



DOLOR CRÓNICO ASOCIADO AL CÁNCER EN ADULTOS

Sonia Expósito Vizcaíno

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Dolor crónico asociado al cáncer en adultos

Sonia Expósito Vizcaíno



TESIS DOCTORAL
2019

Sonia Expósito Vizcaíno

**DOLOR CRÓNICO ASOCIADO AL CÁNCER EN
ADULTOS**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr. Jordi Miró Martínez

Departamento de Psicología



Tarragona 2019



El Dr. Jordi Miró, catedrático del Departamento de Psicología de la Universitat Rovira i Virgili

HAGO CONSTAR, que el presente trabajo, titulado” Dolor crónico asociado al cáncer en adultos.” que presenta Sonia Expósito Vizcaíno para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Psicología de esta universidad y que cumple con los requerimientos necesarios para su presentación como tesis doctoral.

Tarragona, 2 de septiembre de 2019



Dr. Jordi Miró Martínez

“ El dolor que mejor se soporta es el dolor ajeno ”

Leriche

*“ El dolor está extendido en la tierra en proporción infinitamente más
vasta que la alegría. Quien crea que no ha sufrido, solamente tiene que
tener un poco de paciencia ”*

Séneca

I. Agradecimientos

Quizá esta sea una de las páginas más difíciles de esta tesis. Es tanta la gente a la que tengo que agradecer su apoyo y ayuda que temo olvidar referenciar a alguien, por qué sería de lo más injusto...

En primer lugar dar las gracias al Dr. Jordi Miró por aceptar dirigir este proyecto que le presenté “en pañales” sin ni siquiera conocerme. Moltes gràcies Jordi, per què has confiat en mi i en que pogués treure aquest projecte molt més que jo mateixa. Per les teves correccions, per la teva paciència amb mi quan “et crivellava” a correus amb les meves preguntes, dubtes e inseguretats, per les teves paraules d’ànima sempre...gràcies per acompanyar-me en aquest camí, sense tu aquest projecte no hauria estat possible!

A Dolors Burjalés por el apoyo que me has brindado siempre que lo he necesitado, porque eres más que una profesora para mí. Porque a pesar de los momentos difíciles tú siempre has sido un pilar y un apoyo importante durante estos años.

A la Facultad de Psicología por acogerme y en especial a la Dra. María Teresa Colomina que siempre ha estado ahí cuando la he necesitado. A la Facultad de Enfermería de la URV mi centro de referencia, mi casa, donde están mis profesoras de toda la vida y donde siempre he encontrado una sonrisa y una mano amiga: Sagrario, Roser, María Jiménez, Carmen Ferré siempre con una sonrisa... gracias a todas. Vosotras hacéis que a nuestra profesión se le dé el valor que tiene y el reconocimiento que merece.

Gracias a la Dirección del Hospital Joan XXIII de Tarragona donde llevo más de 20 años trabajando, porque siempre me lo habéis facilitado todo, porque en este hospital crecí personal y profesionalmente y es donde encontré mi verdadera vocación.

Mil gracias también a Montse, Gemma y Noemí del servicio bibliotecario del HUIJ23 y por supuesto a Mónica Bonillo y Carme Montcusí cap de biblioteca de la Universitat Rovira i Virgili por estar siempre disponibles. Muchas gracias Mónica por tu amabilidad y por tu clase expés particular y a ti Carme porque mi gratitud hacia ti es de años, porque siempre tienes una sonrisa para todos, porque tú haces fácil lo difícil. Muchas gracias a las dos.

Gracias también a Jordi Barrero del CRAI por su asesoramiento y disponibilidad.

Al Dr. Jordi Casanova buen médico y mejor persona, un ejemplo y una ayuda incondicional, en una parte importante de esta tesis. Me hubiese encantado haber podido seguir trabajando y aprendiendo contigo... espero que nos volvamos a ver.

Gracias, por supuesto a todos los centros, la dirección y los colaboradores de los hospitales participantes Hospital San Joan de Reus (Dr. Gumà, Dr. Carulla, Anna Figuera, Inma Grau, Trini, Roberto, Inma y Laia), Hospital Universitari Joan XXIII (Carmen Flores, Dra. Escoda, María Ruiz, María Vuelta, Rosa Güell, María de la Coba, Carmeta, Mireia, Clara, Jessi y Alfonso), Hospital Pius de Valls (Anna Oller), Hospital del Vendrell (Montse Martínez, Beth, Anna, Vanesa y Lidia), Sta. Tecla Llevant (Lourdes Gort, África Fortes, Dr. Vicenç Valentí, Meri y Raquel). Muchas gracias a todos porque de una manera u otra habéis contribuido a que este proyecto se pueda llevar a cabo.

Gracias a mis amigas y compañeras del trabajo y sobretodo de tesis (Diana y Roser) nuestro grupo de watsap “Doctorandas desquiciadas” me ayudó mucho e hizo realidad el lema: mal de muchos...

También a Santi mucha suerte en tu camino...gracias por todo.

Mi más sincero agradecimiento también a los que me habéis ayudado con el soporte estadístico, Arnau Basora y Elisabet Sánchez os habéis ganado el cielo conmigo.

A mi familia, lo más importante de mi vida, porque esto lo hago por mí pero también por vosotros. Espero poder compensaros por mis ausencias, por no haber tenido el tiempo que me hubiese gustado para dedicaros, por mis momentos de estrés y mal humor...pero que como siempre le digo a mi hijo, y esto también vale para vosotros: “Os quiero hasta el infinito y más allá”. Gracias Álex por aguantarme y darme tiempo para conseguir este objetivo y a ti mamá porque contigo sobran las palabras, porque siempre estás ahí y sin tu ayuda no lo habría conseguido...

Y como no... a mis pacientes del servicio de oncohematología y a todos los pacientes oncológicos que habéis participado o no en este estudio. Que os lo debo todo, que ojalá no hubiese existido motivo para tener que realizar este trabajo, pero que con él he intentado devolveros un poco de lo mucho que me habéis dado a mí y que si con él puedo contribuir a mejorar un poquito vuestro sufrimiento el mío también habrá merecido la pena. Esta tesis os la dedico a todos vosotros a los que estáis... y a los que ya no.

Dedicado especialmente a mi padre que desgraciadamente formó parte de este grupo de pacientes... de los que ya no están.

II. Prólogo

Me gustaría comenzar diciendo que esta tesis no es solo un proyecto profesional, es sobretodo un proyecto personal.

Probablemente sonará extraño, sobretodo recién finalizada una tesis donde aún tenemos muy vivos en el recuerdo: las noches sin dormir, los fines de semana leyendo artículos sin parar, el “no” de una revista y un sinfín de problemas y dificultades, decir que he sido feliz realizando este proyecto. Que llegar hasta aquí ha sido la culminación de un sueño, de un objetivo logrado. Quizá las personas que se embarcan en una tesis exclusivamente por motivos profesionales o con otras palabras por cierta “obligación” no comprendan estas palabras pero probablemente las que lo hayan hecho como un acto consciente de desarrollo y crecimiento personal sí. Claro que ha habido momentos de rabia, de agotamiento y decepción...muchos, pero cada vez que superaba un obstáculo la satisfacción era aún mayor. Quizá por eso a pesar de las dificultades nunca me planteé abandonar.

Analizando detenidamente el “por qué” una persona en mi situación laboral y familiar decide embarcarse en un proyecto que requiere una dedicación y esfuerzo considerables, me viene a la cabeza varios motivos: satisfacción personal, consecución de nuevas metas y objetivos, desarrollo profesional etc. Pero cuando me he parado a pensar en ellos, he comprobado que todo eso ya lo tenía antes de iniciar este camino, finalmente he llegado al verdadero y principal motivo del porqué... por agradecimiento.

Sí, gratitud por haberme sentido tan privilegiada de poder desempeñar un trabajo totalmente vocacional que me ha dado tanto y que a la vez me ha quitado tanto... jornadas laborales en las que, a veces, salía sintiéndome tan vacía y en otras ocasiones tan llena, en las que he llorado mucho pero que he reído más. Tras más de 20 años trabajando con personas con procesos oncológicos sigo sintiendo el dolor, la tristeza, el sufrimiento de no poder haber hecho algo más por los que se van pero también el consuelo, la alegría, la satisfacción de los que se recuperan e incluso de los que no, porque aliviar el sufrimiento, tranquilizarles, consolarles y acompañarles tiene aún más valor si cabe.

El dolor del paciente con cáncer ha sido desde mis inicios una prioridad en mi quehacer diario, es por eso que este trabajo se centra precisamente en este aspecto, el dolor oncológico desde diferentes ámbitos y aspectos. La curiosidad, la preocupación y el desconocimiento de saber que pasaba con esa persona cuando se iba a su casa con un dolor crónico, como repercutía en su día a día desde los aspectos más básicos como dormir o caminar hasta como afectaba a su vida social, me llevó a realizar el primer estudio. Un estudio piloto en pacientes oncológicos con mieloma múltiple con dolor neuropático crónico, que ocupó mi primer año de tesis. Los resultados de este estudio dieron pie a plantear la siguiente cuestión... ¿Por qué pacientes con una misma patología y similar tratamiento desarrollan dolor crónico y otros no? y de esta forma surgió el estudio II. Un estudio Delphi con el que se pretendía aclarar esta duda planteada. Los resultados mostraron una serie de predictores de riesgo de cronicidad que directamente me llevaron a plantearme el estudio III. Con este último estudio se pretendía estudiar algunos de los principales factores psicosociales obtenidos en el

estudio Delphi causantes del dolor crónico en una población amplia de pacientes con cáncer mediante un estudio multicéntrico.

Tanto el planteamiento de los diversos estudios que componen esta tesis como sus resultados me han ayudado, aún más si cabe, a considerar el dolor como otro signo vital más y a comprender la importancia de conocer y difundir las consecuencias de como una falta o mal control del dolor provoca tanto o más sufrimiento que la propia enfermedad.

III. Índice de tablas

Tabla 1. Principales diferencias entre dolor agudo y dolor crónico

Tabla 2. Factores que modulan la adaptación al dolor crónico.

Tabla 3. Etiología de la nocicepción en el dolor oncológico.

Tabla 4. Instrumentos de evaluación del dolor oncológico.

IV. Índice de figuras

Figura 1. Clasificación del dolor

Figura 2. Tipos de fibras nerviosas sensitivas.

Figura 3. Proceso neurofisiológico de la nocicepción.

Figura 4. Vías de conducción ascendente y descendente.

Figura 5. Áreas cerebrales involucradas en la percepción y respuesta ante el dolor

Figura 6. Modelo biopsicosocial del dolor crónico.

Figura 7. Tipos de cáncer diagnosticados más comúnmente.

Figura 8. Métodos de valoración del dolor.

Figura 9. Ejemplo de descriptores más utilizados en una escala descriptiva simple.

Figura 10. Escala Visual Analógica (EVA)

Figura 11. Escala numérica.

Índice

1. Presentación	2
2. Resumen	5
3. Abstract	6
4. Introducción	7
4.1 Acerca del concepto de dolor: Definición.....	7
4.2 Clasificación y tipos de dolor.....	8
4.3 Principales mecanismos fisiopatológicos del dolor crónico.	13
4.4 Dolor crónico y plasticidad neuronal. Teoría de la Compuerta	17
4.5 Dolor crónico y modelo biopsicosocial.....	19
4.6 Dolor en el paciente con cáncer	25
4.7 Causas de dolor en el paciente con cáncer	28
4.8 Evaluación del dolor en el paciente con cáncer	30
4.9 Atención al paciente oncológico con dolor crónico.	34
5. Objetivos.....	35
6. Método	36
6.1 Participantes	36
6.2 Procedimiento.....	37
6.3. Medidas	38
7. Resultados	41
7.1 Estudio I: “Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib”.....	42
7.2 Estudio 2: Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: Un estudio Delphi.....	50
7.3 Estudio 3: El papel de los factores físicos, cognitivos y sociales en las actividades de la vida diaria en individuos con dolor crónico oncológico.....	61
8. Discusión.....	86
8.1 Limitaciones, futuras líneas de investigación e implicación para la práctica	88
9. Conclusiones.....	90
10. Referencias bibliográficas.....	91

1. Presentación

Para los pacientes oncológicos, el dolor es una experiencia muy habitual. Por ejemplo, en una revisión reciente sobre dolor oncológico en población adulta, (Van den Beuken-van, Hochstenbach, Joosten y Tjan-Heijnen, 2016) documentaron que el dolor posterior a procedimientos curativos de patología oncológica (técnicas invasivas) era del 39%, los que eran manejados con terapia antineoplásica el dolor se presentaba en el 55%, en aquellos con enfermedad avanzada, terminal y con metástasis en el 66% y en pacientes con cualquier estado de la enfermedad en el 51%. A pesar de los esfuerzos realizados para controlar el dolor, estos datos no distan tanto de estudios epidemiológicos previos como el de Elliott, Smith, Penny, y Smith (1999) o Khosravi, Castillo, y Pérez (2007) que mostraron que el dolor estaba presente en el momento del diagnóstico entre el 30-50% de pacientes y en fases avanzadas entre el 70-90% (de los cuales el 70% tienen su origen de dolor en la progresión de la enfermedad y el 30% se relaciona con los tratamientos o patologías asociadas).

En cuanto a su evolución, el dolor se incrementa con la progresión de la enfermedad oncológica mientras que la intensidad, tipo y localización del mismo varía de acuerdo al sitio primario del tumor, extensión y progresión de la enfermedad y del tratamiento empleado (Hernán, 2013; Silva, 2003). Una revisión realizada recogida por Reyes, González, Mohar, y Meneses (2011) informa que el 58% de los pacientes oncológicos presentó dolor con o sin tratamiento oncológico, siendo responsable el tumor por sí mismo (46-92%), por el tratamiento oncológico (17-37%) y otras causas (3-22%). En relación a la tipología del dolor, el 33 % refiere un solo tipo de dolor, otro 33% dos tipos de dolor y el restante 33% presenta tres o más tipos de dolor (International Association for the Study of Pain, [IASP], 2002) siendo el dolor

neuropático uno de los que presentan mayor incidencia y morbilidad (Van Hecke , Austin, Khan, Smith, y Torrance, 2014)

En cuanto a la relación entre intensidad del dolor y tipo de tumor aunque las cifras distan unas de otras sí son coincidentes en cuanto al tipo de tumor. Así Bonica (1990) refirió en una de sus revisiones que el dolor incide en un 85% en tumores óseos, seguidos de los de cervix, cabeza y cuello (80%), estómago (70 a 75%), pulmón (50 a 70%), genitales femeninos y páncreas (70%), genitales masculinos (60 a 75%), mama (55 a 68%), intestino (58%), riñón (55%), colon y recto (50 a 60%), linfoma (20%) y leucemia (5%). Coincidiendo en cuanto a la localización con estudios más recientes (Reyes et al., 2011; Van den Beuken-van et al., 2007). Esta complejidad y variabilidad en los datos también hace que determinar el porcentaje de dolor crónico en el paciente oncológico sea más complejo aún si cabe, oscilando las estimaciones entre un 30% y un 60% (Brown, Ramirez, y Faquhar-Smith, 2014).

En los pacientes con cáncer, el dolor tiene importantes repercusiones en su vida cotidiana. Es un determinante clave del deterioro de la calidad de vida del enfermo, produciendo un efecto devastador en muchos aspectos de la vida diaria del paciente (Torralba, Miquel, y Darba, 2014). Por ejemplo, encontramos estudios que muestran que el dolor está asociado a trastornos del sueño (Sochor y Slama, 2015), aislamiento (Katz, Rosenbloom, y Fashler, 2015), falta de apetito (Van den Beuken-van et al., 2007) o disminución de la actividad física (Van den Beuken-van et al., 2007) entre otros.

El dolor es una experiencia multideterminada (Miró, 2003). Tal como la define la IASP (2011) el dolor es una experiencia sensorial y emocional. Se trata, por tanto, de una experiencia sumamente compleja. Los factores que determinan la presencia de dolor en los pacientes con cáncer son múltiples, algunos bien conocidos (p.ej., el tipo o

localización del tumor, la extensión de la enfermedad, compresión medular, procedimientos diagnósticos y terapéuticos etc.). No obstante, todavía no se dispone de un modelo teórico que permita determinar con precisión la aparición del dolor o su persistencia, tampoco su potencial impacto. Disponer de esta información es esencial para desarrollar mejores tratamientos, incluso para promover la prevención del dolor crónico y la discapacidad en las personas con cáncer. Precisamente, el objetivo de esta tesis es aportar información relevante que permita conocer mejor el dolor en los pacientes con cáncer.

2. *Resumen*

El dolor es una experiencia sensorial y emocional sumamente compleja. En el paciente con cáncer el dolor está presente en el momento del diagnóstico entre el 30-50% de pacientes y en fases avanzadas entre el 70-90%, de los cuales se estima que entre un 30% y un 60% presentará dolor crónico. Además, el dolor tiene importantes repercusiones en su vida cotidiana. Es un determinante clave del deterioro de la calidad de vida del enfermo, produciendo un efecto devastador en muchos aspectos de la vida diaria del paciente (trastornos de sueño, fatiga, disminución de la actividad física, deterioro de las relaciones sociales, falta de apetito etc.).

No obstante, a pesar de la elevada incidencia y morbilidad que supone, todavía no se dispone de un modelo teórico que permita determinar con precisión la aparición del dolor o su persistencia, tampoco su potencial impacto. Disponer de esta información es esencial para desarrollar mejores tratamientos, incluso para promover la prevención del dolor crónico y la discapacidad en las personas con cáncer. Precisamente, el objetivo de esta tesis es aportar información relevante que permita conocer mejor el dolor en los pacientes con cáncer, con el fin de minimizar su aparición y la discapacidad derivada y así mejorar su calidad de vida.

3. *Abstract*

Pain is an highly complex sensory and emotional experience. In patients with cancer, pain is present at the time of diagnosis between 30-50% of patients and in advanced stages between 70-90%. It is estimated that between 30% and 60% of them will experience chronic pain. Pain has an impact in their lives. It is a key determinant of the deterioration of the patient's quality of life, producing a devastating effect on many aspects of the patient's daily life (sleep disorders, fatigue, decreased physical activity, deterioration of social relationships, lack of appetite etc.).

However, despite the high incidence and morbidity involved, there is still no theoretical model to determine precisely the appearance of pain or its persistence, nor its potential impact. Having this information is essential to develop better treatments, including to promote the prevention of chronic pain and disability in people with cancer. The objective of this thesis is to provide additional new information to improve our understanding of pain in patients with cancer, in order to prevent or mitigate its impact and improve patients' quality of life.

4. Introducción

4.1 ACERCA DEL CONCEPTO DE DOLOR: DEFINICIÓN

Aunque todos, a lo largo de nuestra vida hemos sentido dolor, a la hora de dar una definición única y que englobe todos los matices y sensaciones que conlleva el concepto de “dolor” no es tarea fácil, de hecho se podría decir que es casi imposible. La multitud de aspectos que lo componen es tan variada como las personas que lo padecen, cada dolor es único y solo la persona que lo sufre sabe lo que siente.

Ha habido muchos autores que han participado en el desarrollo y conocimiento sobre el dolor, entre ellos cabe destacar a algunos como: John Bonica, Ronald Melzack, Patrick Wall... pero muchos otros anónimos han contribuido tanto a la mejora del conocimiento, como a su tratamiento y control. A pesar de dicha complejidad podemos destacar algunas de las principales definiciones que ayudan a definir este fenómeno perceptivo y a mostrar que cuando pierde su motivo de ser y se perpetúa en el tiempo se convierte en una enfermedad “per se”. Así encontramos que una de las definiciones de dolor reconocidas en la actualidad es la provista por la International Association for the Study of Pain (IASP), la cual, aunque se reconoce correcta y apropiada, contempla solamente sus aspectos sintomatológicos y hace referencia a:

“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular, real o potencial o descrita en términos de dicho daño (IASP, 2011) .

Según la RAE (Real Academia de la Lengua Española) el dolor es definido como:

“Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”. “Sentimiento de pena y congoja”.

Otra definición actual hace referencia al dolor como **“Una experiencia sensorial y emocional (subjetiva), desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso central. Es una experiencia asociada a una lesión tisular o expresada como si ésta existiera. Actualmente se entiende como dolor el producto de un conjunto de mecanismos neurofisiológicos que modulan la información del daño físico a diferentes niveles y en diferentes partes”.** (Jensen et al., 2015, p.7)

A pesar de los diversos matices, lo que sí parece quedar claramente establecido y consensuado es que el dolor consiste en un acontecimiento vital complejo, multidimensional y susceptible de estudio e intervención por diversas disciplinas científicas. Esta afirmación cobra aún más sentido si cabe, cuando hacemos referencia al dolor crónico.

4.2 CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE DOLOR.

A modo de síntesis, cabe identificar diferentes clasificaciones del dolor, en función de su duración (agudo o crónico), su patogenia (neuropático, nociceptivo) origen oncológico o no oncológico; su localización (somático o visceral) y según su intensidad (leve, moderado o grave). En la Figura 1 se puede ver un esquema de dicha clasificación.

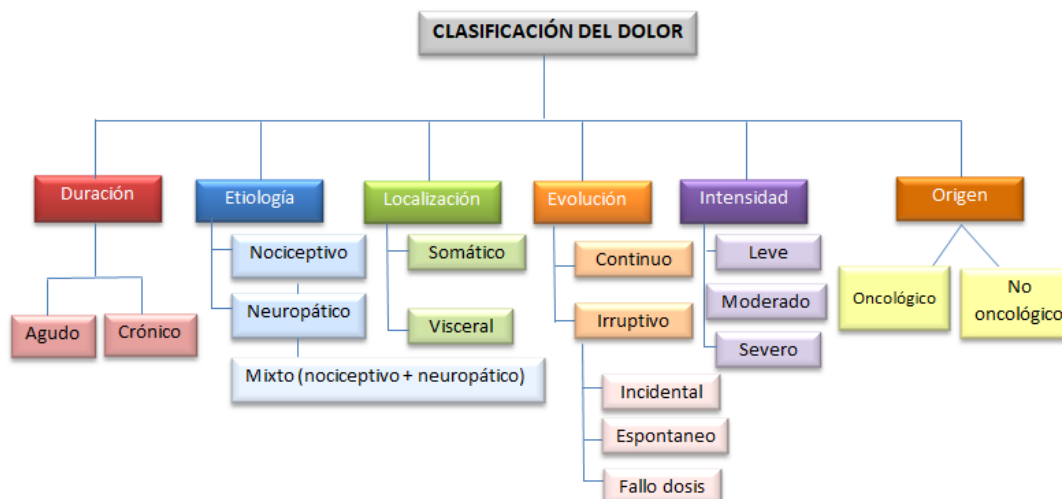


Figura 1. Clasificación del dolor. Fuente: Elaboración propia.

A continuación se realiza una breve descripción de los tipos de dolor que nos ocupan, destacando sus principales rasgos definitorios. **Según su duración:**

- **Dolor agudo:** Generalmente de carácter breve. Se caracteriza porque remite a medida que lo hace la causa que lo ha producido, es de breve duración (menos de 3 meses), va acompañada de una importante respuesta neurovegetativa y neuroendocrina y tiene una función de alarma y protección (IASP, 2002; López et al., 2016). Pero en realidad el concepto de dolor agudo es mucho más amplio. La diferenciación entre dolor agudo y dolor crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor. Ya Cerveró y Laird (1995) hizo una detallada descripción de los principales aspectos que caracterizan el dolor agudo. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

- **Dolor crónico:** El dolor crónico sin embargo no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión puede considerarse en sí mismo una enfermedad.

Se considera crónico a aquel dolor que perdura más allá de los 3 meses, después de la lesión causal, aunque la tendencia actual es a definirlo como aquel que persiste más allá del tiempo normal de curación de los tejidos, y se propone 3 meses como un punto de corte conveniente (IASP, 2002; López et al., 2016). El dolor crónico suele perpetuarse por un periodo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de lesión periférica. Suele ser refractario a múltiples tratamientos (Inoue et al., 2014) y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: ansiedad, miedo, insomnio, depresión entre otros (Järemo, Arman, Gerdle, Larsson, y Gottberg, 2017).

