 y 28.

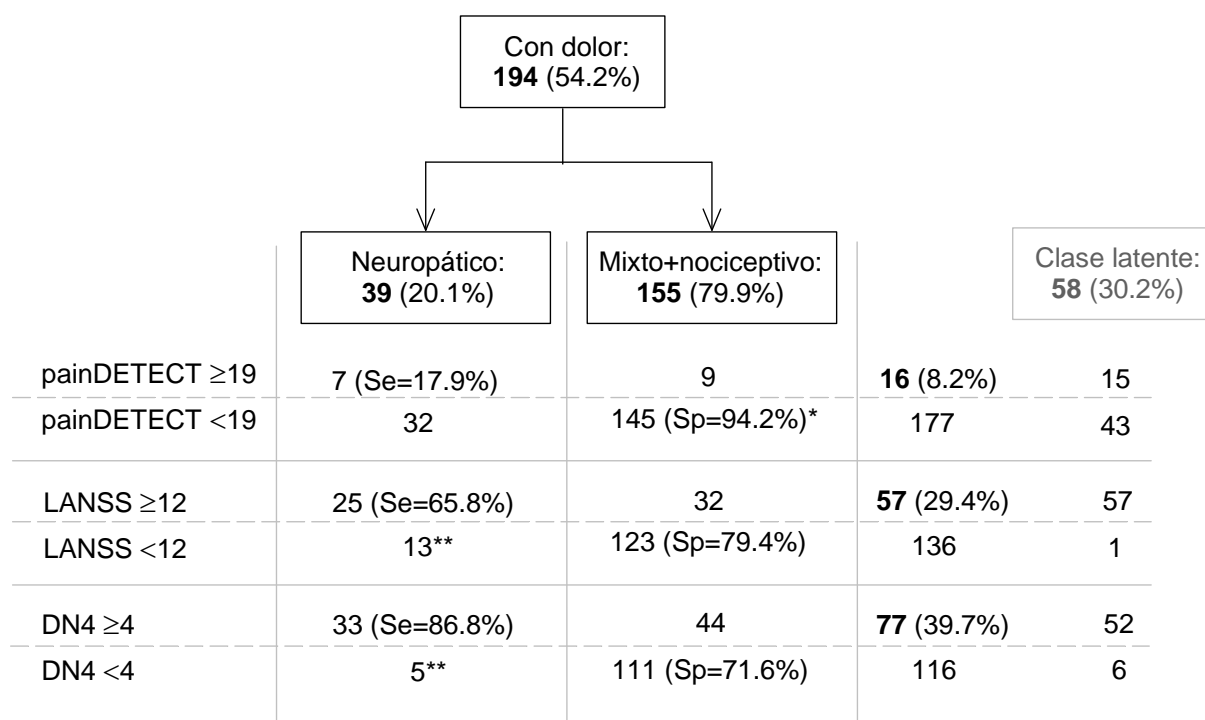


FIGURA 25: tabulación cruzada de los pacientes con dolor neuropático puro identificados con las escalas diagnósticas con indicación de los porcentajes de sensibilidad (Se) y de especificidad (Sp).

* La escala PainDETECT no se realizó en el paciente #256.

** La escala LANSS y la DN4 no se realizó en el paciente #352.

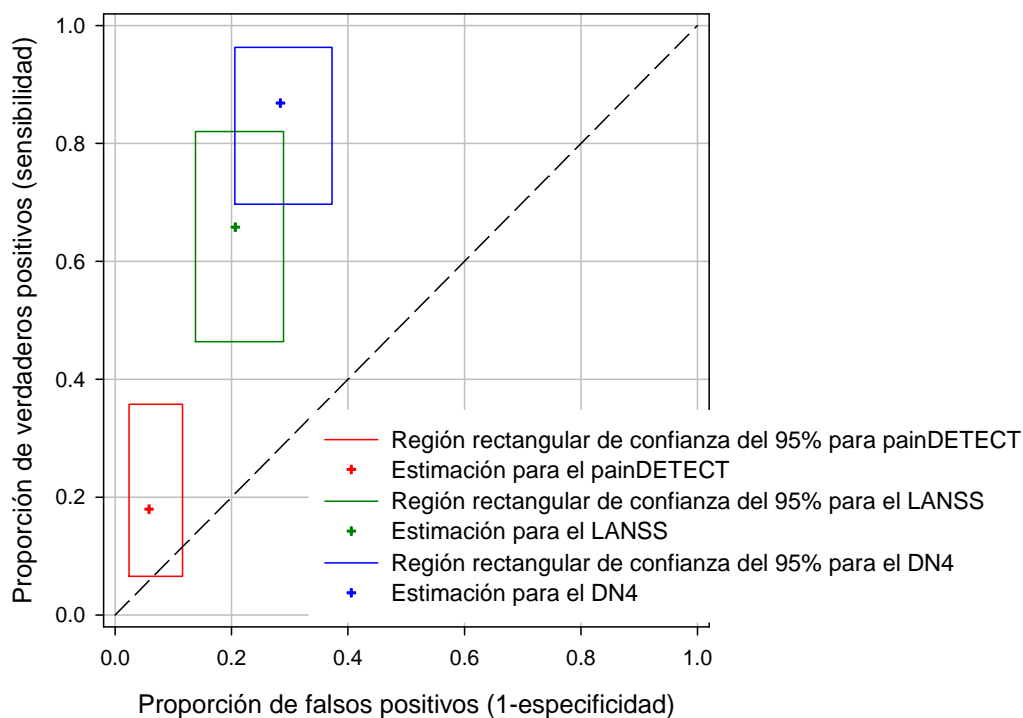


FIGURA 26: regiones de confianza conjunta al 95% para (Se, 1-Sp) de las escalas diagnósticas para identificar pacientes con dolor neuropático puro.

	Con dolor: 194 (54.2%)		Clase latente: 58 (30.2%)	
	Neuropático+mixto: 73 (37.6%)	Nociceptivo: 121 (62.4%)		
painDETECT ≥19	13 (Se=17.8%)	3	16 (8.2%)	15
painDETECT <19	60	117 (Sp=97.5%)*	177	43
LANSS ≥12	49 (Se=68.1%)	8	57 (29.4%)	57
LANSS <12	23**	113 (Sp=93.4%)	136	1
DN4 ≥4	63 (Se=87.5%)	14	77 (39.7%)	52
DN4 <4	9**	107 (Sp=88.4%)	116	6

FIGURA 27: tabulación cruzada de los pacientes con dolor neuropático (puro + mixto) identificados mediante las escalas diagnósticas con indicación de los porcentajes (sensibilidad, Se y especificidad, Sp).

* La escala PainDETECT no se realizó en el paciente #256.

** La escala LANSS y la DN4 no se realizó en el paciente #352.

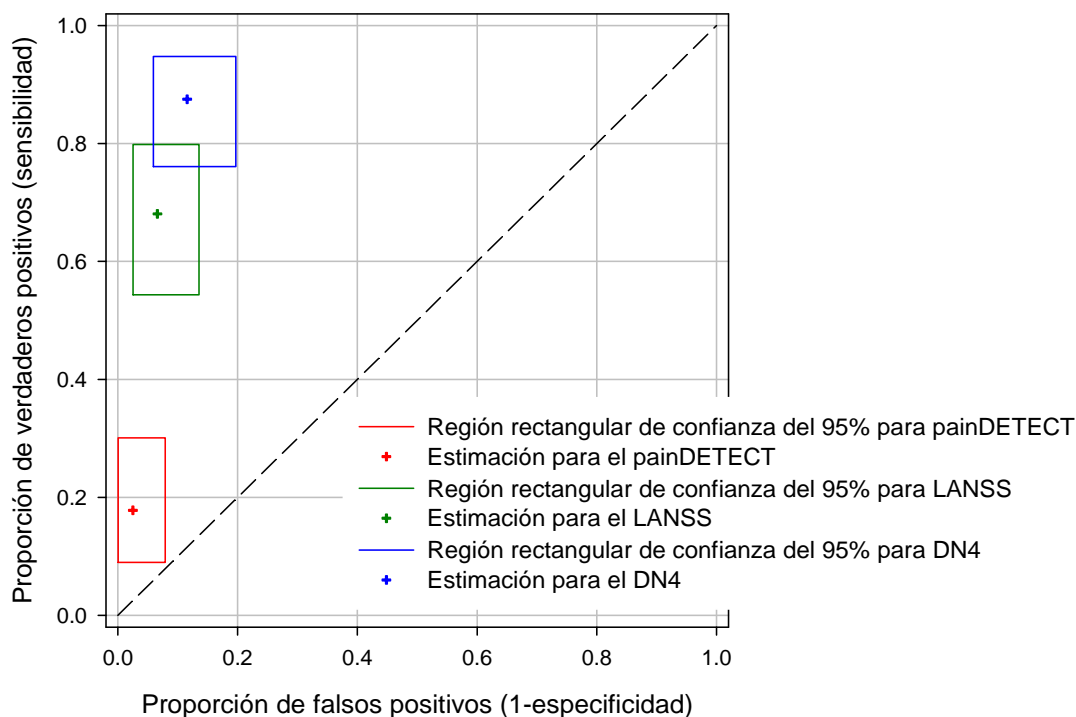


FIGURA 28: regiones de confianza conjunta al 95% para (Se, 1-Sp) de las escalas diagnósticas para identificar pacientes con dolor neuropático (puro + mixto).

Considerando el diagnóstico clínico como el estándar de oro, **la escala DN4 fue la más sensible para detectar dolor neuropático**. Por el contrario, **la escala PainDETECT fue muy específica para descartarlo, esto conseguido a expensas de una nula sensibilidad** (por debajo del 50%). **La escala LANSS funcionó bien en ambos términos, sensibilidad y especificidad, aunque el ligero incremento en la especificidad sobre la escala DN4 ocurrió a expensas de una sustancial pérdida de sensibilidad**. Considerando el diagnóstico el diagnóstico clínico como el patrón de oro, o la mejor forma de hacerlo, **la escala DN4 resultó la más sensible** para detectar el dolor neuropático.

14.2. COMPARACIÓN FORMAL DE LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA ENTRE LAS ESCALAS DE DIAGNÓSTICO DE DOLOR NEUROPÁTICO

Se realizó una regresión de las probabilidades de clasificación sobre el tipo de prueba y el nivel de dolor empleando una función de vínculo logarítmica para calcular las probabilidades relativas (cociente entre probabilidades de clasificación) entre las escalas

DN4 y LANSS ajustadas por la intensidad del dolor. La escala PainDETEC no fue incluida porque las probabilidades de clasificación asociadas estaban lejos de las otras dos escalas (rectángulos rojos en las FIGURAS 26 y 28). La intensidad del dolor se codificó en dos variables dicotómicas informando de si el dolor era de intensidad leve (dolor referido en la última semana en la escala visual analógica del SF McGill Pain Questionnaire <40 mm y la peor intensidad de dolor en las cuatro semanas previas en la escala numérica del cuestionario PainDETEC <4) o moderado/severo (≥ 40 mm en el cuestionario McGill questionnaire y ≥ 4 en la escala PainDETECT). Modelos de regresión separados fueron calculados para cada una de esas dos variables como también para la PVP y la PFP. Los modelos incluyeron, además, dos variables dependientes dicotómicas: una informando sobre la presencia de dolor neuropático puro y otra sobre la presencia de dolor neuropático en general (puro + mixto). Se calculó un modelo de regresión para cada una de esas dos variables dependientes.

Los resultados están resumidos en las siguientes figuras y explicados en el siguiente párrafo. Para entenderlos, uno tiene que considerar que el objetivo principal de cualquier prueba diagnóstica es conseguir una PVP tan alta como sea posible, al tiempo que la PFP se mantiene en valores mínimos. Por lo tanto, cuando las comparaciones formales entre las pruebas diagnósticas se realizan en términos de sus probabilidades de clasificación relativas (PVP relativa, rPVP, definida como el cociente entre la PVP de ambas pruebas y PFP relativa, rPFP, igual para las PFPs), una prueba supera a otra en términos de PVP cuando su rPVP (una frente a otra) es mayor que 1 y, en términos de PFP, cuando su rPFP (una frente a otra) es menor que 1.

