



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Departamento de Enfermería y Fisioterapia

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO METAANALÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE
LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO
FARMACOLÓGICOS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA
INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA**

Ana Belén Calvo Vera

Director: Dr. José Ignacio Calvo Arenillas

Salamanca, 2019



FACULTAD DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO METAANALÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS
TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO
FARMACOLÓGICOS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA
INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA”**

ANA BELÉN CALVO VERA

Director: Dr. D. José Ignacio Calvo Arenillas

Salamanca, 2019



El doctor D. José Ignacio Calvo Arenillas, profesor del Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada **“ESTUDIO METAANALÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA”**, realizada por Dña. Ana Belén Calvo Vera, cumple con todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Para que conste y en el cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado con fecha 19 de junio de 2019.



Fdo. Dr. D. José Ignacio Calvo Arenillas

Catedrático de Escuela Universitaria

*A Manu y Emma
Por ser el motor de mi vida*

*“Mi niña de ojos lindos
Color del cielo”*

AGRADECIMIENTOS

El primero y más especial de los agradecimientos es para Manu, porque me complementas y sustentas, y a Emma porque lo eres todo para mí. Por vuestra paciencia y vuestro apoyo, sin vosotros no hubiese encontrado la fuerza para cumplir este propósito. El tiempo hasta ahora robado lo compensaremos este verano.

Agradecimientos también a mi familia, en especial a mis padres, por el cariño y la entrega que demostráis, los valores inculcados que nos han hecho crecer a todos. Siempre a nuestro lado mamá dándolo todo y más; papá por tus ganas de luchar y de vivir venciendo obstáculos.

A mi hermano Andrés y mi hermano Alberto, mi apoyo incondicional, mil gracias. Os quiero a todos.

A Tita y a Manolo, por su ayuda constante.

A mi director de tesis: Dr. D. José Ignacio Calvo Arenillas; por abrirme las puertas al mundo de la docencia y de la investigación, “llegamos alto porque caminamos sobre hombros de gigantes”.

A Natalia, compañera de fatigas, has sido faro en la niebla, hombro en el que apoyarme, consejera; a veces revolución, a veces calma...y, por fin lo hemos conseguido.

Agradecer a D. Javier Martín Vallejo por su ayuda y paciencia infinita por arrojar luz sobre esta tempestad de números y dudas.

Mi agradecimiento a D. Rogelio González Sarmiento, director científico del IBSAL. Sin duda su capacidad de escucha y ofrecer ayuda y contactos esta tesis ha podido encontrar camino.

A mis compañeros de departamento, por vuestros consejos y ánimos también os tengo que dar las gracias.

A todas mis chicas de rehabilitación: Victoria, María Jesús, Virginia y Carmen, que han sufrido este camino y mis angustias, somos un buen quipo. Y mi grupo terapéutico; Maru, mi ángel, trabajadora incansable y entusiasta de nuestra profesión de terapeuta ocupacional.

A los amigos con los que he compartido momentos de risas y llantos, con los que he coincidido en mi camino y los que me habéis ayudado a crecer.

Sin el apoyo de todos no lo habría conseguido.

*Es la tierra de Soria árida y fría.
Por las colinas y las sierras calvas,
verdes pradillos, cerros cenicientos,
la primavera pasa
dejando entre las hierbas olorosas
sus diminutas margaritas blancas.*

*La tierra no revive, el campo sueña.
Al empezar abril está nevada
la espalda del Moncayo;
el caminante lleva en su bufanda
envueltos cuello y boca, y los pastores
pasan cubiertos con sus luengas capas.*

Antonio Machado



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER: LA QUIMIOTERAPIA	14
1.1.1. Clasificación y características de los agentes citostáticos	15
1.1.2. Toxicidad de la quimioterapia	19
1.1.3. Neurotoxicidad	20
1.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	22
1.2.1. Manifestaciones clínicas de la alteración del SNP	25
1.2.2. Clasificación de las neuropatías periféricas.....	26
1.3. NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NIQ/CIPN)	29
1.3.1. Mecanismos fisiopatológicos	30
1.3.2. Factores que influyen en la CIPN.....	31
1.3.3. Síntomas de la CIPN	36
1.3.4. Dolor neuropático	36
1.3.4.1. Fisiología del dolor	37
1.3.4.2. Causas del dolor neuropático.....	39
1.3.4.3. Estrategias para aliviar el dolor neuropático.....	41
1.4. DIAGNÓSTICO DE CIPN.....	42
1.4.1. Pruebas objetivas	42
1.4.2. Evaluación clínica y funcional	43
1.4.3. Medidas del dolor neuropático	49
1.4.4. Resultados informados por el paciente (PROs).....	52
1.5. INTERVENCIÓN EN CIPN	57

1.5.1.	Intervenciones farmacológicas	57
1.5.2.	Intervenciones con agentes físicos y otras técnicas de rehabilitación	60
1.5.2.1	Clasificación de los agentes físicos	60
1.5.2.2	Programas de actividad física	64
1.5.3.	Tratamientos alternativos.	65
1.5.4.	Complementos Alimenticios	67
2.	JUSTIFICACIÓN.....	71
3.	OBJETIVOS.....	75
4.	METODOLOGÍA	79
4.1.	BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	79
4.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN	79
4.3.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	80
4.4.	DIAGRAMA DE FLUJO	82
4.4.	CODIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS:	83
4.5.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS	87
5.	RESULTADOS	93
5.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	93
5.1.1.	Características de los pacientes	93
5.1.2.	Características de los tratamientos encontrados	95
5.1.3.	Características de las herramientas de medida de los eventos.....	98
5.1.4.	Características de los estudios	100
5.2.	ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA VARIABLE NEUROTOXICIDAD	103
5.2.1.	Efectividad de los tratamientos farmacológicos	103
5.2.2.	Efectividad de los tratamientos con agentes físicos	107

5.2.3.	Efectividad de los tratamientos con complemento vitamínico.....	118
5.2.4.	Efectividad de las terapias alternativas.....	120
5.3.	ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA VARIABLE DOLOR NEUROPÁTICO	
5.3.1.	Efectividad de los tratamientos farmacológicos.....	133
5.3.2.	Efectividad de los tratamientos con agentes físicos.....	143
5.3.3.	Efectividad de las terapias alternativas.....	152
5.3.4.	Resumen.....	159
6.	DISCUSION.....	163
6.1.	Análisis de las características descriptivas.....	165
6.1.1.	Características de la muestra.....	165
6.1.2.	Síntomas y diagnóstico de CIPN.....	166
6.1.3.	Los tratamientos.....	168
6.1.4.	El contexto geográfico.....	169
6.1.5.	Variables metodológicas.....	169
6.2.	Análisis cuantitativo.....	170
6.2.1.	Variable: neurotoxicidad.....	171
6.2.2.	Variable: dolor neuropático:.....	180
6.2.3.	Análisis de la dependencia.....	190
6.3.	Limitaciones.....	191
6.4.	Prospectiva:.....	191
7.	CONCLUSIONES.....	195
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	199
9.	ANEXOS.....	215
10.	ÍNDICES.....	291

ABREVIATURAS

ABVD: actividades básicas de vida diaria.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AE: evento adverso (del inglés, Adverse Event).

AECC: Asociación Española de Contra el Cáncer.

AIVD/IADL: actividades instrumentales de la vida diaria.

ALTENS: electrocupuntura de baja frecuencia aplicada en la piel (del inglés, Acupuncture –Like transcutaneous nerve stimulation)

ASCO: Sociedad American de Oncología Clínica (del inglés, American Society of Clinical Oncology)

ARN: ácido ribonucleico.

BAK: blacofeno, katemina y amipriptilina.

BPI: inventario breve de dolor (del inglés, Brief Pain Inventory).

BPN: neuropatía periférica inducida por Bortezomib (del inglés, Bortezomib periferic neoropathy).

BPQ: cuestionario breve de dolor (del inglés, Brief Pain Questionnaire).

NIQ: neuropatía periférica inducida por quimioterapia (del inglés, Chemotherapy Induced Peripheral Neuropath, CIPN).

CIPeriNomS: medición y seguimiento de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (del inglés, Chemotherapy Induced-Peripheral Neuropathy Outcome Measures Study protocol).

CKC: cadena cinética cerrada.

CMAP: potencial de acción muscular compuesto (del inglés, compound muscle action potential).

CT: ensayo clínico (del inglés, clinical trial).

CTCAE: criterios de terminología común para clasificar eventos adversos en el tratamiento del cancer (del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Event).

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DOCP: diatermia de onda corta pulsátil.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

ECOG: escala de desempeño del grupo de oncología cooperative del este (del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group).

EMG: electromiografía

END/NPS: escala numérica de dolor (del inglés Numeris Pain Scale)

ENG: electroneurografía

EORTC: Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (del inglés, European Organization for Research and Treatment of Cancer).

ESAS: escala de medición de síntomas de Edmonton (del inglés Edmond Symptoms Assessment Scale).

EVA: escala visual analógica, (del inglés, VAS: Visual analog pain scale).

FACT-G: evaluación funcional para el tratamiento del cáncer – general (del inglés, Functional Assessment of Cancer Therapies-General).

FACT-GOG-Ntx: evaluación funcional para el tratamiento del cáncer-grupo de oncología ginecológica-escala de neurotoxicidad (del inglés, Functional Assessment of Cancer Therapies—Gynecologic Oncology Group—Neurotoxicity scale).

GC: grupo control.

GI: grupo intervención.

I²: porcentaje de variabilidad.

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (del inglés, International Association for the Study of Pain).

IENF: fibras nerviosas intraepidérmicas (del inglés, Intra Epidermic Nervous Fibre).

LDL/ITH: diatermia de baja potencia/ interferenciales (del inglés, Long-wave diathermy at low power + Interferencial therapy).

IMPACT: iniciativa para métodos, medidas y valoración del dolor en ensayos clínicos (del inglés The Initiative on Methods, Measurement, and PAin Assessment in Clinical Trial)

ISRS: inhibidores selectivos de la recepción de serotonina.