Este tipo de dolor conlleva un reto terapéutico especial tanto por la incidencia que presenta como por las repercusiones derivadas de él. Terapias como las proporcionadas en las UTD (Unidad de Tratamiento del Dolor) podría dar respuesta a estas necesidades ofreciendo asistencia multidisciplinar, que cumple con los requisitos funcionales, estructurales y organizativos que garantizan condiciones de seguridad, calidad y eficiencia adecuadas para atender al paciente con dolor crónico que requiera asistencia especializada (Agra et al., 2011) ofertando además de tratamientos médicos o farmacológicos, otros tratamientos como intervenciones psicológicas básicas que han mostrado su eficacia en estudios controlados específicamente: terapia cognitivo-conductual, *biofeedback*, hipnosis, etc. (Miró, 2003).

En la Tabla 1 podemos observar, a modo de síntesis, un resumen de las principales diferencias entre el dolor agudo y el crónico.

Tabla 1. Principales diferencias entre dolor agudo y dolor crónico. Fuente: Elaboración propia.

	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Incidencia	Común	Frecuente (20% aprox.)
Finalidad	Alarma	Ninguna
Alivio	Rápido	Difícil
Duración	Corta duración	>3 meses
Causa	Conocida y tratable	Incierta y difícil de tratar
Sedación	En ocasiones deseable	Debe evitarse
Componente psicológico	Importante	Determinante
Recurrencia	Limitada	Frecuente
Ubicación	Localizado	Difuso
Intensidad	Relacionada con el estímulo	No relacionada con el estímulo
Dosis de fármaco	Estándar	Individualizada

▪ **Según su origen**

- **Oncológico:** El dolor producido en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia que debe tratarse de inmediato y en el que están representados todos los tipos de dolor posibles. Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están: el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), dolor neuropático (por compresión nerviosa) y dolor visceral. El dolor del cáncer estará además agravado por una serie de factores como: insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento. (Regueira, Fernández, y Díaz, 2015).
- **No oncológico:** Mal llamado en épocas anteriores “dolor benigno”, hace referencia a aquellos procesos que no comprometen la supervivencia del individuo. En la actualidad cuando se hace referencia al origen se tiende a

utilizar el concepto de dolor oncológico o no oncológico (Treede et al., 2015) en lugar de dolor benigno.

- **Según su intensidad**

La intensidad es la característica más reportada del dolor y la forma más simple de clasificarlo. Diversas escalas han sido creadas para valorar este aspecto y que serán descritas con mayor detalle en la evaluación del dolor en el paciente oncológico.

La categorización de la intensidad del dolor también varía según los diversos autores (Larramendi, Gutiérrez, Futiél, Frías, y Peña, 2013; Vasallo, Arjona, Fernández, Rondón, y Quevedo, 2013) una de las más utilizadas es la siguiente: (Correa-Illanes, 2014).

- Dolor leve: El paciente puede realizar sus actividades habituales. Se considera dolor leve cuando el paciente refiere en la escala numérica (ENV; escala de 0 a 10 puntos) una puntuación entre 1-3.
- Dolor moderado: Interfiere con las actividades habituales. Se requiere de tratamiento con opioides menores. Se considera dolor leve cuando la puntuación en la escala ENV es entre 4-6.
- Dolor severo: Dolor incapacitante que equivaldría a una puntuación ≥ 7 puntos. Algunos autores por ej. Vasallo et al. (2013) en la categorización del dolor, hacen una subdivisión diferenciando dolor severo de 7-9 y dolor insoportable los que refieren una puntuación de 10)

A la hora de utilizar tanto las escalas cualitativas como las cuantitativas se deberán tener presentes estas variaciones. La literatura señala que pueden variar en función de la población a la que se aplique habiendo variaciones en cuanto a si son niños (Castarlenas, Jensen, Von Baeyer, y Miró, 2017), adultos (Jensen et al., 2017), pacientes críticos (Pardo, Muñoz, y Chamorro, 2006), discapacitados (Miró et al., 2016), geriátricos (Castel, Miró, y Rull, 2007; Pardo et al., 2006) etc.

4.3 PRINCIPALES MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR CRÓNICO.

La percepción del dolor es un sistema muy complejo donde se ven involucrados diferentes sistemas, receptores, vías, neurotransmisores y componentes neuroquímicos entre otros. Así, algunos de los principales elementos que participan en dicho proceso son:

- **Nociceptores:** Se caracterizan fundamentalmente por su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Los nociceptores se encuentran en muchos tejidos corporales como la piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascias, tejido conectivo, periostio y meninges. Los demás tejidos corporales apenas cuentan con terminaciones nociceptivas. Estos receptores transmiten la información a través de fibras nerviosas que son clasificadas dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C (Figura 2).

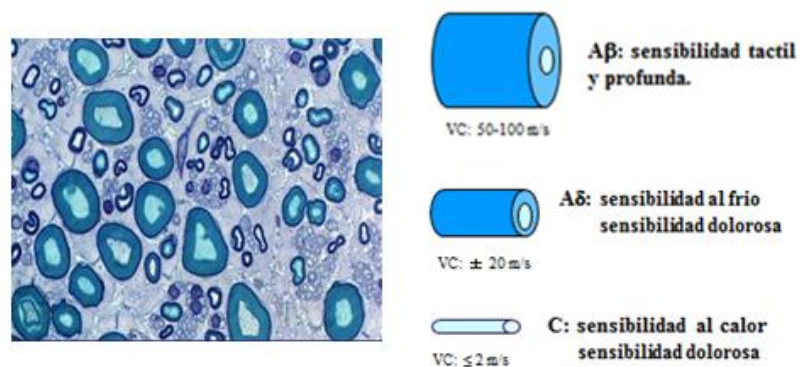


Figura 2. Tipos de fibras nerviosas sensitivas. Fuente: Modificada de J. Casanova (2015). Servicio de neurología HU.Joan XXIII de Tarragona.

El proceso doloroso se produce de forma que recibimos primero un dolor agudo, seguido después de una pausa por un segundo dolor más persistente, intenso y sordo. El primer dolor se transmite por las fibras A-delta y el segundo por las fibras C.

El dolor "rápido" o agudo se desplaza por los nervios periféricos por axones o fibras A delta de gran diámetro a velocidades entre 6-30 ms.
El dolor "lento" se desplaza por las fibras C de pequeño diámetro a velocidades de entre 0,5 y 2 ms

Entre el sitio activo del tejido dañado y la percepción de dicho daño se producen una serie de eventos fisiológicos que colectivamente se denominan nocicepción (Figura 3).

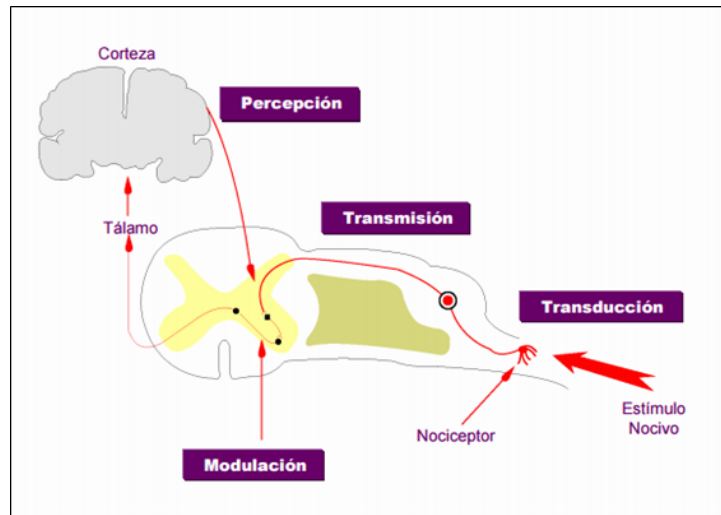
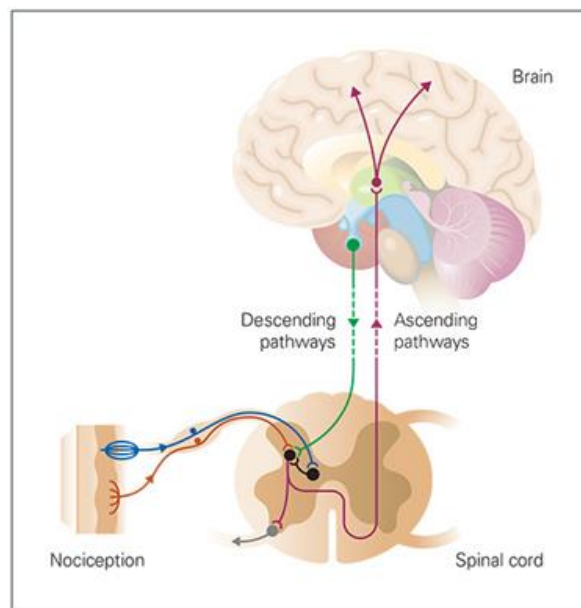


Figura 3. Proceso neurofisiológico de la nocicepción. Fuente: Modificado de Arbaiza, (2015). “Neurofisiología del dolor”.

- **Vías de conducción:** Las vías de conducción son un conjunto de fibras nerviosas, que pueden presentarse agrupadas en cordones, fibras, haces, etc. Su función es la de conectar un receptor o un efector con el sistema nervioso sirviendo de nexo o comunicación entre los tejidos del organismo con el SN. En la Figura 4 puede observarse como trascurren los estímulos a través de la vía y ascendente del sistema nervioso.



El fascículo espinotalámico, representa la mayor vía nociceptiva.

Figura 4. Vías de conducción ascendente y descendente.

Fuente: Imágenes autorizadas. Obtenida de Banco de imágenes CHANGE PAIN www.changepain.org

- **Médula espinal:** Destacan el asta anterior es el asta motora o eferente y el asta posterior asta sensitiva o aferente que conducen la información desde el lugar de la lesión hasta el cerebro y contribuyen a la respuesta.
- **Centros superiores del dolor:** Aquí destacan los mecanismos tálamo-corticales que incluye los dos componentes básicos que integran la sensación del dolor .En la siguiente imagen (Figura 5) se pueden ver algunas de las principales áreas cerebrales involucradas en el dolor . Como puede observarse el sistema límbico es una de las principales áreas involucradas en las reacciones anímicas frente al dolor.

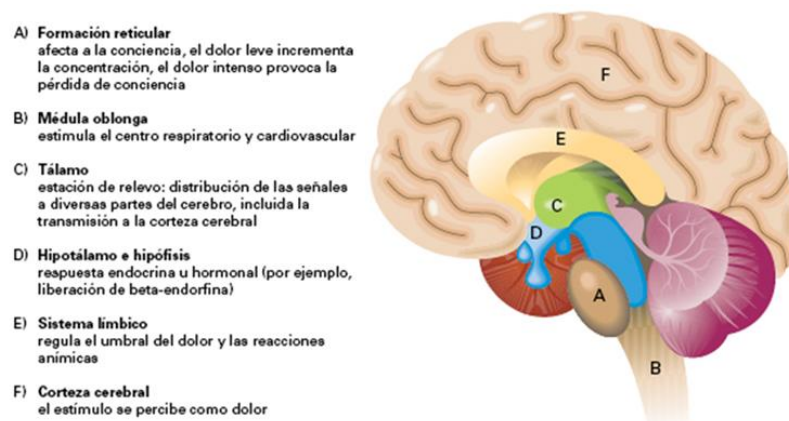


Figura. 5. Áreas cerebrales involucradas en la percepción y respuesta ante el dolor. Fuente: Imágenes autorizadas. Obtenida de Banco de imágenes CHANGE PAIN www.changepain.org

4.4 DOLOR CRÓNICO Y PLASTICIDAD NEURONAL. TEORÍA DE LA COMPUERTA

La plasticidad neuronal o neuroplasticidad hace referencia a la capacidad cerebral de utilizar mecanismos de adaptación funcional que permitan minimizar los daños después de una lesión, así como la habilidad para adquirir nuevos conocimientos (López-Roa, 2012). La percepción del dolor crónico está asociada a cambios genotípicos y fenotípicos expresados en todos los niveles de la transmisión nociceptiva y que alteran la modulación del dolor a favor de la hiperalgesia.

El dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información desde la periferia a la corteza, sino un proceso activo generado en parte en la periferia y en parte en el SNC, y susceptible de cambios en relación a múltiples modificaciones neuronales.

Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, tras una lesión periférica, se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar:

- Una reducción del umbral del dolor (alodinia),

- Una respuesta exaltada al estímulo nocivo (hiperalgesia),
- Un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente)
- Una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido).

Todos estos fenómenos pueden persistir aunque haya desaparecido la lesión periférica.

La “Teoría de la Compuerta” o “*Gate Control Theory*” fue desarrollada por Melzack y Wall (1965). Esta teoría aclaró fenómenos básicos del entendimiento del dolor y sustentó múltiples tratamientos que dieron origen a los procedimientos actuales. Así mismo ha permitido entender que las diferentes formas de sensibilidad interactúan a nivel medular para modular el estímulo doloroso y en ocasiones controlarlo, y describe sistemas de neuronas medulares con patrones de funcionamiento opuestos que ponen en competencia mecanismos de inhibición y de excitación, dependientes de ese primer nivel de modulación segmentaria del dolor, localizado en la médula (Acebedo, 2013). Incluyeron en sus teorías aspectos psicológicos y clínicos además de una base estructural anatomofisiológica que conformó una de las teorías más completas de la ciencia moderna del dolor. Esta teoría pone de manifiesto que la experiencia dolorosa de la persona dependerá no sólo de la propia lesión, sino también de los factores propios del individuo y de influencia externa que activan los procesos cerebrales y espinales que modulan el dolor (Melzack, 2000), de una manera similar a "abrir o cerrar una puerta", lo que facilita o no el paso de los impulsos nociceptivos (Melzack y Wall, 1965; Moayedi y Davis, 2013).

4.5 DOLOR CRÓNICO Y MODELO BIOPSIICOSOCIAL.

El dolor es una experiencia compleja resultado de la interacción de múltiples factores. Es necesario conocer los distintos componentes de la experiencia del dolor para comprender su naturaleza (Miró, 2003). El dolor es una experiencia en la que la nocicepción, los factores biofísicos y genéticos interactúan con los psicológicos (emociones, pensamientos y conductas) y los sociales (familiares, culturales etc.) para configurar esta experiencia compleja. Es por este motivo que el dolor es considerado más que una sensación pues no es tan solo una experiencia nociceptiva si no que abarca mucho más. Es una experiencia sensorial y emocional, una percepción.

Así mismo el dolor está influenciado por factores que modulan esta adaptación o ajuste a dicho dolor. Es decir, hacen referencia a aquellas causas o situaciones que influyen o afectan a la percepción del dolor ya sea aumentando o disminuyendo dicha percepción.

Por ejemplo, un estudio de Miró et al. (2017a) pone de manifiesto como la extensión o ubicación del dolor es un factor que modifica el impacto del dolor en el individuo. Otro estudio de revisión de (Carneiro de Araujo, Adel, y De Paula, 2011) concluye que “La percepción del dolor está influenciada por las complejas interacciones entre variables biológicas (hormonas gonadales, genética, vías del circuito del dolor y variaciones en el SNC), y variables psicosociales: depresión, ansiedad, catastrofismo, cultura, aprendizaje social e importancia dada al dolor u otras como sexo, edad o apoyo social percibido (Miró et al., 2017b). Esta conceptualización biopsicosocial del dolor recoge la multicausalidad de su origen (Figura 6).



Figura 6. Modelo biopsicosocial del dolor crónico. Fuente: Elaboración propia.

Todas estas variables se podrían clasificar dentro de los componentes o áreas que forman parte o constituyen la experiencia del dolor, así tendríamos: componente sensorial, componente cognitivo, componente afectivo, componente sociocultural etc.

Miró (2003) también hace referencia a la necesidad de conocer dichos componentes de la experiencia de dolor entre los que incluye conceptos, además de la nocicepción, como sufrimiento, conductas de dolor o discapacidad derivada.

Componente Sensorial: es como el paciente percibe el síntoma a nivel físico, con que intensidad, características, calidad etc. Esta percepción variará según cada persona. Esta variable relacionada con la repercusión del dolor en el paciente hace referencia al “nivel de funcionamiento” que mantiene la persona con dolor crónico. En este sentido, en la literatura se indica que existe una relación negativa entre ambas, por ejemplo, a mayor intensidad de dolor, menor actividad física y peor funcionamiento psicosocial (Naugle , Ohlman, Naugle, Riley, y Keith, 2017).

Dentro del componente sensorial del dolor y realizando un análisis sobre las variable de carácter más biológicas cabe destacar que la percepción y la modulación del dolor también vienen influenciadas por aspectos psicofísicos y cerebrales, factores genéticos y factores psicoendocrinos donde estudios sugieren diferencias tanto en la

prevalencia, como en la intensidad, como en el umbral del dolor en relación a la edad o el sexo de forma que, por ejemplo, hay estudios que muestran que las mujeres informan más sobre su dolor que los hombres (Cabedo, Valero, Alcón, y Gomar, 2017; Gutiérrez-Lombana, y Gutiérrez-Vidal, 2012). No obstante, la posición mayoritaria en el área es que son necesarios más estudios que confirmen estas diferencias y alcanzar conclusiones firmes sobre sus motivos (De Andrés, Acuña, y Olivares, 2014).

Aspectos psicofísicos y cerebrales: El dolor además de provocar sufrimiento y limitaciones en la persona que lo sufre provoca un impacto en la funcionalidad y neuroplasticidad cerebral (Martínez-Jauand, 2013). Una estimulación dolorosa repetida a lo largo del tiempo provoca una sensibilización del sistema nervioso central (SNC) que se ha asociado a cambios en la transmisión sináptica así como cambios en la estructura y funcionamiento del SNC (Serrano et al., 2016). Esta sensibilización se corresponde con efectos como la hiperalgesia (percepción del dolor incrementada) y la alodinia (percepción del dolor ante estímulos que normalmente no se perciben como dolorosos). Esta sensibilización así como la existencia de un patrón de hiperexcitabilidad cortical podría ser una de las posibles causas de la cronificación del dolor (Ji, Nackley, Huh, Terrando, y Maixner, 2018) y que vendría modulada por factores psico-emocionales, cognitivos, genéticos y sociales (Ji et al., 2018; Linton, Flink, y Vlaeyen, 2018)

Estos hallazgos podrían orientar investigaciones que permitan verificar que el dolor y el sufrimiento, son tan sólo matices diferentes de una misma respuesta evolutiva en tanto que ocupan la activación de la misma área cerebral, lo que mostraría, una vez más, la necesidad de evaluar aspectos psicosociales y de aprendizaje del dolor (Linton et al., 2018). Los cambios neuroplásticos así como los síntomas concomitantes que se asocian al dolor crónico, lo convierten en una entidad nosológica con características

propias, como son la durabilidad en el tiempo, la falta de correspondencia entre el dolor y la magnitud del daño corporal o la ausencia de éste, la falta de respuesta ante los tratamientos farmacológicos convencionales, la localización difusa y/o inespecífica de la zona o área dolorosa, la presencia de percepción alterada con síntomas como la hiperalgesia y la alodinia, las repercusiones o alteraciones afectivas, cognitivas y sociales así como las limitaciones que produce en sus AVD.

Factores genéticos: Los factores genéticos son otro de los aspectos que marcan la variabilidad y el riesgo de susceptibilidad a desarrollar dolor crónico debido a influencias poligénicas. Martínez-Jauand (2013) recoge en su trabajo diversos estudios que relacionan la determinante influencia genética con alteraciones como el síndrome de insensibilidad congénita al dolor (incapacidad difusa para percibir cualquier tipo de dolor) u otros tipos de trastornos más comunes que indican una relación entre genes y dolor. Uno de los más importantes es el polimorfismo Val 158Met (rs4680), Este genotipo se ha asociado a una mayor predisposición a sufrir problemas crónicos de dolor (Cargnin et al., 2013).

Factores psicoendocrinos: diversos estudios relacionan la influencia de las hormonas sexuales como principal responsable de las diferencias entre hombres y mujeres en relación con un mayor reporte de dolor crónico en mujeres (Vetvik y MacGregor, 2017). Así mismo estudios reportan que las mujeres poseen un umbral doloroso menor que el de los hombres. También se atribuye como posibilidad de las diferencias sexuales en la analgesia, el hecho de que los receptores opioides posean una mayor potencia en las mujeres (Cook, Barrett, Roach, Bowman, y Picker, 2000) lo que conllevaría que las mujeres tratadas con opioides tengan una analgesia significativamente mayor que los hombres. A pesar de esta afirmación otros estudios contradicen dicha hipótesis mostrando efectos contradictorios (Dahan, Kest, Waxman, y

Sarton, 2008). Por ello, aunque se conocen diferencias significativas con relación a los efectos de las hormonas en la sensibilidad al dolor, así como las diferentes respuestas analgésicas a diferentes fármacos según el sexo, se precisa de un mayor número de estudios que aporten resultados más concretos.

El **componente cognitivo** es otro aspecto importante en relación a la modulación del dolor, hace referencia al significado que tiene el dolor para el paciente y vendrá determinado por su capacidad para utilizar o disponer de “estrategias de afrontamiento”. Se ha observado que el uso de determinadas estrategias de afrontamiento modula o varían la percepción que el paciente siente sobre su propio dolor así como sobre el estado de ánimo y las limitaciones funcionales de quienes lo padecen (Paredes y Pinelo, 2013). En la Tabla 2 se recogen algunos de los factores moduladores de la tolerancia al dolor crónico.

Tabla 2. Factores que modulan la adaptación al dolor crónico. Fuente: Modificado de Twycross y Lack (1984)

FACTORES QUE MODULAN LA ADAPTACIÓN AL DOLOR CRÓNICO	
Mejoran la adaptación	Dificultan la adaptación
Descanso	Fatiga
Ánimo	Ansiedad
Soporte social	Aislamiento social
Soporte familiar	Falta de soporte familiar
Tranquilidad	Catastrofismo
Distracción	Tristeza
Compañía	Depresión
Comunicación	Falta de adhesión al tratamiento
Soporte sanitario	Falta de soporte sanitario
Actividad/ Terapia ocupacional	Escasez de recursos sanitarios
Educación sanitaria	Desconocimiento/falta de información
Sueño reparador	Insomnio
Distracción	Aburrimiento
Relajación	Disconfort/inquietud
Control de otros síntomas	Patologías concomitantes

Múltiples han sido los estudios sobre la influencia de los aspectos cognitivos y psicológicos del individuo a lo largo de los años y su relación con el dolor crónico. El dolor provoca emociones tan negativas como la agresividad, la depresión y la ansiedad siendo estas dos últimas, sin duda, las dos emociones más usuales entre los pacientes con dolor crónico (Arango-Dávila y Rincón-Hoyos, 2018). Los sentimientos negativos que provoca el dolor así como la falta de estrategias de afrontamiento también influyen en un aumento del riesgo de cronicidad del dolor (Peñarroya, Ballús-Creus, y Pérez, 2011) así como un aumento del riesgo de suicidio en pacientes con dolor crónico (Legarreta, Bueler, DiMuzio, McGlade, y Yungelun, 2018).

Los motivos por los que algunas personas caen en una profunda depresión y otras logran adaptar su vida al dolor sin que su estado de ánimo se vea particularmente afectado no están claros, sí se sabe que no dependen solo de las características o dominios relacionados con la experiencia de dolor, pues se ha demostrado una relación importante entre ésta y factores cognitivos, tales como los pensamientos de los pacientes. Particularmente relevante se ha demostrado los pensamientos catastróficos de los pacientes sobre el problema y sus capacidades para hacerle frente (Legarreta et al., 2018).