El primero de los dos intervalos de confianza de las FIGURAS 29 y 30 indica que, en general, **la escala DN4 supera significativamente a la escala LANSS en términos de PVP (mayor sensibilidad), pero también produce más falsos positivos (menor especificidad).**

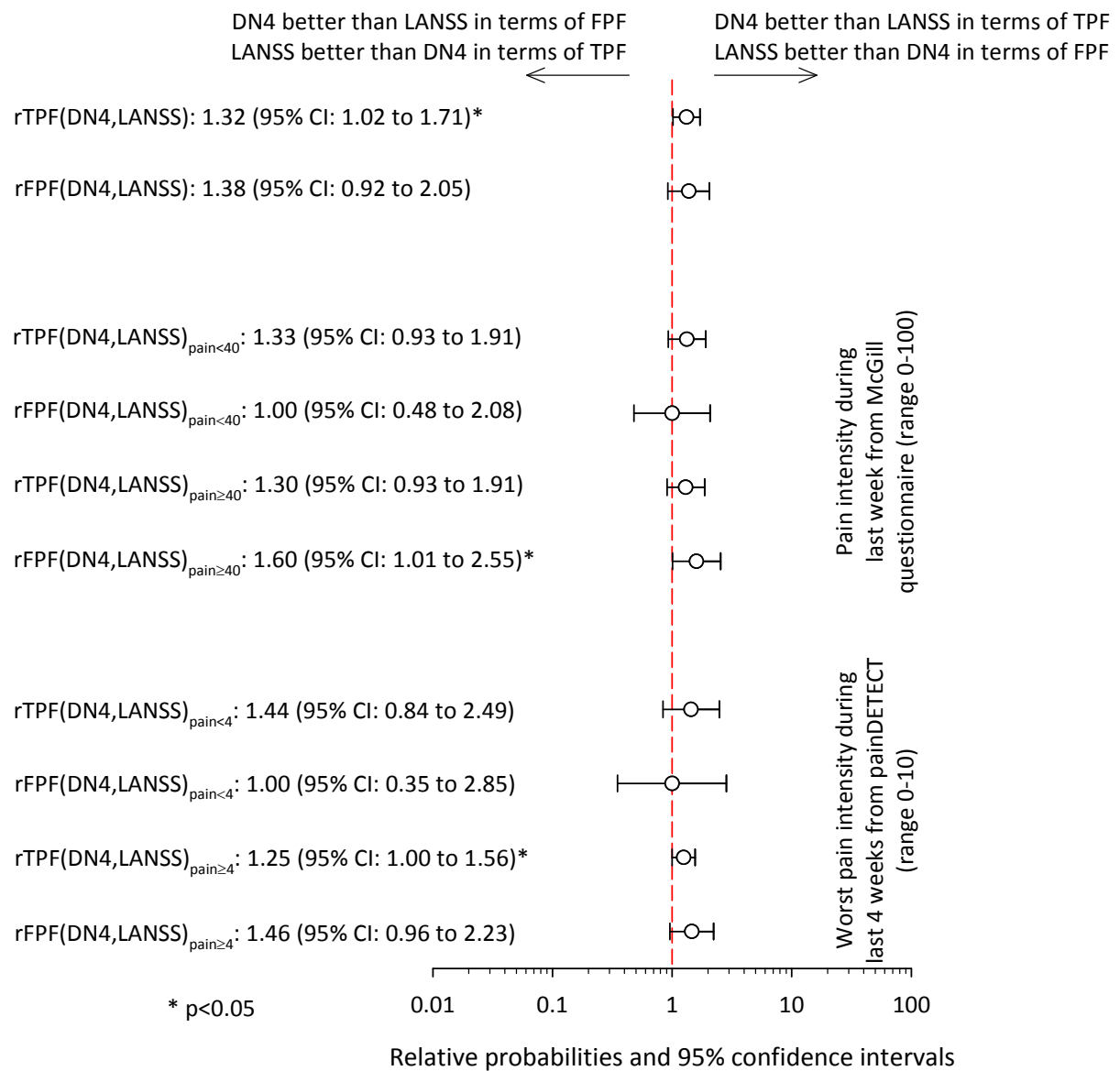


FIGURA 29: resultados de los modelos de regresión logística de la clasificación de probabilidades relativas de la escala DN4 *versus* la escala LANSS para el diagnóstico de dolor neuropático puro.

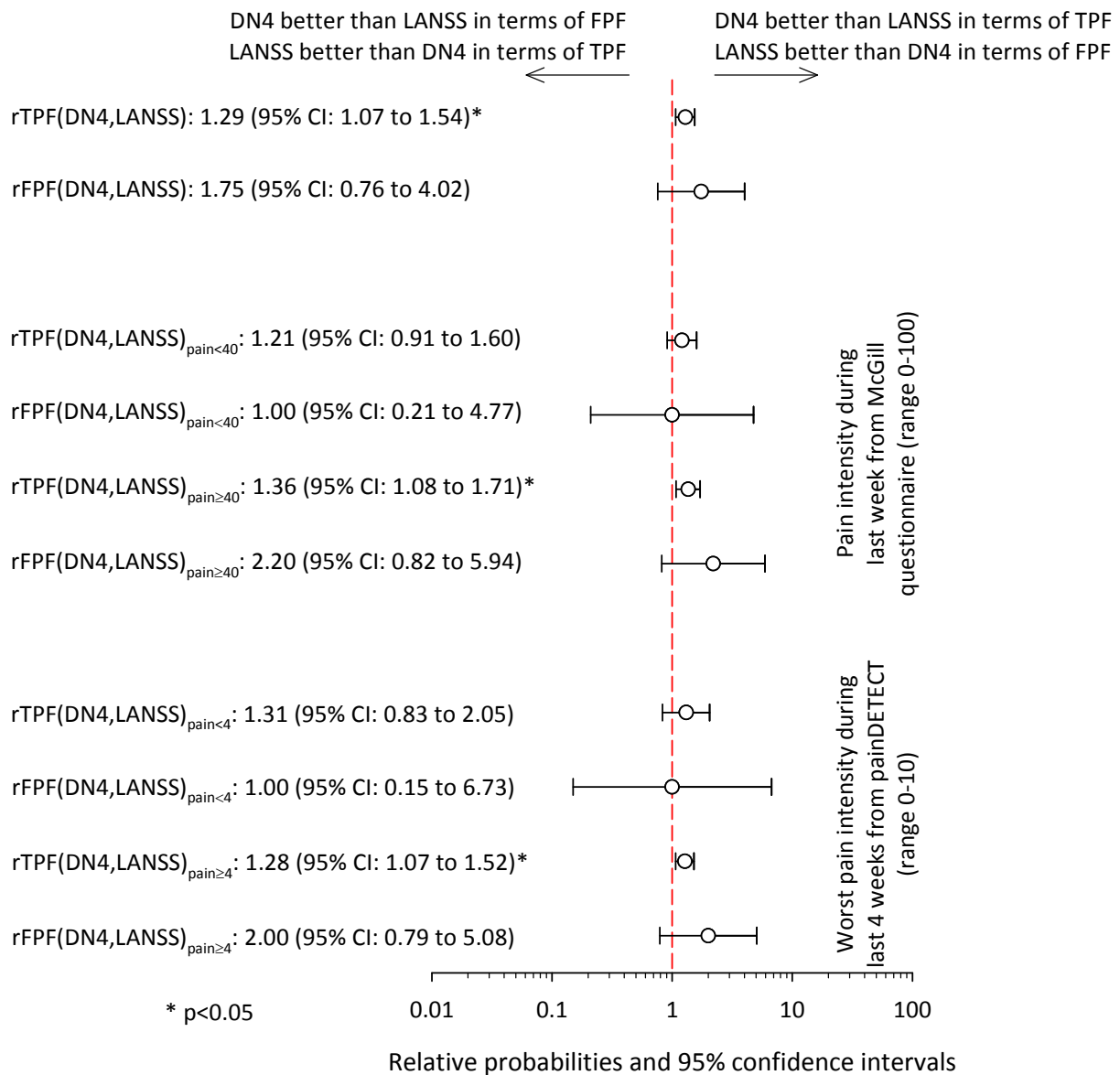


FIGURA 30: resultados de los modelos de regresión logística de la clasificación de probabilidades relativas de la escala DN4 *versus* la escala LANSS para el diagnóstico de cualquier dolor neuropático (puro + mixto).

Dado lo poco concluyente de estos resultados, la intensidad del dolor, la cual potencialmente influye en la probabilidad de clasificación de las escalas diagnósticas de dolor neuropático, fue incorporada en los modelos. Los resultados obtenidos indican que, **cuando la intensidad del dolor era leve** (puntuación en la escala McGill en la intensidad de dolor la semana previa <40 mm), **el desempeño de la escala DN4 fue mejor que el de la escala**

LANSS porque era capaz de identificar más casos (su PVP fue 1.33 y 1.21 veces el de la escala LANSS para detectar dolor neuropático puro –tercer intervalo de confianza en la FIGURA 29– y cualquier tipo de dolor neuropático –tercer intervalo de confianza en la FIGURA 30–, respectivamente) sin ninguna pérdida en términos de falsos positivos (similar PFP, como se demuestra por un PFP relativo, rPFP igual a uno –cuarto intervalo de confianza en las FIGURAS 29 y 30–). Sin embargo, **cuando la intensidad del dolor es al menos moderada** (puntuación en el cuestionario McGill en la intensidad durante la semana previa ≥ 40 mm), **la escala LANSS es preferible sobre la escala DN4**, porque la pérdida en términos de PVP (el PVP de la escala DN4 fue de 1.30 y 1.36 veces el de la escala LANSS – quinto intervalo de confianza en la FIGURA 29 y la FIGURA 30– para detectar dolor neuropático puro y dolor neuropático, respectivamente) fue menor que la ganancia en términos de PFP (el PFP de la escala DN4 fue de 1.60 y 2.20 veces el de la escala LANSS – sexto intervalo de confianza en las FIGURAS 29 y 30– para excluir dolor neuropático puro y cualquier tipo de dolor neuropático, respectivamente). Cuando la peor intensidad del dolor durante las cuatro semanas previas en la escala numérica del cuestionario PainDETEC se utilizó para dicotomizar la intensidad del dolor, los resultados obtenidos fueron similares (intervalos de confianza del siete al diez en las FIGURAS 29 y 30).

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio ha sido incrementar el conocimiento epidemiológico del dolor neuropático en los pacientes con cáncer, enfocándose en particular en aquéllos que estaban recibiendo quimioterapia. Fue llevado a cabo mediante un estudio transversal que evaluaba a los pacientes que acudían al Hospital de Día Oncohematológico del Hospital Universitario de la Princesa a recibir quimioterapia. Se le ofreció a todos los pacientes que, los días que se realizaba el estudio, acudían al centro para su tratamiento y cumplían los criterios de inclusión y no tenían ninguno de los de exclusión.

El Hospital Universitario de la Princesa es un centro de tercer nivel que atiende a una población de 400.000 personas. Los pacientes que se tratan con quimioterapia en el Hospital de Día Oncohematológico pertenecientes al Servicio de Oncología Médica son, como promedio al año, 650. Los investigadores que realizaron el examen clínico del dolor de los pacientes del estudio son especialistas de la Unidad del Dolor del hospital, que mantienen una estrecha relación con el Servicio de Oncología (laboral y espacial). La participación en el estudio fue propuesta a todos los pacientes ambulatorios que acudían al centro para recibir quimioterapia por cualquier tipo de cáncer el día del estudio. El estudio comenzó en marzo de 2011 y finalizó en octubre de 2012. Por motivos logísticos –de los investigadores–, las entrevistas se realizaron en días aleatorios cada semana. La mayoría de los pacientes que participaron tenían un cáncer en estadio avanzado (el 65,1% estaba con un estadio IV, el 64% tenía enfermedad metastásica y el 52,5% había recibido tratamiento quirúrgico para su tumor primario o metastásico).