KA: katemina más amitriptilina.

LORETA: tomografía electromagnética de baja resolución (del inglés, Low Resolution Electromagnetic Tomography).

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Reporting.

MTE+ACU: metilcobalamina más acupuntura.

MeSH: Medical Subject Headings.

MFT: magnetoterapia (del inglés, magnetic field therapy).

ML COM sway: balanceo respecto al centro de masa en plano medio lateral.

mISS: severidad del déficit sensorial

MMII: extremidades inferiores

MMSS: extremidades superiores

MPQ: cuestionario del dolor Mc Gill (del inglés, Mc Gill Pain Questionnaire).

mTNS: puntuación total de neuropatía modificada (del inglés, Modified Total Neuropathy Score).

NCI-CTC: Instituto Nacional del Cáncer-criterios comunes de toxicidad (del inglés, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

NCV: velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora (del inglés, Nerve Conduction Velocity).

NF: neurofeedback.

NGF: factor de crecimiento.

NIH: Instituto Nacional de Salud Americano, (del inglés, National Institute of Health).

NIO: neurotoxicidad inducida por opioides.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

PBM: fotomodulación

PIDC: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

PI-NRS: escala numérica de valoración de la intensidad del dolor (del inglés, Pain-Intensity Numerical Rating Scale).

PNQ: cuestionario de la neurotoxicidad en el paciente (del inglés, Patient Neurotoxicity Questionnaire).

PRI: índice de valoración del dolor (del inglés, Pain Rating Index).

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

PROs: informe de resultados del paciente (del inglés, Patient-Reported Outcomes).

Q: tests de homogeneidad de Cochran ($Q_H/Q_E/Q_D$).

QoL: calidad de vida (Quality of life).

S1: corteza somatosensorial.

SBVP: Sweet Bee Venum Pharmacupuncture.

SD: desviación estándar.

SFN: neuropatía de fibras pequeñas (del inglés, Small Fiber Neuropathy).

SI: índice de estabilidad (del inglés, Stability Index).

SNA: sistema nervioso autónomo.

SNAP: potencial de acción nerviosa sensorial (del inglés, Sensory Nerve Action Potential)

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

SOCs: clases de sistemas del organismo (del inglés, System Organ Class).

TAC: denominadas terapias alternativas o complementarias (del inglés, Complementary and Alternative Medicine; CAM).

TE: tamaño de efecto.

TENS: estimulación eléctrica transcutánea neuromuscular (del inglés Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation).

TNS: escala de neuropatía total (del inglés, Total Neuropathy Scale).

TNSc: escala de neuropatía total versión clínica (del inglés, Total Neuropathy Score clinical version).

v.i.: vía intravenosa.

v.o.: vía oral.

VPT: umbral de percepción de la vibración (del inglés, Vibration Perception Threshold).

WHO: Organización Mundial de la Salud (del inglés, World Health Organization).

WOS: Web of science.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema sanitario actual de primer orden en los países desarrollados, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo (segunda causa de muerte según la Organización Mundial de la Salud)(1) y se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años.

En España la situación es similar. En los últimos 20 años el número de tumores ha experimentado un crecimiento constante, no sólo por el aumento de la población, sino también debido a las estrategias de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida de la población en general. Además, los nuevos tratamientos han conseguido aumentar la supervivencia. (2) (3).

Tradicionalmente las principales modalidades terapéuticas utilizadas, solas o en combinación, en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, hormonoterapia y la terapia inmunológica. La más apropiada en cada caso se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante.

Recientemente, los grandes avances en el tratamiento de las neoplasias ofrecen la posibilidad de utilizar nuevas terapias dirigidas contra estructuras celulares dañadas o proteínas necesarias para el crecimiento celular o para bloquear el proceso de angiogénesis y eliminar únicamente las células que producen la enfermedad, respetando a las células normales. Pero todavía es preciso utilizar, en muchas ocasiones, tratamientos convencionales para conseguir erradicar la enfermedad, lo que conlleva soportar los efectos secundarios no deseados; unos de incursión temprana como las alteraciones gastrointestinales o de médula ósea y otros de aparición tardía, como es el caso de la neurotoxicidad (4).

1.1. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER: LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, englobando una gran variedad de fármacos a los que se denomina antineoplásicos, cuyo objetivo es destruir las células que componen el tumor, con el fin de lograr la reducción de la enfermedad(5).

Estos fármacos llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, y ahí es dónde ejercen su acción, tanto sobre las células malignas como sobre las sanas. Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica, el objetivo ideal sería disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa.

Existen varias formas de utilizar la quimioterapia(3):

- Como tratamiento en enfermedad avanzada o metastásica
- Como terapia adyuvante a los tratamientos loco-regionales
- Como tratamiento de inducción en pacientes tumorales localizados
- Como instilación directa en regiones específicas.

Son muchas las ocasiones que precisan de la combinación de varios fármacos para conseguir respuestas clínicas duraderas. Estas estrategias buscan 2 objetivos(6):

- Provocar máxima destrucción celular en el rango de una toxicidad tolerable para el huésped.
- Provee un amplio rango de cobertura de líneas celulares.
- Previene o enlentece el desarrollo de nuevas líneas resistentes.

Desgraciadamente siempre se obtiene determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por

esta razón, esta toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de esta terapéutica antineoplásica.(7).

1.1.1. Clasificación y características de los agentes citostáticos

No hay consenso en cuanto al criterio único utilizado para clasificar los agentes citostáticos. Si tradicionalmente se hacía en función del nivel de actuación de estos dentro del ciclo celular, (Tabla 1) otras clasificaciones consideran su mecanismo de acción y estructura química (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de los agentes citostáticos tomando como criterio su actuación en el ciclo celular

FASES	Actúan en fases específicas del ciclo	Actúan a lo largo del ciclo
Fase G0	La mayoría de las células son refractarias a la quimioterapia	
Fase G1 (fase post-mitótica o pre-sintética)	L- Asparaginasa	Agentes alquilantes
		Mecloretina
Fase S (síntesis de ADN)	Antimetabolitos	Ciclosfosfamida
	Metotrexato	Clorambucilo
	Citarabina	Busulfan
	5-fluorouracilo**	Nitrosoureas
	Fluxuridina**	Dacarbazina
	6- Mercaptopurina	Tiotepa
	Gemcitabina	
	Amsacrina	Complejos del platino
	Hidroxiurea	Cisplatino
	Procarbazina	Carboplatino
	Hexametilmelamina	
	Innotecan	Antibióticos
	Topotecan	Doxorubicina
		Daunorubicina
		Dactinomicina
		Mtomicina C
		Mitoxantrone
Fase G 2 (fase pre-mitótica o post-sintética)	Bleomicina	
	Etopósido	
	Tenipósido	
Fase M (mitosis periodo de división celular)	Vincristina	
	Vindesina	
	Vinblastina	
	Docetaxel	
	Paclitaxel	

Tomada de: Tomada de: Comisión de salud Pública, (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003) (8)

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia

Tabla 2. Clasificación de los agentes citostáticos tomando como criterio la agrupación por familias.

	Mostazas Nitrogenadas	Ciclofosfamida Clorambuclo Ifosfamida Meltalan Trofosfamida Mecloretamina
AGENTES ALQUILANTES	Nitroecureas	Carmustina Estramustina Lomustina Estreptozocina
	Etiloniminas	Altretamina Tiotepa
	Alquilsulfonatos	Busulfan
	Triazenos	Diacarbina Procarbazina
	ANTIMETABOLITOS	Antagonistas de pirimidinas
Antagonistas de purinas		Tioguanina Azatropina* Mercaptopurina Cladribina
Antagonistas de adenosina		Fludarabina Pentostatina
Antagonistas de ácido fólico		Metotrexato Trimetrexato Raltitrexed.
COMPLEJO DE PLATINO		Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino
ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS	Antraciclinas	Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitoxantrona Pirarubicina Amsacrina
	Otros	Bleomicina Mitomicina C Actinomicina D Mitramicina.

Tomada de: Comisión de salud Pública, (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003) (8)

A continuación, se expone una clasificación de estos agentes según su mecanismo de acción, señalando que, además de lo presentado, en la siguiente descripción un mismo agente citotóxico puede actuar por varios mecanismos, o en varios niveles en función de su concentración(9).

□ AGENTES ALQUILANTES (Formadores de enlaces en el ADN):

Muestran gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que añaden sus radicales altamente reactivos, produciendo enlaces entre cadenas de ADN y otras transformaciones, lo que impide su replicación y transcripción de ARN. Actúan en cualquier fase del ciclo celular. Se clasifican en:

- **Mostazas nitrogenadas:** ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalan, trofosfamida, mecloretamina.
- **Nitrosoureas:** carmustina, estramustina, lomustina, estreptozocina.
- **Etileniminas y metilmelaminas:** altretamina (hexametilmelamina), tiotepa.
- **Alquilsulfonatos:** busulfan.
- **Triazenos:** dacarbazina, procarbazona.

□ ANTIMETABOLITOS:

Actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ARN, transmitiendo falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Por tanto, son más eficaces cuanto más rápida es la proliferación celular.

- **Antagonistas de pirimidinas:** citarabina, tegafur, floxuridina 5-azatidina, 5-fluorouracilo, ftorafur, gemcitabina.
- **Antagonistas de purinas:** tioguanina, azatioprina* mercaptopurina, cladribina.
- **Antagonistas de adenosina:** fludarabina, pentostatina.
- **Antagonistas de ácido fólico:** metotrexato, trimetrexato, raltitrexed.

□ COMPLEJOS DE PLATINO

Los complejos formados a partir del platino forman enlaces intra e intercatenarios con el ADN tumoral. La apoptosis neuronal podría ser causada también por estrés oxidativo o disfunción mitocondrial(10). Los más comunes son:

- carboplatino, cisplatino, oxaliplatino.

□ ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS:

La mayoría no se asocian a ninguna fase de ciclo celular concreta pudiendo actuar intercalándose entre cadenas de ADN, inhibiendo topoisomerasas o alterando la membrana celular. Se clasifican:

- **Antraciclinas:** daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina, amsacrina.
- **Otros:** bleomicina, mitomicina C, actinomicina D, mitramicina.

□ INHIBIDORES DE ESTEROIDES ADRENALES:

Terapia hormonal que interfiere en el metabolismo periférico de los esteroides producidos en las glándulas suprarrenales. Por tanto bloquea la producción de hormonas como el estrógeno, los andrógenos, los glucocorticoides y mineralocorticoides. Muy utilizados en tumores donde influyen estas hormonas.

- **Supresor adrenocortical:** aminoglutetimida, hidroxiurea, mitotano.

□ MISCALÉNEA (Productos de origen natural/alcaloides vegetales):

Este grupo recoge diferentes fármacos de origen natural con acción alcaloide, que responden a diversos mecanismos de acción.

- **Alcaloides del podofilo:** etopósido, tenipósido.
- **Alcaloides de la vinca:** se unen a la tubulina inhibiendo la mitosis: vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina.
- **Taxoides:** se unen a la tubulina incrementando la mitosis y estabilizarla haciéndola poco funcional: docetaxel, paclitaxel.

- Derivados de **camptotecina**: irinotecan, topotecan
- **Enzima**: rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo: L-Asparaginasa.

1.1.2. Toxicidad de la quimioterapia

Los efectos tóxicos de la quimioterapia son numerosos y en algunos casos pueden comprometer la vida del paciente. De modo general se pueden clasificar en(11):

- Local y dérmica: alopecia que suele ser reversible, fotosensibilidad y cambios en la pigmentación de la piel (5-fluoracilo), flebitis, lesiones vesicantes por extravasación (principalmente alcaloides de la vinca), eritrodisestesia palmo-plantar (principalmente carpecitabina, adriamicina liposomal).
- Mielosupresión: los efectos pueden ser acumulativos y en algunos casos, irreversibles. Las drogas más mielotóxicas son los agentes alquilantes.
- Infecciones: la integridad de las barreras infecciosas (mucosas y piel) se ve comprometida lo que se puede sumar la neutropenia.
- Cardiotoxicidad: adriamicina y sus derivados. Es dosis acumulativa y se presenta como una insuficiencia cardíaca congestiva. Drogas cardiotoxícas: adriamicina y derivados y los taxanos.
- Toxicidad pulmonar: el daño es debido a una neumonitis crónica que conlleva a una fibrosis pulmonar, aunque ocasionalmente puede deberse a una hipersensibilidad. Las drogas que la ocasionan: bleominina, la mitomicina C y el metotrexate.
- Toxicidad hepática: alteraciones enzimáticas, colangitis, necrosis hepática y enfermedad veno-oclusiva. Las drogas más que la originan: metotrexate, nitrosureas y la 6-mercaptopurina.
- Toxicidad gastrointestinal:
 - Estomatitis y otras mucositis: frecuentes con el uso de antimetabólicos.
 - Náuseas y vómitos: los más emetizantes son el cisplatino, la dactarbacina, la actinomicina-D y la procarbina.
 - Estreñimiento: puede ser causado por los alcaloides de la Vinca pudiendo ocasionar íleo paralítico.

- Reacciones alérgicas: el metotrexano produce reacciones pulmonares agudas. La bleomicina puede causar anafilaxia, reacciones cutáneas, fiebre y fibrosis pulmonar. Los Taxanos provocan reacciones de hipersensibilidad debiéndose administrar con premedicación.
- Cistitis: la ifosfamida y la ciclofosfamida son las drogas que con más frecuencia inducen cistitis, pudiendo ser hemorrágicas.
- Toxicidad renal: por lesión de los túbulos renales. El cisplatino puede ocasionar necrosis tubular con disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular.
- Toxicidad gonadal:
 - En el varón aparecen alteraciones en la espermiogénesis con oligozoospermia y esterilidad.
 - En las mujeres se produce atrofia ovárica con destrucción folicular, y amenorrea transitoria o, incluso, definitiva.
 - Teratogénesis: debida a la acción de los citostáticos sobre el ADN. Pueden desarrollarse tumores secundarios que aparecen tras varios años de haber finalizado los tratamientos. Los fármacos más teratogénicos son los agentes alquilantes.

Recogidos los numerosos efectos tóxicos de la quimioterapia a varios niveles, este estudio se centrará en la neurotoxicidad inducida por quimioterapia.

1.1.3. Neurotoxicidad

La aparición de neurotoxicidad puede llevar cambios en la pauta de tratamiento antineoplásico que, según el grado de severidad, puede provocar tener que disminuir la dosis del fármaco o incluso su abandono. Por tanto, este efecto adverso puede perjudicar a la funcionalidad, la calidad de vida de los pacientes o incluso a la supervivencia(12).

En lo referente a la causa de las alteraciones neurológicas que aparecen en los pacientes con tratamiento de cáncer, podemos agruparlas en(13):

- Debidas al propio tumor, bien por afectación del sistema nervioso o por síndromes paraneoplásicos. El cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (SNC) tienen una probabilidad muy alta de producir efectos incapacitantes a largo plazo, incluso los tumores cerebrales denominados benignos o de bajo grado.
- Debidas al tratamiento del tumor, tanto por la quimioterapia como por radioterapia, inmunoterapia, analgésicos, corticoides. Por ejemplo, la toxicidad de los órganos y tejidos sanos incluidos en los campos de irradiación necesarios para el tratamiento de radioterapia(14); la neurotoxicidad inducida por opioides (NIO) causada por la acumulación de ciertos metabólicos tóxicos en la toma de altas dosis de opioides, su escalada rápida o el uso prolongado entre otras causas. Sobre todo, tiene efectos a nivel neurológico, que van desde los trastornos cognitivos (confusión, déficit de atención y cálculo), delirium, alucinaciones hasta las hiperalgias, las mioclonías incluso convulsiones(15).
- Debidas a causas no relacionadas con el tumor ni con sus tratamientos: infecciones, accidentes cerebrovasculares y complicaciones metabólicas.

Se observan diversos síntomas clínicos(16):

- a. Encefalopatías: insomnio, agitación, somnolencia, que aparecen tras el tratamiento por ej. tras el uso de 5-fluorourado.
- b. Síndrome cerebeloso: ataxia, náuseas, vómitos, nistagmo por ej. tras la administración de nitrosoureas.
- c. Crisis convulsivas: pueden aparecer tras administración de cisplatino, L-asperginisa o vincristina.
- d. Neuropatía periférica: parestesias, pérdida de reflejo profundo, debilidad distal de extremidades que, tras el tratamiento con vincristina, paclitaxel y cisplatino cursa en casi todos los pacientes. Es acumulativa y parcialmente reversible al interrumpir el fármaco.
- e. Neuropatía craneal: pérdida auditiva, visual, gustativa que puede aparecer tras el uso de cisplatino, vincristina y nitrosoureas.

- f. Mielopatía: cuadriparesia, paraparesia, disfunción intestinal y vesical. Aunque este tipo de complicación es poco frecuente, se puede ver asociada a la quimioterapia intratecal.
- g. Neuropatía asociada a la combinación de quimioterapia y radioterapia.

La neurotoxicidad es por tanto frecuente y, requiere un adecuado diagnóstico diferencial con múltiples entidades. Para su detección se deberá tener en cuenta: el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas, la descripción de efectos secundarios de los diferentes quimioterápicos o la exclusión de otras causas(17).

1.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso y sensorial es el responsable de los procesos que tienen lugar dentro y fuera del organismo. Recibe, organiza y responde a estímulos sensoriales especiales como vista, olfato, gusto, oído y equilibrio; cuyas percepciones sensoriales son conducidas a SNC por los nervios craneales. También recibe, organiza y responde a estímulos generales como la exterocepción y propicepción(18).

El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por segmentos de las neuronas motoras sensitivas y autonómicas que se extienden fuera del sistema nervioso central y que están recubiertas por células de Schwann.

Se componen de raíces motoras y raíces sensitivas, que se unen cerca del agujero de conjunción para formar (fig. 1):

- Los nervios craneales
- Los nervios espinales
- Los ganglios sensitivos
- Gran parte de Sistema Nervioso Autónomo (SNA)