Componente Afectivo: El control de la afectividad es capaz de modificar la percepción y facilitar la adaptación al síntoma. Por ello, es primordial el tratamiento de los cuadros de ansiedad y/o depresión que acompañan casi constantemente al dolor (De Andrés et al., 2014). Específicamente en personas con dolor crónico se ha observado que hay una frecuencia más alta de sintomatología ansiosa y depresiva que en una muestra sin dolor (González, 2014; Järemo et al., 2017) La sintomatología ansiosa está presente entre un 30% al 64% de las personas con dolor crónico (Rangel, Peñarroya, Ballús-Creus, y Pérez, 2010).

Componente Sociocultural. El nivel cultural, social y económico del paciente influye en la actitud, capacidad de comprensión y de decisión del paciente, así como interviene en la accesibilidad y los medios para poder acceder a los tratamientos (Hirmas et al., 2013). Todos ellos son factores que pueden afectar a la forma de ver, afrontar y tratar el dolor. Así mismo el significado del dolor, el sufrimiento o la muerte varía de unas culturas a otras, también la religión y las creencias modifican o modulan la experiencia dolorosa unas ocasiones favoreciendo su afrontamiento y otras dificultándolo (Barragán y Almanza-Rodríguez, 2013).

Miró (2003) también hace referencia, para un adecuado abordaje del dolor, a otros componentes de la experiencia del dolor como sufrimiento, conductas de dolor o discapacidad derivada.

4.6 DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Se calcula que aproximadamente 9 millones de personas son diagnosticadas cada año de cáncer en el mundo, siendo el dolor uno de los principales síntomas asociados (Reyes et al., 2011). El disponer de datos concretos y precisos sobre la incidencia del dolor en pacientes oncológicos también es complejo pues la variabilidad en los datos en cuanto a prevalencia es notable debido sobre todo a aspectos metodológicos, diferentes criterios utilizados para conceptualizar y caracterizar el dolor por cáncer, los contrastes entre la población estudiada y los métodos de recolección de datos.

Para hacer una aproximación y basándonos en los datos publicados, alrededor de cuatro millones sufren de dolor por cáncer cada día, siendo el cáncer un problema que va en aumento (Ferlay et al., 2013; World Health Organization, [WHO], 2018); (ver Figura 7). Su prevalencia oscila entre 52-82%, este margen presenta ciertas variaciones

según el estudio, probablemente debido a factores como el momento evolutivo de la enfermedad, tipo de tumor, localización etc..., siendo entre 40-50% de moderada a severa intensidad y de 25-30% insoportable; aumenta con la edad llegando a 42,6% en las personas de más de 65 años (Morrison y Morrison, 2006; Urgelles, 2010).



Figura 7: Tipos de cáncer diagnosticados más comúnmente. Fuente: Modificado de (Ferlay, 2013) *Cancer Research UK*, Globocan/cálculos de 2012.

Las investigaciones disponibles ponen de manifiesto que el dolor es un síntoma frecuente en el paciente oncológico con cifras de más del 50% en cualquier momento de la enfermedad (Van den Beuken-van et al., 2016) y alcanzando cifras del 70-90%, con una media del 80% en estadios avanzados (National Cancer Institut [NCI], 2017) y de estos entre un 30-60% presentarán dolor crónico (Brown et al., 2014). Estos datos muestran la magnitud y repercusión que supone este síntoma, especialmente en aquellos países en los que hay una mayor dificultad para acceder a los servicios sanitarios y por tanto a un control adecuado de la sintomatología.

El dolor crónico en el paciente oncológico se caracteriza por tener un origen multicausal y suele acompañar a una heterogeneidad de síntomas que vendrán determinado por diversos factores como tipo de dolor (neuropático, visceral,

nociceptivo...), localización, extensión de la enfermedad, intensidad etc. Además de los aspectos relacionados con la propia enfermedad otros aspectos como la aplicación de determinados tratamientos (radioterapia, cirugía, quimioterapia...) así como determinados procedimientos diagnósticos (biopsias, venopunciones...) también influirán en la intensidad del dolor. Así mismo puede concomitar varios tipos de dolor de forma simultánea. De hecho datos ponen de manifiesto que un 33% de los pacientes refiere un solo tipo de dolor, otro 33% dos tipos y el restante 33% presenta tres o más tipos de dolor (Reyes et al., 2011). Además el dolor crónico es un problema que trasciende los límites individuales de quien lo sufre en primera persona, pues también afecta a todos aquellos a quienes con ellos conviven (Miró, 2003).

A pesar de la magnitud del problema y del interés profesional, científico y social que supone la atención y el tratamiento de la persona con dolor crónico, este problema está infravalorado (Miró, 2003) e inadecuadamente tratado (Londoño, Contreras, Delgadillo, Tobón, y Vinaccia, 2005) y se propone la necesidad de una mayor formación de los profesionales, así como la evaluación y el registro sistematizado y regular del dolor, como elementos esenciales para favorecer el correcto diagnóstico y tratamiento (Ministerio de Sanidad, 2014). Así mismo serán necesarios estudios que aborden los factores causantes del dolor crónico así como sus factores predisponentes o protectores con el fin de evitar o minimizar la aparición del dolor crónico y las limitaciones derivadas de él. Este conocimiento a su vez será fundamental para establecer los tratamientos más adecuados.

Encontrar una forma equitativa, protocolizada pero a la vez individualizada a las características y necesidades del paciente y de su proceso oncológico, así como una adecuada formación del personal asistencial son pilares fundamentales para disminuir este alto porcentaje de personas con un proceso doloroso mal controlado.

4.7 CAUSAS DE DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El dolor, como ya se ha comentado varias veces a lo largo de este trabajo, es una manifestación común de la enfermedad neoplásica. En el seno de un cuadro de dolor crónico pueden aparecer, además, episodios agudos (Regueira et al., 2015).

Los tratamientos contra el cáncer como la quimioterapia, la radiación, la cirugía, y diversas intervenciones, pueden contribuir en diferentes grados de desarrollo a los síndromes de dolor que con frecuencia empeoran con el estrés, la ansiedad y la depresión (Arango-Dávila y Rincón-Hoyos, 2018).

Hay múltiples causas que pueden generar dolor en relación al proceso oncológico (Tabla 3) y que pueden dividirse según autores como Khosravi et al., (2007) o Hernán (2013) en:

1. Dolor por invasión tumoral de estructuras adyacente (60-90%) con una media del 70%: puede ser la invasión de estructuras óseas, de elementos vasculares o nerviosos, obstrucción intestinal o la infiltración de vísceras huecas.
2. Dolor secundario al tratamiento o a procedimientos diagnósticos y terapéuticos (20 %): entre los que cabe mencionar las intervenciones quirúrgicas, los efectos secundarios propios de la quimioterapia (mucositis gastrointestinal y bucofaríngea, neurotoxicidad) y/o de la radioterapia (enteritis, cistitis u osteonecrosis rádica).
3. Dolor asociado al tumor (síndrome paraneoplásico, infección micótica, neuralgia postherpética, trombosis venosa, entre otros.) 5-20%.
4. Causas extraoncológicas o dolor por enfermedad coincidente: como la artrosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio (3-10%).

Así, la presencia del dolor dentro de un proceso oncológico es variable y depende del tipo y de la extensión de la enfermedad, así como de la propia tolerancia individual de cada persona (Regueira et al., 2015).

Tabla 3: Etiología de la nocicepción en el dolor oncológico. Fuente: Modificado de (Guillén-Núñez, 2005)

ETIOLOGÍA DEL DOLOR POR CÁNCER
Dolor ocasionado por el proceso oncológico <ul style="list-style-type: none">• Invasión tumoral• Compresión de raíces, troncos o plexos nerviosos.• Infiltración de vasos sanguíneos• Obstrucción de víscera hueca o del sistema ductal de dicha víscera.• Oclusión intestinal• Tumefacción de una estructura envuelta en fascia, periostio u otras estructuras sensibles al dolor.• Necrosis, infección, inflamación y/o ulceración de las membranas, mucosas y estructuras sensibles al dolor.
Dolor agudo asociado con procedimientos diagnósticos <ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico: analíticas, punción lumbar, biopsia de médula ósea, paracentesis• Terapéutico: venopunciones, cateterismos, pleurodesis, embolización tumoral...• Analgésico: Síndrome de hiperalgesia por opioides...
Dolor agudo asociado a la terapia <ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia y efectos derivados de la misma o de tratamientos complementarios: mucositis, dolor abdominal, inserción de catéteres para administración citostática, dolor óseo etc.• Cirugía: tumorectomía, extirpación ganglionar etc.• Hormonoterapia: ginecomastia, dolor• Inmunoterapia: artralgias y mialgias por interferón etc.• Radioterapia: enteritis, proctitis, dermatitis etc. post-radioterapia
Dolor asociado con la neoplasia o patología relacionada <ul style="list-style-type: none">• Dolor agudo relacionado con el tumor: obstrucción aguda, fracturas patológicas, hemorragia intratumoral.• Dolor agudo asociado con infección: mialgias y artralgias asociadas con sepsis, dolor asociado con abscesos...

4.8 EVALUACIÓN DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Para instaurar el tratamiento idóneo para cada paciente y lograr un adecuado control del dolor se ha de partir de la realización de una evaluación integral del paciente.

La valoración del dolor está directamente relacionada con el éxito o fracaso del control sintomático del paciente durante su evolución posterior. Los métodos e instrumentos para la valoración y medición son múltiples y diversos. Como no es objetivo de nuestro estudio profundizar en todos los instrumentos disponibles, aquí nos limitaremos a hacer unas síntesis de las más habituales utilizadas en el paciente con cáncer. Así se diferencian 3 métodos de valoración (Figura 8):



Figura 8: Métodos de valoración del dolor. Fuente: (Montero y Manzanares, 2005).

El poder determinar el dolor mediante instrumentos que lo categoricen nos dará una visión importante de cómo percibe el paciente dicho dolor. A pesar de que se han establecido unos valores de referencia se deberá tener presente la necesidad de seleccionar la escala adecuada debiendo seleccionarse en función del perfil de la persona o población que se tenga que evaluar (edad, capacidad cognitiva etc.) para conseguir unos resultados lo más fiables y objetivos posibles.

En la Tabla 4 se recoge una muestra de algunas de las principales escalas utilizadas en la valoración del dolor en el paciente oncológico algunas de las cuales se describirán a continuación:

- **Escalas unidimensionales:** los modelos unidimensionales miden una sola faceta del dolor, la intensidad pudiendo ser escalas categoriales, numéricas y analógico- visuales Dentro de las escalas unidimensionales tenemos:
 - Escala descriptiva simple o categórica: Introducida por Keele (1948). El paciente define su dolor con un adjetivo como: ausente, leve, moderado, severo, insoportable, grave, peor dolor posible... incluyendo diversos adjetivos para definirlo (Figura 9). Como cualquier otro tipo de escala, tiene el problema de que la misma palabra puede tener significados diferentes para distintos pacientes. Las palabras “no dolor, leve, moderado, severo y atroz” son descripciones relativas y no tienen aceptación universal (Montero y Manzanares, 2005).



Figura 9. Ejemplo de descriptores utilizados en una escala descriptiva simple.

- Escala visual analógica (EVA): La escala visual análoga (EVA) (Scott y Huskisson, 1976) es utilizada con frecuencia por su efectividad, fácil aplicación, rapidez y sencillez en su administración (Vasallo et al., 2013). Además, ha sido ampliamente validada en el seguimiento del

dolor crónico (Díez, Marcos, Baticón, Bermejo, y Merino, 2011). Consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “No dolor” y “El peor dolor imaginable” (Figura 10). El paciente marcará aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece. La intensidad del dolor corresponde al lugar que ocupa la marca que el paciente hace a lo largo de la línea.



Figura 10. Escala visual analógica (EVA).

- Escala numérica (EN): Frecuentemente utilizadas consisten en seleccionar una numeración del 1 al 10 (o del 1 al 100) con la que el paciente describe cómo percibe el dolor teniendo en cuenta que 0 haría referencia a ausencia de dolor y 10 (o 100) al máximo dolor imaginable (Figura 11). En ocasiones, estas escalas también se utilizan para evaluar la desagradabilidad o la aversividad, esto es, el componente afectivo, de la experiencia de dolor al igual que ocurre con las escalas analógicas-visuales (Miró, 2012).

Aquellas escalas numéricas que son presentadas al paciente leyendo las instrucciones para su cumplimentación se denominan escala verbal numérica (EVN).

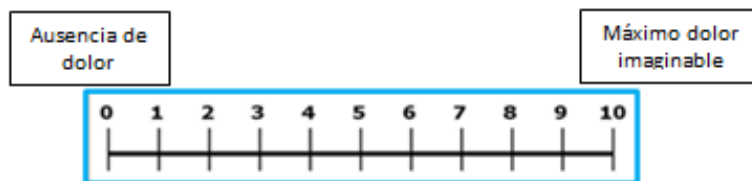


Figura 11. Escala numérica

- **Escalas multidimensionales:** Valoran aspectos sensoriales y no sensoriales de la experiencia dolorosa incluyendo su intensidad, cualidad y aspectos emocionales. Hay multitud de escalas y cuestionarios.

Tabla 4. Instrumentos de evaluación del dolor oncológico. Fuente: Modificado de (Samper, 2007)

<p>ESCALAS UNIDIMENSIONALES</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ INTENSIDAD DE DOLOR Descriptivas (Keele, 1948) Numéricas Analógicas (EVA) (Scott, 1979) Gráficas: escala de expresión facial (Miró, 2004), escala de caras del dolor (Bieri, 1990) ❖ SUEÑO Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (Buysse, 1989) Cuestionario del Sueño Medical Outcomes Study (MOS) (Sherbourne, 1991) ❖ DOLOR NEUROPÁTICO DN4 (Bouhassira, 2005)
<p>CUESTIONARIOS MULTIDIMENSIONALES</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory BPI), (Cleeland, 1994) ❖ Cuestionario de dolor de McGill (Pain Questionnaire MPQ), (Melzack, 1975) <p>Otros instrumentos que miden los principales grupos de síntomas además del dolor :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Escala de evaluación de síntomas de Edmonton (Edmonton Symptom Assessment Scale ESAS), (Bruera, 2000) ❖ MD. Inventario de síntomas de Anderson Anderson Symptom Inventory, MDASI (Cleeland, 2000) ❖ Lista de verificación de síntomas de Rotterdam (Rotterdam Symptom Checklist, RSC), (de Haes, 1990)
<p>CUESTIONARIOS PSICOLÓGICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS), (Zigmond, 1986) ❖ Symptom Checklist 90 (Derogatis, 1999) ❖ Test de Hamilton de Ansiedad y Depresión, (Hamilton, 1960)
<p>CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ SF-36 (Ware, 1992) ❖ Euro QoL-5D (EuroQoL Group, 1990)

4.9 ATENCIÓN AL PACIENTE ONCOLÓGICO CON DOLOR CRÓNICO.

La atención oncológica tiene como necesidad básica la planificación y colaboración de múltiples especialistas y otros profesionales implicados en la evolución de su enfermedad, desde su diagnóstico hasta después de finalizado su tratamiento. Con ello conseguiremos actuar de forma coordinada para conseguir la máxima efectividad terapéutica y abarcar las diferentes dimensiones y aspectos de la enfermedad.

Para atender estos diversos aspectos y proporcionar una atención integral será necesaria la intervención de un equipo interdisciplinar. A pesar de esta evidencia, en España, no existen aún protocolos de actuación unificados para la atención a los pacientes oncológicos.

Algunas estrategias para conseguir esta atención integral y adaptada a las necesidades de cada paciente serían:

1. Disponer de un profesional de referencia para el seguimiento del paciente de manera presencial o telefónica.
2. Diseñar programas de educación terapéutica con protocolos específicos
3. Garantizar la formación específica de los profesionales.

Evitar el dolor y el sufrimiento es la primera obligación moral y profesional de todo el personal sanitario implicado en el cuidado del paciente.

Una atención adecuada al paciente con cáncer y dolor irá encaminada a abordar los aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales mediante la utilización de todas las herramientas disponibles.

5. *Objetivos*

Objetivo general

El objetivo general de esta tesis doctoral es contribuir a mejorar el conocimiento sobre el dolor crónico en adultos con cáncer. En esencia, se trata de aportar información que pueda ayudar a mejorar el tratamiento y prevención del dolor crónico y la discapacidad asociada en esta población. Para ello se concretaron 3 objetivos específicos, que son:

Objetivos específicos

Objetivo 1

Identificar, describir y evaluar el impacto del dolor en las actividades de la vida diaria (AVD) en un grupo de pacientes con mieloma múltiple tratados con bortezomib

Objetivo 2

Estudiar los factores de riesgo de cronificación del dolor en pacientes con cáncer, y explorar posibles factores protectores.

Objetivo 3

Mejorar la comprensión del papel potencial de los factores físicos, cognitivos y sociales relacionados con las interferencias del dolor en las actividades de la vida diaria (AVD) de las personas con cáncer y dolor crónico.

6. Método

Los objetivos de esta tesis se han concretado en la realización de 3 estudios. A continuación, se recogen de forma resumida los detalles más relevantes sobre los participantes, el procedimiento empleado y las medidas utilizadas. Puede obtenerse información detallada de cada uno de ellos en los respectivos artículos que componen esta tesis (véase apartado de Resultados).

6.1 PARTICIPANTES

En el **Estudio 1** participaron 22 pacientes oncológicos con dolor crónico diagnosticados de mieloma múltiple en tratamiento con bortezomib, atendidos en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

En el **Estudio 2** participaron un total de 51 expertos (especialistas en medicina, enfermería y psicología) con un mínimo de 2 años de experiencia clínica en dolor oncológico y/o actividad investigadora activa relevante, 29 en la primera ronda y 22 en la segunda.

En el **Estudio 3** participaron un total de 156 pacientes adultos con cáncer y dolor crónico atendidos en los principales centros de referencia de la provincia de Tarragona: Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Hospital Universitario San Joan de Reus, Hospital San Pau i Santa Tecla (CAP Llevant), Hospital Pius de Valls y Hospital del Vendrell.

6.2 PROCEDIMIENTO

En el **Estudio 1** los participantes eran entrevistados individualmente e informaban sobre la presencia, las características y el impacto del dolor, así como de los efectos adversos del bortezomib. Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio tras el diagnóstico hematológico en su primera visita para tratamiento (Hospital de día de Hematología del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona) y tras aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del centro.

En el **Estudio 2**: El procedimiento consistió inicialmente en elaborar una primera lista de factores predictores a partir de 2 fuentes de información. Primero, se realizó una revisión de la literatura consultando diferentes bases de datos en las que se identificaron un total de 165 artículos de los que se derivaron 42 posibles predictores. Esta primera lista fue remitida al panel de expertos con el fin de que fuese complementada o modificada según su criterio. Después de iniciar la primera ronda, se informó a los expertos de los resultados de la primera, y se volvió a someter a su consideración la lista de potenciales predictores, añadiendo aquellos que éstos aportaron y que no estaban en la lista original. Dos rondas fueron suficientes para alcanzar el consenso. El criterio para establecer la estabilidad en las respuestas de los expertos se concretó cuando el ítem había sido identificado como un factor predictor por un número igual o superior al 75% de los participantes. Los detalles sobre el procedimiento y las cuestiones planteadas se detallan en el artículo correspondiente de esta tesis.

En el **Estudio 3** los pacientes eran entrevistados individualmente y se les administraron una serie de cuestionarios que recogían información sobre datos personales y clínicos y sobre un conjunto de variables, específicamente: dolor, fatiga,

catastrofismo, repercusión del dolor en las AVD, y apoyo social. Fueron incluidos todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que eran: (1) ser mayor de 18 años; (2) tener un diagnóstico de patología oncológica y (3) sufrir dolor crónico (esto es, dolor de una duración mínima de tres meses) derivado del proceso oncológico de los 5 hospitales de la provincia de Tarragona (Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Hospital Universitario San Joan de Reus, Hospital San Pau i Santa Tecla (CAP Llevant), Hospital Pius de Valls y Hospital del Vendrell) y tras aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del centro.

6.3. MEDIDAS

Las escalas utilizadas en los diversos estudios se presentan de forma detallada en los artículos donde se utilizan, aquí no nos extenderemos en su descripción, nos limitaremos a citarlas y a explicar para qué las hemos utilizado.

En el **Estudio 1** además de un **Cuestionario para obtener información descriptiva y sociodemográfica** del grupo de participantes, en el que se recogía información sobre la edad, sexo, aspectos relacionados con la patología (tratamiento, dosis, ciclos, efectos adversos etc.), se utilizaron otros instrumentos de medida.

Para determinar el grado de neuropatía se utilizó la **Escala de toxicidad de la OMS** (WHO, 2013) que evalúa desde grado 0 ausencia de sintomatología hasta grado 4 dolor incapacitante y/o afectación motora. Otro de los instrumentos utilizados fue la **Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale** en su versión española escala LANSS (Pérez et al., 2006) que discierne dolor neuropático de otros tipos de dolor, indicando puntuaciones >12 alta probabilidad de dolor neuropático. También

utilizamos la versión española del **DN-4 Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire** (Pérez et al., 2007) que combina la evaluación sintomática del dolor neuropático junto con la evaluación de reflejos rotulianos lo que permitió determinar además del dolor neuropático el predominio para síntomas positivos (NPFF) o síntomas negativos (NPM). El impacto del dolor en las actividades de la vida diaria del paciente (actividad general, ánimo, deambulacion, trabajo, relaciones sociales, sueño y disfrute de la vida) fueron evaluadas mediante la versión española del **Brief Pain Inventory** conocido como Cuestionario BPI (Badia et al., 2003). Finalmente se utilizó la versión española del **Oswestry Discapacity Index** (Flórez et al., 1995) para evaluar la discapacidad relacionada con el dolor. Así mismo se elaboró un **Cuestionario sobre percepción subjetiva** por parte del paciente sobre los principales efectos adversos de bortezomib.

En el **Estudio 2** se preparó una lista de factores potencialmente predictores de dolor crónico oncológico que era sometida a la consideración de un grupo de expertos. Se utilizó la metodología Delphi que implica seguir un proceso iterativo hasta concretar una lista final (cuestionario) que los expertos participantes deben contestar. Los expertos debían contestar a esta encuesta vía on line; para facilitar la participación se enviaron 2 recordatorios. La tarea requería unos 30 minutos para completarse.

En **Estudio 3**, además de un **Cuestionario sobre datos sociodemográficos** (que recogía información sobre edad, sexo, estado civil y patología oncológica), se emplearon cuestionarios para **evaluar diferentes dominios de la experiencia de dolor** (intensidad, dolor máximo y medio (escala numérica), localización/extensión del dolor (figura humana) y duración (registro de tiempo), **Escala de siluetas de fatiga** (Miró, Sánchez-Rodríguez, Brijaldo, y Jensen, 2019) para determinar el nivel de fatiga que presenta el paciente asociada al dolor. Otros instrumentos utilizados han sido: la versión en español de la **Pain Catastrophizing Scale (PSC)** (García-Campayo et al., 2008;

Sullivan, Bishop, y Pivik, 1995). Además de un índice global, evalúa 3 dimensiones: rumiación: (la preocupación constante y la incapacidad de inhibir pensamientos relacionados con el dolor), magnificación: la exageración de lo desagradable de las situaciones de dolor y las expectativas de consecuencias negativas) y desesperación: (la incapacidad frente a situaciones dolorosas). Versión española del **Inventario breve de dolor (BPI)** (Badia et al., 2003) que evalúa la repercusión del dolor en las actividades de la vida diaria. Finalmente, se administró la validación al español del **Medical Outcomes Study – Social Support Survey** (López, 2000) conocido como cuestionario de apoyo social percibido (MOS) que indica el apoyo social global que percibe el paciente. Además del apoyo global permite determinar de qué tipo de apoyo dispone el paciente evaluando apoyo emocional, apoyo instrumental, apoyo afectivo y apoyo de interacción social positiva.

7. Resultados

7.1: Estudio 1: Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib.

7.2: Estudio 2: Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: Un estudio Delphi.

7.3: Estudio 3: El papel de los factores físicos, cognitivos y sociales en las actividades de la vida diaria en individuos con dolor crónico oncológico.