Alrededor de la mitad (54,2%) de esos pacientes tenía dolor en el momento del estudio; de ellos el 20,1% era neuropático puro y el 17,5% de tipo mixto (neuropático y nociceptivo). La prevalencia de dolor en el presente estudio está en consonancia con las prevalencias reportadas en revisiones de la bibliografía realizadas en pacientes en tratamiento contra el cáncer (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007) y a mitad de camino con otros estudios realizados previamente en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y en estadios avanzados de la misma (Hearn y Higginson, 2003; Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007). Las prevalencias estimadas de dolor neuropático puro y mixto también son coincidentes con las que han sido reportadas en la revisión publicada en *Pain* en 2012 (Bennett y col, 2012). Estas prevalencias, las descritas en pacientes con cáncer y en este estudio, son mayores que las reportadas por pacientes que son atendidos por médicos de atención primaria (Pérez y col, 2009) o en la población española en general

(Breivik y col, 2006), pero menores que las prevalencias en las Unidades de Dolor en España (Pérez y col, 2013).

En esta población, ni el tiempo de evolución de la enfermedad ni la presencia de metástasis (67,01% de pacientes con metástasis tenían dolor *versus* 60,4% que no lo tenían) se asociaron con la existencia de dolor. La prevalencia de dolor en pacientes con metástasis varió alrededor del 60-70%, concordante con datos de la literatura (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007). Sin embargo, el estadio de la enfermedad sí fue un claro determinante de la misma. Estos datos son coherentes teniendo en cuenta que la existencia de progresión tumoral va aparejada a dos hechos importantes para la aparición de dolor: el incremento de las potenciales causas y localizaciones del dolor y también al aumento de tratamiento, con lo que el dolor asociado a tratamiento (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia) lógicamente puede aumentar.

En nuestros resultados, menos del 50% de los pacientes sufrían dolor diario, coincidiendo con los resultados obtenidos por otros autores y reflejados en la literatura (Gustgsell y col, 2003). Este hecho podría tener importantes implicaciones a la hora de diseñar una estrategia analgésica ya que, dependiendo del tipo de dolor, sería importante diseñar fármacos que pudiesen alcanzar niveles plasmáticos y terapéuticos rápidamente y eliminarse con la misma rapidez. Esto es particularmente difícil en pacientes con dolor neuropático (en los que el abordaje óptimo del dolor requiere, como poco, varios días porque muchos fármacos no tienen farmacocinética lineal y porque otros que sí la tienen requieren una dosificación lenta hasta llegar a niveles terapéuticos para poder tolerarse). Otra de las implicaciones importantes, desde el punto de vista clínico de la observación de la temporalidad del dolor en esta muestra, es que se puede ver que es el dolor neuropático el que significativamente se asocia más a dolor en los días posteriores al tratamiento con quimioterapia. Este hecho, y en el hilo de lo anteriormente comentado, es importante porque indica la necesidad de buscar tratamientos preventivos a la aparición de este dolor. Esta estrategia conllevaría una menor cronicidad posterior de este dolor en los pacientes que van acumulando dosis de quimioterápicos neurotóxicos. Esta afirmación es un supuesto que va en línea con algunas investigaciones, pero que no puede afirmarse con los resultados obtenidos en esta tesis.

Parece lógico que el dolor múltiple, aquél que se produce en diferentes localizaciones, se asocie significativamente más a dolor mixto. Esto iría en concordancia con que los

pacientes pueden tener varias localizaciones y causas del dolor (por ejemplo: dolor por metástasis en diferentes localizaciones que produzca dolor visceral, somático y/o neuropático; o dolor asociado a crecimiento tumoral y al tratamiento con fisiopatologías diferentes).

Las causas del dolor en este estudio fueron relacionadas con el tumor en la mayoría de los pacientes, lo cual concuerda con los datos aportados por otros estudios (Gustgsell y col, 2003; Chang y col, 2006; Khosravi Shahi y col, 2007). Lo que es relevante es el hecho de que en esta población (pacientes que están recibiendo quimioterapia) la causa del dolor neuropático esté claramente unida al tratamiento (más del 70% de los casos en el dolor neuropático puro y más del 40% en el mixto) y no al incremento del tumor. Esta relación es mayor que la encontrada en las revisiones de dolor neuropático (20,3%) (Bennett y col, 2012). Probablemente esto sea debido a la subpoblación que se analiza en esta tesis (pacientes con quimioterapia activa). En este sentido, el hecho de que la mayor parte de los estudios se hayan realizado en pacientes en paliativos puede explicar que, en una enfermedad en la que frecuentemente el dolor evoluciona, la prevalencia etiológica del dolor cambie. También podría ser porque, en muchos de los pacientes que desarrollan clínica de dolor neuropático por quimioterapia, el dolor desaparezca con el tiempo (no cronifique) o porque exista ante la aparición del mismo un cambio en los esquemas terapéuticos (dosis, intervalo, etc.), aunque esto es imposible saberlo debido al diseño transversal del estudio. Nuevamente, estos datos tendrían importancia desde el punto de vista clínico y pondrían de relevancia la importancia de la prevención y detección precoz del dolor neuropático asociado a la quimioterapia, especialmente si se tiene en cuenta el gran porcentaje de pacientes con cáncer que sufre dolor neuropático en nuestro estudio y en otras revisiones (Lema y col, 2010; Bennett y col, 2012).

Por otro lado, nuestros resultados confirman que el tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer está lejos de ser el adecuado (Christo y Mazloomdoost, 2008; Raphael y col, 2010; Bennett y col, 2012). A pesar de que la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad avanzada, los pacientes con dolor nociceptivo puro recibieron más frecuentemente analgésicos del escalón 1 de la escalera analgésica de la OMS que analgésicos más potentes (escalones 2 y 3). Además, si incrementamos nuestra atención sobre la existencia de potenciales componentes de dolor neuropático en estos pacientes, podría servir para mejorar los resultados terapéuticos del tratamiento del dolor. Es importante destacar que menos de la mitad de los pacientes con dolor neuropático en esta serie recibían cualquier régimen analgésico. Existen estudios que también han reportado que este tipo de dolor es frecuentemente infratratado en

otros ámbitos, la población general (Yawn y col, 2009), la atención primaria (Pérez y col, 2009), o, de forma más global, en España el dolor neuropático podría estar mal tratado en más del 40% de los pacientes (Pérez y col, 2013). Los resultados de este estudio sugieren que este problema es también común en el ámbito de los Servicios de Oncología.

En los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes, habiéndose encontrado una asociación inversa entre tener dolor neuropático puro y recibir tratamiento y a la inversa con respecto a la aparición de dolor mixto, podría explicarse porqué frecuentemente los pacientes con dolor neuropático utilizan descriptores del dolor no asociados con el mismo. Por ejemplo, la existencia de pinchazos, hormigueos, entumecimiento, agujas, etc. puede no ser interpretada como dolor por el paciente. En este mismo sentido, la falta de anamnesis dirigida por parte del oncólogo haría que un porcentaje importante del dolor neuropático puro fuese infradiagnosticado y por ello infratratado. Esto coincidiría plenamente con los datos reportados por Herr y Deandrea (Herr y col, 2004; Deandrea y col, 2008) sobre las causas de infratratamiento del dolor en el cáncer.

Respecto al tipo de prescripción cuando el dolor neuropático ha sido identificado, la prescripción analgésica ha sido la adecuada. Sin embargo, en el dolor mixto la utilización de fármacos para el componente neuropático no ha sido frecuente, lo cual va a favor del infradiagnóstico de este componente entre los pacientes con quimioterapia activa y destaca de nuevo la importancia de encontrar métodos de diagnóstico fiables y rápidos para detectar este componente en esta población.

La cirugía se asoció a la aparición de dolor, pero no a la existencia especial de dolor neuropático, como podría sospecharse por las altas incidencias de dolor neuropático postquirúrgico referido en algunas series (68% en cirugía de mama y 66% en cirugía de tórax) (Haroutiunian y col, 2013). A pesar de que esta prevalencia no sea tan elevada como cabría esperar, sin embargo existe una clara asociación, por lo que la existencia de dolor neuropático debería ser valorada en todos los pacientes que son sometidos a cirugías de alto riesgo.

Se sabe que en un gran porcentaje de los pacientes oncológicos el dolor neuropático tiene su causa en el tratamiento farmacológico del mismo (Bennett y col, 2012). Los datos obtenidos en este estudio son concordantes con este hecho y la mayor parte del dolor oncológico fue relacionado con la quimioterapia, mientras que la mayor parte del dolor nociceptivo en este estudio fue asociado o relacionado con un aumento del tumor. Sin

embargo, el porcentaje de dolor de tipo neuropático que los investigadores relacionaron con los fármacos quimioterápicos (cerca al 72%) es mucho más alto que los que han sido reportados en estudios previos (Bennett y col, 2012). Esto podría ser debido a que en esta población la aparición de dolor neuropático o de neurotoxicidad por quimioterapia es mayor en la población que está recibiendo tratamiento que en la que se ha visto en otros estudios, donde la mayoría de los datos es de pacientes con dolor neuropático establecido de forma crónica; cabe especular que, en los pacientes que aparece esta clínica, la reducción de la dosis o el cambio de régimen terapéutico podría llevar a la desaparición de los síntomas, lo cual sería concordante con esta prevalencia más baja recogida por otros autores. También, en este sentido, es probable que el no haber puesto una intensidad mínima de dolor incrementa el porcentaje de pacientes que sufren dolor neuropático por esta causa, ya que la mayoría de los estudios sobre esta patología se ha basado en pacientes con intensidades de dolor por encima de 4 en la EVA o en pacientes tratados en unidades de cuidados paliativos o del dolor donde, *a priori*, los pacientes vistos son aquellos con mayor intensidad de dolor o con más complejidad. No obstante, no tenemos ningún análisis específico que relacione la atribución a la quimioterapia con otros factores, por lo que este argumento debería considerarse como una hipótesis a probar en el futuro.

La radioterapia se relacionó inversamente con la probabilidad de tener dolor neuropático puro. Cabe especular dos motivos: uno que, junto al principal papel que la quimioterapia tuvo en la aparición de dolor neuropático, sería posible que tal asociación inversa fuese debida al efecto protector de la radioterapia sobre la quimioterapia; o, lo que es más probable, que la mayoría de las aplicaciones de la radioterapia sobre metástasis sean con fines analgésicos y, por ende, esto disminuya la aparición de dolor neuropático (puro o mixto), por ejemplo, en el caso de metástasis óseas o sobre estructuras nerviosas (plexos nerviosos) (Driver y col, 2006). El dolor mixto, por el contrario, se asoció positivamente con la radioterapia, y ésta fue citada entre los factores contribuyentes al dolor por cáncer solamente entre los pacientes con dolor mixto. Una explicación podría ser que hay un número de pacientes que recibe quimioterapia en combinación con radioterapia aprovechando los efectos sensibilizadores a la radioterapia de algunos fármacos citotóxicos, lo cual es una estrategia común en el tratamiento de tumores avanzados de cabeza y cuello, pulmón y esófago (Rowinsky y Donehower, 1995). Otra de las explicaciones, quizás más plausible, es que en este tipo de tumores la asociación de cirugía y radioterapia produzca un incremento de

la incidencia de dolor debido al efecto que se produce sobre diferentes estructuras superficiales y profundas (que conllevarían la aparición de un dolor con fibrosis alrededor del tejido radiado), asociándose dolor nociceptivo y neuropático por la lesión de las estructuras neurales de epidermis y tejidos adyacentes y que aparecería un tiempo después de la radioterapia (Driver y col, 2006; Delanian y col, 2012; Pradat y Delanian, 2013).