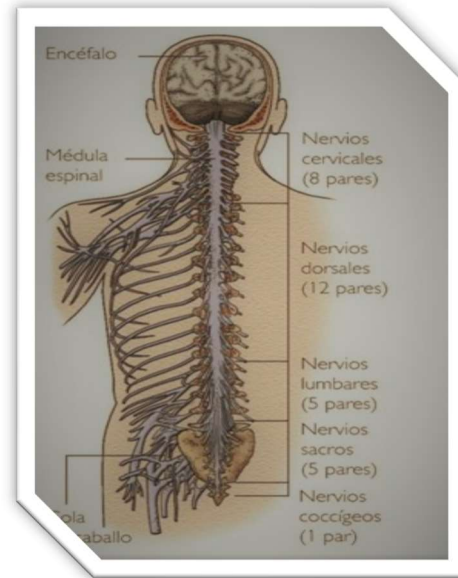
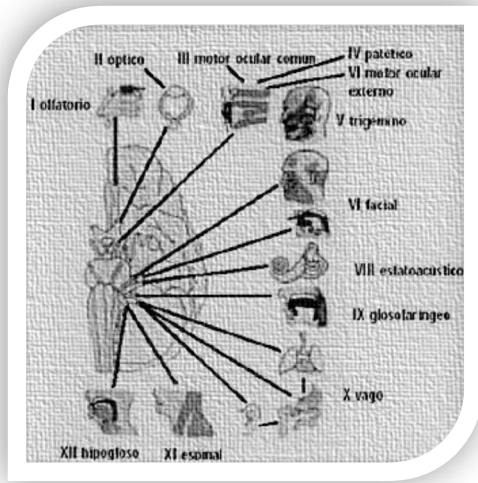
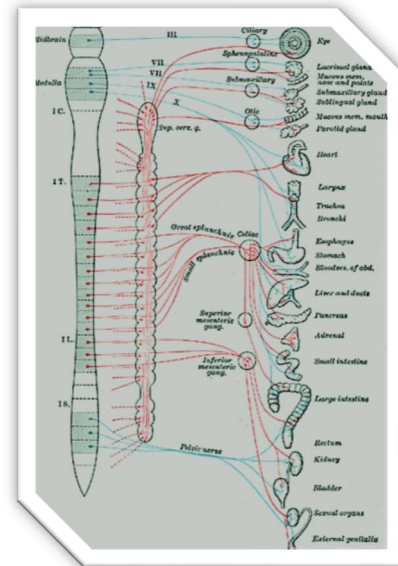
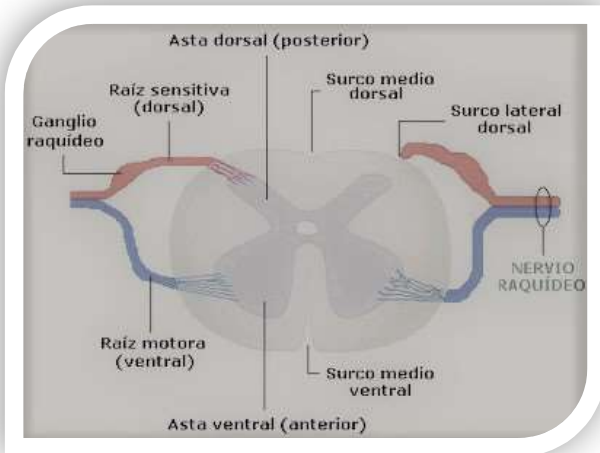


Fig 1. Sistema Nervioso Periférico (SNP): a) Pares craneales; b) raíces nerviosas y nervios raquídeos; c)



ganglios raquídeos; d) Sistema Nerviosos Autónomo (SNA).
 Modificado de Urrea J, Nieto L, Erazo I. Fuente:
<http://slideplayer.es/slide/6163207/>
 [consultada 28/05/2019] (19)

Por tanto, su afectación puede abarcar desde la lesión somática de origen a la afectación de las raíces anteriores y posteriores, de los ganglios raquídeos, los plexos y los nervios periféricos.(12).

Desde el punto de vista histológico los dos componentes esenciales de las fibras del nervio periférico son(20):

- Axón: provisto de microtúbulos y neurofilamentos responsables del transporte de neurotransmisores y factores necesarios para el trofismo del propio axón.

Con excepción de las fibras delgadas C, que carecen de mielina y son las que transmiten impulsos nociceptivos y vegetativos(21,22).

- Vaina de mielina: serie de membranas concéntricas (prolongaciones del citoplasma de las células de Schwann) que recubren el axón y se encargan de la transmisión del impulso nervioso. Cuanto mayor sea el grado de mielinización de una fibra nerviosa y su grosor, mayor velocidad de conducción tendrá(23).

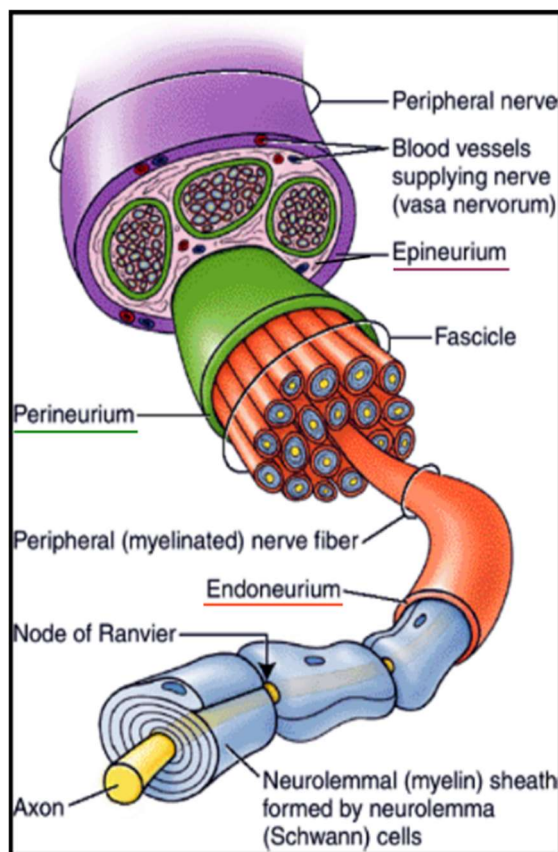


Fig. 2. Estructura de una fibra nerviosa.

La mielina es sintetizada por las células de Schwann en el SNP, envuelve a los axones dejando sin recubrir los nódulos de Ranvier.

Extraída de: <http://quora.com/>

Las enfermedades que atacan a la mielina (denominadas neuropatías desmielinizantes) respetan la integridad del axón, pero enlentecen y, finalmente impiden la conducción del impulso nervioso (bloqueo de la conducción). Cuando se remieliniza el axón, la función se recupera. Mientras que las afecciones primarias del axón (neuropatías axonales), provocan no sólo la muerte del axón sino, además la disolución de la capa miélica que las recubre y el propio cuerpo neuronal. A diferencia de SNC, en el SNP las fibras se regeneran, y además el tejido conectivo (endoneuro, epineuro, perineuro) le aportan una resistencia mecánica a la tracción y a la deformidad(24).

1.2.1. Manifestaciones clínicas de la alteración del SNP

Las manifestaciones clínicas de la alteración de SNP será motoras, sensitivas y autónomas(25):

- Motoras: síndrome de la segunda neurona motora, es decir, parálisis flácida, con hiporreflexia profunda y atrofia muscular.

Como el estímulo axonal mantiene el trofismo del músculo, la atrofia es mucho más evidente y precoz en las neuropatías axonales, que en las desmielinizantes.

- Sensitivas: hipoestesia y síntomas irritativos, consistentes en dolor, parestesias, hiperestesia e incluso hiperpatía. Según el tipo de sensibilidad que cada fibra conduce las manifestaciones varían (Fig. 1):
 - a) Cuando predomina la lesión de las fibras delgadas, se altera la sensibilidad térmica y dolorosa, conservándose la táctil y la profunda.
 - b) La afectación preferente de fibras gruesas puede presentar abolición de la sensibilidad profunda y vibratoria. Puede dar sensación de entumecimiento, pérdida de movimientos coordinados y de equilibrio.

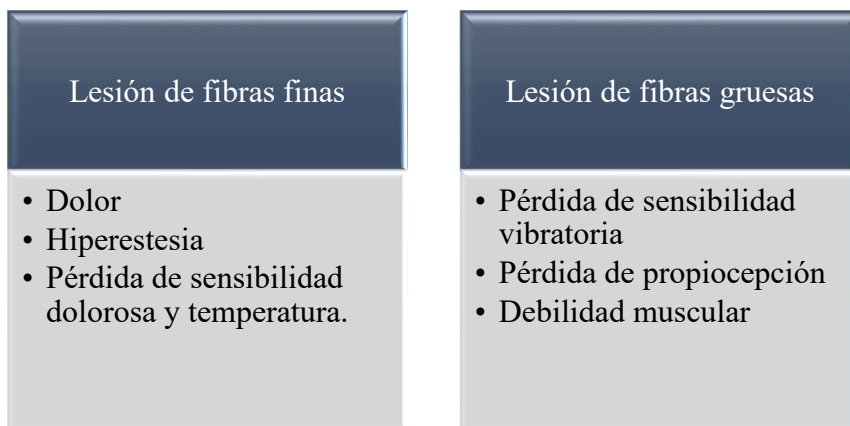


Fig. 3. Clasificación de las lesiones atendiendo al tipo de fibra, tomada de Ocean SJ(25).

- Autónomas: lo más habitual es la anhidrosis en las regiones que presentan el déficit sensitivo, e hipotensión ortostática. Se observa sobre, todo en neuropatías en las que se ven afectadas prioritariamente las fibras delgadas amielóticas (fibras C), ya que éstas son las que conducen los impulsos postganglionares del SNA (p ej.; neuropatía diabética, la alcohólica, síndrome de Guillén-Barré o Porfiria).

Otras posibles manifestaciones de afectación autónoma se dan a nivel de motilidad digestiva o esfínteres. Es probable que la sequedad cutánea por anhidrosis, junto con la alteración del tono vasomotor y la abolición del dolor (que también se transmite a través de las fibras C), contribuyan al desarrollo de trastornos de la piel como pérdida del pelo, úlceras de la planta del pie, etc.

1.2.2. Clasificación de las neuropatías periféricas

Para clasificar sus formas clínicas pueden responder a varios criterios: a) patrón de distribución; b) población de fibras comprometidas; c) según comienzo o d) según etiología(26):

- a) Formas clínicas según los patrones de distribución:**
- Mononeuropatía: cuando la compresión o alteración se produce en un solo nervio, los signos y síntomas se localizan en el territorio por el que se distribuye dicho nervio.
 - Multineuropatía o mononeuropatía múltiple: son varios los nervios no contiguos los que se ven afectados simultáneamente o consecutivamente.
 - Polineuropatía: se afectan varios nervios periféricos. Entre las causas están los agentes tóxicos, los inmunológicos o los genéticos. Clínicamente se manifiesta a nivel distal de forma bilateral y simétrica.
- b) Clasificación de según fibras comprometidas:**
- Polineuropatía simétrica distal
 - Neuropatía sensitiva
 - Mononeuropatía múltiple
 - Neuropatía de fibras sensitivas finas
 - Neuropatías autonómicas.
- c) Clasificación según comienzo:**
- Agudas: hasta 4 semanas (ej: Guillen- Barré, Porfíria...)
 - Subagudas: de 4 semanas a varios meses. Ocurre en varias neuropatías tóxicas, nutricionales y algunas autoinmunitarias. De aparición o comienzo repentino (agudo o subagudo) suele manifestarse con sensaciones anormales: dolor o entumecimiento en forma de guante o calcetín; dificultad para caminar, soltar objetos; afectación de órganos internos con episodios de diarrea o estreñimiento, disminución de presión arterial, latidos irregulares o dificultad para respirar(27).
 - Crónicas: de meses a años. Común en patologías como diabetes, alcoholismos y la mayoría de las paraneoplásicas y paraproteinémicas.
También en neuropatía periférica inducida por quimioterapia puede darse la afectación de modo crónico, comprometiendo la supervivencia porque puede requerir disminuir la dosis de tratamiento o su interrupción; afectando al equilibrio y/o la marcha normal; produciendo debilidad muscular, la pérdida de sensibilidad.