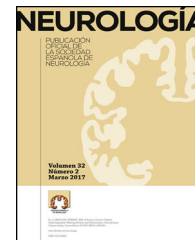
***7.1 Estudio I: “Dolor
neuropático en pacientes
oncológicos en tratamiento
con bortezomib”***



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib



S. Expósito Vizcaíno^{a,c,d,f,*}, J. Casanova-Mollà^{b,f}, L. Escoda^{a,f}, S. Galán^{c,d,e,f} y J. Miró^{c,d,e,f}

^a Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España

^c Cátedra de Dolor Infantil URV-Fundación Grünenthal, Unidad para el Estudio y Tratamiento del Dolor-ALGOS, Tarragona, España

^d Centre de Recerca en Avaluació i Mesura del Comportament (CRAMC), Tarragona, España

^e Departamento de Psicología, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

^f Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, España

Recibido el 25 de enero de 2016; aceptado el 4 de mayo de 2016

Accesible en línea el 28 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Neuropatía
periférica;
Bortezomib;
Mieloma múltiple;
Detección precoz;
Repercusiones en las
Actividades de la vida
diaria

Resumen

Introducción: El dolor neuropático es el problema más habitual en la neuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) y el que más interfiere en la calidad de vida de los pacientes. Su detección precoz resulta fundamental para reducir o eliminar los problemas que de este se derivan. Los objetivos de este estudio eran: 1) determinar la incidencia y las características de NIQ y dolor neuropático en pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con bortezomib, y 2) evaluar el impacto del dolor neuropático en las actividades de la vida diaria (AVD).

Método: Todos los pacientes diagnosticados de MM candidatos a tratamiento con bortezomib atendidos en el Hospital Joan XXIII durante 2013, participaron. Los participantes eran entrevistados individualmente e informaban sobre la presencia, las características y el impacto del dolor, así como de los efectos adversos del bortezomib.

Resultados: Participaron 22 personas, de las cuales la mitad presentaron NIQ, siendo el grado 2 el predominante. La localización más habitual del dolor neuropático era manos y pies; aparecía de manera espontánea y progresiva empeorando en reposo y durante la noche, con predominio de síntomas positivos. El impacto del dolor se reflejó en todas las AVD. La limitación principal fue la incapacidad para disfrutar de la vida. La neuropatía periférica ocupó el primer lugar en orden de importancia subjetiva para el paciente seguido de la fatiga y el estreñimiento.

Conclusiones: Una adecuada evaluación y detección precoz del dolor neuropático es fundamental para minimizar su impacto en la calidad de vida del paciente.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: soniaexpósito@hotmail.es (S. Expósito Vizcaíno).

KEYWORDS

Pain;
Peripheral neuropathy;
Bortezomib;
Multiple myeloma;
Early detection;
Effects on Activities of daily living

Neuropathic pain in cancer patients treated with bortezomib**Abstract**

Introduction: The neuropathic pain is the most habitual problem in the neuropathy induced by chemotherapy (NIQ) and the one that more interferes in the quality of life of the patients. His precocious detection turns out to be fundamental to reduce or to eliminate the problems that from this one stem. The aims of this study were: 1) determine the incident and NIQ's characteristics and neuropathic pain in patients with mieloma multiple (MM) treated with bortezomib, and 2) to evaluate the impact of the neuropathic pain in the activities of the daily life (AVD).
Method: All the patients diagnosed of MM candidates for treatment with bortezomib attended in the Hospital Joan XXIII during 2013, took part. The participants were interviewed individually and were reporting on the presence, the characteristics and the impact of the pain, as well as of the adverse effects of the bortezomib.

Results: There took part 22 persons, of which NIQ presented the half, being the degree 2 the predominant one. The most habitual location of the neuropathic pain was hands and feet; it was appearing in a spontaneous and progressive way deteriorating in rest and during the night, with predominance of positive symptoms. The impact of the pain was reflected in all the AVD. The principal limitation was the disability to enjoy the life. The peripheral neuropathy occupied the first place in order of subjective importance for the patient followed by the fatigue and the constipation.

Conclusions: A proper assessment and early detection of neuropathic pain is critical to minimizing its impact on the quality of life of patients.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (tras el linfoma) y representa aproximadamente el 1% de todos los casos de cáncer en España¹, también en el resto de Europa occidental². Se estima que entre el 10 y el 13% de las neoplasias hematológicas corresponde a un MM con una incidencia de 3-5/100.000 habitantes/año en España¹, un poco menos que en Europa, donde las cifras ascienden hasta los 4-6 casos/100.000 habitantes/año.

La introducción del bortezomib en la terapia oncológica contra el MM ha mejorado significativamente la esperanza de vida de estas personas. No obstante, una de sus principales limitaciones es un marcado riesgo de neuropatía periférica³⁻⁵. Este efecto neurotóxico se produce por diferentes mecanismos que afectan al transporte axonal y provocan un daño inflamatorio sobre la neurona sensitiva⁶. Además de otros mecanismos fisiopatogénicos como la expresión de mediadores inflamatorios del tipo de las citoquinas⁷, entre las que destaca el factor de necrosis tumoral⁸ o la interleucina 1^{8,9}, hay que considerar la predisposición genética, los cambios en los canales iónicos y en la señalización intracelular⁷. En consecuencia, el dolor neuropático es la principal expresión clínica de la neuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) asociada a bortezomib¹⁰. En ella, la fibras nerviosas finas termoalgésicas (fibras C amielínicas y fibras A δ poco mielinizadas) degeneran de forma precoz y más o menos selectiva (neuropatía de fibra fina [NPFF])^{5,11}. En una situación más avanzada, el nervio periférico queda globalmente afectado, incluyendo las

fibras más gruesas mielinizadas (fibras A β)^{11,12} dando origen a déficits sensitivos severos (hipoestesia táctil y vibratoria; neuropatía mixta, NPFM) o incluso comprometiendo fibras motoras que dificultan la movilidad del paciente^{3,12,13}. Este dolor es descrito por los pacientes en ocasiones con dificultad, suele ser intenso, lacerante o urente, pudiendo incluir sensaciones punzantes, hormigueos o anodinia, que interfiere con el sueño y las actividades de la vida diaria (AVD) llegando a ser muy incapacitante.

El dolor neuropático es, por tanto, protagonista tanto como indicador precoz de la NIQ asociada a bortezomib, como por su repercusión sobre la calidad de vida¹⁴. Afecta a diferentes aspectos funcionales y emocionales del paciente en las principales áreas de la vida diaria: deteriora la calidad del sueño^{15,16}, impacta negativamente en el estado anímico¹⁷⁻¹⁹, en la capacidad de movimiento^{3,18,20}, en las relaciones sociales¹⁹, etc. Sin embargo, no resulta un síntoma fácil de caracterizar debido a que, en ocasiones, los síntomas son poco específicos o desproporcionados con respecto a los datos objetivos de neuropatía. Peor aún, se asemejan o añaden a otras causas de dolor, como el óseo, por fracturas patológicas, y requieren una especial atención y formación por parte del equipo sanitario. Tampoco existe una escala de evaluación adecuada para englobar a la vez dolor neuropático y la NIQ, y que además sea de fácil aplicación.

El objetivo de este trabajo era doble. Primero, identificar y describir el dolor neuropático en un grupo de pacientes con diagnóstico de MM tratados con bortezomib. Y, segundo, evaluar el impacto del dolor en las AVD. En consonancia con estudios anteriores, hipotetizamos que un porcentaje

significativo de pacientes informaría de dolor neuropático y que estaría relacionado con la presencia de limitaciones significativas en todas las AVD.

Método

Participantes

Se invitó a participar a todos los pacientes adultos diagnosticados de MM con indicación de tratamiento con bortezomib (Velcade®) por vía intravenosa atendidos en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona durante el año 2013. Los criterios de inclusión/exclusión fueron los siguientes.

Criterios de inclusión: ser mayor de edad con MM tributario de tratamiento con bortezomib.

Criterios de exclusión: presentar alteraciones cognitivas o psiquiátricas que pudieran interferir en la correcta comprensión de la entrevista, o complicación grave derivada de la enfermedad, o estancia en unidad de cuidados intensivos, o contar con antecedentes de polineuropatía o diabetes mellitus.

Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio tras el diagnóstico hematológico en su primera visita para tratamiento (Hospital de día de Hematología del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona) y tras aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del centro.

Variables e instrumentos de medida

- Información descriptiva/sociodemográfica: se recogió información sobre la edad y el sexo de cada paciente. Se revisaron los antecedentes patológicos y se recogieron datos referentes al tratamiento de quimioterapia administrado.
- Grado de neuropatía: se utilizó la escala de neuropatía según los criterios de toxicidad de la OMS. Esta escala identifica 4 grados, según los criterios siguientes: grado 0 = ausencia de sintomatología; grado 1: síntomas tipo parestesia o debilidad pero sin dolor o pérdida de función; grado 2: dolor que interviene con la función pero no con las AVD; grado 3: dolor que interfiere con las AVD y grado 4: afectación motora y/o dolor incapacitante²¹.
- Presencia de dolor neuropático: se utilizó la versión española de la escala Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)²², que permite identificar el dolor neuropático mediante 6 dimensiones basadas en la sintomatología. Una puntuación por encima de 12 señala una alta probabilidad de dolor neuropático.
- Caracterización de síntomas y examen clínico del dolor neuropático: se empleó la versión española del Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN-4)²³ que combina la evaluación sintomática del dolor neuropático junto con los principales signos de neuropatía sensitiva repartidos en 4 ítems: 1: descripción del dolor: 1.1 dolor urente; 1.2 dolor al frío; 1.3 descargas eléctricas; 2: síntomas sensitivos: 2.1 hormigueo; 2.2 pinchazos; 2.3 adormecimiento; 2.4 picor; 3: examen de la sensibilidad. 3.1 hipoestesia al tacto; 3.2 hipoestesia al pinchazo, y 4: presencia de alodinia dinámica. Además, se examinó la presencia o

ausencia de reflejos aquileos para completar la evaluación de la neuropatía. Así, los síntomas y signos recogidos en DN-4 junto a la presencia o ausencia de reflejos aquileos se recogieron como DN-4-modificada. Se agruparon en síntomas «positivos» los ítems 1.1, 1.2, 3.2 y 4 de la escala DN-4 como los más representativos de la neuropatía de fibra sensitiva fina o dolorosa (NPFF); por otro lado, los síntomas «negativos o deficitarios» compatibles con un grado de afectación de fibras nerviosas sensitivas global o mixta (NPM) fueron los ítems 2.3, 3.1 más un punto asignado para cada reflejo aquileo ausente, es decir, derecho e izquierdo. De este modo, en todos los pacientes incluidos en el estudio se cuantificó si presentaban al menos 3 de los 4 ítems de predominio para síntomas positivos (NPFF) o síntomas negativos (NPM). Para esta clasificación, no se tuvieron en consideración los ítems 1.3, 2.1, 2.2 y 2.4 por resultar poco específicos y ser síntomas habitualmente comunes a ambas situaciones clínicas.

- Impacto del dolor en las AVD: administramos la versión española del Brief Pain Inventory²⁴. Este cuestionario contiene 11 ítems que preguntan por el impacto del dolor en diferentes actividades de la vida cotidiana, que se evalúan en una escala numérica desde el 0 (sin dolor/sin interferencia en AVD) al 10 (el peor dolor posible/interferencia total en AVD). La intensidad del dolor se clasifica como leve o sin dolor (0-3), moderada (4-6) e intensa (≥ 7).
- Discapacidad relacionada con el dolor: se empleó la versión española del Oswestry Disability Index²⁵. Este índice se obtiene dividiendo la puntuación total obtenida en el cuestionario por el número de secciones respondidas y multiplicándolo por 100. Un 0-20% indica discapacidad mínima; 20-40% discapacidad moderada, 40-60% discapacidad severa y 60-80% discapacidad laboral y en la vida diaria que podría requerir una intervención y finalmente. Se recomienda considerar con cautela valores mayores del 80% porque podrían representar una exageración de los síntomas²⁶.
- Los síntomas considerados efectos adversos por parte del paciente se recogieron al finalizar el tratamiento. Este procedimiento de evaluación sobre percepciones subjetivas en el ámbito de la calidad de vida es habitual^{27,28}. Se preguntó acerca de los síntomas que recogen las publicaciones disponibles: náuseas y/o vómitos, diarrea, estreñimiento, fatiga, anorexia y dolor. Además, se planteaba una última pregunta de carácter abierto para que se pudieran añadir otros síntomas que no estuviesen recogidos en la escala. Los participantes debían valorar el impacto percibido de estos síntomas en su calidad de vida sobre la base de la graduación siguiente: 0 («ninguna afectación o impacto») y 10 («máxima afectación o impacto»).

Análisis estadístico

Primero se procedió con un análisis descriptivo de los datos (incluyendo la media, desviación estándar y rango de las edades, porcentajes según sexo y diagnóstico de los participantes en el estudio). A continuación, se compararon los grupos de neuropatía mediante la prueba de Kruskal-Wallis,

y se evaluó la relación entre el grado de neuropatía y la discapacidad mediante el índice de correlación de Spearman. Para todos los cálculos se usó el paquete estadístico SPSS 15.

Resultados

Un total de 22 adultos con diagnóstico de MM y tratamiento con bortezomib participaron en el estudio. La mitad desarrolló neuropatía en un grado significativo, de los cuales 9 (41%) finalizaron el estudio completo, 2 de ellos fallecieron antes de completarlo. Durante el estudio, 4 pacientes utilizaron talidomida. En uno de los casos se sustituyó el tratamiento con Velcade® por talidomida a consecuencia de aparición de neuropatía periférica y por la aparición de dolor neuropático importante. En los otros 3 casos la combinación de ambas terapias se realizó desde el inicio del tratamiento quimioterápico de forma concomitante, aunque a dosis bajas. Todos los pacientes con NIQ presentan un grado equivalente en la estadificación del MM, así como el grado de afectación ósea (presencia o ausencia de fracturas patológicas). De estos, un total de 14, 11 pacientes (79%) presentaba dolor óseo. Otras características de los participantes se presentan en la [tabla 1](#).

Dolor neuropático: distribución y características

Once participantes (50%) cumplieron criterios OMS de neuropatía periférica, y todos iniciaron los síntomas a partir del 2.º ciclo de bortezomib (Velcade®). La [figura 1](#) recoge la clasificación por grados de neuropatía; el grado 2 fue el mayoritario (n=5; 36%). La localización más habitual del dolor era los dedos y plantas de los pies (en un 100% de los casos se informó de esta localización) y, en menor medida, las extremidades superiores, principalmente en manos (56%). En 3 pacientes (14%) no se identificó un grado de neuropatía significativo tras completar todo el tratamiento previsto (grado 0 de la OMS). En el resto de participantes (n=8, 36%), no se pudo determinar con fiabilidad la neuropatía y/o su relación con la administración del fármaco.

Un total de 5 participantes (56%) presentaba un predominio de síntomas positivos (DN-4 modificado $2,2 \pm 0,97$), mientras que 2 participantes (22%) mostraban un predominio de síntomas negativos (DN-4 modificado $1,7 \pm 0,66$),

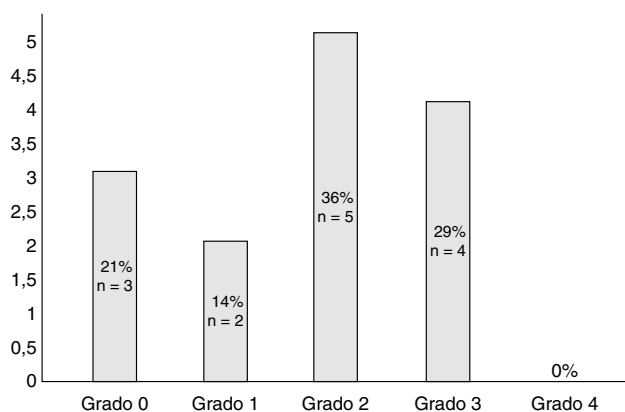


Figura 1 Distribución de los grados de neuropatía asociada a bortezomib.

Tabla 1 Características de los participantes

<i>Participantes (N)</i>	22
<i>Edad media, años ± DE</i>	63,8 ± 11,7
<i>Sexo, n (%)</i>	
Varón	11 (50%)
Mujer	11 (50%)
<i>Neuropatía</i>	
Sí	11
No	11
<i>Inicio sintomatología</i>	100% (2.º ciclo)
<i>Grado de neuropatía (rango de 0-4)</i>	
1	2 (14%)
2	5 (36%)
3	4 (29%)
4	0 (0%)
<i>Discapacidad (rango: 0-100%)</i>	
Total de participantes: 9	50,88 ± 25,22
Neuropatía grado 1	30 ± 21,6
Neuropatía grado 2	49 ± 18,4
Neuropatía grado 3	67 ± 21,6
Neuropatía grado 4	0%
<i>DN-4 (afectación de fibras nerviosas)</i>	
NPFF	5 (56%)
NPM	2 (22%)
NPFF = NPM	2 (22%)
<i>Intensidad del dolor (rango: 0-10)</i>	
Dolor máximo promedio	7,8 ± 2,5
Dolor mínimo promedio	2,4 ± 1,6
Dolor medio	4,5 ± 2,3
<i>Localización</i>	
EESS (dedos y plantas de los pies)	9 (100%)
EESS (manos)	5 (56%)
<i>LANSS (rango: 0-24)</i>	
Total de participantes: 9	10,11 ± 4,22
Neuropatía grado 1	8,33 ± 3,51
Neuropatía grado 2	14,5 ± 6,36
Neuropatía grado 3	9,25 ± 2,98
Neuropatía grado 4	0%
DE: desviación estándar; N: número de participantes; NPFF: neuropatía periférica de fibra fina; NPM: neuropatía periférica mixta.	

estos resultados se muestran en la [figura 2](#). En 2 pacientes, los ítems puntuaron de forma equivalente para ambos NPFF y NPM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para el grado de neuropatía y el grado de discapacidad Oswestry (Kruskal-Wallis H [2, 0,17], p=0,92, y H [6, 3,2], p=0,78, respectivamente).

Dolor neuropático: impacto en las actividades de la vida cotidiana

El dolor provocó una afectación importante o muy importante en las AVD. Entre las AVD sobre las que se preguntó a los

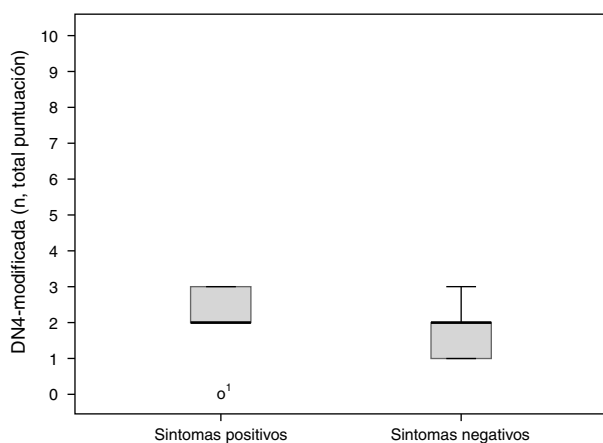


Figura 2 Síntomas positivos (NPFF) y síntomas negativos (NPM) asociados a la neuropatía por bortezomib.

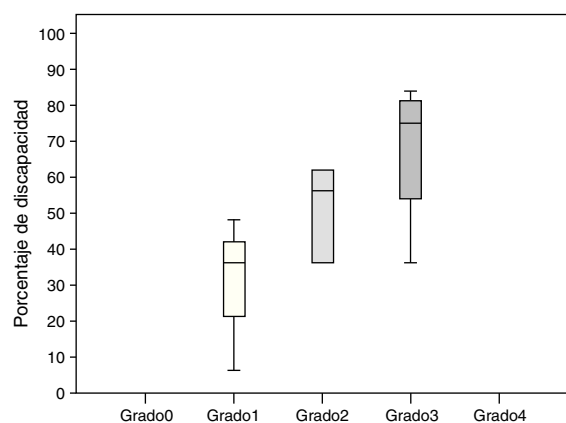


Figura 3 Relación entre el grado de neuropatía y discapacidad.

pacientes, la que reflejó un mayor impacto fue la capacidad para disfrutar de la vida, mientras que la deambulaci3n se verifica como el parámetro menos afectado. En relaci3n con el grado de neuropatía, los resultados mostraron una tendencia a la significaci3n estadística (ρ Spearman = 0,65, $p = 0,06$), señalando que a mayor grado de neuropatía, mayor discapacidad (fig. 3). Adem3s, se observ3 que la repercusi3n sobre las AVD se produce incluso cuando la intensidad del dolor y el grado de neuropatía fueron bajos (intensidad de dolor < 4 y grado 1 de la escala OMS). La figura 4 muestra la repercusi3n del dolor en las AVD.

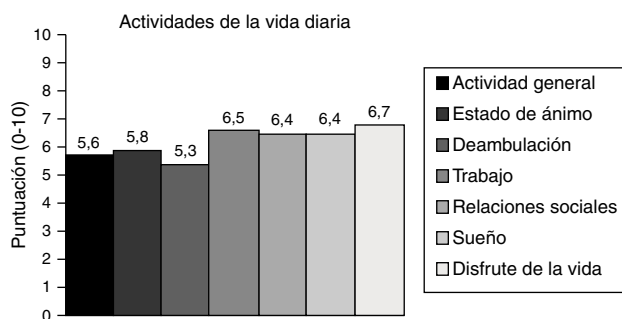


Figura 4 Repercusi3n del dolor en las actividades de la vida diaria (AVD).

Otros efectos adversos del tratamiento con bortezomib

La neuropatía periférica seguida de la fatiga son los principales efectos secundarios que preocupan y son referidos por los participantes en el estudio (el 78 y el 67%, respectivamente). En menor medida, otros efectos adversos mencionados fueron: estreñimiento (55%), diarrea (44%), anorexia (33%), náuseas y v3mitos (22%), y sudoraci3n (11%).

Discusi3n

En este estudio se ha evaluado la presencia de dolor neuropático, así como sus características y el impacto en las AVD en una muestra de pacientes adultos diagnosticados de MM y tratados con bortezomib. Los resultados reflejan que el dolor neuropático es un problema que afecta con frecuencia a estos pacientes y repercute negativamente en las actividades diarias de las personas que son tratadas con bortezomib.

El porcentaje de participantes con NIQ asociada a bortezomib en este estudio (49%) es muy parecido a los índices que recoge la literatura (se sitúan entre el 30 y el 60%, aproximadamente)^{10,29,30}. Esta neuropatía es principalmente sensitiva, siendo el dolor neuropático y otros síntomas considerados «positivos» los que predominan en la anamnesis y la exploraci3n clínica. Así, el dolor neuropático podría ser considerado un primer indicador de la toxicidad del fármaco¹¹. Existen diferentes técnicas neurofisiológicas e histológicas para determinar con exactitud el inicio del daño axonal³¹. Sin embargo, estas técnicas pueden resultar complejas, por lo que el uso de escalas clínicas, como la que se ha utilizado en este estudio, podría facilitar el procedimiento a la vez que proporcionar una aproximaci3n válida utilizando los descriptores de la escala DN-4 y elementos de la exploraci3n de neuropatía como los reflejos aquileos. Aunque los resultados conseguidos resultan satisfactorios, son necesarios más estudios con grupos más numerosos para establecer su validez y fiabilidad.

Los resultados de este estudio muestran el impacto del dolor neuropático en el desempeño de las actividades habituales de la vida diaria. Más aun, los resultados confirman una importante asociaci3n entre dolor neuropático y discapacidad, con cifras del 30% de discapacidad en la neuropatía de grado 1 y de hasta el 67% en la neuropatía de grado 3.

El parámetro más afectado por el dolor neuropático resultó ser el disfrute de la vida, si bien otras áreas también aparecen significativamente alteradas, como por ejemplo la funcionalidad, el descanso nocturno y el estado de ánimo. Sin embargo, aunque estas podrían estar condicionadas por otros aspectos relativos a la enfermedad, evaluar adecuadamente las diferentes áreas como el sueño, la actividad física o el estado emocional permitirían iniciar terapias adecuadas para minimizar las repercusiones en la calidad de vida del paciente. Incluso, como se ha reflejado en este trabajo, con grados de neuropatía bajos (grado OMS menor o igual a 2) el grado de discapacidad puede ser muy significativo.