Por otro lado, que la radioterapia se asociase a más incidencia de dolor nociceptivo y mixto es perfectamente compatible con que este tratamiento es frecuentemente aplicado en pacientes con metástasis, principalmente óseas, y también es una fuente de dolor (nociceptivo o mixto) esencialmente en pacientes radiados a dosis altas (ejemplo tumores de cabeza y cuello) (Delanian y col, 2012; Pradat y Delanian, 2013). La asociación inversa a dolor neuropático podría ser debida también al efecto analgésico de la radioterapia sobre la afectación ósea, máxime cuando existe compromiso nervioso, aunque esto es difícil de establecer ya que no se han encontrado asociaciones entre el tipo de dolor y si la RT había sido empleada en el tumor primario o en las metástasis.

Los fármacos que se asociaron con dolor neuropático en este estudio fueron los pertenecientes al grupo de los taxanos (paclitaxel y docetaxel), compuestos del platino (cisplatino, oxaliplatino) y los análogos de pirimidinas (capecitabina y gemcitabina). Ya es sabido que estos fármacos tienen efectos neurotóxicos que desembocan en dolor neuropático frecuentemente (Lema y col, 2010; Farquhar-Smith, 2011). Se han descrito numerosos mecanismos en la producción de estos efectos neurotóxicos. Tras la aparición de tratamientos muy efectivos para la hipersensibilidad a los tratamientos quimioterápicos y a la neutropenia, la neurotoxicidad por quimioterapia es actualmente el principal efecto tóxico que limita los regímenes de quimioterapia (Mantyh 2006). De este modo, la mejora de los métodos de diagnóstico y cribado de los efectos neurotóxicos y el desarrollo de tratamientos eficaces para reducir o prevenir podría ser un paso importante en el incremento de la efectividad de las terapias contra el cáncer (Hausner y col, 2006).

Los tumores más frecuentes en la muestra fueron los colorectales, de mama y de pulmón. Estos datos concuerdan con los tumores más prevalentes en la población adulta; faltarían los de próstata y melanoma, pero es importante entender que la diferencia es porque el tratamiento con quimioterapia endovenosa en estos tumores es infrecuente, por lo que se puede asumir que la población estudiada seguía los patrones de la población objetivo en

términos de frecuencias de tipo de tumor. Los que más frecuentemente se asociaron a dolor fueron: cabeza y cuello, mama, colorectales, ovario y pulmón; estos datos son concordantes nuevamente con los publicados en la literatura (Van den Beuken-Van Everdingen y col, 2007; Burton y col, 2007). La localización del tumor podría tener que ver con la aparición del tipo de dolor, aunque también es probable que en los tumores que se asocian con más frecuencia a dolor neuropático, puro o mixto (colon y recto, mama, ovario, próstata, cabeza y cuello, gástrico, cervical y tímico), exista una influencia del esquema de tratamiento empleado frente a los que se asocian con más frecuencia a dolor nociceptivo (páncreas, riñón, intestino, esófago e hígado), en los que es muy probable que la localización y el tipo de progresión propia del tumor sean los determinantes. No obstante, tampoco es posible saber si el tipo de tratamiento quimioterápico tuvo más influencia en la probabilidad de desarrollar dolor neuropático que la localización del tumor, ya que el número de pacientes que recibió un esquema concreto de quimioterapia o tenía el tumor en una localización concreta era pequeño.

El diagnóstico de dolor neuropático tiene numerosas dificultades (Treede y col, 2008). La utilización de escalas o cuestionarios validados puede facilitar el trabajo del diagnóstico, consiguiendo identificar de forma apropiada los pacientes que potencialmente pudiesen tener dolor neuropático (Bennet y col 2007; Bouhassira y Attal 2011). A pesar de ello, su utilización en pacientes con dolor oncológico ha sido escasamente investigada (Potter J, 2003; Mercadante y col, 2009; Reyes-Gibby y col, 2010; García de Paredes ML, 2011; Rayment y col, 2012). Este estudio compara por primera vez 3 de las 5 escalas en un mismo grupo, y además lo hace con las tres escalas que tienen más sensibilidad y especificidad en la población general. Además, es también el primer estudio encontrado en la literatura que reporta la prevalencia de dolor neuropático en pacientes oncológicos, utilizando como criterio principal el diagnóstico clínico (historia clínica, exploración con o sin pruebas complementarias añadidas) junto con la determinación del potencial de un sobrediagnóstico o de un infradiagnóstico del mismo utilizando las escalas diagnósticas de dolor neuropático. Este último aspecto es importante porque las diferencias entre las características clínicas de los pacientes identificadas con un método u otro, como ocurriría con las diferentes escalas de diagnóstico de dolor neuropático, podrían involucrar factores que afectarían a la eficacia de las intervenciones terapéuticas, la adherencia al tratamiento y la satisfacción con el cuidado médico (Yawn y col, 2009). El limitado solapamiento entre los subgrupos identificados por una u otra escala para el dolor neuropático indicaría que no identifican el mismo tipo de

pacientes. El desempeño de la escala PainDETEC fue muy pobre. Una de las posibles explicaciones es que este instrumento es particularmente adecuado para pacientes con dolor lumbar (Freynhagen y col, 2006).

Con respecto a las otras dos escalas, la de LANSS fue la única que mostró una mejor correlación con la referencia estándar, ya que la DN4 resultó menos específica. Estos datos concuerdan con otros estudios recientes realizados en población con dolor neuropático no oncológico (Unal-Cevik y col, 2010; Hadman y col, 2013) y se contradicen con lo reflejado por Sadler y col. (Sadler y col, 2013). Sin embargo, el análisis formal de las probabilidades relativas de clasificación de las enfermedades entre ambos cuestionarios ha mostrado que la intensidad del dolor tenía una influencia relevante en su exactitud diagnóstica, hasta el punto de que la escala DN4 superaba a la escala LANSS cuando la intensidad del dolor era leve. Este hecho podría tener importantes implicaciones en la práctica clínica habitual, porque el dolor neuropático puede ser fácilmente ignorado (o no diagnosticado) en pacientes con intensidades leves de dolor (Watkins y col, 2006; Yawn y col, 2009). Teniendo en cuenta que la escala DN4 es fácilmente administrada y realizada (en menos de 5 minutos entre médicos no especialistas y en menos de 2 minutos la parte de exploración), podría ofrecer importantes pruebas o ideas sobre la aparición incipiente o precoz de diferentes mecanismos neuropáticos en pacientes con cáncer. Por ello, el uso sistemático en pacientes que reciben fármacos quimioterápicos neurotóxicos podría resultar de ayuda en la detección temprana de los pacientes con riesgo de desarrollar neuropatías severas.

La existencia de ansiedad y depresión se ha visto frecuentemente en pacientes oncológicos, siendo síntomas relevantes que incluso se han ligado a la presencia del dolor y a la eficacia de su tratamiento (Laird y col, 2009; O'Mahony y col, 2010). Sin embargo, en nuestro estudio los aspectos más impactantes en la calidad de vida de los pacientes fueron el dolor o malestar y la capacidad para desarrollar actividades de la vida diaria. Estas limitaciones en la vida diaria se dieron significativamente más en los pacientes con dolor que en los que no tenían dolor. La obtención de estos resultados podría cambiar si la intensidad media de dolor de los pacientes fuese mayor (Laird y col, 2009).

Otra discordancia con lo reflejado en la literatura es que en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones descriptivas del EQ-5D entre los pacientes con dolor neuropático y los que tenían dolor nociceptivo (Rayment y col, 2012).

Esto podría ser debido: a lo pequeño del tamaño muestral (194 pacientes con dolor), a que realmente no existan diferencias entre el dolor y las puntuaciones descriptivas del EQ-5D en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia activa o a que en este estudio no se ha limitado la intensidad del dolor, mientras que en muchos de los estudios se realizan en pacientes con una intensidad del dolor al menos moderada (EVA > 4).

El dolor se relaciona claramente con una percepción de peor estado de salud independientemente del tipo de dolor; nosotros no encontramos diferencias en los distintos tipos de dolor. Concordantemente, en la EVA del estado de salud actual (el termómetro del EQ-5D), es la presencia de dolor la que determina una peor percepción del estado de salud (de un 54,2 a un 59 en pacientes con dolor frente a un 68,2 en pacientes sin dolor). No se encuentran diferencias entre los distintos tipos de dolor. Nos ha sorprendido el hecho de obtenerse puntuaciones mayores que en estudios de dolor crónico (Pérez y col, 2013) de dolor neuropático en Unidades de España donde la puntuación fue de 49,2, aunque nuevamente hablamos de una población donde el dolor es intenso y la intensidad media superior a 60 mm.

Existen numerosos reportes en la literatura que muestran la relación existente entre la calidad de vida y la supervivencia en los pacientes con cáncer (Mantyh, 2006; Montazeri, 2009). Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la calidad de vida podría ser un adecuado representante para evaluar el impacto del dolor en la funcionalidad y otras medidas de resultados importantes como la calidad del sueño.

La importancia de los resultados aportados por el paciente, como ocurre con la calidad de vida, para determinar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer, ha sido frecuentemente citada en los últimos años (Basch, 2013). Este estudio aporta evidencias sobre el papel central que el dolor podría tener en determinados resultados terapéuticos y, finalmente, en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Por otro lado, la calidad de vida se ve menos afectada por la presencia de metástasis que por la existencia de dolor.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene una serie de limitaciones. Una de las principales es el reducido tamaño de la muestra. Se ha mencionado cómo esta limitación ha impedido la realización de análisis de subgrupos. Además, el estudio ha sido realizado en un único centro. Esta circunstancia podría afectar a la validez externa de los datos porque la población fuente (pacientes que eran atendidos en el sitio del estudio) podría no ser representativa de la población objetivo (pacientes en tratamiento activo con quimioterapia) de forma apropiada.

Aunque el diagnóstico de dolor neuropático en este estudio fue realizado basándose en el examen clínico y siguiendo la definición y el sistema graduado propuesto por el Grupo de Especial Interés de Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, los detalles sobre el abordaje en cada individuo (por ejemplo, el número de criterios encontrados en cada paciente) no fueron anotados en el cuaderno de recogida de datos.

CONCLUSIONES

El dolor relacionado con el cáncer continúa siendo una necesidad médica no cubierta.

Existe un infradiagnóstico e infratratamiento del dolor en pacientes con quimioterapia activa. Especialmente en aquellos con dolor mixto, en los que el componente neuropático es frecuentemente obviado.

Enfocar o centrar los componentes neuropáticos de dolor podría ser una oportunidad para mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer.

Los fármacos quimioterápicos neurotóxicos parecen tener un papel predominante en la producción de dolor neuropático en estos pacientes.

Escalas de cribado diagnóstico y estrategias preventivas que eviten o detecten precozmente la aparición de dolor neuropático inducido por quimioterapia son, por consiguiente, requeridas.

Dentro de estas escalas diagnósticas, la PainDETEC no resulta válida como método de cribado de esta población.

Las escalas diagnósticas de dolor neuropático LANSS y DN4 son útiles para permitir un diagnóstico de presunción o valorar la aparición de componente neuropático, aunque se deben tomar algunas precauciones y tener algunas consideraciones cuando se utilizan. Por ejemplo, el hecho de que la intensidad del dolor puede afectar a su exactitud diagnóstica.

En intensidades leves de dolor la escala DN4 muestra mayor precisión diagnóstica que la LANSS.

La escala DN4 podría ser de ayuda para la detección temprana de pacientes que tengan riesgo de desarrollar neuropatías importantes asociadas al régimen quimioterápico.

La calidad de vida de los pacientes oncológicos con quimioterapia activa está claramente determinada por la existencia de dolor.