Todos ellos, con un gran impacto del desempeño ocupacional y de las actividades de la vida diaria y la calidad de vida(27).

- Neuropatías de infancia (hereditarias).
- Recurrentes: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC), también puede ser Porfiria, Guillain-Barré y neuropatía tomaculosa.

d) Clasificación según su etiología:

- Neuropatías sensitivo motoras simétricas axonales; de origen metabólico/tóxico:
 - a. Neuropatía urémica
 - b. Neuropatía alcohólica
 - c. Porfirias
 - d. Enfermedades endocrinas
 - e. Deficiencia de Vit E
 - f. Deficiencia de Vit B12
 - g. Neuropatía por metales, fármacos, agentes industriales
 - h. Sarcoidosis
 - i. Polineuropatía del paciente crítico.
- Neuropatías predominantemente motoras y desmielinizantes:
 - j. Síndrome de Guillain- Barré
 - k. Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC)
 - l. Neuropatía motora con bloqueos multifactoriales.
- Neuropatías sensitivas: afectación de la neurona del ganglio de la raíz dorsal:
 - m. Neuropatía sensitiva paraneoplásica
 - n. Neuropatía sensitiva ideopática:
 - i. Asociada a Síndrome de Sjögren
 - ii. Neuropatía sensitiva por causas tóxicas: por Piridoxina o Cisplatino
- Mononeuropatía múltiple:
 - o. Vasculitis
 - p. Lepra
- Neuropatía de fibras finas: neuropatía amieloide

- Otras causas de neuropatía periférica; relacionada con neoplasias:
 - q. Neuropatía sensitivo-motora
 - r. Mononeuropatía múltiple.

1.3. NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NIQ/CIPN)

Las tasas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ); (de aquí en adelante se utilizará el término en inglés: Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy, CIPN), disponibles en la literatura son muy variables; se han comunicado incidencias que van del 10 al 100%, en función del estudio, de los pacientes de cáncer tratados con quimioterapia experimentan estos síntomas según el Instituto Nacional de Salud Americano, NIH(28)(29).

Agente quimioterápico	Incidencia CIPN
Taxanos	
Paclitaxel (Taxol [®])	50%
Docetaxel (Taxotere [®])	60%
Abraxane [™]	20%
Alcaloides de la vinca	
Vincristina (Onkovin [®])	25%
Vinorelbine (Navalbine [®])	30%
Compuestos derivados del platino	
Cisplatino (Platinol [®])	45%
Carboplatino (Paraplatino [®])	13%
Oxaliplatino (Eloxatin [®])	74%
Nadaplatino	19%
Epolitonas	
Ixabepilona (Ixempra [®])	50-70%
Patupilone	50%

Fig. 4. Incidencia de la neuropatía periférica según el citostático indicado. (4)

Un aspecto importante a recordar es que la aparición de la CIPN es un factor limitante en el tratamiento del cáncer y de la calidad de vida del paciente. Su aparición produce retrasos en la administración de un nuevo ciclo, reducciones de la dosis por ciclo o incluso suspensiones del tratamiento; esto condiciona el potencial curativo del tratamiento y el pronóstico del paciente(30).

1.3.1. Mecanismos fisiopatológicos

Los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de la CIPN son complejos y parcialmente conocidos, probablemente múltiples y no siempre guardan relación con su acción antitumoral(10). Los estudios asimilan este proceso al mecanismo de acción de otras neuropatías como las metabólicas, las de naturaleza tóxica o las hereditarias. Puede ser de dos tipos(24):

- Neuropatía axonal (la más frecuente), como la provocada por taxanos y platinos;
- Neuropatía del soma neuronal, también denominada neuronopatía, que suele tener peor pronóstico de recuperación que la primera.

Los múltiples agentes quimioterápicos que pueden ocasionar CIPN tienen definidos sus objetivos moleculares y por tanto cada agente puede afectar al sistema nervioso de una manera distinta, la mayoría convergen en causar alteraciones en el axón(31). Principalmente de neuronas sensoriales, dañando la superficie de la membrana y alterando el transporte nervioso axonal tras destruir los microtúbulos. Los cuerpos neuronales pueden quedar también expuestos a daño, ya que se ubican en el ganglio de la raíz dorsal de la médula. La vulnerabilidad del SNP y el predominio de la afectación sensitiva están relacionados con la ausencia de barrera hematoencefálica (entre espacio vascular y nervioso) en el ganglio raquídeo posterior lo que incrementa la permeabilidad del vasa nervorum respecto a la circulación en SNC(27).

Los nervios motores se ven afectados con menos frecuencia. Las fibras musculares distales que hayan perdido la inervación pueden ser reinervadas lo que permitirá recuperar la fuerza y funcionalidad. Los nervios autonómicos también son menos vulnerables a la toxicidad de la quimioterapia.(32).

La CIPN ocasiona un complejo de signos y síntomas que cambian en número e intensidad. Aunque si presenta características determinantes para su diagnóstico para la diferencia de otras neuropatías periféricas(32):

- Distribución simétrica, distal, y ascendente en miembro según empeora (en forma de guante o calcetín)
- Predominio sensitivo (especialmente dolor) y en menor frecuencia motores.
- De inicio tras quimioterapia, que puede ser progresiva, rápida o inestable.
- Normalmente dosis-dependiente.

1.3.2. Factores que influyen en la CIPN

Entre los factores que influyen en esta variabilidad de su incidencia y presentación encontramos(17):

- a) Tipo de agente citostático;
- b) Esquema de tratamiento administrado (dosis total, dosis/ciclo, número de ciclos, tiempo de infusión);
- c) Combinaciones entre distintos citostáticos;
- d) Tipo de tumor;
- e) Características del paciente (factores demográficos, de comorbilidad o genéticos) o toma concomitante.

La literatura refleja que los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la neuropatía son los taxanos, platinos, alcaloides de la vinca, epotilonas, talidomida y el bortezomib(4,27).

Aunque se conocen los efectos neurológicos individuales de todas las clases de sustancias neurotóxicas resumidas en la tabla 3, sin embargo, no son conocidos con igual precisión el modo de acción sobre los nervios periféricos(27). Para la detección de estos efectos secundarios se debería tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la infusión del fármaco y la aparición de los síntomas. Debe contemplarse la evaluación extendida en el tiempo, pues es sabido que la CIPN progresa con acumulación de dosis de quimioterapia y permanece mucho tiempo después del cese de tratamiento(24). A continuación, se exponen algunos ejemplos:

- PACLITAXEL (taxano): ocasiona un tipo de toxicidad acumulativa. La mayor afectación es a nivel sensitivo y rara vez, se observa afectación motora(33). Una dosis típica de ($175\text{mg}/\text{m}^2$) se asocia con CIPN severa en un porcentaje de 2-12% de los casos y en un grado de severidad de 3-4 de neuropatía sensitiva según los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto nacional de Cáncer Americano (NCI-CTC AE)(24).

- CISPLATINO (platino): induce a una afectación sensorial de origen axonal, por lesión de fibras sensoriales tanto de diámetro grande como pequeño. También de tipo acumulativa ($<360\text{gr}/\text{m}^2$). Este fármaco se une firmemente y de modo irreversible al tejido nervioso, acumulándose en los ganglios de la raíz dorsal(33). Cursa con entumecimiento, hormigueo, parestesia en los dedos de manos y pies, disminución de la sensibilidad vibratoria distal. Una duración prolongada de su exposición también puede afectar a la propiocepción, lo que puede dar lugar a problemas de equilibrio y la marcha(34).

- OXALIPLATINO (platino): se describen dos formas de neurotoxicidad(29):
 - Aguda; síndrome de hiperexcitabilidad transitoria del nervio periférico que ocurre en un corto periodo de tiempo tras su infusión. Se puede desencadenar o exacerbar por la exposición a estímulos fríos. Los pacientes pueden experimentar parestesias y disestesias en manos y pies, así como laringe y mandíbula. Estos síntomas son reversibles en pocas horas o días próximos y, normalmente no conducen a la interrupción de la quimioterapia.
 - Crónica: es la neuropatía sensitiva más frecuente y se presenta de modo muy similar a la neuropatía inducida por cisplatino. Los síntomas aparecen progresivamente después de varios ciclos de quimioterapia. Sus efectos pueden ser reversibles, aunque pueden durar varios meses o incluso llegar a afectar al tratamiento (retrasando ciclos o interrumpiéndolo), a la funcionalidad y calidad de vida del paciente(35).

- VINCRISTINA (alcaloide de la vinca): dosis dependiente. Produce parestesias distales, pérdida de sensibilidad superficial y profunda con pérdida de reflejos. En los casos más graves aparece debilidad distal en las extremidades. En estudio electrofisiológicos indica predominio sensitivo de tipo axonal.

- TALIDOMIDA: indicada en el tratamiento de mieloma múltiple y lupus discoide. Provoca pérdida distal de la sensibilidad termoalgésica y táctil superficial, puede desarrollar debilidad muscular tanto proximal como distal. Las pruebas de electromiografía del nervio sural son útiles para el diagnóstico y las pruebas patológicas indicarán degeneración axonal sensitiva. La recuperación de la función sensitiva no ocurre tras la retirada del tratamiento, sino que puede suceder hasta años después (36).