Dentro de los efectos adversos relacionados e informados por toxicidad por bortezomib, el más incapacitante y limitante es la neuropatía periférica^{32,33} y en este estudio, de hecho, ocupa el primer puesto según las valoraciones realizadas por los participantes. La discapacidad a largo plazo asociada a la NIQ, incluyendo el bortezomib, tiene un elevado impacto negativo en la calidad de vida del paciente que justifica insistir en la búsqueda de agentes neuroprotectores y en un diagnóstico precoz de la neurotoxicidad. En este sentido, por ejemplo, se podría realizar una evaluación protocolizada para la detección de neuropatía tanto al inicio como durante el tratamiento, efectuar un seguimiento sintomático del dolor neuropático y promover la adecuación del tratamiento a las necesidades de cada paciente. Más aun, futuros trabajos podrían dedicarse a buscar factores de riesgo que todavía no están bien definidos en estos pacientes y esta información servir para diseñar tratamientos más personalizados. Igualmente, esta información podría ayudar a diseñar programas específicos de apoyo con los que mejorar la calidad de vida de estos pacientes tras finalizar el tratamiento.

Este estudio no está exento de algunas limitaciones que merecen mencionarse. Primero, la presencia de complicaciones agudas e incluso la pérdida de sujetos durante el estudio por progresión de la enfermedad o fallecimiento pueden cuestionar la generalización de los resultados. No obstante, dado que los datos van en la línea de lo hipotetizado a tenor de la literatura disponible, es posible que este factor no haya tenido ningún efecto, o en muy escasa medida. Segundo, la orientación transversal de este trabajo no permite discernir si la neuropatía residual es permanente o si se produce una recuperación posterior. Futuros estudios deberán dilucidar el grado de afectación y discapacidad a largo plazo, a partir de los cuales se podrán concretar planes o guías que minimicen las repercusiones de la neuropatía en las AVD del paciente y, en definitiva, en su calidad de vida. Finalmente, el no disponer de otros estudios neurofisiológicos (estudios de conducción nerviosa o evaluación de umbrales termoalgésicos) o histológicos (estudio de la inervación cutánea), previos al inicio del tratamiento o al final de este, impide conocer con exactitud el porcentaje de pacientes no sintomáticos que han desarrollado una neuropatía periférica subclínica.

A pesar de las mencionadas limitaciones, este trabajo contribuye a resaltar la importancia de la evaluación del dolor neuropático en el contexto del paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia, especialmente por bortezomib. La correcta evaluación inicial mediante el uso de herramientas de uso rápido y sencillo para detectar precozmente síntomas incipientes de neuropatía resulta aconsejable. Así mismo, el análisis en las AVD permite identificar claramente las áreas más afectadas para ayudar a concretar tratamientos o estrategias preventivas específicas. Más aun, conocer las limitaciones percibidas por los pacientes en relación con los principales efectos adversos muestra la necesidad de elaborar planes de educación que permita a los propios pacientes identificar y comunicar de forma precoz esos síntomas iniciales. Los resultados de este trabajo pueden ayudar al personal sanitario relacionado con estos pacientes a adaptar los protocolos de administración del fármaco a las características y necesidades de estos pacientes, tanto las objetivas como las percibidas.

Financiación

El presente manuscrito no ha recibido ningún tipo de financiación para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los pacientes del Servicio de hematología del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona que han participado en este estudio.

Bibliografía

- Asociación Española contra el Cáncer (AECC 2015) [consultado 27 Ener 2013]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx>.
- Alegre A. Libro blanco del mieloma múltiple en España 2004. Madrid: Fundación leucemia y linfoma, Novartis Farmacéutica S.A.; 2005.
- Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An unresolved issue. *Review. Neurology.* 2010;25:116–31.
- Höke A, Ray M, Ilar J. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2014;54:273–81.
- Alé A, Bruna J, Herrando M, Navarro X, Udina E. Toxic effects of bortezomib on primary sensory neurons and Schwann cells of adult mice. 2015;27:430–40.
- Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: A new frontier. *Pain Med.* 2007;8:189–98.
- Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag.* 2015;5:285–96.
- Li ZY, Zhang YP, Zhang J, Zhang SB, Li D2, Huang ZZ, et al. The possible involvement of JNK activation in the spinal dorsal horn in bortezomib-induced allodynia: The role of TNF- α and IL-1 β . *J Anesth.* 2016;30:55–63.
- Ajmone-Cat MA, D'Urso MC, di Blasio G, Brignone MS, De Simone R, Minghetti L. Glycogen synthase kinase 3 is part of the molecular machinery regulating the adaptive response to LPS stimulation in microglial cells. *Brain Behav Immun.* 2016;55:225–35.
- Alé A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology.* 2014;43:28–35.
- Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol.* 2013;4:156.
- Cavaletti G, Jakubowiak AJ. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: A review of recent studies. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:1178–87.
- Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: A randomized, placebo controlled trial. *Neurology.* 2010;74:762–6.
- Kim KY, Lee SH, Kim JH, Oh PJ. Disturbance in ADL from Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and quality of life in cancer patients: The mediating effect of psychological distress. *J Korean Acad Nurs.* 2015;45:661–70.

15. Ezendam NP, Pijlman B, Bhugwandass C, Pruijt JF, Mols F, Vos MC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol*. 2014;135:510–7.
16. Slapo G, Schjott J. Medical treatment of neuropathic pain. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133:971–3.
17. Lees JG, Fivelman B, Duffy SS, Makker PG, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Cytokines in neuropathic pain and associated depression. *Mod Trends Pharmac Psychiatry*. 2015;30:51–66.
18. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer*. 2013;21:2059–66.
19. Sofaer-Bennett B, Walker J, Moore A, Lamberty J, Thorp T, O'Dwyer J. The social consequences for older people of neuropathic pain: A qualitative study. *Pain Med*. 2007;8:263–70.
20. Langley PC, van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16:85–95.
21. World Health Organization (WHO). Who handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, Who offset publication; no. 48, 45p.1979 [consultado 13 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>.
22. Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennet M, Ruiz M, Rejas J. Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:485–91.
23. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S. 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.
24. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:52–9.
25. Flórez García MT, García Pérez MA, García Pérez F, Armenteros Pedreros J, Álvarez Prado A, Martínez Lorente MD. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación (Madr)*. 1995;29:138–45.
26. Alcántara-Bumbiedro MT, Flórez-García C, Echávarri-Pérez, García-Pérez. F. Escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*. 2006;40:150–8.
27. Informe técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Índices y escalas utilizados en ciertas tecnologías de la prestación ortoprotésica. Publicación N.º 33 Madrid, noviembre del 2002 [consultado 22 Nov 2015]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=07/11/2012-c27c8b55c2>.
28. Carod-Artal FJ. Escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida en el ictus. *Rev Neurol*. 2004;39:1053–5.
29. Giraldo P, López L, Palomera L. Guía Clínica y protocolo de actuación en el tratamiento del mieloma múltiple. Utilización de bortezomib (Velcade®), mayo del 2005, p. 12 [consultado 16 Mar 2014] Disponible en: http://www.fehha.org/publicaciones/docs/guia_MM.pdf.
30. Lauria G, Merquies I, Review Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:542–7.
31. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and skin biopsy in small fiber neuropathies. *Pain*. 2011;152:410–8.
32. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood*. 2008;112:1593–9.
33. Bhagra A, Rhao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:290–9.

***7.2 Estudio 2: Factores
psicosociales en el dolor
crónico oncológico: Un
estudio Delphi***



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

ORIGINAL

DOI: 10.20986/resed.2018.3658/2018

Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: un estudio Delphi

S. Expósito-Vizcaïno^{1,4}, D. Burjalés-Martí⁵ y J. Miró^{2,6}

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. ²Cátedra de Dolor Infantil URV-Fundación Grünenthal. Unidad para el estudio y tratamiento del dolor (ALGOS). ³Centre de Recerca en Avaluació i Mesura del Comportament. ⁴Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. ⁵Universitat Rovira i Virgili. ⁶Departamento de Psicología, Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, España.

ABSTRACT

Background and objectives: Chronic cancer pain is a complex experience that results from the interaction of multiple factors. Identifying which factors play an important role in shaping this experience would reduce its effects.

The main objective of this study was to identify which factors are related to the chronification of cancer pain, in the opinion of a group of experts. And secondarily, to explore which factors might act as protectors.

Material and methods: A multidisciplinary group of experts in oncology from various fields was invited. The Delphi methodology was used as a way to reach consensus among the participating experts.

Results: Two rounds were enough to reach consensus. A total of 22 experts participated in both rounds. The main risk factors were the oncological process, a poorly controlled pain, and psychological factors, particularly pain catastrophic thinking. Among the main protective factors there were: social support, early pain treatment, optimism, and adherence to treatment.

Conclusions: This study contributes to identifying the main factors that can contribute to the chronification of cancer pain, and also provides information on potential protectors. If confirmed by future research, these results can help develop specific diagnostic tools to help identify people at risk, as well as create preventive programs.

Key words: Cancer, chronic cancer pain, risk factors, catastrophizing, Delphi method.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El dolor crónico oncológico es una experiencia compleja que resulta de la interacción de múltiples factores. Identificar qué factores juegan un papel importante en la configuración de esta experiencia permitiría reducir sus efectos.

El objetivo fundamental de este trabajo era identificar qué factores están relacionados con la cronificación del dolor oncológico, a juicio de un grupo de expertos. Y de forma secundaria, se trataba de explorar qué factores podrían actuar de protectores.

Material y método: Se invitó a un grupo multidisciplinar de expertos en oncología. Se utilizó la metodología Delphi como forma de llegar al consenso entre los expertos participantes.

Resultados: Dos rondas fueron suficientes para alcanzar el consenso. Un total de 22 expertos participaron en ambas rondas. Los principales factores de riesgo identificados fueron: el proceso oncológico, el dolor mal controlado y los factores psicológicos, particularmente el catastrofismo. Entre los factores protectores destacaron: soporte social, tratamiento precoz del dolor, personalidad optimista y adherencia al tratamiento.

Conclusiones: Este estudio contribuye a identificar los principales factores que pueden contribuir a la cronificación del dolor oncológico, también aporta información sobre potenciales protectores. Si se confirman por investigaciones futuras, estos resultados pueden ayudar a desarrollar instrumentos diagnósticos específicos con los que identificar las personas en situación de riesgo, así como a crear programas preventivos.

Palabras clave: Cáncer, dolor crónico oncológico, factores de riesgo, catastrofismo, método Delphi.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, nueve millones de personas son diagnosticadas de cáncer cada año en el mundo (1), y el dolor es uno de sus principales problemas (2,3). En efecto, la Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de los pacientes con cáncer experimentan dolor en las fases iniciales de la enfermedad, entre el 50 y el 70 % de los casos el dolor estará presente en los estadios intermedios, y entre el 75 y el 90 % de ellos en las fases más avanzadas (4). Más aún, los estudios con supervivientes de cáncer sitúan la prevalencia de dolor crónico entre un 30 y un 60 % (5), con indicaciones de una alta morbilidad y graves repercusiones en su calidad de vida (6). Los trabajos disponibles no permiten dilucidar, con precisión, los factores que determinan la aparición del dolor o su impacto en estos pacientes (7,8). Tampoco existe un consenso acerca de qué factores son los responsables del dolor crónico oncológico, y así es difícil plantear acciones eficientes para prevenir o mitigar su impacto en la vida de los pacientes. Aunque existe una literatura abundante sobre factores relacionados con el dolor crónico, en general se trata de estudios que analizan dominios específicos y de forma aislada, como la influencia de variables psicológicas, por ejemplo la depresión (9) o factores fisiopatológicos, como el estudio del sistema DNIC (*Diffuse Noxious Inhibitory Controls*) (10). Y lo que es peor: abundan los resultados contradictorios. Por ejemplo, mientras algunos trabajos apuntan al tipo de cirugía empleada como uno de los factores responsables del dolor crónico oncológico (11), otros no observan relación alguna entre técnica quirúrgica y la persistencia del dolor (12).

Identificar qué factores son responsables de la cronificación del dolor, especialmente aquellos que sean modificables, permitiría optimizar los recursos sanitarios desarrollando tratamientos específicos con los que mitigar el impacto del dolor, acaso prevenirlo, y ayudar a mejorar la calidad de vida de estas personas y la de sus familiares.

El objetivo de este estudio era identificar los factores de riesgo de cronificación del dolor oncológico más importantes, a juicio de los expertos. Como objetivo secundario, y de forma exploratoria, también se indagó acerca de los factores que pudieran actuar como protectores del impacto del dolor crónico oncológico en la vida de estas personas.

MÉTODO

Para identificar los factores predictores de dolor crónico oncológico se utilizó la metodología Delphi, que implica seleccionar un grupo de expertos a los que se consulta a través de cuestionarios en un proceso iterativo hasta alcanzar el consenso en las respuestas (13). Las encuestas son anónimas para evitar las influencias de unos participantes sobre otros (14). En la Figura 1 se presentan las diferentes etapas del procedimiento.

Participantes: el panel de expertos

El grupo de expertos que participaron en este estudio estaba constituido por profesionales con formación

y experiencia en dolor oncológico. Siguiendo las sugerencias de experiencias anteriores parecidas concluidas con éxito (15), para participar en este estudio, los expertos debían cumplir uno u otro de los siguientes criterios: 1) un mínimo de 2 años de experiencia clínica en dolor oncológico; y 2) contar con actividad investigadora activa y por un mínimo de dos años. En el apartado de resultados se presenta información específica de los participantes en el panel.

Factores predictores de dolor crónico oncológico

Se creó una primera lista de factores predictores a partir de 2 fuentes de información. Primero, se realizó una revisión de la literatura consultando las bases de datos Medline/Pubmed, Cinhal, IME, Google Académico y Scopus de las publicaciones aparecidas sobre dolor crónico. Como estrategia de búsqueda se utilizó una combinación de las palabras clave siguientes: *cancer*, *chronic pain*, *predictive factors* y *Delphi poll*, utilizando los operadores booleanos NOT, AND y OR para filtrar o ampliar los artículos en función de los resultados obtenidos. A través de esta revisión bibliográfica se identificaron un total de 165 artículos de los que se derivaron 42 posibles predictores. Esta primera lista fue remitida al panel de expertos con el fin de que fuese complementada o modificada según su criterio (Tabla I). Estos factores fueron definidos operativamente para su correcta identificación.

Factores protectores de dolor crónico oncológico

La consulta sobre los factores protectores se realizó mediante pregunta abierta: "¿cuáles considera usted que podrían ser factores protectores respecto del dolor crónico? Enumere, por favor, los principales aspectos que considere ejercerían un efecto preventivo o protector." Esta pregunta y la información relacionada se sucedieron durante la segunda ronda.

Procedimiento: rondas Delphi

El procedimiento exige realizar tantas rondas de preguntas como sea necesario hasta alcanzar el consenso (esto es, la estabilidad en las respuestas) entre los expertos (16). En este estudio, y como se hecho en trabajos anteriores con parecidos objetivos (15), se estableció la estabilidad cuando el ítem había sido identificado como un factor predictor por un número igual o superior al 75 % de los participantes. Dos rondas fueron suficientes. En general, los estudios que utilizan esta metodología alcanzan el consenso con dos rondas de preguntas, aunque puede variar entre dos y cinco (13).

Ronda 1

La primera ronda de preguntas contaba con una primera parte en la que se solicitaban datos de carácter sociodemográfico: profesión, especialidad, años de experiencia, tipo de actividad (clínica, investigadora o

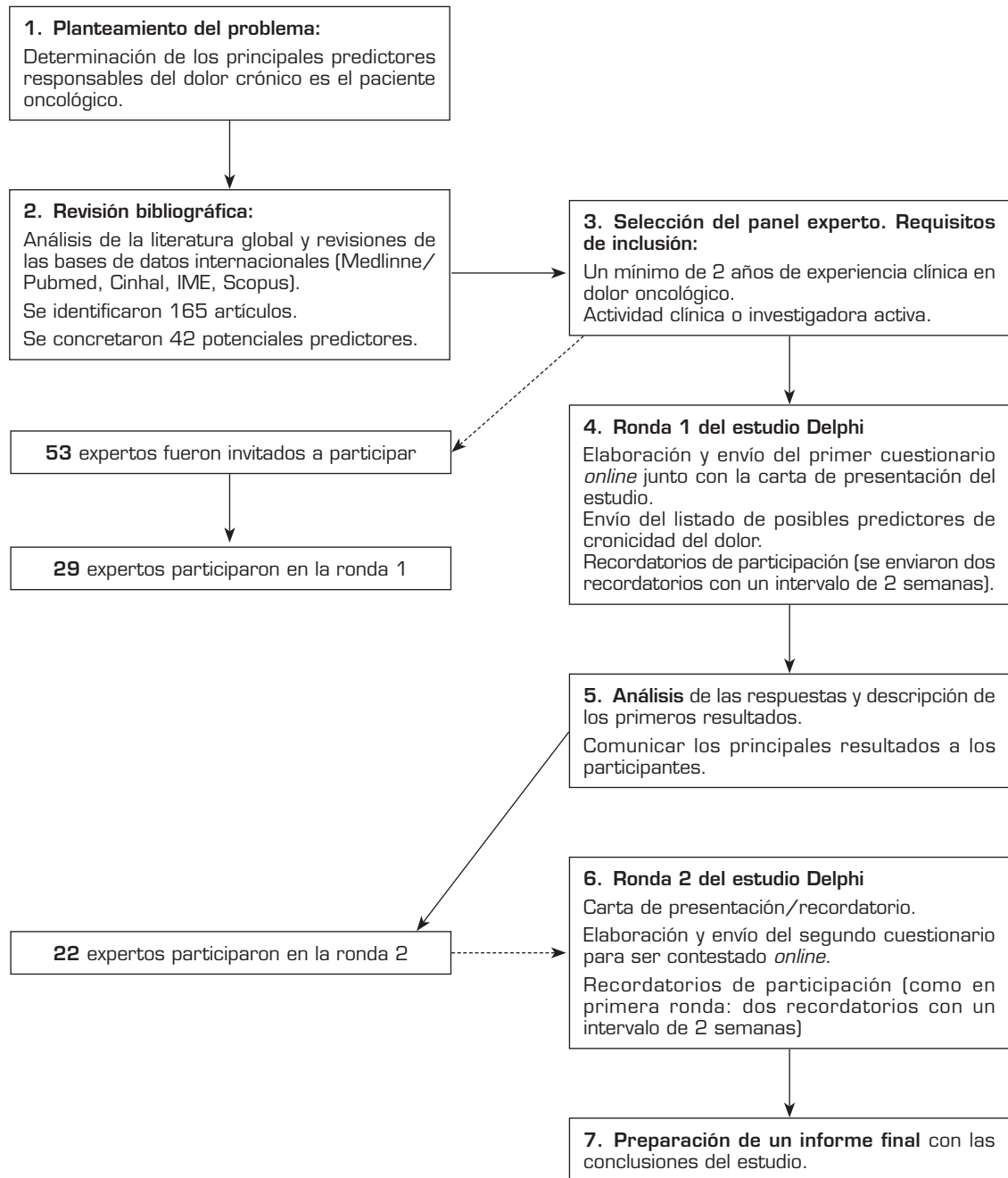


Fig. 1. Pasos del estudio Delphi.

ambas), sexo y edad. Y una segunda parte en la que los expertos debían dar respuesta a las preguntas siguientes: 1) ¿qué factores, según su experiencia y conocimientos, considera que influyen en la aparición de dolor crónico en pacientes con cáncer?; 2) ¿cuáles de las siguientes categorías de factores (biológicos,

emocionales, cognitivos, conductuales) considera que tienen una mayor influencia en la aparición de dolor crónico oncológico?, y 3) ¿considera que la naturaleza o tipo de dolor influye en el riesgo de dolor crónico? Si la respuesta es afirmativa, por favor indique qué tipo de dolor considera que tiene mayor riesgo de cronicidad.

TABLA I
RELACIÓN DE ÍTEMS DE LA ENCUESTA

Ítems de cronicidad	n.º (%) de participantes que consideran el ítem como factor predictor de dolor crónico oncológico	
	Ronda 1 (n = 29)	Ronda 2 (n = 22)
1. Proceso oncológico, progresión o infiltración	15 (52)	22 (100)
2. Dolor mal controlado	11 (38)	22 (100)
3. Neurotoxicidad	10 (34)	18 (82)
4. Intensidad del dolor	7 (24)	17 (77)
5. Ansiedad	9 (31)	21 - 7 (95-32)
6. Depresión	7 (24)	20 - 2 (91-9)
7. Catastrofismo	8 (27)	19 - 15 (86-68)
8. Miedo	7 (24)	
9. Incumplimiento terapéutico	6 (21)	
10. Secuelas quirúrgicas	6 (21)	
11. Radioterapia	6 (21)	
12. Soledad	4 (14)	
13. Falta de soporte social/familiar	4 (14)	
14. Antecedentes de dolor de difícil manejo	3 (10)	
15. Duración del dolor	3 (10)	
16. Estrategias de afrontamiento/Actitud ante el dolor	3 (10)	
17. Obtención o beneficio afectivo o emocional	3 (10)	
18. Miedo a la recidiva	2 (7)	
19. Edad	2 (7)	
20. Experiencias previas	2 (7)	
21. Tipo de dolor	2 (7)	
22. Dolor neuropático	22 (76)	7 (32)
23. Dolor mixto	7 (24)	4 (18)
24. Dolor visceral	2 (7)	--
25. Factores añadidos de estrés	25 (86)	
26. Personalidad depresiva	24 (82)	
27. Dificultad para afrontar el dolor	21 (72)	
28. Personalidad ansiosa/Tendencia a somatizar	20 (68)	
29. Características del dolor (tipo, n.º) dolor agudo mal controlado o falta de tratamiento precoz	19 (65)	
30. Catastrofismo	18 (62)	
31. Dolor constante, creencia de dolor permanente, miedo	17 (59)	
32. Bajo cumplimiento de la terapia analgésica	16 (55)	
33. Ganancia emocional	15 (52)	
34. Episodios recurrentes de dolor agudo e historial familiar de dolor crónico		

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
 RELACIÓN DE ÍTEMS DE LA ENCUESTA

Ítems de cronicidad	n.º (%) de participantes que consideran el ítem como factor predictor de dolor crónico oncológico.	
	Ronda 1 (n = 29)	Ronda 2 (n = 22)
35. Consulta a numerosos médicos, creencias y expectativas, sensibilidad central o periférica, factores genéticos o vulnerabilidad individual, neuroticismo	14 (48) 13 (45)	
36. Personalidad inestable, falta de creencia por parte de los profesionales	11 (38)	22 (100)
37. Dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con los factores psicosociales	23 (79)	22 (100)
38. Tipo de cirugía	18 (62)	22 (100)
39. Cirugía más invasiva	16 (55)	
40. Intensidad del dolor agudo postoperatorio	15 (52)	
41. Sufrir cuatro o más intervenciones quirúrgicas	14 (48)	
42. Otros: poco apoyo a nivel sanitario/automedicación/falta de educación/miedo a los efectos adversos de los fármacos por el paciente o familia, adicción.../focalización de la atención en el dolor/indefensión/contingencias conductuales (refuerzo/castigo)/obtención de beneficio económico debido al dolor/insomnio/antecedentes familiares/episodios recurrentes de dolor/género/predisposición o factores orgánicos/dolor total	1 (3)	

Nota: La ansiedad, depresión y catastrofismo fue evaluada inicialmente con un consenso del 95, 91 y 86 %, respectivamente, al analizarse junto a otros factores psicológicos o emocionales. Al replantearse la cuestión para determinar consenso entre los 3 principales predictores los resultados fueron: 32, 9 y 68 %, respectivamente. El dolor neuropático, el dolor mixto y el dolor visceral obtuvieron en una primera ronda un grado de acuerdo del 76, 24 y 7 %, respectivamente. Se replanteó la cuestión proporcionando una opción alternativa (dolor neuropático y mixto con similar riesgo de cronicidad) en base a las sugerencias por parte de los expertos y las diferencias de criterios entre ellos. De este modo se obtuvo un acuerdo del 32 % para dolor neuropático, 18 % para dolor mixto, mientras que el 41 % de los expertos concluía que tenían riesgo similar. Un 9 % de los expertos no se definió en sentido alguno en esta pregunta.