ANEXO I

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora principal **Dra. Concepción Pérez (Unidad del Dolor) en el Hospital Universitario de la Princesa** para que se realice el estudio epidemiológico con código de protocolo **ONPST**, titulado: **Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar la prevalencia de dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa; (versión final: 29-03-10)** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

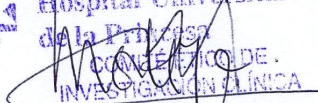
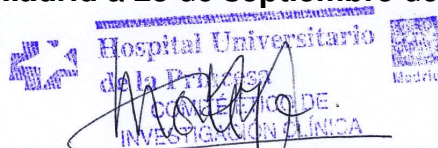
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Concepción Pérez (Unidad del Dolor)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa

Lo que firmo en **Madrid** a **23 de septiembre de 2010**

Fdo: Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que el estudio epidemiológico, con código de protocolo **ONPST**, titulado: **Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar la prevalencia de dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa; (versión final: 29-03-10)** y cuyo investigador es la **Dra. Concepción Pérez (Unidad del Dolor)** en el Hospital Universitario de La Princesa:

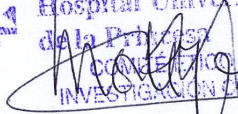
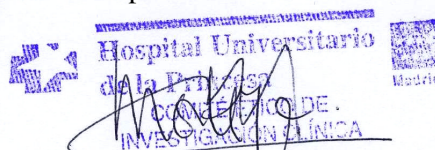
Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

- Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)
Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).
Secretario: M^a del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)
Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)
Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)
Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)
Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)
Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)
Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)
Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)
Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)
Manuela Parrondo Fernández (Diplomado Universitario de Enfermería, Supervisor de Área de Docencia y Calidad)
Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)
María Trapero Marugán (Servicio de Aparato Digestivo)
Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)
Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)

Que en las reuniones en las que se ha evaluado este protocolo existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 23 de septiembre de 2010

Fdo: Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

ANEXO II

Estudio ONPST

Oncologic Neuropathic Pain: Prevalence and Screening Tools
(Dolor oncológico neuropático: Prevalencia y escalas diagnósticas)

Título: Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia de dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

Código: ONPST

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia del dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

Código ONPST, versión y fecha: Final, 29 de marzo de 2010

Por favor, lea atentamente esta hoja de información:

En estos momentos se le está proponiendo su participación en un estudio de investigación español, que ayudará a aumentar el conocimiento sobre el tipo de dolor que padecen las personas que, como usted, tienen una enfermedad oncológica. Se le solicita su autorización para el registro y análisis de sus datos.

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de un tipo de dolor producido por alteraciones en los nervios, denominado dolor neuropático, así como las características del mismo, en función del tipo de enfermedad que padece.

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna alteración en su programa de controles en el hospital, ni se le someterá a ningún procedimiento ni tratamiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en este estudio. Por este motivo, usted no obtendrá ningún beneficio directo por su participación en este estudio, ya que no se modificará su seguimiento por parte de los médicos que le atienden.

Su participación consistirá en el registro de datos relacionados con su enfermedad oncológica: localización del tumor y tratamiento que está recibiendo. También se le preguntará sobre si siente dolor la intensidad, así como por la calidad de su sueño y su capacidad para moverse. Un médico de la Unidad del Dolor le pasará 3 escalas en el caso de que tenga dolor (LANNS, DN4 y Pain Detec), estas nos ayudarán a saber si el dolor de tipo neuropático puede ser diagnosticado mediante ellas y cual es la más útil.

Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar colaborar en este estudio, sin que tenga que explicar los motivos que le llevan a tomar esa decisión y sin que se vea afectada su atención médica.

Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Usted será identificado exclusivamente por un número, para garantizar la confidencialidad de sus datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico.

El acceso a su información personal quedará restringido a los médicos del estudio y sus colaboradores, y si lo requieren para comprobar los datos y procedimientos del

estudio, al Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos según la legislación vigente.

Los resultados de este estudio se presentarán en publicaciones o comunicaciones en congresos. En ningún caso se le identificará en estas publicaciones.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, y que se realizará cumpliendo la legislación vigente en España para este tipo de estudios.

Si tiene alguna duda relativa al estudio, por favor consulte a su médico.

Para cumplimentar por el médico:

Nombre del médico:

Teléfono de contacto:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO¹

Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia del dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

Código ONPST, versión y fecha: Final, 29 de marzo de 2010

Yo, (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información sobre el Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia de dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del paciente: _____ Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Firma del investigador: _____ Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

¹ Ejemplar para el médico.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO²

Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia del dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

Código ONPST, versión y fecha: Final, 29 de marzo de 2010

Yo, (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información sobre el Estudio epidemiológico, observacional, para evaluar la prevalencia de dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del paciente: _____ Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Firma del investigador: _____ Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

² Ejemplar para el paciente.

PACIENTE N.º: _____	
Nº HISTORIA CLINICA _____	
Fecha: _____/_____/_____	Iniciales del paciente _____
Sexo <input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer	Edad _____ años
Dolor SI <input type="checkbox"/> Dolor NO <input type="checkbox"/>	T. MESES DESDE DIAGNOSTICO _____

CRITERIOS DE INCLUSION

- Paciente con edad \geq 18 años. SI NO
- Paciente con diagnóstico de cáncer en tratamiento con quimioterapia activa Vía endovenosa u oral, diagnosticados y tratados según práctica y criterios habituales. SI NO
- Paciente que otorgue su consentimiento informado por escrito. SI NO
- Pacientes capaces de hablar y entender la lengua española. SI NO

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes sin cáncer. SI NO
- Pacientes que se encuentren en un estado de salud que, a juicio de los investigadores participantes, no puedan ser sometidos a la administración de las escalas. SI NO
- Pacientes, con nivel cultural que les incapacite para entender o responder a las preguntas de las escalas. SI NO
- Pacientes en tratamiento con fármacos, que a juicio del investigador participante, puedan interferir con su capacidad para entender o responder a las preguntas de las escalas. SI NO
- Paciente con trastorno psiquiátrico o neurológico que en opinión del investigador pueda afectar su participación en el estudio. SI NO

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQUOL-5D (EQ-5D) (I)

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de hoy.

1. Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

2. Cuidado personal

- No tengo problemas en el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

3. Actividades cotidianas (p.ej. trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

4. Dolor / malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

5. Ansiedad / depresión

- No estoy ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

6. Comparado con mi estado general de salud los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es:

- Mejor

- Igual
- Peor

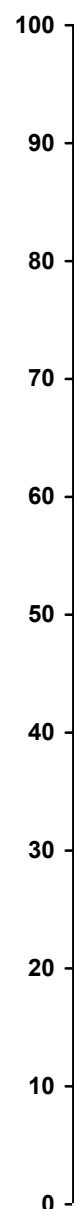
CUESTIONARIO DE SALUD EUROQUOL-5D (EQ-5D) (II)**TERMÓMETRO EUROQUOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD**

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado
de salud
hoy

El mejor estado de
salud imaginable



El peor estado de
salud imaginable

HEALTH UTILITIES INDEX MARK 3 (HUI-3) (I)

Las siguientes preguntas se refieren a su estado de salud en el momento actual. Por favor, conteste cada Atributo rodeando con un círculo el nivel que mejor describa su estado actual.

• VISIÓN

- 1. Capaz de ver lo suficiente para leer el periódico y reconocer a un amigo al otro lado de la calle, sin gafas ni lentes de contacto.
- 2. Capaz de ver lo suficiente para leer el periódico y reconocer a un amigo al otro lado de la calle, usando gafas.
- 3. Capaz de leer el periódico con gafas o sin ellas, pero incapaz de reconocer a un amigo al otro lado de la calle, ni usando gafas.
- 4. Capaz de reconocer a un amigo del otro lado de la calle con gafas o sin ellas pero incapaz de leer el periódico, ni usando gafas.
- 5. Incapaz de leer el periódico ni de reconocer a un amigo al otro lado de la calle, ni usando gafas.
- 6. Incapaz de ver nada.

• AUDICIÓN

- 1. Capaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, sin ayuda auditiva.
- 2. Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa sin ayuda auditiva, pero necesitado de esta ayuda auditiva para oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas.
- 3. Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa con ayuda auditiva y capaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, con ayuda auditiva.
- 4. Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa sin ayuda auditiva pero incapaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, incluso con ayuda auditiva.

- 5. Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa con ayuda auditiva pero incapaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, incluso con ayuda auditiva.
- 6. Incapaz de oír nada.

HEALTH UTILITIES INDEX MARK 3 (HUI-3) (II)**• HABLA**

- 1. Capaz de hacerse entender completamente cuando habla con extraños o con amigos.
- 2. Capaz de hacerse entender parcialmente cuando habla con extraños pero capaz de hacerse entender completamente por personas que le conoce bien.
- 3. Capaz de hacerse entender parcialmente cuando habla con extraños o con personas que le conocen bien.
- 4. Incapaz de hacerse entender cuando habla con extraños pero capaz de hacerse entender parcialmente por personas que le conocen bien.
- 5. Incapaz de hacerse entender cuando habla con cualquiera (o incapaz de hablar en absoluto).

• DEAMBULACIÓN

- 1. Capaz de caminar por el barrio sin dificultad y sin ayudas para la deambulaci3n.
- 2. Capaz de caminar por el barrio con dificultad, pero sin necesitar ayudas para la deambulaci3n ni la ayuda de otra persona.
- 3. Capaz de caminar por el barrio con ayudas para la deambulaci3n pero sin la ayuda de otra persona.
- 4. Capaz de caminar s3lo distancias cortas con ayudas para la deambulaci3n y necesitado de una silla de ruedas para desplazarse por el barrio.
- 5. Incapaz de caminar solo, ni con ayudas para la deambulaci3n. Capaz de caminar distancias cortas con la ayuda de otra persona y necesitado de una silla de ruedas para desplazarse por el barrio.
- 6. Incapaz de caminar en absoluto.

HEALTH UTILITIES INDEX MARK 3 (HUI-3) (III)**• DESTREZA**

- 1. Utiliza completamente las dos manos y los diez dedos.
- 2. Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos pero sin necesitar instrumentos especiales ni la ayuda de otra persona.
- 3. Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos, es independiente gracias a instrumentos especiales (no precisa la ayuda de otra persona).
- 4. Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos, precisa la ayuda de otra persona para realizar algunas tareas (no es independiente ni empleando instrumentos especiales).
- 5. Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos, precisa la ayuda de otra persona para realizar la mayoría de las tareas (no es independiente ni empleando instrumentos especiales).
- 6. Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos, precisa la ayuda de otra persona para realizar cualquier tarea (no es independiente ni empleando instrumentos especiales).

• ESTADO EMOCIONAL

- 1. Feliz y con interés por la vida.
- 2. Bastante feliz.
- 3. Bastante infeliz.
- 4. Muy infeliz.
- 5. Tan infeliz que la vida no vale la pena.

HEALTH UTILITIES INDEX MARK 3 (HUI-3) (IV)**• COGNICIÓN**

- 1. Capaz de recordar la mayoría de las cosas, piensa con claridad y resuelve los problemas cotidianos.
- 2. Capaz de recordar la mayoría de las cosas, pero tiene cierta dificultad cuando intenta pensar y resolver los problemas cotidianos.
- 3. Bastante olvidadizo, pero capaz de pensar con claridad y de resolver los problemas cotidianos.
- 4. Bastante olvidadizo y tiene cierta dificultad cuando intenta pensar o resolver los problemas del día a día.
- 5. Muy olvidadizo y tiene una gran dificultad cuando intenta pensar o resolver los problemas cotidianos.
- 6. Incapaz de recordar nada ni de pensar o resolver los problemas cotidianos.

• DOLOR

- 1. Sin dolor ni molestias.
- 2. Dolor leve a moderado que no impide realizar actividades.
- 3. Dolor moderado que impide realizar ciertas actividades.
- 4. Dolor moderado a intenso que impide realizar algunas actividades.
- 5. Dolor muy intenso que impide realizar la mayoría de las actividades.

MODULO DEL SUEÑO DEL M.O.S. (I)

1. ¿Cuánto tiempo ha tardado habitualmente en dormirse durante las 4 últimas semanas?

- 0-15 min. 16- 30 min. 31-45 min.
 45-60 min. más de 60 min.

2. De promedio ¿cuántas horas ha dormido cada noche durante las 4 últimas semanas?

_____ horas por noche (Escriba el número de horas por noche)

3. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas ha notado que su sueño no era tranquilo (moviéndose de forma inquieta, sintiéndose tenso/a, hablando, etc, mientras dormía)?