- **BORTEZOMIB**: inhibidor de proteasoma, puede inducir a lesión neural a través de múltiples mecanismos, como el cambio citoesquelético, alteración mitocondrial y la interrupción de la polimerización de la tubulina(37). Produce neuropatía sensitiva no severa (Grado 1-2 en NCI-CTCAE). Alta incidencia en cuanto a dolor neuropático con respecto a otras líneas de tratamiento. En menos porcentaje también puede provocar afectación de fibras autónomas(38).

Por otro lado, si los pacientes han sufrido una disfunción de SNP como radiculopatía por enfermedad degenerativa o neuropatía por diabetes u otras causas, puede predisponer a la neuropatía periférica y aumentar su severidad; al igual que la edad avanzada o uso de tratamientos de quimioterapia previos son factores de riesgo de sufrir CIPN(39).

Tabla 3. Fármacos quimioterápicos que cursan con síntomas neurológicos como efectos secundarios frecuentes y raros (38).

FÁRMACO	CLASE	EFFECTOS SECUNDARIOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
		FRECUENTES	RAROS
Cisplatino	Alquilante	Neuropatía periférica	Encefalopatía
		Ototoxicidad	Neuritis óptica
		Signo L' hermite	Ceguera cortical
		Neuropatía autonómica	Leucoencefalopatía posterior reversible
Carboplatino	Alquilante	Neuropatía periférica	Neuritis óptica
Oxaliplatino	Alquilante	Neuropatía periférica	Neuritis óptica
Ifosfamida	Alquilante	Encefalopatía	Signos extrapiramidales
		Crisis	
		Coma	
Citarabina	Alquilante	Aracnoiditis	Neuropatía periférica
		Síndrome cerebeloso	
		Toxicidad corneal	
Metotrexato	Antimetabolito	Meningitis aséptica	
		Encefalopatía	
		Síndrome Stroke like	
		Leucoencefalopatía	
5-Fluorouracilo	Antimetabolito	Síndrome cerebeloso agudo	
Paclitaxel	Antimicrotúbulo	Neuropatía periférica	
		Mialgias	
		Escotoma	
Taxotere	Antimicrotúbulo	Neuropatía periférica	
Vincristina	Antimicrotúbulo	Neuropatía periférica	Crisis
			Atrofia óptica
			Ceguera cortical
Talidomina	Inmuomodulador	Neuropatía periférica	
		Somnolencia	Cefalea
Tamoxifeno	Hormonal	Miopatía	Ictus
			Tromboembolismo
Corticoides	Antiinflamatorios	Síntomas neuropsiquiátricos	Retinopatía

1.3.3. Síntomas de la CIPN

Se presenta con síntomas positivos y negativos(40):

- ❖ Positivos: falta de consenso (IASP ha intentado definir los signos positivos sobre todo en cuanto a dolor neuropático, atendiendo a los componentes perceptivos/ sensoriales o emocionales(41).

Dolor urente, quemante, intermitente o lancinante, disestesias (sensaciones anormales desagradables como punzantes o urentes); parestesias (sensaciones anormales, pero no desagradables (p. ej. hormigueos)(41,42):

- Sistema nervioso motor: fasciculaciones, mioquimias, distonía.
- Sistema nervioso sensorial: parestesias: disestesias, dolor urente.
- Sistema nervioso autónomo: hiperhidrosis, vasoconstricción, piloerección.

- ❖ Negativos: pérdida de sensibilidad como hipoalgesia, hipoestesia o alodinia (dolor agudo producido por estímulos normalmente no dolorosos).

Es de difícil control y puede afectar al bienestar emocional y la calidad de vida(17), porque a veces no se puede revertir la patología o lesión subyacente y el terapeuta debe educar al paciente para prevenir la aparición de disfunciones secundarias, como desacondicionamiento, patrones de movimiento anómalos, cambios en la corteza somatosensorial o disfunción psicosocial(43).

1.3.4. Dolor neuropático

Muchas de las estrategias para abordar la CIPN se han basado en el conocimiento científico sobre el dolor neuropático, pero éste es sólo uno de los síntomas de este efecto adverso(38).

Se asocia a daño en las estructuras nerviosas por toxicidad de los fármacos anticancerígenos. Las manifestaciones clínicas del dolor neuropático son muy diversas, desde sensación de piel quemada a la presencia de hiperalgesia a pinchazo; de hipoestesia táctil a alodinia; desde parestesias a dolores como descarga eléctrica.

Síntomas que, aunque de clínica muy característica de este tipo de alteración, como se presenta en la siguiente tabla (tabla 4), el paciente los sufre con acompañamiento de alteraciones del estado de ánimo lo que puede dificultar su diagnóstico.

Tabla 4: Síntomas y signos del dolor neuropático. Términos semiológicos.

Término	Significado	Semiología
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad a estímulos	Sensación de adormecimiento de la zona
Anestesia	Ausencia de respuesta a estímulos	Traumatismos en esa zona resultan indoloros. Responde a pinchazo y frío nocivo
Anestesia dolorosa	Dolor espontáneo en región con anestesia	Dolor continuo en región anestesiada. Ausencia de respuesta al pinchazo
Hipoalgesia	Aumento de percepción dolorosa por estímulos nocivos	Dolor ante estímulos habitualmente no nocivos (pinchazo o frío)
Alodinia	Percepción no dolorosa por estímulos no nocivos. En dolor neuropático es dinámica, y también térmica.	Intolerancia al roce o presión, calor o frío no nocivo.
Hiperpatía	Aparición de dolor tras estimulación repetitiva no nociva. Persiste cuando el estímulo ha desaparecido	Persistencia anormal de dolor
Parestesias	Sensaciones anormales no dolorosas	Sensación de hormigueo suave no doloroso.
Parestesias dolorosas	Sensaciones espontáneas anormales desagradables evocadas por estímulos no dolorosos	Calambres, pinchazos intensos, descargas paroxísticas.
Disestesias		Sensaciones anormales a estímulos térmicos no nocivos.

Tomada de González-Escalada Castellón(44)

1.3.4.1. Fisiología del dolor

Desde el punto de vista fisiológico el dolor se transmite desde los nociceptores, (fig 5) las vías aferentes específicas y las vías descendentes inhibitorias (fig.6).

- a) Existen dos tipos de nociceptores: las fibras A- δ que transmite el dolor agudo, como pinchazo y las fibras C (polimodales) transmiten sensaciones de dolor quemante, pulsátil.

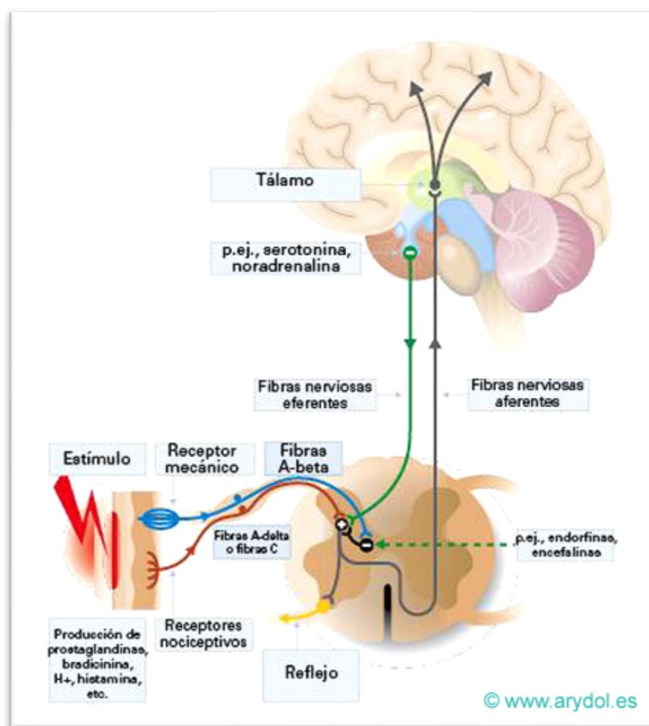


Fig. 5. Acción de las fibras A-Delta y C en la vía ascendente del dolor. Tomada de: [http://arydol.com/\(45\)](http://arydol.com/(45))

- b) Las fibras aferentes primarias localizan en los ganglios raquídeos su soma celular. A través de la raíz posterior penetran en la médula espinal y llegan hasta el asta posterior a conectar con la 2ª neurona. En el vértice del asta posterior se encuentra la sustancia gelatinosa, que se extiende a lo largo de toda la médula espinal. Es en esta sustancia, donde encontramos una gran cantidad de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que transmiten el mensaje nociceptivo a través de la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato o neuropéptidos como la sustancia P(21). Una vez superado este primer núcleo de modulación del impulso nervioso, éste asciende por la vía espinotalámica a tálamo y corteza cerebral.

- c) Las vías descendentes inhibitorias están formadas por estructuras ricas en receptores opioides localizados a lo largo de los núcleos de la formación reticular.