Un total de 53 expertos fueron invitados a participar. A los que aceptaron, se les solicitaba que contestaran la encuesta vía *online* en un plazo de 3 semanas y se enviaron 2 recordatorios. La tarea requería unos 30 minutos para completarse. Los resultados fueron analizados para verificar el porcentaje de acuerdo en las respuestas de los participantes; consistió en un análisis descriptivo, con cálculo de frecuencias y porcentajes para las diferentes variables del estudio.

Ronda 2

Dos meses después de iniciar la primera ronda, se informó a los expertos de los resultados de la primera, y se volvió a someter a su consideración la lista de potenciales predictores, añadiendo aquellos que estos aportaron y que no estaban en la lista original. Las preguntas se respondían mediante la elección de opción única manifestando su "acuerdo" o "desacuerdo" o "sí"/"no" sobre el ítem planteado, solicitando la justificación de su elección. En esta ronda se planteaba la pregunta específica relacionada con los factores protec-

tores. Nuevamente, para fomentar la participación, se enviaron dos recordatorios durante las cuatro semanas en las que esta fase estaba activa.

Análisis de los datos

Se utilizó la estadística descriptiva para describir la muestra. Para realizar el cálculo de frecuencias y porcentajes se utilizó el programa de IBM SPSS versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Ronda 1

Un total de 53 expertos fueron invitados a participar. Aunque el grupo inicial de expertos contaba con un mayor número de mujeres, el porcentaje final de participantes fue parecido (59 % mujeres vs. 41 % hombres). La Tabla II recoge las características de los participantes. El grupo de expertos participantes era

TABLA II
 CARACTERÍSTICAS DEL PANEL DE EXPERTOS EN CADA RONDA

	Ronda 1		Ronda 2	
<i>n.º de participantes invitados:</i> 53	Aceptaron participar: n = 29		Aceptaron participar: n = 22	
<i>Profesión</i>	N	%	N	%
<i>Medicina</i>	11	38	8	36
<i>Enfermería</i>	10	34	6	27
<i>Psicología</i>	8	28	8	36
Especialidad:				
Medicina				
<i>Hematología</i>	3	10	2	9
<i>Oncología/paliativos</i>	5	17	4	18
<i>Neurología</i>	2	7	2	9
<i>Anestesia</i>	1	3		
Enfermería				
<i>Hematología</i>	2	7	2	9
<i>Oncología/Paliativos</i>	8	27	4	18
Psicología clínica	8	28	8	36
<i>Rango de edad (media y desviación)</i>	28-68 (X = 44,5 años, SD = 11,22)		28-57 (X = 44 años, SD = 10,43)	
Sexo				
<i>Hombres</i>	10	34	9	41
<i>Mujeres</i>	19	66	13	59
<i>Años de experiencia: rango(media y desviación)</i>	4-43 (X = 18,17, SD = 11,38)		4-34 (X = 17 años, SD = 9,92)	
Actividad				
<i>Clínica</i>	15	52	9	41
<i>Investigadora</i>	5	17	4	18
<i>Clínica + Investigadora</i>	9	31	9	41

pretendidamente multidisciplinar, con amplia experiencia y con un perfil clínico pero también investigador en un porcentaje relevante.

En relación al objetivo principal de este estudio, esto es, identificar los factores predictores de dolor crónico oncológico, el panel de expertos coincidió en que los principales factores incluyen tanto factores biológicos como psicosociales, específicamente destacan: 1) el proceso oncológico, progresión o infiltración de la enfermedad; 2) dolor mal controlado; 3) neurotoxicidad o lesión del sistema nervioso; 4) intensidad del dolor, y 5) factores emocionales o psicológicos y, entre estos, destacan los pensamientos

catastróficos. En la Tabla III se presentan los principales predictores de dolor crónico identificados por los expertos. Asimismo, en el paciente oncológico sometido a cirugía subrayan los factores en relación con el proceso quirúrgico donde predomina: 1) el dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con factores psicosociales, 2) el tipo de cirugía y 3) el hecho de precisar una cirugía más invasiva y la intensidad del dolor agudo postoperatorio recogidos, entre otros (Tabla III). Respecto a si la naturaleza o tipo de dolor era un predictor relevante en el riesgo de cronicidad, el 76 % consideró que el dolor neuropático era el que presentaba un mayor riesgo.

TABLA III
FACTORES PREDICTORES DE DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO

<i>Factores</i>	<i>n (%)</i>
El proceso oncológico, progresión o infiltración de la enfermedad	15 (52)
Dolor mal controlado	11 (38)
Neurotoxicidad	10 (34)
Intensidad del dolor	7 (24)
Factores emocionales o psicológicos	
– Ansiedad	9 (31)
– Depresión	7 (24)
– Catastrofismo	8 (27)
– Miedo	7 (24)
Incumplimiento terapéutico	6 (21)
Secuelas quirúrgicas	6 (21)
Radioterapia	6 (21)
Soledad	4 (14)
Falta de soporte social/familiar	4 (14)
Antecedentes de dolor de difícil manejo	3 (10)
Duración del dolor	3 (10)
Estrategias de afrontamiento/Actitud ante el dolor	3 (10)
Obtención o beneficio afectivo o emocional	3 (10)
Miedo a la recidiva	2 (7)
Edad	2 (7)
Experiencias previas	2 (7)
Tipo de dolor	2 (7)
Otros: poco apoyo a nivel sanitario/automedicación/falta de educación/miedo a los efectos adversos de los fármacos por el paciente o familia, adicción.../focalización de la atención en el dolor/indefensión/contingencias conductuales (refuerzo o castigo)/obtención de beneficio económico debido al dolor/insomnio/antecedentes familiares/episodios recurrentes de dolor/género/predisposición o factores orgánicos/dolor total	1 (3)
<i>Factores predictores de dolor crónico en pacientes oncológicos quirúrgicos</i>	
Dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con los factores psicosociales	23 (79)
Tipo de cirugía	18 (62)
Cirugía más invasiva	16 (55)
Intensidad del dolor agudo postoperatorio	15 (52)
Sufrir cuatro o más intervenciones quirúrgicas	14 (48)

Ronda 2

En la segunda ronda se invitó a todos aquellos expertos que habían aceptado participar y habían cumplimentado correctamente el cuestionario en la fase 1 del estudio (n = 29). De estos, 22 (76 %) respondieron al cuestionario, las características del grupo de participantes en esta ronda eran prácticamente las mismas que en la primera. En esta ronda, las respuestas mostraron que los factores más importantes para el desarrollo de dolor crónico oncológico son: el proceso oncológico y el dolor mal controlado, factores que consiguen un consenso del 100 %, seguido por la neurotoxicidad o lesión del sistema nervioso producido por el tratamiento quimioterápico (82 %) y la intensidad del dolor (77 %). De factores psicosociales, destacan con un consenso superior al criterio: la ansiedad (95 %), la depresión (91 %), los pensamientos negativos y el catastrofismo (86 %) y la predisposición psicológica (82 %).

En relación con los predictores quirúrgicos, todos los expertos consideraron que los principales factores de riesgo eran, en primer lugar, el dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo y con parecida importancia a los factores psicosociales, seguido del tipo de cirugía y una cirugía más invasiva.

En el caso de los factores protectores del dolor crónico oncológico, el mayor consenso se sitúa en relación con los factores vinculados al soporte familiar, social y profesional y en ciertas características de personalidad del paciente. En el paciente oncológico sometido a cirugía destacan la analgesia eficaz y adecuada, adaptada de forma individualizada a cada paciente y la instauración precoz de analgesia (Figura 2).

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era identificar los factores de riesgo de cronificación del dolor oncológico más importantes, a juicio de los expertos. Los resultados obtenidos coinciden con los de otros estudios disponibles sobre el modelo biopsicosocial de dolor (17) que postula que el dolor crónico resulta de la interacción de múltiples factores, físicos, pero también emocionales, conductuales, incluso sociales.

Una contribución significativa de este trabajo es que muestra que la mayoría de los factores predictores identificados son enmendables y por tanto susceptibles de ser modificados por tratamientos específicos. Por ejemplo, se ha demostrado que los pensamientos catastróficos, la ansiedad o las actitudes ante el dolor que son identificados en este estudio como factores predictores de dolor crónico oncológico cambian tras participar en programas de tratamiento (17). Y lo mismo sucede con algunos de los factores físicos más relevantes. Por ejemplo, la intensidad del dolor se puede modular y controlar mediante tratamientos bien establecidos (18). En conjunto, pues, los resultados de este estudio, en coincidencia con los de otros trabajos (19,20), enfatizan la necesidad de entrenar a estos pacientes lo antes posible en estrategias para afrontar el dolor y sus efectos.

Este trabajo también aporta nueva información sobre los factores protectores del dolor crónico oncológico. Y, como sucede con aquellos, también estos son moldeables y, así, susceptibles de ser incorporados al bagaje de estrategias de afrontamiento de los pacientes, por ejemplo a través de programas de educación. Aunque en este caso se trata de un estudio exploratorio, los

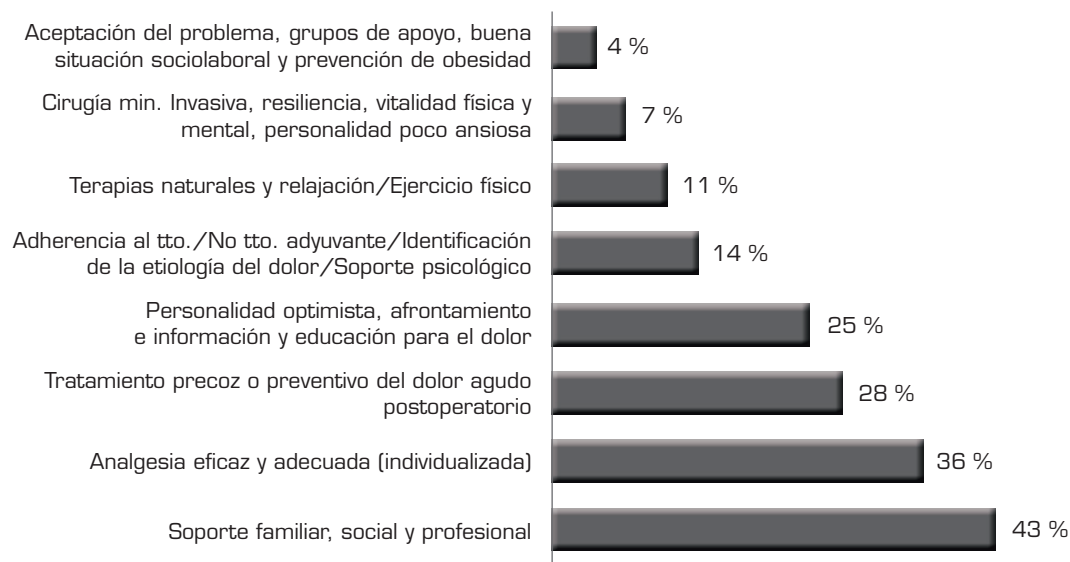


Fig. 2. Principales factores protectores del dolor crónico oncológico.

resultados coinciden con los que se han publicado para otros grupos con edades y problemas de dolor diferentes (21), y esta réplica pudiera estar señalando la validez de tales hallazgos.

Este trabajo no está exento de algunas limitaciones que se deben considerar para una justa ponderación de los resultados. Primero, la representatividad de los participantes. En efecto, no sabemos si los resultados habrían sido los mismos si hubiéramos contado con otros expertos. No obstante, se trataba de un grupo de profesionales con amplia experiencia que permitían anticipar la pertinencia de sus apreciaciones. Además, el número de expertos participante fue apropiado (se recomienda un mínimo de 7 y un máximo de 30) (22) y las deserciones en ambas rondas bajas.

A pesar de las limitaciones, los resultados de este trabajo aportan nueva información acerca de los factores predictores tanto de dolor crónico en personas con cáncer, como de los factores protectores, y plantean implicaciones clínicas importantes de cómo se podría mejorar la atención a estos pacientes. En consonancia con los modelos actuales, confirman que el tratamiento de las personas con dolor crónico debería expandirse para incluir los diferentes niveles y unidades de intervención que configuran la experiencia de dolor. Así, por ejemplo, además de considerar los tradicionales factores físicos (p. ej., intensidad del dolor), también es fundamental que los tratamientos incorporen el entrenamiento de habilidades con los que modificar pensamientos o actitudes negativas relacionadas con el dolor y su manejo, y no solo como alternativa para reducir o eliminar el impacto del dolor crónico, sino también como propuesta de prevención del dolor y la discapacidad en personas con cáncer. Este planteamiento estaría también soportado por evidencias recientes que muestran la relación entre actitudes negativas y el impacto del dolor tanto en niños como en adultos (23,24) y en cómo los tratamientos dirigidos a modificar este tipo de pensamientos consiguen mejorar no solo las cogniciones específicas sobre el dolor, sino también las características físicas del dolor y el funcionamiento personal y ajuste social de estas personas (25).

En investigaciones futuras se deberán examinar específicamente los factores identificados en este estudio. En caso de confirmarse estos resultados, cabría concluir que los procedimientos clínicos deberían ir encaminados a una identificación y detección precoz de los factores desencadenantes del dolor crónico mediante la utilización de herramientas que permitan evaluar dicho riesgo, así como a potenciar los factores que se consideran protectores. Por ejemplo, cabría desarrollar un cuestionario breve con el que identificar a los pacientes con cáncer en riesgo de tener dolor crónico, de manera que aquellos en tal situación pudieran participar en programas dirigidos a reducir o eliminar la probabilidad de que el dolor perdure en el tiempo, y a reducir el impacto de este en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares. Estos trabajos deberían desarrollarse en base a los modelos conceptuales explicitados sobre el dolor, y contrastar las hipótesis que sobre ellos se construyen.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los expertos que han participado en este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto de este trabajo. Para la realización de este trabajo JM cuenta con las ayudas de la Obra Social de Caixabank, la Universitat Rovira i Virgili (programa PFR), el Ministerio de Ciencia y Competitividad. Igualmente el trabajo de JM recibe el apoyo de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA-Acadèmia) y de Fundació Grünenthal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes D, González JC, Mohar A, Meneses A. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(2):118-34.
2. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain* 2014;8 (4):139-53. DOI: 10.1177/2049463714542605.
3. Galán S, de la Vega R, Tomé-Pires C, Racine M, Solé E, Jensen MP, et al. What are the needs of adolescents and young adults after a cancer treatment? A Delphi study. *Eur J Cancer Care* 2017;26(2). DOI: 10.1111/ecc.12488.
4. Organización Mundial de la Salud, Informe Mundial de OMS. Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital, Ginebra, OMS, 2005 [Consultado el 23 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/
5. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels GA, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437-49.
6. Elliott J, Fallows A, Staetsky L, Smith P, Foster C, Maher E, et al. The health and well-being of cancer survivors in the UK: findings from a population-based survey. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 1): S11-S20. DOI: 10.1038/bjc.2011.418.
7. Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:100-6. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.010.
8. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Haddag L, Canale S, Delalogue S, Dromain C. Breast pain and imaging. *Diagn Interv Imaging* 2015;96(10):1009-16. DOI: 10.1016/j.diii.2015.08.002.
9. Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18(2):159-76. DOI: 10.1517/14728222.2014.855720.
10. May A, Büchel C. Pain contra pain: the concept of DNIC. *Schmerz* 2010;24(6):569-74. DOI: 10.1007/s00482-010-0985-0.
11. Bruce J, Thornton AJ, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain* 2014;155(2):232-43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.028.

12. Masselin-Dubois A, Attal N, Fletcher D, Jayr C, Albi A, Fer-
manian J, et al. Are psychological predictors of chronic
postsurgical pain dependent on the surgical model? *J Pain*
2013;14(8):854-64. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.02.013.
13. Landeta J. El Método Delphi. Una técnica de previsión para
la incertidumbre. Barcelona: Ariel; 1999; p. 21.
14. Godet M. Manuel de Prospective Strategique: L'art et la
méthode. Paris: Dunod; 2007.
15. Miró J, Huguet A, Nieto R. Predictive factors of chronic pediatric
pain and disability: a Delphi poll. *J Pain* 2007;8(10):774-92.
16. Cegarra J. Metodología de la investigación científica y tec-
nológica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2011. p. 350.
17. Miró J. Dolor crónico. Bilbao: Desclée de Brower; 2003.
18. Morley S, Williams A. New developments in the psychological ma-
nagement of chronic pain. *Can J Psychiatry* 2015;60(4):168-75.
19. Miró J, Raich RM. Personality traits and pain experience.
Pers Individ Dif 1992;(13): 393-413.
20. Miró J, Gertz KJ, Carter GT, Jensen MP. Pain location
and functioning in persons with spinal cord injury. *PM&R*
2014;6(8):690-7. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.01.010.
21. Miró J, Nieto R, Huguet A. Predictive factors of chronic pain
and disability in whiplash: a Delphi poll. *European Journal of
Pain* 2008; 12(1):30-47.
22. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y
usos del método Delphi en investigaciones en el área de la
salud. *Inv Ed Med* 2012;1(2):90-5.
23. Díez A, Pérez-Fernández E, Castarlenas E, Miró J, Reinoso-
Barbero F. Concordancia en pacientes con dolor crónico
secundario a enfermedades pediátricas entre la autovalo-
ración y las puntuaciones reportadas por sus padres. *Rev
Esp Anestesiol Reanim* 2017;64(3):131-6. DOI: 10.1016/j.
redar.2016.06.007.
24. Miró J, Huguet A, Jensen MP. Pain beliefs predict pain
intensity and pain status in children: usefulness of the pedia-
tric version of the survey of pain attitudes. *Pain Medicine*
2014;15(6):887-97. DOI: 10.1111/pme.12316.
25. Jensen MP, Adachi T, Tomé-Pires C, Lee J, Osmar Z, Miró
J. Mechanisms of hypnosis: towards the development of a
biopsychosocial model. *International Journal of Clinical and
Experimental Hypnosis* 2014;63(1):34-75.

*7.3 Estudio 3: El papel de
los factores físicos,
cognitivos y sociales en las
actividades de la vida diaria
en individuos con dolor
crónico oncológico.*

European Journal of

Cancer Care

A multidisciplinary journal for cancer research -
from prevention to palliation

**The role of physical, cognitive and social factors in pain
interference with activities of daily living among individuals
with chronic cancer pain**

Journal:	<i>European Journal of Cancer Care</i>
Manuscript ID	ECC-2019-0283
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	chronic cancer pain, pain intensity, fatigue, catastrophizing, social support, functional disability

SCHOLARONE™
Manuscripts

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to better understand the role that physical, cognitive and social factors play in pain interference with activities of daily living among individuals with cancer and chronic pain.

Method: In this cross-sectional study, interviews with 156 patients with chronic cancer pain were conducted across five tertiary level hospitals in the province of Tarragona (Spain). Participants were interviewed individually and provided information about the presence and characteristics of pain, fatigue, catastrophic thinking, social support and the impact of pain on their daily activities.

Results: Pain intensity ($\beta = .23$, $p = .002$), fatigue ($\beta = .26$, $p < .001$) and pain catastrophizing ($\beta = .38$, $p < .001$) were significantly and positively associated with pain interference in daily activities. Functional disability scores were not explained by social support ($\beta = .08$, $p = .183$) or factors such as age and sex ($R^2 = .01$; $p = .84$).

Conclusion: This study provides important new findings regarding the association between physical, cognitive and social factors and function of individuals with cancer and chronic pain, thus supporting a biopsychosocial approach to the management of chronic pain in individuals with cancer.

Key words: chronic cancer pain; pain intensity; fatigue; catastrophizing; social support; functional disability.

INTRODUCTION

Pain is reported by more than 70% of patients with cancer (Neufeld, Elnahal, & Alvarez, 2017). Pain is also common among cancer survivors, affecting around 50% of adults (Bennett et al., 2019; WHO, 2016), as well as younger patients (Galán et al., 2017). In fact, improved survival rates mean that these patients are at greater risk of experiencing chronic pain and related disability (IASP, 2016).

Research has shown that chronic pain can seriously undermine a person's quality of life as it interferes with daily activities, produces fatigue and loss of appetite, disrupts sleep and mood, and affects social and family relationships (Inmanuel, Hunt, McCarthy, van Teijlingen, & Sheppard 2019). In addition, chronic pain has been associated with an increased risk of psychological disorders such as anxiety and depression (Tomé-Pires et al. 2016) and even suicide (Racine et al., 2017).

The mechanisms responsible for the persistence of pain are not fully understood (Chapman & Vierck, 2017; Nieto, Miró, Huguet, & Saldaña, 2011). However, several variables — physical (e.g. pain intensity), cognitive (e.g. catastrophic thinking) and emotional (e.g. depression) — have been found to be associated with the presence of chronic pain and with the functioning of individuals with chronic pain (Miladinia, Baraz, Ramezni, & Malehi, 2018; De la Vega et al., 2016). A recent systematic review found that among women who underwent breast cancer surgery, those who had experienced greater acute preoperative and postoperative pain were more likely to develop persistent pain (Wang et al., 2016). Research has also shown that patients' experience of pain is closely related to factors such as social support (Jensen et al., 2014; Miró, De la Vega, Gertz, Jensen, & Engel, 2019) and the extent of pain (Miró et al., 2017).

Given that chronic pain can have a considerable impact on a person's daily functioning and quality of life (Miladinia et al., 2018; Inmanuel et al., 2019), a better understanding of the factors involved in the experience of chronic pain in individuals with cancer would enable the development of better, more targeted interventions to be offered to sufferers. Therefore, the aim of this study was to increase our understanding of the physical, cognitive, and social factors that are associated with pain interference with the activities of daily living in individuals with cancer and chronic pain. It was hypothesized that pain intensity, fatigue, pain catastrophizing, and social support, would all make significant and independent contributions to the prediction of pain interference in activities of daily living. Specifically, it was expected that pain intensity, fatigue and catastrophic thinking, would be positively associated with greater pain interference in daily living, and that social support would show a negative association with pain interference.

METHODS

Participants

Participants in this study were 156 adult patients with chronic cancer pain who were recruited through five tertiary level hospitals in the province of Tarragona (Spain). To be eligible for inclusion, patients had to be aged 18 or over, to have cancer and suffer chronic pain (defined as a pain lasting for at least three months). The exclusion criteria were to be suffering any kind of cognitive impairment or psychiatric disorder that prevented a correct understanding of and response to the measures used, and having experienced chronic pain prior to the cancer diagnosis.

Procedure

A letter was sent to the nursing team of the cancer unit in each of the five hospitals, providing information about the study and its objectives, and inviting them to participate. This was followed by a meeting in which we explained the procedure for data collection and the measures that would be used. In this meeting, a member of the team who was in direct contact with patients was assigned to be the person responsible to administer the questionnaires. Convenience sampling was used to recruit patients. Around 15 minutes were required to administer the questionnaires.

The study was approved by the Ethics Committee of each of the five hospitals and all participants signed an informed consent prior to their inclusion.

Measures

Sociodemographic/descriptive variables: For each patient information about age, sex, marital status, living situation and cancer diagnosis was recorded.

Pain: Patients were asked to provide information about pain locations and its intensity. In order to identify pain locations, patients were asked to choose from a list of 12 possible sites (i.e., head, neck, chest, shoulders, back, arms, hands, bottom/hips, belly/pelvis, legs, feet and other), which areas were affected in their case.