- Siempre Casi siempre Muchas veces
 Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

4. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas ha dormido lo suficiente como para sentirse descansado/a al despertarse por la mañana?

- Siempre Casi siempre Muchas veces
 Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

5. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas se ha despertado con falta de aire o con dolor de cabeza?

- Siempre Casi siempre Muchas veces
 Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

6. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas se ha sentido somnoliento/a o dormido/a durante el día?

- Siempre Casi siempre Muchas veces
 Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

MODULO DEL SUEÑO DEL M.O.S. (II)

7. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas ha tenido problemas para quedarse dormido/a?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |

8. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas se ha despertado mientras dormía y le ha costado volverse a dormir?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |

9. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas le ha costado mantenerse despierto/a durante el día?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |

10. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas ha roncado mientras dormía?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |

11. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas se ha echado siestas de 5 minutos o más durante el día?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |

12. ¿Con qué frecuencia durante las 4 últimas semanas ha dormido todo lo que necesitaba?

- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Siempre | <input type="checkbox"/> Casi siempre | <input type="checkbox"/> Muchas veces |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Sólo alguna vez | <input type="checkbox"/> Nunca |



**SI TIENE DOLOR, O PINCHAZOS, O ESCOZOR,
U HORMIGUEO.**



CONTINUE

EN CASO CONTRARIO



MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

PACIENTE CON DOLOR

Todos los días

Algunos días

Después de la QT

Sin relación con el tratamiento

INTENSIDAD DEL DOLOR. ESCALA DE DOLOR DE MCGILL (VERSIÓN ESPAÑOLA)

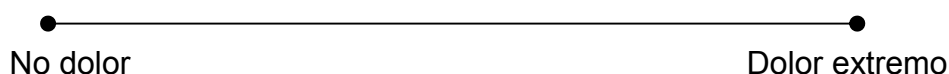
Describa su dolor durante la última semana

	No	Leve	Moderado	Severo
1. Como pulsaciones	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
2. Como una sacudida	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
3. Como un latigazo	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. Pinchazo	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
5. Calambre	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
6. Retortijón	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
7. Ardiente	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
8. Entumecimiento	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
9. Pesado	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
10. Escozor	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11. Como un desgarró	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
12. Que consume	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
13. Que marea	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

14. Temible	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	
15. Que atormenta	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	

VALORE SU DOLOR DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA (EVA)

La línea presentada a continuación representa el dolor en orden creciente de intensidad, desde “no fuerte” hasta “dolor extremo”. Marque con una línea (l) la posición que mejor describa su dolor durante la última semana.



Medida en mm

Intensidad del dolor en este momento

0 Nada de dolor

1 Leve

2 Molesto

3 Intenso

4 Horrible

5 Insufrible

ESCALA PAIN DETECT (I)

- ¿Cómo valoraría el dolor que siente ahora, en este momento?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor

Máximo dolor

- ¿Cuál ha sido la intensidad de dolor más fuerte que ha sentido en las 4 últimas semanas?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor

Máximo dolor

- ¿Por término medio, cual ha sido la intensidad de su dolor en las 4 últimas semanas?

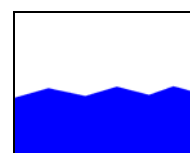
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor

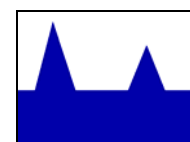
Máximo dolor

- Marque con una cruz la imagen que mejor describa el curso de su dolor.

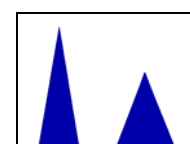
Dolor constante con ligeras fluctuaciones



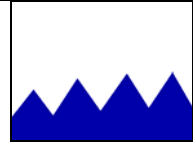
Dolor constante con ataques de dolor



Ataques de dolor sin dolor entre los ataques

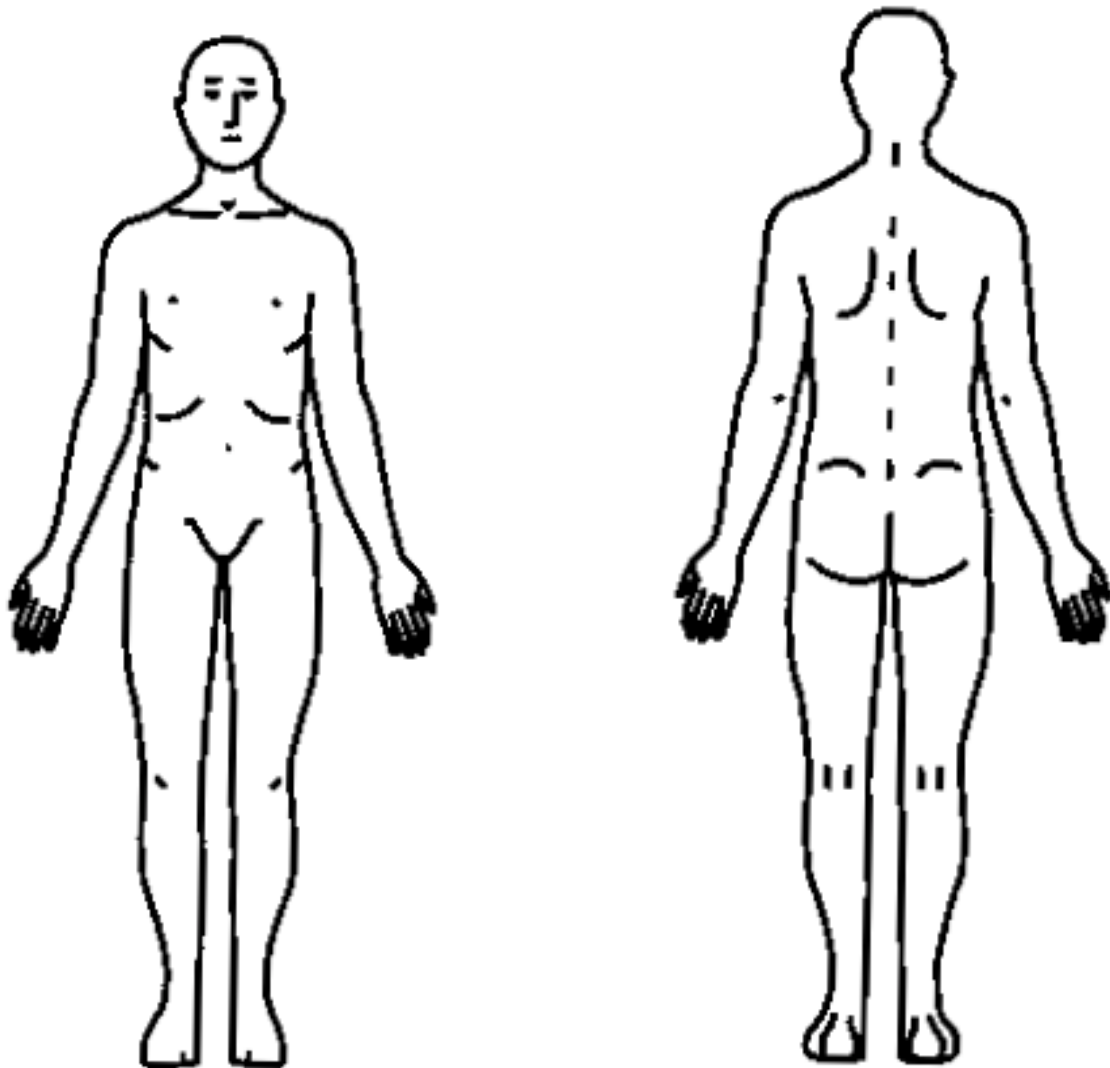


Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques



ESCALA PAIN DETECT (II)

Marque su principal zona de dolor



¿Se irradia el dolor hacia otras partes de su cuerpo? SI NO

Si la respuesta es SI, indique con una flecha la dirección hacia la que se irradia el dolor

ESCALA PAIN DETECT (III)

• ¿Tiene una sensación de quemazón (p.ej. como por el roce de ortigas o al tocar lejía) en la zona de dolor?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿Tiene sensación de hormigueo o cosquilleo (como una corriente eléctrica) en la zona de dolor marcada?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿Le produce dolor cualquier ligero roce (p.ej. la ropa o las sábanas) en esta zona?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿Tiene ataques de dolor repentinos, como descargas eléctricas, en la zona de dolor marcada?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿En alguna ocasión le produce dolor el contacto del frío o calor (p.ej. el agua de la ducha en esta zona)?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿Tiene una sensación de entumecimiento (adormecimiento) en la zona de dolor marcada?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

• ¿Se desencadena el dolor con solo una presión en la zona de dolor marcada (p.ej. con el dedo)?

No Muy ligera Ligera Moderada Intensa Muy intensa

A rellenar por el médico

No	Muy ligera	Ligera	Moderada	Intensa	Muy intensa
<input type="checkbox"/> x0 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x1 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x2 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x3 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x4 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x5 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Puntuación total sobre 35

ESCALA DN4

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando SI o NO en la casilla correspondiente

¿Tiene su dolor alguna de estas características?

- Quemazón SI NO
- Sensación de frío doloroso SI NO
- Descargas eléctricas SI NO

¿Tiene la zona en donde le duele alguno de estos síntomas?

- Hormigueo SI NO
- Pinchazos SI NO
- Entumecimiento SI NO
- escozor SI NO



PASE A LA PAGINA 22. AQUÍ SEGUIMOS NOSOTROS

Exploración del paciente

¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

- Hipoestesia al tacto SI NO
- Hipoestesia al pinchazo SI NO

¿El dolor se provoca o intensifica por?

- El roce SI NO

Puntuación total _____

ESCALA DE DOLOR DE LANSS (I)**A.- CUESTIONARIO DE DOLOR**

Piense en como ha sentido su dolor durante la última semana
Por favor, diga si las siguientes frases describen exactamente su dolor

1.- ¿Siente su dolor como una desagradable y extraña sensación en su piel? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: pinchazos, hormigueos, chinchetas, agujas.

- NO, realmente no siento mi dolor así (0)
 SI, tengo esas sensaciones muy a menudo (5)

2.- El aspecto de la piel en el área dolorosa ¿parece diferente a lo normal? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: enrojecimiento, manchas, moteada.

- NO, el dolor no afecta al color de mi piel (0)
 SI, he notado que el dolor hace que mi piel parezca diferente de lo normal (5)

3.- ¿Su dolor hace que su piel sea anormalmente sensible cuando se le toca? Esas sensaciones desagradables pueden provocarse acariciando la piel ligeramente, o por la ropa.

- NO, el dolor no hace más sensible la piel en esa zona..... (0)
 SI, mi piel parece anormalmente sensible cuando me toco esa zona (3)

4.- ¿Su dolor aparece repentinamente como si fueran descargas sin ninguna razón aparente? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: corriente eléctrica, golpes, saltos.

- NO, no siento mi dolor de esa manera (0)
 SI, tengo esas sensaciones a menudo (2)

5.- La temperatura en el área dolorosa, ¿parece diferente a lo habitual? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: calor, caliente, quemazón.

- NO, realmente no tengo esas sensaciones (0)
 SI, tengo esas sensaciones a menudo (1)



AQUÍ SEGUIMOS NOSOTROS

ESCALA DE DOLOR DE LANSS (II)

B.- VALORACIÓN SENSORIAL

La sensibilidad del dolor puede examinarse comparando el área dolorosa con un área adyacente o colateral no dolorosa, mediante la presencia de alodinia y umbral de dolor alterado mediante pinchazo.

1.- ALODINIA

Examine la respuesta al acariciar ligeramente con un algodón sobre el área no dolorosa y el área dolorosa. Si la sensación es normal en el área no dolorosa pero duele o provoca sensaciones desagradables (hormigueo, náuseas) la prueba es positiva.

- NO, sensaciones normales en las dos áreas (0)
- SI, presencia de alodinia sólo en la zona dolorosa (5)

2.- UMBRAL DE DOLOR

Determine el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja 23 g montada sobre una jeringuilla de 2 ml colocándola con cuidado sobre la piel en un área no dolorosa y en un área dolorosa.