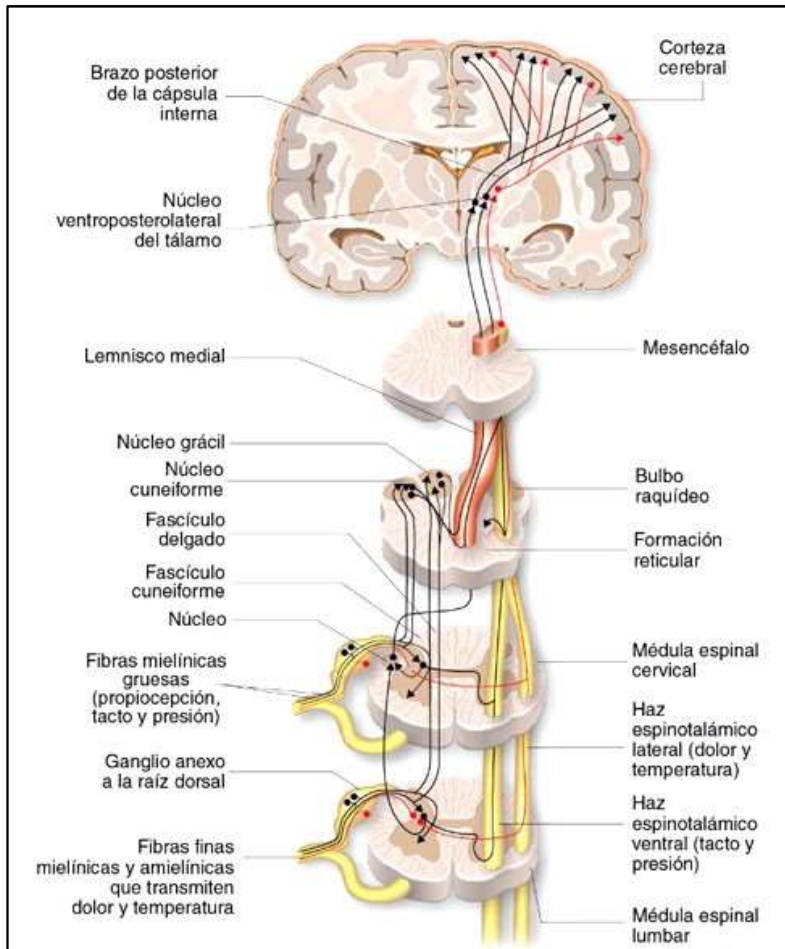


Fig. 6. Vías nerviosas del dolor: Vías aferentes específicas y las vías descendentes inhibitorias. Tomada de: [www.arydol.es\(45\)](http://www.arydol.es(45)).

1.3.4.2. Causas del dolor neuropático

La causa fisiológica de este dolor está en la generación anómala de impulsos en el sistema somatosensorial(46). Se alteran las terminaciones nerviosas periféricas, el ganglio de la raíz dorsal, el asta posterior de la espina dorsal y la corteza somatosensorial (S1).

La degeneración axonal puede producir cambios en sus propiedades eléctricas o hiperexcitabilidad en las fibras aferentes primarias. De modo que los axones cuya función es la de transmitir el impulso nervioso, tras su lesión se convierte en generador de estos(47). Llegando a existir actividad espontánea en las fibras sensoriales que hacen que persona experimenta parestesias, dolor a estímulos táctiles, descargas eléctricas o dolor espontáneo. Este fenómeno se denomina “sensibilización periférica”.

Estos cambios producidos tras la lesión de un nervio pueden terminar provocando cambios plásticos a nivel central o “sensibilización central”, que puede desencadenar un dolor crónico como consecuencia de la disfunción de las neuronas secundarias del asta dorsal medular(48).

Otras teorías que intenta explicar el proceso de dolor neuropático estudian la hiperexcitabilidad neuronal por la acción de las citosinas o el glutamato de las células gliales de médula(48). Ambos fenómenos se ilustran en la figura 7.

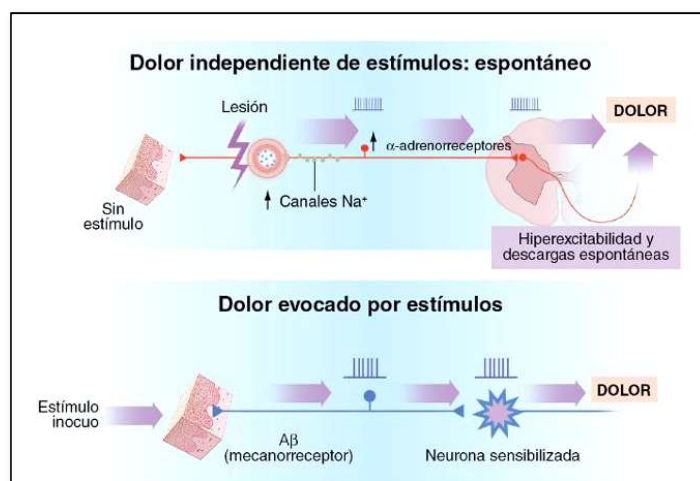


Fig. 7. Degeneración axonal. Fenómenos de sensibilización periférica y de hiperexcitabilidad neuronal de las células de la glía. Tomada de [http://arydol.com/\(45\)](http://arydol.com/(45)).

1.3.4.3. Estrategias para aliviar el dolor neuropático

Existe una amplia gama de abordajes desarrollados para combatir estos síntomas, como pueden ser: los centrados en controlar los factores inflamatorios; los que buscan alterar la sensibilidad de los nociceptores; los que potencian la unión a receptores opioides o el bloqueo de receptores NMDA; los que actúan a nivel medular modificando la conducción nerviosa o los que lo hacen a nivel superior alterando aspectos de percepción de dolor(21,32,49–52). Algunos de los ejemplos de estas estrategias que se utilizan en el diseño de terapias sobre todo farmacológicas o de sustancias complementarias son:

- Agotamiento de la sustancia P
- Modulación de los canales de Na⁺ dependiente de voltaje
- Receptores alfa 2- Adrenérgicos y GABA (GABA- β en particular).
- Inhibición de la histamina.

Por otro lado, las terapias no farmacológicas basan sus estrategias en las teorías de transmisión de información nociceptiva o dolorosa. Un ejemplo, es la “Teoría de Puerta de entrada de Melzack y Wall”(51). Se basa en el control y la modulación de dolor que sirve de base para el desarrollo de técnicas de electroestimulación con el efecto analgésico. Estos autores consideraron que en el asta dorsal de la médula existía una puerta que controla el flujo de entrada de la información nociceptiva. Este umbral se abre por la actividad de las fibras aferentes nociceptivas (fibras C; finas, no mielinizadas y de acción lenta) y facilita la transmisión de información nociceptiva o dolorosa. Se cierra por la actividad de las fibras aferentes mecanorreceptoras (fibras A; gruesa, muy mielinizadas y de rápida conducción), lo que inhibe la transmisión de impulsos nerviosos nociceptivos y dolorosos(22), como se representa en la figura 6.

Mediante activación de las fibras gruesas mielinizadas, aplicando un estímulo eléctrico graduado, bloqueamos esa entrada por sobrecarga de estímulos no dolorosos. La transmisión del estímulo doloroso conducido por las fibras finas no mielinizadas queda inhibida, no permitiéndose la entrada del IMPUT nociceptivo al asta dorsal de la médula y por tanto, queda interrumpida su transmisión a la corteza cerebral. Este proceso se conoce como inhibición presináptica.

1.4. DIAGNÓSTICO DE CIPN

Hoy por hoy no existe consenso en cuanto al protocolo de evaluación en la CIPN. Su diagnóstico es clínico: la anamnesis y la exploración clínica y pruebas complementarias son los métodos más fiables para su detección precoz(53).

1.4.1. Pruebas objetivas

Los estudios de neuroconducción y la electromiografía

Permiten evaluar la conducción y la respuesta motora espontánea o durante estímulos provocados(4). Dentro de los estudios electroneurográficos (ENG) o de medición de velocidad de conducción nerviosa se encuentran la medición de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora (nerve conduction velocity, NCV), el potencial de acción nerviosa sensorial (sensory nerve action potential, SNAP) y el potencial de acción muscular compuesto (compound muscle action potential CMAP). La amplitud de conducción nerviosa tiene una relación directa con los síntomas clínicos de una lesión de las fibras de mayor diámetro; es una medición semicuantitativa del número de axones que conducen los impulsos desde el punto donde se origina la estimulación al punto de registro. Una amplitud disminuida de SNAP y NCV baja reflejan la pérdida axonal de los nervios sensitivos(27,54).

Estas pruebas de ENG junto con la electromiografía de aguja (EMG), son pruebas neurofisiológicas estándar(27). Para unos autores son obligadas para establecer diagnóstico de su naturaleza (desmielinizante o axonal) y de su extensión; sin embargo, para otros sólo son útiles como pruebas complementarias.

Biopsia cutánea/nerviosa

Consiste en la realización de una biopsia de la piel de la zona distal de la pierna con cuantificación de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (IENF) mediante recuento estandarizado. Es una técnica fiable y eficaz (recomendación Nivel A) para evaluar el diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas y autónoma.(Small Fiber Neuropathy, SFN)(54). Se indicada raramente en la evaluación de CIPN.

□ La temperatura cutánea superficial

Se monitoriza utilizando la termografía infrarroja como proxy para el flujo sanguíneo microvascular(55).

□ Laser Doppler

Mide la perfusión sanguínea microcirculatoria local total, incluyendo la perfusión en capilares (flujo nutritivo), arteriolas, vénulas y vasos de derivación. La técnica se basa en la emisión de un haz de luz láser transportado por una sonda de fibra óptica. La información es recogida por una fibra de retorno, convertida en una señal electrónica y analizada(56).

□ Flujo tisular sanguíneo

Representa la homeostasis del flujo sanguíneo tisular o Stability Index (SI). Unos valores bajos indican un flujo sanguíneo estable y normal, y unos valores altos indican deterioro(57).

1.4.2. Evaluación clínica y funcional

Los síntomas de CIPN tiene un alto componente subjetivo y por tanto, la evaluación objetiva es bastante difícil. Ello hace complejo encontrar resultados coherentes entre las evaluaciones clínicas y las objetivas, y graduar su severidad por parte del clínico(27) y la relación entre los síntomas clínicos y su percepción de quienes la padecen(58).

Ante la necesidad de consenso, tras el congreso de Promezia (Italia, junio de 2007), un grupo de investigadores europeos formado por especialistas de campos de la neurología y la oncología, inició un estudio de normalización de evaluación y seguimiento de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (Chemotherapy Induced-Peripheral Neuropathy Outcome Measures Study protocol, CIPeriNomS) (CI- PERINOMS, 2009) con los siguientes objetivos principales(53):

- Seleccionar y, si es necesario, elaborar nuevas medidas de resultado para la evaluación del CIPN,

- Establecer la validez y reproducibilidad de las medidas de resultado seleccionadas,
- Proporcionar una base científica para un estudio longitudinal en la CIPN para determinar la capacidad de respuesta del conjunto básico de medidas de resultado finalmente seleccionado.