Pain intensity was measured using a 0-10 numerical rating scale (NRS-11). Patients were asked to rate their average pain intensity over the past week by choosing a single number from 0 (“no pain”) to 10 (“worst pain imaginable”). Scores on the NRS-11 have been shown to be valid and reliable in different populations (Castarlenas, Jensen, Von Baeyer, & Miró, 2017; Ferreira-Valente, Pais-Ribeiro, & Jensen, 2011; Sánchez-Rodríguez, Castarlenas, De la Vega, Roset, & Miró, 2017), including cancer patients (Expósito-Vizcaíno, Casanova-Molla, Escoda, Galán, & Miró, 2018).

Fatigue: The Silhouettes Fatigue Scale (SFS; Miró, Sánchez-Rodríguez, Brijaldo & Jensen, 2019) was used to measure fatigue. The SFS is a visual scale that depicts six human figures or silhouettes showing an increasing level of fatigue from left to right. The leftmost figure represents “*No fatigue*” and each additional figure to the right represents gradually higher levels of fatigue, up to the sixth figure representing “*A lot of fatigue*”. Participants were asked to indicate the level of their current fatigue by selecting the figure that best represented the degree of fatigue they felt. The scale is scored from 0 to 10 (0-2-4-6-8-10). The SFS has been shown to provide valid scores when used with older adults (Miró, Sánchez-Rodríguez, et al., 2019).

Pain catastrophizing: The Pain Catastrophizing Scale (PCS; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995), in its Spanish version (García-Campayo et al., 2008), was used to measure pain catastrophizing. The PCS consists of 13 items that can be scored as a total score of pain catastrophizing or as three subscales assessing pain-related Rumination, Magnification and Helplessness. Respondents rate the frequency with which they have had each catastrophizing thought, using a 5-point Likert scale ranging from 0 (“*Not at all*”) to 4 (“*All the time*”). Higher scores indicate higher levels of catastrophizing. The PCS has shown adequate internal consistency ($\alpha = .79$) when used with Spanish-speaking adults (aged 24-64 years) with fibromyalgia (García-Campayo et al., 2008), and good internal consistency with whiplash patients (Miró, Nieto, & Huguet, 2008). The internal consistency of the PCS in the current sample was excellent ($\alpha = .95$).

Pain interference: To assess pain interference the Brief Pain Inventory (BPI); (Cleeland & Ryan, 1994; Cleeland, 2009), in its Spanish version (Badia et al., 2003), was used. This is a 7-item scale that asks about the extent to which pain has interfered with various aspects of daily life (general activity, mood, walking, work, relations with other people, sleep and enjoyment of life). Interference with each aspect is rated using a

numerical scale from 0 (“Does not interfere”) to 10 (“Completely interferes”). Scores on the BPI have been shown to be valid and reliable when used with cancer patients (García-Hernández, Failde, Pernia, Calderón, & Torres, 2009). Internal consistency of scale scores in the present sample was excellent ($\alpha = .90$).

Social support: The Medical Outcomes Study Social Support Survey (MOS-SSS; Sherbourne & Stewart, 1991), in its Spanish version (Costa, Salamero, & Gil, 2007), was used to measure social support. The MOS-SSS comprises 20 items that ask patients to indicate how often social support is available to them. Each item is rated using a five-point Likert scale anchored by 1 (None of the time) and 5 (All of the time). The total score therefore ranges from 19 to 95, and a score of ≤ 57 is considered to indicate a limited amount of overall social support. Scores on the MOS-SSS have been shown to be valid and reliable when used with cancer patients (Costa et al., 2007). Internal consistency in the present sample was excellent ($\alpha = .96$).

Data Analysis

Means and standard deviations (for continuous variables) and numbers and percentages (for dichotomous variables) were computed first in order to describe the sample. Then the distributions (skewness and kurtosis) of the study variables were evaluated and the predictors were examined for the presence of multicollinearity, calculating the Durbin-Watson statistic, the variance inflation factor (VIF) and the tolerance to ensure that they met the assumptions for the planned analyses. Zero-order correlations among the key predictor and criterion variables were computed. To test the study hypothesis, a multiple regression analysis, with pain interference in activities of daily living as the dependent variable was conducted. In step 1, age and sex as control variables were entered. In step 2, pain intensity was entered in

order to determine if it accounted for significant variance in pain interference with activities of daily living, over and above sex and age. Finally, in step 3 the measures of fatigue, pain catastrophizing and social support were entered as a block to determine if they contributed significantly and independently to the prediction of pain interference with activities of daily living, after controlling for sex, age and pain intensity.

RESULTS

Description of the Study Sample

The mean age of the 156 patients participating in this study was 61.31 years (SD 11.65, range 27-84), and 54% were male. Table 1 provides further details about sample characteristics.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Data for Study Variables

The results (see Table 2) showed that all the study variables were normally distributed (skewness = -1.00 to .49; kurtosis = -1.02 to .15) and that multicollinearity was not a problem in the data set (Durbin-Watson = 1.90; VIFs < 10; tolerance close to 1, ranging from .75 to .98). Table 3 shows the Pearson correlation matrix. It can be seen that all pain-related variables are significantly associated with each other, but not with social support.

INSERT TABLES 2 and 3 ABOUT HERE

Effect of Pain Intensity, Fatigue, Pain Catastrophizing and Social Support on Pain Interference with Daily Activities

In the regression analysis predicting pain interference with daily activities, sex and age did not explain a significant proportion of the variance in pain interference ($R^2 = .01$; $p = .84$), whereas pain intensity explained a significant 22% of this variance ($\beta = 0.23$, $p < .05$). Over and above the effect of pain intensity, fatigue, pain catastrophizing and social support, as a block, explained another significant 22% of the variance in pain interference, which was accounted for by the effects of fatigue and pain catastrophizing. As hypothesised, fatigue and pain catastrophizing were significantly and positively associated with pain interference (β s = .26 and .38, respectively; both $p < .001$). Contrary to our hypothesis, social support did not show a significant association with pain interference in daily activities (see Table 4).

INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

DISCUSSION

The aim of this study was to add to knowledge regarding the physical, cognitive and social factors that influence pain interference with daily activities among patients with cancer and chronic pain. New findings that have important theoretical and practical implications are reported.

First, and as hypothesised, pain intensity was found to be a significant predictor of pain interference. This is consistent with previous findings not only in cancer patients but in other clinical populations and across different ages (Hengstebeck, Roskos, Breejen, Arnetz B., & Arnetz J., 2017; Rebane et al., 2019). For example, in a recent study of children being treated for cancer, Madi & Clinton (2018) found that pain intensity was related to functional disability and had an impact on daily activities. In

addition, in adult cancer patients, Katz , Gajria, Shillington, Stephenson, & Harshaw (2017) reported a positive association between pain intensity and interference with daily activities, mood, the ability to walk and work, social relations, sleep and enjoyment of life. Taken together, these results suggest that treatment aimed at reducing pain intensity could help to improve patients' functioning and, potentially, their quality of life. This possibility needs to be confirmed through further longitudinal and/or experimental studies.

Our analysis also revealed, as expected, a significant and positive association between fatigue and pain interference in daily activities. Fatigue is known to be a common problem in both cancer patients (Bower, 2019; Kolak et al., 2017) and cancer survivors (Galán et al., 2017; Galán, De la Vega, & Miró, 2018), and the observed association with pain interference underlines the relevance of assessing and treating fatigue in individuals with chronic cancer pain. Indeed, although this result needs to be confirmed by experimental studies, it nonetheless suggests that interventions aimed at reducing fatigue could also have a considerable positive impact on patients' functioning.

Similarly, pain catastrophizing was found to contribute to the prediction of pain interference in daily activities. This is consistent with the results of previous studies in other patient populations. For example, a recent systematic review found that catastrophic thinking was one of the psychological factors most commonly associated with adverse perioperative events (e.g. increased pain, greater functional disability, worse quality of life) and poorer postoperative outcomes among patients undergoing elective shoulder surgery (Gil et al., 2018). Furthermore, Bovbjerg et al. (2019) found that persistent breast pain after a breast cancer surgery was associated with catastrophic thoughts, anxiety, depression, distress and fear of recurrence. A task for future research

is therefore to examine the extent to which targeted intervention for catastrophic thinking could help to reduce pain intensity and improve patients' functioning.

Finally, and contrary to what was expected, no significant association between social support and pain interference with daily activities were found. Although some studies have concluded that social support is an important factor in relation to chronic pain and disability (Matos, Bernardes, & Goubert, 2017; Kelley, Kent, Litzelman, Mollica, & Rowland, 2019), other authors have, in line with the present study, found no significant relationship between these variables (Uchino, Bowen, Carlisle, & Birmingham, 2012; Tan & Wang, 2019). One explanation for the inconsistency of the findings with respect to the association between social support and pain interference could be related to the characteristics of the samples included in the studies, both in terms of the pain problem and the perceived need for social support. Research to evaluate this possibility is warranted, as it may provide important information regarding when (and for whom) social support interventions may be most effective for reducing pain-related disability in patients with cancer.

Overall, the results of this study suggest the need for interventions providing early and effective pain control, keeping fatigue to a minimum, and addressing cognitive variables such as catastrophic thinking. Further experimental studies are now needed to confirm the role that interventions which reduce pain intensity, fatigue and pain catastrophizing may play in enhancing the ability of cancer patients to engage with daily activities, and thus improving their quality of life.

This study has a number of limitations that need to be considered when interpreting the results. The first concerns the relatively small sample size. It should be noted, however, that the number of participants was on a par with that of other studies of similar characteristics (e.g., Leeds et al., 2019) and it was appropriate for the

analyses. Second, although the influence of pain intensity on pain interference with daily activities was specifically analysed, the patients' level of disability or the amount of help they needed for daily functioning were not controlled for. Consequently, whether or to what extent these variables may have an impact on pain interference with daily activities is not known. Third, the sample showed considerable heterogeneity in age. On the plus side, this enabled to examine age as a potential moderator of the associations between the predictor and criterion variables. However, it needs to be acknowledged that younger patients may differ in several respects from their older counterparts. Future studies should specifically examine this issue in order to verify the lack of age-related differences in pain interference that was observed here. Fourth, the fact that this was a multicentre study in which patients were recruited and data collected by staff members of the participating hospitals has the potential to introduce bias. In an attempt to avoid possible sources of error, instruction in how to administer the questionnaires was provided at the outset, and subsequently if requested, and the data collection process was monitored throughout by establishing a working group and via email and telephone contact with the responsible staff. Finally, the use of convenience sampling means that the sample may not be representative of cancer patients with chronic pain. These limitations underline the importance of replicating the present findings in order to verify their reliability and potential generalizability.

Despite these limitations this study provides new and important information about key factors associated with chronic pain and its impact on the daily functioning of patients with cancer. Specifically, the results suggest that pain intensity, fatigue and pain catastrophizing are all relevant to pain interference in daily activities, and hence that they should be the target of intervention. Providing cancer patients with adequate advice and support regarding nutrition, exercise, rest and sleep, as well as psychological

therapy, where necessary, could help to reduce the fatigue and pain they experience, thereby improving their daily functioning and quality of life in the long term. Further research is now required to explore these possibilities.

References

- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J. M., Perulero, N., Gálvez R., Cleeland C.S. (2003). Cuestionario breve del dolor (edición corta mBPI-SF). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica [Spanish validation of the Brief Pain Inventory in patients with cancer pain]. *Med Clin (Barc)*, 120(2), 52-9.
- Bennett, M. I., Eisenberg, E., Ahmedzai, S. H., Bhaskar, A., O'Brien, T., Mercadante, S., Morlio, B. (2019). Standards for the management of cancer-related pain in Europe: A position paper by the EFIC Task Force on cancer pain. *Eur J Pain*, 23(4), 660-668.
- Bovbjerg D.H., Keefe FJ., Soo M.S., Manculich J., Van Denburg A., Zuley M.L., Ahrendt G.M., Skinner C.S., Edmond S.N., Shelby R.A.(2019). Persistent breast pain in post-surgery breast cancer survivors and women with no history of breast surgery or cancer: associations with pain catastrophizing, perceived breast cancer risk, breast cancer worry, and emotional distress. *Acta Oncol*, 58(5): 763-768.
- Bower J. E. (2019). The role of neuroimmune interactions in cancer-related fatigue: Factors and risk mechanisms of biochemical behavior. *Cancer*, 1;125(3), 353-364.
- Castarlenas, E., Jensen, M. P., Von Baeyer, C., & Miró, J. (2017). The psychometric properties of the Numerical Rating Scale to assess self-reported pain intensity in children and adolescents: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, 33(4), 376-383.

- Chapman, C. R., & Vierck, C. J. (2017). The transition from acute postoperative pain to chronic pain: An integrative overview of research on mechanisms. *J Pain*, 18(4), 359.e1-359.e38.
- Cleeland CS, Ryan KM. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994; 23(2):129–138.
- Cleeland CS. (2009). The Brief Pain Inventory: user guide. Houston: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center.
- Costa, G., Salamero, M., & Gil, F. (2007). Validación del cuestionario MOS-SSS de apoyo social en pacientes con cáncer [Validation of the MOS-SSS questionnaire in cancer patients]. *Med Clin (Barc)*, 128(18), 687-91.
- De la Vega, R., Racine, M., Sánchez-Rodríguez, Tomé-Pires, C., Castarlenas, E., Jensen, M.P., & Miró, J. (2016). Pain extent, pain intensity, and sleep quality in adolescents and young adults. *Pain Medicine*, 17(11), 1971-1977.
- Expósito-Vizcaíno, S., Casanova-Molla, J., Escoda, L., Galán, S., & Miró, J. (2018). Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib [Neuropathic pain in cancer patients treated with bortezomib]. *Neurología*, 33(1), 28-34.
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*, 152(10), 2399-2404.
- Galán, S., De la Vega, R., Tomé-Pires, C., Racine, M., Solé, E., Jensen, M. P., & Miró, J. (2017). What are the needs of adolescents and young adults after a cancer treatment? A Delphi study. *European Journal of Cancer Care*, 26(2), e12488.

- Galán, S., De la Vega, R., & Miró, J. (2018). Needs of adolescents and young adults after cancer treatment: A systematic review. *European Journal of Cancer Care*, 27(6), e12558.
- García-Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin (Barc)*, Oct 18;131(13), 487-92.
- García-Hernández, R., Failde, I., Pernia, A., Calderón, E. L. M., & Torres, M. (2009). Prevalencia de dolor neuropático en pacientes con cáncer sin relación con el tratamiento oncológico previo [Prevalence of neuropathic pain in cancer patients that is unrelated to previous cancer treatment]. *Rev Soc Esp Dolor*, 16(7), 386-398.
- Gil, J. A., Goodman, A. D., & Mulcahey, M. K. (2018). Psychological factors that affect the results after elective shoulder surgery. *J Am Acad Orthop Surg*, 26(5), 98-104.
- Hengstebeck E., Roskos S., Breejen K., Arnetz B., & Arnetz J. (2017). Chronic pain disrupts ability to work by interfering with social function: A cross-sectional study. *Scand J Pain*, 17: 397-402.
- IASP (International Association for the Study of Pain). (2016). Pain: Clinical Updates. Persistent pain in cancer survivors: pathogenesis and treatment options. September, 24(4), <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssueWIP.aspx?ItemNumber=5705>
- Immanuel, A., Hunt J., McCarthy H., van Teijlingen E., & Sheppard Z.A. (2019). Quality of life in survivors of adult haematological malignancy. *Eur J Cancer Care*, e13067.

- Jensen, M. P., Smith, A. E., Bombardier, C. H., Yorkston, K. M., Miró, J., & Molton, I. R. (2014). Social support, depression and physical disability: Effects of the age group and diagnosis. *Disability and Health Journal*, 7(2), 164-172.
- Katz, N. P., Gajria, K. L., Shillington, A. C., Stephenson, J. J., & Harshaw, Q. (2017). Impact of breakthrough pain in cancer patients living in the community: Results of the National Breakthrough Pain Study. *Postgraduate Med*, Jan, 129(1), 32-39.
- Kelley, D. E., Kent, E. E., Litzelman, K., Mollica, M. A., & Rowland, J. H. (2019). Dyadic associations between perceived social support and cancer patient and caregiver health: An Actor-Partner Interdependence modeling approach. *Psycho-oncology*. April 16, doi: 10.1002/pon.5096
- Kolak, A., Kamińska, M., Wysokińska, E., Surdyka, D., Kieszko, D., Pakieła, M., & Burdan, F. (2017). The problem of fatigue in patients with neoplastic disease. *Contemp Oncol (Pozn)*, 21(2), 131-135.
- Leeds, I. L., Meyers, P. M., Enumah, Z. O., He, J., Burkhart, R.A., Haut, E.R... Johnston, F. M. (2019). Psychosocial risks are independently associated with the results of cancer surgery in medically comorbid patients. *Ann Surg Oncol*, 26(4), 936-944.
- Madi, D., & Clinton, M. (2018). Pain and its impact on the functional capacity of children treated at the Lebanese Cancer Center. *J Pediatr Nurs*, March-April, 39: e11-e20.
- Miladinia M., Baraz S., Ramezani M., & Malehi A.S. (2018). The relationship between pain, fatigue, sleep disorders and quality of life in adult patients with acute leukaemia: During the first year after diagnosis. *Eur J Cancer Care*, 27(1) e112762

- Matos, M., Bernardes, S. F., & Goubert, L. (2017). Why and when social support predicts disability related to older adults' pain: A longitudinal study. *Pain*, 158(10), 1915-24.
- Miró, J., Nieto, R., & Huguet, A. (2008). The Catalan version of the Pain Catastrophizing Scale: A useful instrument to assess catastrophic thinking in patients with whiplash. *J Pain*, 9(5), 397-406.
- Miró, J., De la Vega, R., Tomé-Pires, C., Sánchez-Rodríguez, E., Castarlenas, E., Jensen, M., & Engel, J. M. (2017). Pain extent and function in youth with physical disabilities. *J Pain Res*, 10, 113-20.
- Miró, J., Sánchez-Rodríguez, E., Brijaldo, S. & Jensen M. P. (2019). The Silhouettes Fatigue Scale: Comprehensibility and validity in older individuals. *Disability & Rehabilitation*, Jan 23, 1-6. doi: 10.1080/09638288.2018.1539129
- Miró, J., De la Vega, R., Gertz, K. J., Jensen, M. P., & Engel, J. M. (2019). The role of perceived family social support and parental solicitous responses in adjustment to bothersome pain in young people with physical disabilities. *Disabil Rehabil*, Mar, 41(6), 641-648. doi: 10.1080/09638288.2017.1400594
- Neufeld, N. J., Elnahal, S. M., & Alvarez, R. H. (2017). Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and the impact of value. *Future Oncol*, 13(9), 833-841.
- Nieto, R., Miró, J., Huguet, A., & Saldaña, C. (2011). Are coping and catastrophizing independently related to disability and depression in patients with whiplash-associated disorders? *Disability and Rehabilitation*, 33(5), 389-398.

- Racine, M., Sánchez-Rodríguez, E., Galán, S., Tomé-Pires, C., Solé, E., Jensen, M.P... Choinière, M. (2017). Factors associated with suicidal ideation in patients with chronic non-cancer pain. *Pain Medicine*, 18(2), 283-293.
- Rebane K., Orenius T. , Ristolainen L., Relas H., Kautiainen H., Luosujärvi R, Säilä H., & Aalto K.(2019). Pain interference and associated factors in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1-7.
- Sánchez-Rodríguez, E., Castarlenas, E., De la Vega, R., Roset, R., & Miró, J. (2017). On the electronic measurement of pain intensity: Can we use different pain intensity scales interchangeably? *Journal of Health Psychology*, 22(13), 1658-1667.
- Sherbourne, C. D., & Stewart, A. L. (1991). The MOS Social Support Survey. *Soc Sci Med*, 32(6), 705-14.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524-532.
- Tan, J., & Wang, Y. (2019). Social integration, social support and all-cause, cardiovascular disease and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*, Apr 27;16(9). pii: E1498. doi: 10.3390/ijerph16091498
- Tomé-Pires, C., Solé, E., Racine, M., Galán, S., Castarlenas, E., Jensen, M.P., Miró, J. (2016). The relative importance of anxiety and depression in pain impact in individuals with migraine headaches. *Scandinavian Journal of Pain*, 13, 109-113.
- Uchino, B.N., Bowen, K., Carlisle, M., & Birmingham, W. (2012). Psychological pathways linking social support to health outcomes: A visit with the “ghosts” of research past, present, and future. *Soc Sci Med*, 74(7), 949-57.

- Wang, L., Guyatt, G. H., Kennedy, S.A., Romerosa, B., Kwon, H.Y., Kaushal, A... Busse, J. W. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. Oct 4; 188(14):E352-E361. doi: 10.1503/cmaj.151276
- WHO. (2016). *Cancer prevention and control in the context of an integrated approach: Report by the Secretariat*. Geneva: World Health Organization.

Table 1. Description of the sample

Variable		N	%
Gender	Male	84	54
	Female	72	46
Most frequent cancer diagnoses	Multiple myeloma	37	21
	Lung	31	18
	Breast	22	13
	Colon	18	10
Marital status	Single	11	7
	Widowed	13	8
	Divorced	8	5
	Married/Partner	110	70
	Other	14	9
Living situation	Lives alone	36	23
	Lives with others	120	76

Table 2. Data for the study variables

	Mean (SD)	Range	Skewness	Kurtosis
Average pain intensity (NRS-11)	5.41 (2.19)	0-10	-.154	-.096
Current fatigue (SFS)	4.53 (2.96)	0-10	.492	-.797
Social support (MOS-SSS)	80.82 (14.82)	40-95	-1.000	.151
Catastrophizing (PCS)	22.73 (14.55)	0-52	.350	-.946
Pain interference (BPI)	5.30 (2.68)	0-10	-.117	-1.020

Note: NRS-11 (Numerical Rating Scale); SFS (Silhouettes Fatigue Scale); MOS-SSS (Medical Outcomes Study Social Support Survey); PCS (Pain Catastrophizing Scale), BPI (Brief Pain Inventory)

Table 3. Correlations between the study variables

	NRS-11	SFS	MOS-SSS	PCS
SFS	.43**			
MOS-SSS	-.02	-.07		
PCS	.40**	.38**	-.06	
BPI	.50**	.48**	.04	.57**

Note: ** $p < .001$

NRS-11 (Numerical Rating Scale); SFS (Silhouettes Fatigue Scale); MOS-SSS (Medical Outcomes Study Social Support Survey); PCS (Pain Catastrophizing Scale), BPI (Brief Pain Inventory)

Table 4. Multiple regression analysis predicting pain interference in activities of daily living

Step	Predictor	Change			β	t	p	Tolerance	VIF
		R^2	in R^2	F					
1	Demographics	.002	.002	.18			.836	.932	1.072
	Age				-.05	-.76	.446	.945	1.059
	Sex				-.09	-1.39	.167	.764	1.309
2	Pain intensity	.22	.22	41.05	.23	3.16	.002*	.750	1.333
3	Pain-related variables	.44	.22	18.60				.806	1.241
	Fatigue				.26	3.57	<.001**	.982	1.018
	Pain Catastrophizing				.38	5.41	<.001**		
	Social support				.08	1.34	.183		

* $p < .05$; ** $p < .001$

8. *Discusión*

El objetivo general de esta tesis era contribuir a mejorar el conocimiento disponible sobre el dolor crónico oncológico, de manera que la nueva información y los datos generados se pudieran utilizar para mejorar el tratamiento y prevenir la discapacidad asociada a los problemas de los pacientes con cáncer y dolor crónico.

Esta tesis aporta nueva información relevante sobre el dolor crónico en pacientes con cáncer. A través de los estudios realizados, se constata que el dolor crónico oncológico es una experiencia muy compleja que resulta de la interacción de múltiples factores, físicos, pero también emocionales, conductuales, incluso sociales (Miró, 2003). Y esto no solo tiene un valor teórico relevante, sino que plantea implicaciones prácticas muy importantes, tanto para la evaluación de estos pacientes como para su tratamiento.