Si la presión de la aguja se siente en el área no dolorosa, pero provoca una sensación diferente en el área dolorosa (por ejemplo ninguna sensación o sólo presión (alto umbral) o una sensación muy dolorosa (bajo umbral)) hay cambios en el umbral de dolor.

Si la aguja no se siente en ninguna zona, cambiar la jeringuilla para aumentar el peso y repetir la prueba.

- NO, la misma sensación en las dos áreas (0)
- SI, presencia de cambios en el umbral de dolor en el área dolorosa (3)

Puntuación _____

Para obtener la puntuación total, sume los valores entre paréntesis de la descripción de la sensibilidad y los resultados de la exploración.

Puntuación total máxima 24.

Si la puntuación es < 12 es improbable que los mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Si la puntuación es ≥ 12 es probable que los mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.



AQUÍ SEGUIMOS NOSOTROS

**MUCHAS GRACIAS POR
SU COLABORACION**

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

- | | | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Mama | <input type="checkbox"/> Gástrico | <input type="checkbox"/> Páncreas |
| <input type="checkbox"/> Utero | <input type="checkbox"/> Sarcoma | <input type="checkbox"/> Pulmón |
| <input type="checkbox"/> Colon y/o recto | <input type="checkbox"/> Riñón | <input type="checkbox"/> Ovario |
| <input type="checkbox"/> Cabeza y cuello | <input type="checkbox"/> Esófago | <input type="checkbox"/> Hígado |
| <input type="checkbox"/> Próstata | <input type="checkbox"/> Melanoma | <input type="checkbox"/> Otro _____ |

TNM Estadío I II III IV**Metástasis** SI NO

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hepáticas | <input type="checkbox"/> Óseas | <input type="checkbox"/> Pulmonares |
| <input type="checkbox"/> Otras _____ | | |

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fumador | <input type="checkbox"/> Bebedor |
| <input type="checkbox"/> E. Pulmonar | <input type="checkbox"/> Hipertensión |
| <input type="checkbox"/> Diabetes melitus | <input type="checkbox"/> ACV o enfermedad neurológica |
| <input type="checkbox"/> E. cardiaca | <input type="checkbox"/> E. renal |
| <input type="checkbox"/> E. Muscoloesquelética | <input type="checkbox"/> E. ginecológica / urológica |
| <input type="checkbox"/> Dislipemia | <input type="checkbox"/> Otra _____ |

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ADRIAMICINA | <input type="checkbox"/> AVASTIN |
| <input type="checkbox"/> CAELIX | <input type="checkbox"/> CAPECITABINA |
| <input type="checkbox"/> CARBOPLATINO | <input type="checkbox"/> CETUXIMAB |
| <input type="checkbox"/> CICLOFOSFAMIDA | <input type="checkbox"/> CISPLATINO |
| <input type="checkbox"/> IRINOTECAN | <input type="checkbox"/> ETOPOSIDO |
| <input type="checkbox"/> GEMCITABINA | <input type="checkbox"/> OXILIPLATINO |
| <input type="checkbox"/> PACLITAXEL | <input type="checkbox"/> PEMETREXED |
| <input type="checkbox"/> TAXOTERE | <input type="checkbox"/> TRANSTUZUMAB |

Otro: _____

• QT

• RT Primario
 Metástasis

• C_x

• Otros

TRATAMIENTO ANALGESICO

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Analgésico | <input type="checkbox"/> AINES/ COX2 | <input type="checkbox"/> Opioide > |
| <input type="checkbox"/> Opioide < | <input type="checkbox"/> ADT | <input type="checkbox"/> IRSN |
| <input type="checkbox"/> IRSS | <input type="checkbox"/> ACV | <input type="checkbox"/> BDZ |
| <input type="checkbox"/> Corticoide | <input type="checkbox"/> Bifosfonatos | <input type="checkbox"/> Otros _____ |
| | | _____ |
| | | _____ |

TIPO DE DOLOR

Nociceptivo Somático
 Visceral

Neuropático

Mixto

Múltiple

Dolor asociado a patología oncológica

QT RT Aumento de tumor otra

Dolor no asociado

BIBLIOGRAFÍA

Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc. R. Soc. Med 1969; 62: 989-93.

Argoff, C.E. Pharmacologic management of chronic pain. J Am Osteopath Assoc 2002;102, S21–S27.

Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. J Affect Disord. 2011;130(1-2):106-12.

Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain 2008; 138(2):343-353.

Attal N. Neuropathic Pain: Mechanisms, Therapeutic Approach, and Interpretation of Clinical Trials Continuum Lifelong Learning Neurol 2012; 18(1):161–175.

Backonja MM. Defining neuropathic pain. Anesth Analg 2003; 97: 785-90.

Baños JE. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. Aguilera A and Azkue JJ. Adquisiciones recientes en el tratamiento del dolor. Emisa. Madrid. 2008. p.185-205.

Bardina Pastor A and Marco Martínez J. Tipos de dolor. Ruiz Castro M. Manual práctico de dolor. Products business management, S. L.; 2003. p.14-8.

Baron R, Tölle TR Assessment and diagnosis of neuropathic pain Curr Opin Support Palliat Care 2:1–8.

Basch, E. "Toward Patient-Centered Drug Development in Oncology." N Engl J Med. 2013; 369 (5): 397-400.

Bennett M I, Smith B H, Torrance N, Lee A J. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians Pain 2006; 122: 289-94.

Bennett M, Attal N, Backonja M M, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen H-U, Jensen T. Using screening tools to identify neuropathic pain *Pain* 2007; 127: 199-203.

Bennett M.I, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: Can we use the screening tools? *Pain* 2007; 132: 12–13.

Bennett M.I, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-65.

Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005; 6:149–58.

Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92:147–57.

Berger, A., Dukes, E.M., Oster, G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5: 143–149.

Bond, M., Breivik, H., Jensen, T.S., Scholten, W., Soyannwo, O., and Treede, R.D. Pain associated with neurological disorders. In *Neurological Disorders: Public Health Challenges*, World Health Organization, ed. (Geneva: WHO Press) 2006, pp: 127–139.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114:29–36.

Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain* 2011; 152: S74-S83.

Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen and D. Gallacher. "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment." *Eur J Pain* 2006; 10(4): 287-333.

Breivik H, Borchgrevink P.C, Allen S.M, Rosseland L.A, Romundstad L, Breivik Hals E.K, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101 (1): 17–24.

Burke H.B. Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 6:96(19):1420-5.

Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD et al. Chronic pain in cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007; 8: 189–198.

Cappelleri, J. C., A. G. Bushmakina, A. M. McDermott, E. Dukes, A. Sadosky, C. D. Petrie and S. Martin. "Measurement properties of the Medical Outcomes Study Sleep Scale in patients with fibromyalgia." *Sleep Med* 2009; 10(7): 766-770.

Caraceni A and Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. Iasp task force on cancer pain. International association for the study of pain. *Pain* 1999; 82: 263-74.

Chang VT, Janjan N, Jain S and Chau C. Update in cancer pain syndromes. *J Palliat Med* 2006; 9: 1414-34.

Christo P J, Mazloomdoost D. Cancer Pain and Analgesia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1138: 278–298.

Cleary JF. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med* 2007; 10: 1369-94.

Costigan, M., Scholz, J., Woolf, C.J. (2009). Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32, 1–32.

Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences *Qual Life Res* 2013; 22:1045–1054.

Cruciani RA y Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Esp Soc Dolor* 2006; 312-327.

Cruz Hernández Juan Jesús, Joan Carulla Torrent, Javier de Castro Carpeño, Rafael Gálvez Mateos, Jesús García Mata, Encarnación González Flores, Carlos Jara Sánchez, Antonio Llombart Cussac, Juan Antonio Micó Segura, Concepción Pérez Hernández, Pedro Sánchez

Rovira Aula de Oncología médica en control del Dolor: Manual de Dolor. Coordinador: J. J. Cruz Fernández. Ed: Gráficas Enar. 2007.

Dansie E.J, Turk D.C Assessment of patients with chronic pain British Journal of Anaesthesia 2013; 111 (1): 19–25.

De Andres, J., Perez-Cajaraville J, Lopez-Alarcon M. D., Lopez-Millan J. M., Margarit C., Rodrigo-Royo M. D., Franco-Gay M. L., Abejon D., Ruiz M. A., Lopez Gomez V. and Perez M. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. Clin J Pain 2012; 28(3): 243-253.

Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol. 2008 Dec;19(12):1985-91.

Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. Radiother Oncol. 2012;105(3):273-82.

Del Pozo Gavilan M.E. .Fisiopatología del dolor neuropático. En: Manual Práctico de dolor neuropático. Ed: Gálvez Mateos R. Ed: Eselvier; ISBN: 978-84-8086-456-5; 2009: 15-33.

Driver L.C, Cata J. P, Phan P. C. Peripheral neuropathy due to chemotherapy and radiation therapy. En: Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches. De : De León-Casasola O. A. Ed Eselvier., 2006; Pg : 107-21.

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60: 1524-34.

Eidelman A, Carr D. Taxonomy of cancer Pain. En: Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches. De : De León-Casasola O. A. Ed Eselvier., 2006; Pg : 3-11

Elvira del Barco Morillo; César A. Rodríguez Sánchez; Juan Jesús Cruz Hernández. Cuidados continuos en oncología (II): Dolor en el paciente con cáncer. En: Oncología clínica. Edición: 5ª Editor: Juan Jesús Cruz Hernández. Ed: Aula Médica; 2012; pg: 259- 295. (Del Barco Morillo y col, 2012)

Fallon M.T. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anesth* 2013; 111(1): 105-11.

Feeny, D., W. Furlong, M. Boyle and G. W. Torrance (1995). "Multi-attribute health status classification systems. Health Utilities Index." *Pharmacoeconomics* 7(6): 490-502.

Farquhar-Smith, P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5(1): 1-7.

Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., Jensen, T.S., Sindrup, S.H. (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118, 289–305.

Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *The Lancet* 2003; 361: 1278.

Freyhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDetect: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Med Res Opin* 2006; 22: 1911-20.

Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107: 39-48.

Gálvez Mateos R. Escalas utilizadas para la valoración y el diagnóstico del dolor neuropático. En: *Manual Práctico de dolor neuropático*. Ed: Gálvez Mateos R. Ed: Elsevier; 2009: 97-103.

Galvez R, Pardo A, Cerón JM, Villasante F, Aranguren JL, Saldaña MT, Navarro A, Ruiz MA, Díaz S, Rejas J. Adaptación al castellano y validación psicométrica del cuestionario ID-Pain para la detección del dolor neuropático. *Med Clin* 2008; 131(15): 572-8.

García de Paredes ML, del Moral González M, Martínez del Prado P, Martí Ciriguián JL, Enrech Francés S, Cobo Dols M, Esteban González E, Ortega Granados AL, MajemTarruella M, Cumplido Burón JD, Gascó Hernández A, López Miranda E, Ciria Santos JP, de Castro Carpeño FJ. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the on study. *Ann Oncol* 2011;22:924–30.

Gilron I, Watson CP, Cahill CM and Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *Cmaj* 2006; 175: 265-75.

Greene F. L. TNM: Our Language of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):129-30.

Guidelines on clinical investigation of medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 2004. EMEA/CHMP/EWP/252/03.

Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003;20:140–8.

Hamdan A, Luna JD, Del Pozo E, Gálvez R. Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population. *Eur J Pain*. 2013 Jun 17. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00350.x. [Epub ahead of print].

Hans, G., Masquelier, E., De Cock, P. (2007). The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: An observational study. *BMC Public Health* 7, 170.

Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.

Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors – a systematic review. *Int J Psychiatry Med*. 2010; 40:163–81.

Hausheer FH, Schilsky RL, Bain Setal. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006; 33:15– 49.

Hausheer, F. H., R. L. Schilsky, S. Bain, E. J. Berghorn and F. Lieberman. "Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Semin Oncol* 2006; 33(1): 15-49.