El primer objetivo era identificar, describir y evaluar el impacto del dolor en las actividades de la vida diaria (AVD) en un grupo de pacientes con mieloma múltiple tratados con bortezomib. Los resultados de nuestro trabajo mostraron el impacto del dolor neuropático en la funcionalidad del individuo, siendo el dolor neuropático un primer indicador de toxicidad del fármaco. Los datos registrados señalaron que el descanso nocturno, el ánimo, la actividad, la deambulación, el trabajo y las relaciones sociales...estaban significativamente afectados; y que entre ellos el disfrute de la vida era el más afectado. A su vez, los resultados confirmaron una fuerte asociación entre dolor neuropático y discapacidad, con cifras del 30% de discapacidad en la neuropatía de grado 1 y de hasta el 67% en la neuropatía de grado 3. Poniendo de manifiesto la elevada prevalencia del dolor en este grupo de pacientes, datos que coinciden con otros

estudios (Alé, Bruna, Navarro, y Udina, 2014; Brown et al., 2014; Galán et al., 2017). Nuestros datos indican que evaluar las diferentes áreas de funcionamiento personal (p. ej., sueño, actividad física, funcionamiento psicológico) permitirá iniciar terapias adecuadas para minimizar las repercusiones en la calidad de vida del paciente, tal y como muestran otros estudios con grupos de pacientes diferentes (Vega et al., 2019).

El segundo objetivo era estudiar los factores de riesgo de cronificación del dolor en pacientes con cáncer, así como explorar posibles factores protectores. Los resultados de este segundo estudio mostraron que a juicio de los expertos, el proceso oncológico, el dolor mal controlado y los factores psicológicos, particularmente el catastrofismo, son los principales responsables del dolor crónico en pacientes con cáncer. Entre los factores protectores parece que tienen un papel relevante los siguientes: soporte social, tratamiento precoz del dolor, personalidad optimista y adherencia al tratamiento. Una contribución significativa de este trabajo es que muestra que la mayoría de los factores predictores identificados son modificables y, por tanto, susceptibles de ser modificados por tratamientos específicos. Por ejemplo, se ha demostrado que los pensamientos catastróficos, la ansiedad o las actitudes ante el dolor que son identificados en este estudio como factores predictores de dolor crónico oncológico, cambian tras participar en programas de tratamiento (Miró, 2003). Por tanto, estos resultados pueden ayudar a desarrollar instrumentos diagnósticos específicos con los que identificar las personas en situación de riesgo, así como a crear programas preventivos.

El tercer objetivo de esta tesis planteó mejorar la comprensión del papel potencial de los factores físicos, cognitivos y sociales relacionados con las interferencias del dolor en las AVD de las personas con cáncer y dolor crónico. Los resultados de este trabajo muestran que, la intensidad del dolor, la fatiga y los pensamientos catastróficos se muestran como predictores de la interferencia del dolor en las AVD del paciente

oncológico. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre el apoyo social y la interferencia del dolor en las actividades diarias probablemente relacionado con las características de la muestra, tanto en términos del problema del dolor como de la necesidad percibida de apoyo social.

Este estudio aporta información nueva e importante sobre los factores clave asociados con el dolor crónico y su impacto en el funcionamiento diario de los pacientes con cáncer. Nuestros datos indican la necesidad de intervenciones que proporcionen un control temprano y efectivo del dolor. Específicamente, los resultados sugieren que la intensidad del dolor, la fatiga y el catastrofismo del dolor son todos relevantes para la interferencia del dolor en las actividades diarias y, por lo tanto, deben ser el objetivo de la intervención. Proporcionar a los pacientes con cáncer un asesoramiento y apoyo adecuados con respecto a la nutrición, el ejercicio, el descanso y el sueño, así como la terapia psicológica, cuando sea necesario, podrían ayudar a reducir la fatiga y el dolor que experimentan, mejorando así su funcionamiento diario y su calidad de vida a largo plazo.

8.1 LIMITACIONES, FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN E IMPLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA

Este estudio no está exento de algunas limitaciones que merecen mencionarse. Primero, la presencia de complicaciones agudas e incluso la pérdida de sujetos durante los estudios por progresión de la enfermedad o fallecimiento pueden cuestionar la generalización de los resultados. A pesar de ello, el número de sujetos era adecuado para los objetivos establecidos tanto para los realizados con pacientes (Leeds et al., 2019) como en el caso de los expertos participantes en el estudio Delphi (Varela-Ruiz, Díaz, y García, 2012) siendo similares a otros estudios recogidos en la literatura

disponible. Segundo, la realización de estudios transversales limita el seguimiento de los hallazgos con lo que se desconocen cómo evolucionan en el tiempo. Futuros estudios deberán dilucidar la evolución de los datos obtenidos como el grado de afectación y discapacidad a largo plazo, a partir de los cuales se podrán concretar planes o guías que minimicen las repercusiones de los factores físicos y psicosociales obtenidos y como repercuten en las AVD del paciente y, en definitiva, en su calidad de vida. Son necesarios más estudios con grupos más numerosos para establecer su validez y fiabilidad. Futuros trabajos podrían dedicarse a buscar factores de riesgo que todavía no están bien definidos en estos pacientes y esta información servir para diseñar tratamientos más personalizados. Igualmente, esta información podría ayudar a diseñar programas específicos de apoyo con los que mejorar la calidad de vida de estos pacientes tras finalizar el tratamiento. La elevada prevalencia del dolor en pacientes con cáncer (Brown et al., 2014; Galán et al., 2017) y las repercusiones en las AVD del paciente y discapacidad asociados justifica insistir en la búsqueda de tratamientos específicos (psicoterapia, agentes neuroprotectores, analgesia etc.) y en una intervención precoz con el fin de evitar o paliar las repercusiones del dolor crónico en el paciente con cáncer.

9. Conclusiones

1. El dolor neuropático repercute en las AVD del paciente y está asociado a una discapacidad importante. Interfiere en el funcionamiento de las personas que lo sufren, deteriorando su calidad de vida y siendo la capacidad para disfrutar de la vida el área más afectada. Una adecuada evaluación y detección precoz del dolor neuropático es fundamental para minimizar su impacto en la calidad de vida del paciente.
2. La identificación de los principales factores responsables de la cronificación del dolor como el proceso oncológico, el dolor mal controlado o el catastrofismo pueden ayudar a desarrollar instrumentos diagnósticos específicos con los que identificar las personas en situación de riesgo, así como a crear programas preventivos.
3. El impacto de la interferencia del dolor en las AVD del paciente no es solo consecuencia de la intensidad del dolor, también influyen factores psicosociales. Los datos de nuestro trabajo muestran que la fatiga y los pensamientos catastróficos están significativamente asociados a este impacto. Establecer medidas específicas que actúen sobre estas variables deben ser objetivo de la intervención.

10. Referencias bibliográficas

- Acebedo, J.C. (2013). Ronald Melzack and Patrick Wall. La teoría de la compuerta. Más allá del concepto científico dos universos científicos dedicados al entendimiento del dolor. *Revista Sociedad Española del Dolor*, 20(4), 191–202.
- Agra, Y., Álvarez, J., De Andrés, J.A., Camba, M.A., De la Calle, J.L., Català, E., Gálvez, R.,...y Tornero, J. (2011). *Unidad de Tratamiento del Dolor: Estándares y Recomendaciones*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad., 119–122. Recuperado el 16 de febrero de 2019, de https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf
- Alé, A., Bruna, J., Navarro, X., y Udina, E. (2014). Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *NeuroToxicology*, 43, 28–35.
doi:10.1016/j.neuro.2014.02.001
- Arango-Dávila, C., y Rincón-Hoyos, H. (2018). Depressive disorder, anxiety and chronic pain: multiple manifestations of a common clinic and pathophysiological core. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 47(1), 46–55.
dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.007
- Arbaiza, D. (2015). Neurofisiología del dolor. Proceso fisiológico de la nocicepción. *Web Grünenthal*. Recuperado el 26 de enero de 2019, de http://www.grunenthal.com.ec/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=69100179
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J.M., Perulero, N., Gálvez, R.,...y Cleeland, C. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina Clínica*, 120, 52–59.
- Barragán, J., y Almanza-Rodríguez, G. (2013). Valoración de estrategias de afrontamiento a nivel ambulatorio del dolor crónico en personas con cáncer. *Aquichan*, 322–335.

- Bonica, J.J. (1990). *The Management of Pain* (2^a ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Brown, M. R., Ramirez, J. D., y Farquhar-Smith, P. (2014). Pain in cancer survivors. *British Journal of Pain*, 8 (4), 139–153. doi.org/10.1177/2049463714542605
- Cabedo, N., Valero, R., Alcón, A., y Gomar, C. (2017). Estudio de la prevalencia y la caracterización del dolor postoperatorio inmediato en la Unidad de Recuperación Postanestésica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64, 375–383.
- Cargnin, S., Magnani, F., Viana M., Tassorelli, C., Mittino, D., Cantello, R.,...y Terrazzino, S. (2013). An Opposite-Direction Modulation of the COMT Val158Met Polymorphism on the Clinical Response to Intrathecal Morphine and Triptans. *The Journal of Pain*, 14 (10), 1097 – 1106.
- Carneiro de Araujo, C., Adel H., y De Paula, I. (2011). Sexo y percepción del dolor y analgesia. *Revista Brasileña de Anestesiología*, 61(6), 449–458.
- Castarlenas, E., Jensen, M.P., Von Baeyer, C.L., y Miró J. (2017). Psychometric properties of the numerical rating scale to assess the intensity of self-reported pain in children and adolescents: a systematic review. *The Clinical Journal Pain*, 33 (4), 376–383.
- Castel, A., Miró, J. y Rull, M. (2007). La escala de dolor BS-21: datos preliminares sobre su fiabilidad y validez para evaluar la intensidad del dolor en geriatría. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 4, 274-283.
- Cerveró, F., y Laird, J.M.A. (1995). Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños J.E, Barutell C, et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona, MCR 9-25.
- Cook, C.D., Barrett, A.C., Roach, E.L. , Bowman, J.R., y Picker., M.J. (2000). Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor. *Psychopharmacology*, 150, 430–442.
- Correa-Illanes, G. (2014). Neuropathic pain, clasification and management for general practitioners. *Revista Médica. Clínica Las Condes*, 25(2), 189–199.
- Dahan, A., Kest, B., Waxman, A.R., y Sarton. E. (2008). Sex specific responses to

- opiates: animal and human studies. *Anesthesia & Analgesia* 107, 83–95.
- Díez, F., Marcos J., Baticón-Montes, A., Bermejo, J.C., y Merino, M. (2011). Agreement between verbal numerical scale and visual analog scale assessments in monitoring acute postoperative pain. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 58(5),279-82
- De Andrés, J., Acuña, J.P., y Olivares, A. (2014). Dolor en el paciente de la tercera edad. *Revista Médica. Clínica Las Condes*, 25(4), 674–686.
- Elliott, A.M., Smith, B.H., Penny, K.I., y Smith, W.C. (1999). The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet*, 354, 1248–1252.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C.,...y Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Flórez-García, M.T., García Pérez, M.A., García Pérez F, Armenteros Pedreros, J., Álvarez Prado, A., y Martínez Lorente, M.D. (1995). Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*, 29, 138–145.
- Galán, S., de la Vega, R., Tomé Pires, C., Racine, M., Solé, E., Jensen, M. P., y Miró, J. (2017). What are the needs of adolescents and young adults after a cancer treatment? A Delphi study. *European Journal of Cancer Care*, 26(2), e12488. doi.org/10.1111/ecc.12488
- García-Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J., y Moreno, S. (2008) Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromialgia. *Medicina Clínica (Barc)*. 18;131(13):487-92
- González, M. (2014). Dolor crónico y psicología: Actualización. *Revista Médica. Clínica Las Condes*, 25(4), 610–617.
- Guillén-Núñez, M.R. (2005). Etiología del dolor por cáncer. *Dolor, Clínica y Terapia*, 3, 5–7.
- Gutiérrez-Lombana, W., y Gutiérrez Vidal, S. E. (2012). Diferencias de sexo en el

dolor. Una aproximación a la clínica. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 40(3), 207–212. doi.org/10.1016/j.rca.2012.05.007

Hernán, R. (2013). Manejo del dolor en cáncer. *Revista Médica. Clínica Las Condes*. 24(4) 661-66

Hirmas, M., Poffald L., Jasmen, AM., Aguilera, X., Delgado, I., y Vega, J. (2013). Barreras y facilitadores de acceso a la atención de salud: una revisión sistemática cualitativa. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 33(3), 223–229.

Inoue, M., Inoue, S., Ikemoto, T., Arai, Y.C., Nakata, M., Miyazaky, A.,...y Ushawa, T. (2014). The efficacy of a multidisciplinary group program for patients with chronic refractory pain. *Pain Research and Management*, 19 (6), 302–308.

International Association for the Study of Pain (IASP)-subcommittee on Taxonomy. (2002). *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Wadhington: International Association for the Study of Pain* (pp. 1–36).

International Association for the Study of Pain (IASP) (2011) *Annual Report 2011. Washington: IASP*. Recuperado el 15 de marzo de 2019, de <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/AboutIASP/IASPAnnualReport2011.pdf>

Järemo, P., Arman, M., Gerdle, B., Larsson, B., y Gottberg, K. (2017). Illness beliefs among patients with generalized chronic pain - associations with self-reported health status, symptoms of anxiety and depression, and the impact of pain. *BMC Psychology*, 5 (1), 24.

Jensen, M.P., Adachi, T., Tomé-Pires, C., Lee, J., Osman, Z.J, y Miró, J. (2015). Mechanisms of hypnosis: towards the development of a biopsychosocial model. *The international journal of clinical and experimental hypnosis* , 63 (1), 34-75. doi: 10.1080 / 00207144.2014.961875

Jensen, M.P., Solé, E., Castarlenas, E., Racine, M., Roy, R., Miró, J., y Cane, D. (2017). Inhibition of behavior, maladaptive pain cognitions and function in patients with chronic pain. *Scandinavian Journal of Pain*, 17, 41–48.

- Ji, R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., y Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and generalized pain. *Anestesiología*, 19. doi.org/10.1097 / ALN.0000000000002130
- Katz, J., Rosenbloom, B.N., y Fashler, S. (2015). Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 60(4), 160–167.
- Keele, K.D. (1948). Escala descriptiva simple o de valoración verbal (Verbal Rating Scale [VRS]) The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8.
- Khosravi, P., Castillo-Rueda, A., y Pérez-Manga, G. (2007). Manejo del dolor oncológico. *Anales de Medicina Interna*, 24, 554–557.
- Larramendi, J., Gutiérrez, D., Futiel, N., Frías, J.A., y Peña, A.M. (2013). Intensidad del dolor en pacientes con cáncer según etapas clínicas en el municipio de Manzanillo. *Medisan*, 17(8), 3023.
- Leeds, I.L., Meyers, P.M., Enumah, Z.O., He, J., Burkhart, R.A., Haut, E.R., Efron J.E., y Johnston, F.M. (2019). Psychosocial risks are independently associated with the results of cancer surgery in medically comorbid patients. *Annals of surgical oncology*, 26 (4): 936-944.
- Legarreta, M., Bueler, E., DiMuzio, J., McGlade, E., y Yurgelun-D, T. (2018). Suicidal behavior and chronic pain: an exploration of pain, related catastrophic thinking, disability and descriptions of the experience of pain. *Journal of nervous and mental disease* , 206 (3), 217–222.
- Linton, S., Flink, I., y Vlaeyen, J. (2018). Understanding the etiology of chronic pain from a psychological perspective. *Physical Therapy*, 98 (5), 315–324.
- Londoño, C., Contreras, F., Delgadillo, G., Tobón, S., y Vinaccia, S. (2005). Barreras para el manejo efectivo del dolor crónico. *Revista de Psicopatología Clínica*, 98 (5), 315-24.
- López-Roa, L.M. (2012). Neuroplasticidad y sus implicaciones en la rehabilitación. *Revista Universidad y Salud*, 14(2), 197–204.
- López, F.M. (2000). Cuestionario MOS de apoyo social. Validación española del MOS

- Social Support Survey (MOS-SSS) Semergen. *Semergen*, 26, 387–392.
- López, P., Freijeiro, M., Torres, D., Baluja, A., Vidal, I., y Álvarez, J. (2016). Avances en el tratamiento del dolor. Aplicaciones clínicas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada*, 12 (23), 1350–1358.
- Martínez-Jauand, M. (2013). *Factores genéticos y psicosociales implicados en la modulación del dolor*. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears.
Recuperado el 6 de enero de 2019, de <https://www.tdx.cat/handle/10803/125008>
- Melzack, R. (2000). Del umbral a la neuromatriz. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 7(3), 149-56.
- Melzack, R., y Wall, PD . (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 50, 971–978.
- Ministerio de Sanidad. (2014). *Documento Marco para la Mejora del Abordaje del Dolor en el Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Miró, J., Castarlenas, E., de la Vega, R., Solé, E., Tomé-Pires, C., Jensen, M.P., y Racine, M. (2016). Validity of three rating scales to measure the intensity of pain in young people with physical disabilities. *European Journal of Pain*, 20 (1), 130–137. doi.org/10.1002/ejp.704
- Miró, J., de la Vega, R., Tomé-Pires, C., Sánchez-Rodríguez, E., Castarlenas, E., Jensen, M., y Engel, J.M. (2017a). Pain extent and function in youth with physical disabilities. *Journal of Pain Research*, 10, 113–20.
- Miró, J. (2003). *Dolor crónico. Procedimientos de evaluación y tratamiento psicológico*. Bilbao: Desclée de Brower.
- Miró, J. (2012). Evaluación de la intensidad del dolor en el paciente con cáncer. *Psicooncología*, 9(2-3), 393–401.
- Miró, J., Sánchez-Rodríguez, E., Brijaldo, S., y Jensen, M.P. (2019). The Silhouettes Fatigue Scale: Comprehensibility and validity in older individuals. *Disability & Rehabilitation*, Jan 23, 1-6. doi: 10.1080/09638288.2018.1539129

- Miró, J., de la Vega, R., Gertz, K.J., Jensen, M.P., y Engel, J. (2017b). The Role of Perceived Family Social Support and Parental Solicitous Responses in Adjustment to Bothersome Pain in Young People with Physical Disabilities. *Disability and rehabilitation*, 12, 1–8.
- Moayed, M., y Davis, K.D. (2013) Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*. 109(1):5-12.
- Montero, R., y Manzanares-Briega, A. (2005). *Escalas de valoración del dolor*. *Jano*, 118(1553), : 41-4.
- Morrison, L.J., y Morrison, R. (2006). Palliative Care and Pain Management. *Medical Clinics of North America*, 90, 983–1004.
- National Cancer Institut. (2017). *El dolor y el cáncer (PDQ®)*. Bethesda: NCI
Recuperado el 3 de enero de 2019, de
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/dolor/dolor-pro-pdq>
- Naugle, K.M., Ohlman, T., Naugle, K.E., Riley, Z.A., y Keith, N. (2017). Physical activity behavior predicts endogenous pain modulation in older adults. *Pain*, 158 (3), 383-90.
- Pardo, C., Muñoz, T., y Chamorro, C. (2006). Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Medicina Intensiva*, 30(8), 379–385.
- Paredes, G., y Pinelo, D. (2013). Neuroticismo, afrontamiento y dolor crónico. *Revista de Investigación Psicológica.*, 10, 23–33.
- Peñarroya, A., Ballús-Creus, C., y Pérez-Martínez, J. (2011). Diferencias en el uso de las estrategias de afrontamiento, el catastrofismo y el estado de ánimo en función del tiempo de evolución del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(2), 77-83.
- Pérez, C., Gálvez, R., Huelbes, S., Insausti, J., Bouhassira, D., Díaz-Cerezo, S., y Rejas, J. (2007). 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 and Quality of Life Outcomes*, 5(1), 66.

- Pérez, C., Gálvez, R., Insausti, J., Bennet, M., Ruiz, M., y Rejas, J. (2006). Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) Scale for the diagnosis of neuropathic pain. *Medicina Clínica*, 127, 485–491.
- Rangel, V., Peñarroya, A., Ballús-Creus, C., y Pérez, J. (2010). Características psicológicas en pacientes con dolor crónico e intensidad del dolor. *Psiquiatria.com*, 11. Recuperado el 24 de marzo de 2019, de <http://psiqui.com/1-958>
- Regueira-Betancourt, S., Fernández-Pérez, M., y Díaz-Pérez, M. (2015). Generalidades del dolor oncológico. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 40(10), 2–6. Recuperado el 23 de marzo de 2019, de <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/343>
- Reyes, D., González, J.C., Mohar, A., y Meneses, A. (2011). Epidemiología del dolor por cancer. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18, 118–134.
- Samper, D. (2007). Evaluación del dolor oncológico. En: *Evaluación y diagnóstico del dolor. Reunión de expertos*. Salamanca: Fundación Grünenthal. (pp. 95–100). Recuperado el 17 abril de 2019, de http://catedradeldolor.com/PDFs/Docencia_Expertos/2007%20Evaluacion%20del%20Dolor.pdf
- Scott, J., y Huskisson, E. (1976). Graphic representation of pain. *Pain*, 2, 175–184.
- Serrano, D., Gómez, J., Ávila, G., Galán, I., Romero, LM., Taylor, J., y Barriga A. (2016). Sensibilización central al dolor en pacientes con síndrome del latigazo cervical: una revisión. *Revista Latinoamericana de Cirugía Ortopédica*, 1(3), 102–107.
- Silva, J.H. (2003). Manejo integral del dolor por cáncer. En; Bistre S. Araujo M. *Dolor: síntoma, síndrome y padecimiento*. México: Azerta Comunicación Creativa. (p.153-158)

- Sochor, M., y Slama, O. (2015). Management of chronic and acute pain in patients with cancer diseases. *Klinicka Onkologie*, 28(2), 94–98.
- Sullivan, M.J.L, Bishop, SR., y Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–532.
- Torralba, A., Miquel, A., y Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa “Pain Proposal.” *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21 (1), 16–22.
- Treede, R., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M., Benoliel, R.,...y Wang, S.J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156 (6), 1003–1007.
- Twycross, R., y Lack, S.A. (1984). *Symptom control in advanced cancer*. London. Pitman Books Ltd. Recuperado de <https://es.slideshare.net/andrestpoveda/dolor-crnico-14172321>
- Urgelles, LA. (2010). Dolor vs inflamación: nuevas ideas sobre su evaluación y control. *Revista Dolor*, 7(5), 4–8. Recuperado el 30 marzo de 2019, de <http://www.intramed.net/UserFiles/pdf/68545.pdf>
- Van den Beuken-van, E., de Rijke, JM., Kessels, A.G., Schouten, H.C., Van Kleef, M. y Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 18(9), 1437-49.
- Van den Beuken-van, E., Hochstenbach, L.M., Joosten, E.A., Tjan-Heijnen, V.C., y Jansenn D. (2016). Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(6), 1070–1090.
- Van Hecke, O., Austin S.K., Khan, R.A., Smith, B.H., y Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654–662.
- Varela-Ruiz, M., Díaz-Bravo, L., y García-Durán, R. (2012). Descripción y usos del método Delphi en investigaciones en el área de la salud. *Investigación en Educación Médica*, 1(2):90-5.
- Vasallo, V., Arjona, S., Fernández, Y., Rondón, J. y Quevedo, L. (2013). Dolor crónico

o persistente. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 12(1), 4–11.

- Vega, R. de la, Miró, J., Esteve, R., Ramírez-Maestre, C., López-Martínez, A. E. y Jensen, M. P. (2019). Sleep disturbance in individuals with physical disabilities and chronic pain: The role of physical, emotional and cognitive factors. *Disability and Health Journal*. doi.org/10.1016/J.DHJO.2019.04.001
- Vetvik, K.G., y MacGregor, E.A. (2017). Sex differences in epidemiology, clinical characteristics and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurology*, 16 (1), 76-87.
- World Health Organisation (WHO). (2018). *Cancer. Data and numbers*. Recuperado el 5 de enero 2019, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- World Health Organisation (WHO). (2013). *Who handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva: World Health Organization. Recuperado el 6 de enero de 2019, de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>