Hays RD, Stewart AL. Sleep Measures. In: Stewart AL and Ware JE Jr, eds. *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham, NC: Duke University Press, 1992: 235-59 & 399-400.

Hearn, J. and I. J. Higginson. Cancer pain epidemiology: a systematic review. *Cancer Pain: Assessment and Management*. E. D. Bruera and R. K. Portenoy. London, Cambridge University Press(2003): 19-37. Hearn y Higginson 2003;

Herdman, M., X. Badia and S. Berra. "El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria." *Aten Primaria*. 2001; 28(6): 425-430.

Herr K, Titler MG, Schilling ML, et al. Evidence based assessment of acute pain in older adults: Current nursing practices and perceived barriers. *Clin J Pain* 2004; 20(5):331–40.

<http://ser.cancer.gov/> SEER Cancer Statistics Review 1975-2010 □ Updated June 14, 2013.

IASP Task Force on Taxonomy: Part III: Pain Terms – A Current List with Definitions and Notes on Usage. In *Classification of Chronic Pain*. 2nd edition. Edited by Merskey H, Bogduk N. Seattle: IASP Press; 1994:209-214.

International Association for the Study of Pain (IASP). Subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 1986; 3 (suppl): S1–S225.

Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005; 64: S21-7.

Jensen TS and Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.

Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A y Pérez Manga G. Manejo del dolor oncologico. *An Med Interna* 2007; 24: 553-6.

Koh M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. In Bruera ED, Portenoy RK (eds), *Cancer pain. assessment and management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2010; 53–85.

Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19:306–14.

Laird BJ, Boyd AC, Colvin LA, Fallon MT. Are cancer pain and depression interdependent? A systematic review. *Psychooncology*. 2009;18:459–64.

Lázaro C, Caseras X, Whizar-Lugo, Victor M, Wenk R, Baldiaceda, F, Bernal R, Ovalle A, Torrubia R, Baños, J. E Psychometric Properties of a Spanish Version of the McGill Pain Questionnaire in Several Spanish-Speaking Countries Clin J Pain; 2001; 17(4):365-374.

Lema M J , Foley K M, Hausheer F H Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain The Oncologist 2010, 15:3-8.

Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 1996; 335: 1124-32.

Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2009 May;20 Suppl 4:170-3.

Mantyh, P. W.. "Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life." Nat Rev Neurosci 2006; 7(10): 797-809.

Martin LA and Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: Mechanisms, syndromes, and clinical controversies. J Pain Symptom Manage 1997; 14: 99-117.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Mayor proproperties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-99.

Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain 1987; 30: 191-77.

Mercadante S, Gebbia V, David F, Aielli F, Verna L, Casuccio A, Porzio G, Mangione S, Ferrera P Tools for Identifying Cancer Pain of Predominantly Neuropathic Origin and Opioid Responsiveness in Cancer Patients J Pain 2009; 6: 594-600.

Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. Health Qual Life Outcomes. 2009 Dec 23; 7:102.

Montero Homs J, Gutiérrez-Rivas E, Pardo Fernández J y Navarro Darder C. Estudio de prevalencia, incidencia y caracterización del dolor neuropático en consultas de neurología. Estudio PREVADOL. Neurología 2005; 20: 385-9.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Adult Cancer Pain (v. 1.2009). Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf, accessed February 19, 2010.

O'Mahony S, Goulet JL, Payne R. Psychosocial distress in patients treated for cancer pain: a prospective observational study. *J Opioid Manag.* 2010;6:211–22.

Padua L, Briani C, Truini A, Aprile I, Bouhassirà D, Cruccu G, Jann S, Nobile-Orazio E, Pazzaglia C, Morini A, Mondelli M, Ciaramitaro P, Cavaletti G, Cocito D, Fazio R, Santoro L, Galeotti F, Carpo M, Plasmati R, Benedetti L, Schenone A. Consistence and discrepancy of neuropathic pain screening tools DN4 and ID-Pain. *Neurol Sci.* 2013; 34(3):373-7.

Pepe, M. S. and H. Janes. "Insights into latent class analysis of diagnostic test performance." *Biostatistics* 2007; 8(2): 474-484.

Pepe, M.. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction.* New York, Oxford University Press Inc., (2003) pp.

Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes.* 2007; 5: 66. doi:10.1186/1477-7525-5-66.

Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M, Rejas J, y el grupo para el estudio de la validación al español de la escala LANSS: Adaptación lingüística y validación al español de la escala LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) para el diagnóstico diferencial del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 2006, 127(13):485-91.

Pérez Hernández C. Síntomas. En: *Guía de la buena práctica clínica en dolor neuropático de la SED.* Coordinador: C. De Barutell. IMC 2008. Pg: 21- 26.

Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Micó JA, Barutell C, Failde I, Sánchez-Magro I, Stern High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain.* 2013 Mar;17(3):347-56.

Pérez Hernández C, González Martín-Moré F, Patiño Rodríguez E. Rol de los analgésicos opioides en el dolor neuropático. En: Manual Práctico de dolor neuropático. Ed: Gálvez Mateos R. Ed: Eselvier; ISBN: 978-84-8086-456-5; 2009: 141-51.

Pickard A.S, Wilke C.T, Lin H-W, Lloyd A. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (5): 365-384.

Porta J, Gómez-Batiste X y Tuca A. Dolor. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008. p.45-111.

Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1555–65.

Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, Hornung J, Bianchi C, Cibas-Kong I, et al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer* 1992; 70: 1616-24.

Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med* 2003;96:379–83.

Pradat PF, Delanian S. Late radiation injury to peripheral nerves. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:743-58.

Ramos González MA and Infante Crespo B. Dolor oncológico-irruptivo. Manual práctico de dolor Madrid: PBM Products Business Management, S. L.; 2003. p.92-105.

Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, Barrie J, Farquhar-Smith P, Williams J, Urch C, Bennett MI, Robb K, Simpson B, Pittler M, Wider B, Ewer-Smith C, DeCourcy J, Young A, Lioffi C, McCullough R, Rajapakse D, Johnson M, Duarte R, Sparkes E. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med*. 2010; 11(6):872-96.

Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, Heitzer E, Fainsinger R, Bennett MI; On behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med.* 2012 Nov 21. [Epub ahead of print].

Reig Vilallonga J. Neuroanatomía del dolor: Bases anatómicas de la percepción dolorosa. Unidades del dolor. Realidad hoy, reto para el futuro. Barcelona: Academia de las ciencias médicas de Cataluña y de Baleares; 2002. p.217-50. (Reig Vilallonga, 2002).

Reyes-Gibby C, Morrow P K, Bennett M I, Jensen M P, Shete S. Neuropathic Pain in Breast Cancer Survivors: Using the ID Pain as a Screening ToolJ Pain Symptom Manage. 2010 May; 39(5): 882–889.

Rowinsky, E. K. and R. C. Donehower. "Paclitaxel (taxol)." *N Engl J Med* 1995; 332(15): 1004-1014.

Ruiz, M., J. Rejas, J. Soto, A. Pardo and I. Rebollo. Adaptación y validación del Health Utilities Index Mark 3 al español y normas de corrección para la población española." *Med Clin (Barc)* 2003; 120(3): 89-96.

Sadler A, Wilson J, Colvin L. Acute and chronic neuropathic pain in the hospital setting: use of screening tools. *Clin J Pain.* 2013 Jun;29(6):507-11.

Samper D. Evaluación del dolor oncológico. En: Evaluación y diagnóstico del dolor. Reunión de expertos. Salamanca 22 y 23 de octubre de 2007. Cátedra extraordinaria del Dolor Fundación Grunenthal. Universidad de Salamanca. Ed: Clemente Muriel. Editorial: Fundación Grunenthal. 2007; pg: 95-110.

SAS Institute Inc. (2012). SAS Software. Version: 9.1.3.

Saxena AK and Kumar S. Management strategies for pain in breast carcinoma patients: Current opinions and future perspectives. *Pain Pract* 2007; 7: 163-77.

Singh Jaggi A, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1-9.

Sinnott C. Problems recruiting cancer patients to a comparative clinical trial of drug treatments for neuropathic pain in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 270-2.

Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional Status and Well-being of patients with Chronic Conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262: 907-913.

Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R and Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1123-31.

Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006; 6: 22-6.

Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011, 9:106

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008, 70:1630-5.

Uebersax, J. S. (2000). Program for Diagnosing Conditional Dependence in Latent Class Models (CONDEP). Available at: <http://www.john-uebersax.com/stat/papers.htm>. Date accessed: June 7th 2012.

Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish Version of DN4. *J Pain* 2010;11:1129–35.

Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:1091–1096.

van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437–49.

Vermunt, J. K. (1997). LEM: A general program for the analysis of categorical data, Department of Methodology and Statistics. Tilburg University. Tilburg. The Netherlands, pp.

Viala-Danten, M., S. Martin, I. Guillemin and R. D. Hays. "Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial." *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 113.

Walsh J, Rabey MI, Hall TM. Agreement and correlation between the self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs and Douleur Neuropathique 4 Questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(3):196-202.

Watkins, E., P. C. Wollan, L. J. Melton, 3rd and B. P. Yawn (2006). "Silent pain sufferers." *Mayo Clin Proc* 81(2): 167-171.

Wells, G., T. Li and P. Tugwell. "Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale." *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1768-1773.

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227-9.

Yawn, B. P., P. C. Wollan, T. N. Weingarten, J. C. Watson, W. M. Hooten and L. J. Melton, 3rd. "The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population." *Pain Med* 2009; 10(3): 586-593.

Zheng F.Y, Xiao W-H, Bennett G.J. The response of spinal microglia to chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies is distinct from that evoked by traumatic nerve injuries *Neuroscience.* 2011; 10 (176): 447–454.

ABREVIATURAS

ACV:	Accidente cerebro-vascular.
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo.
AJCC:	American Joint Committee on Cancer.
A-PRI:	Índice de puntuación afectiva del dolor.
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
COXIB:	Inhibidor de la ciclooxigenasa tipo II.
CRD:	Cuaderno de recogida de datos.
DE:	Desviación estándar.
df:	Diferencia.
DN4:	Douleur Neuropatique en 4 questions (Dolor neuropático en 4 cuestiones).
EEUU:	Estados Unidos.
EMA:	Agencia Europea del Medicamento.
EQ-5D:	EuroQuool.
EVA:	Escala Visual Analógica.
HUI:	Health Utilities Index.
IASP:	International Association for Study of Pain (Asociación Internacional para el estudio del dolor).
IC:	Intervalo de confianza.
LANSS:	Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and signs (valoración de síntomas y signos de dolor neuropático de Leeds).
Max:	Máximo.
Min:	Mínimo.
MOS:	Medical Outcomes Study.
MPQ:	Mc Gill Pain Questionnaire (Cuestionario de dolor de McGill).
NIQ:	Neuropatía inducida por quimioterapia.
No-EPA:	Estudio no posautorización.
NPQ:	Neuropathic Pain Questionnaire (Cuestionario de dolor neuropático).
NPSI:	Neuropathic Pain Symptoms Inventory (Inventario de Síntomas de dolor neuropático).
OMS:	Organización Mundial de la Salud.

OR:	Razón de <i>Odds</i> .
PFP:	Proporción de falsos positivos.
PPI:	Intensidad actual del dolor.
PVP:	Proporción de verdaderos positivos.
QLQ-C30:	Quality of Life Core 30.
rPFP:	Proporción de falsos positivos relativa.
rPVP:	Proporción de verdaderos positivos relativa.
RT:	Radioterapia.
Se:	Sensibilidad.
SF-36:	36- Item Short Form Health Survey.
SF-MPQ:	Short form MPQ (versión abreviada del Cuestionario de Dolor de McGill).
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
S-LANSS:	Self-LANSS (Escala de LANSS autoadministrada).
Sp:	Especificidad.
S-PRI:	Índice de puntuación sensorial del dolor.
TNM:	Sistema de clasificación de estadio tumoral.
T-PRI:	Índice de puntuación total del dolor.
UICC:	Unión Internacional Contra Cáncer.