Un objetivo secundario fue recolectar los datos necesarios para desarrollar una escala de discapacidad general específica para CIPN (CIPN-R-ODS) y de acuerdo con los requisitos clínicos aceptados y bien establecidos, Binda y cols aplicaron un modelo Rasch a la escala CIPN-R-ODS básica para adecuarla a la posibilidad de detectar diferentes grados de habilidad (limitaciones de actividad y restricciones de participación) en los pacientes CIPN. La CIPN-R-ODS final demostró validez y fiabilidad adecuadas y su uso se recomienda en futuros ensayos clínicos en CIPN(59).

Como medidas del nivel de deterioro este grupo de especialistas seleccionaron las siguientes: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), Clinical version of the Total Neuropathy Score clinical version (TNSc), mISS que gradúa la severidad del déficit sensorial, monofilamentos para valorar tacto fino y Tuning Fork Test para sensibilidad vibratoria, Visual analog pain scale (VAS) y pain-intensity numerical rating scale (PI-NRS) para valorar dolor. Y para la calidad de vida (Quality of life, QoL) con the Disease-Specific European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and CIPN20 questionnaires.

□ Crterios de terminología común para clasificar eventos adversos en el tratamiento del cáncer(v4)(CTCAE,2009)(60)

La medida que con más frecuencia se usa para evaluar tratamientos de cáncer. Creada por el Instituto Nacional del Cáncer Americano (National Cancer Institute, NCI) en 1982, busca proporcionar una terminología uniforme sobre los acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos sobre el cáncer. Resultando la nomenclatura: Common Toxicity Criteria Adverse Event (en adelante CTCAE). Los términos de CTCAE están agrupados por SOCs primarios (System Organ Class del Medical Dictionary for Drug Regulatory Reporting- MedDRA). Dentro de cada SOC, los

eventos adversos (AE) son listados como términos normalizados y acompañados de descripciones del grado de severidad.

Para el Instituto National del Cancer los criterios de toxicidad comunes de eventos adversos son:

“cualquier signo desfavorable e involuntario (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no considerarse relacionado con el tratamiento o procedimiento médico (p.1).”

La severidad de los eventos adversos se clasifica en grados de 1 a 5:

- Grado 1- Leve: síntomas asintomáticos o leves; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; Intervención no indicada.
- Grado 2- Moderado: intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitando para actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) propias de la edad.
- Grado 3- Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante para la vida: hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; inhabilitación; limitación para actividades de vida diaria básicas (autocuidado/ABVD).
- Grado 4- Consecuencias potencialmente mortales: intervención urgente.
- Grado 5: muerte relacionada con evento adverso.

En el caso de la CIPN, proporciona una escala que mide la afectación sensitiva y motora recogida en la tabla 5.

Tabla 5: Desórdenes del sistema nervioso. Graduación de la severidad de los eventos adversos del tratamiento del cáncer según el Instituto Nacional del Cáncer (NTC-CTCEAv.4): neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensitiva. (Extraída de CTCAE 4.03 - June 14, 2010: nervous system disorders(60).

Efectos adversos	Grado				
	1	2	3	4	5
Neuropatía periférica motora	Asintomática: clínica o sólo observaciones de diagnóstico. Intervención indicada	Síntomas moderados: limitación instrumental ADL*	Síntomas severos: limitado auto cuidado ADL; indicado dispositivo de asistencia	Consecuencias potencialmente mortales: intervención urgente	Muerte
Definición: Un desorden caracterizado por inflamación o degeneración del nervio periférico motor.					
Neuropatía periférica sensorial	Asintomática: pérdida de reflejos profundos en tendones	Síntomas moderados: limitación instrumental ADL	Síntomas severos: limitado auto cuidado ADL	Consecuencias potencialmente mortales: intervención urgente	Muerte
Definición: Un desorden caracterizado por inflamación o degeneración del nervio periférico sensorial					
* (ADL): actividades básicas o de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse a sí mismo, usar el baño, tomar medicamentos).					

Hay autores que han desarrollado escalas específicas para valorar la severidad de la neurotoxicidad inducida por un fármaco concreto como en el caso del oxaliplatino (OIPN) siguiendo el modelo de CTCEA, que se muestra en la siguiente tabla (tabla 6):

Tabla 6. Clasificación de severidad de neuropatía periférica producida por toxicidad inducida por oxaliplatino. (Oxaliplatin induced peripheral neuropathy, tomada de Wu et al, 2012)(61)

Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Neurotoxicidad	Disestesias o parestesias que remiten completamente antes del siguiente ciclo	Disestesias o parestesias que persisten entre ciclos	Disestesias o parestesias que causan limitaciones funcionales

□ Escala graduada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para CIPN

Usada para medir síntomas y severidad de neuropatía además de la función del paciente. Consta de 5 grados donde Grado 0: indica la no existencia de síntomas; Grado I: parestia o disminución del reflejo tendinosos; Grado II: parestia severa y /o debilidad media; Grado III: parestia intolerable y/o marcado pérdida motora; y el Grado IV: la presencia de parálisis(62–64).

□ Puntuación total de neuropatía

Intentando homogenizar los resultados, Cavalleti y colaboradores(65) agruparon la información en una clasificación sencilla conocida como Escala de Neuropatía Total (del inglés, *Total Neuropathy Scale*, TNS) resumida en la siguiente tabla (tabla 7):

Tabla 7. Puntuación total de neuropatía (TNS) utilizada para graduar la neurotoxicidad inducida por quimioterapia.

	Puntuación				
Escala	0	1	2	3	4
Síntomas sensitivos	Ninguno	Síntomas limitados a los dedos y pies	Síntomas e tobillos y muñecas	Síntomas hasta rodilla o el codo	Síntomas sobre la rodilla o el codo con incapacidad funcional
Síntomas motores	Ninguno	Dificultad leve	Dificultad Moderada	Requiere ayuda y asistencia	Parálisis
Síntomas autonómicos	0	1	2	3	4
Sensibilidad	Normal	Reducido en pies y tobillos	Reducido en tobillos y muñecas	Reducido hasta la rodilla o el codo	Reducido sobre la rodilla o el codo
Sensibilidad vibratoria	Normal	Reducido en pies	Reducido en tobillos y muñecas	Reducido hasta la rodilla o el codo	Reducido sobre la rodilla o el codo
Fuerza de los reflejos	Normal	Compromiso leve del reflejo aquiliano	Compromiso moderado del reflejo aquiliano	Ausencia del reflejo aquiliano	Ausencia de todos los reflejos
Sensación vibracional	Normal a 125	126-150	151-200	201-300	>300
Potencial de acción sensitiva del nervio Sural	Normal reducida <5%	76-95	51-75	25-50	0-25
Potencial de acción motor del nervio peroneal	Normal reducida<5%	76-95	51-75	25-50	0-25

□ Puntuación total de neuropatía modificada (66)

Es un instrumento validado que mide 6 dominios de neuropatía sensitiva y motora. El rango de puntuación es de 0 a 24, donde a mayor puntuación mayor severidad (tabla 8). En adelante se denominará con sus siglas del nombre inglés Modified Total Neuropathy Score, mTNS.

Tabla 8. Escala para medir grado de afectación por neurotoxicidad inducida por quimioterapia modificada de puntuación de neuropatía total (mTNS). Adaptada por Cornblath et al.(67).

Parámetro	PUNTUACIÓN					
	0	1	2	3	4	
Síntomas Sensoriales	Ninguna	Limitado a dedos y pies	Síntomas extendidos muñecas/ tobillo	a Síntomas extendidos a codos/ rodillas	Síntomas extendidos más allá de codos/ rodillas o están deshabilitados	Síntomas
Síntomas Motores	Ninguna	Dificultad Baja (Independiente)	Dificultad moderada (Independiente)	Requiere asistencia	Parálisis	
Sensibilidad del pin	Normal	Reducida en dedos y pies	Reducido hasta muñecas/ tobillo	Reducido hasta codos/ rodillas	Reducido más allá de codos/ rodillas	
Sensibilidad a la vibración	Normal	Reducida en dedos y pies	Reducido hasta muñecas/ tobillo	Reducido hasta codos/ rodillas	Reducido más allá de codos/ rodillas	
Motor/ fuerza	Normal	Debilidad leve	Debilidad moderada	Debilidad severa	Parálisis	
Reflexiones del tendón	Normal	Reducido al tobillo	Ausente en codos; Normal en rodillas	Ausente en codos; Reducida en rodillas	Ausente en todos los reflejos	

□ Cuestionario de neurotoxicidad del paciente

Permite valorar por el paciente la incidencia y la severidad de los síntomas de neuropatía sensitiva y motora en grados: de A (no neuropatía) a E (neuropatía severa). A partir del grado D se recoge la interferencia en la vida diaria con preguntas sobre qué

actividades son las afectadas. En adelante se denominará PNQ de sus siglas en inglés Patient Neurotoxicity Questionnaire(68).

□ Evaluación del tacto ligero y la presión superficial

Se explora aplicando un toque suave en pequeñas áreas de la piel con un trozo de algodón, o dedo del explorador. El paciente debe indicar si nota o no la sensación. La graduación selectiva de la sensación de toque ligero y presión superficial puede ser evaluada usando el Test de monofilamentos calibrados de Semmes-Weinstein(69).

□ Umbral de percepción de vibración

Al paciente se le aplican diferentes unidades de vibración. El umbral de percepción de la vibración, o VPT (de su nombre en inglés Vibration Perception Threshold) es útil en la detección de polineuropatía simétrica distal sensoriomotora. A mayor unidad de vibración identificada, mayor grado de disfunción sensorial(70).

□ Evaluación de la sensación vibratoria

Se explora con un diapasón Rydel-Seiffer, es una horquilla graduada que determina la capacidad de los sujetos para discriminar diversas intensidades de vibración. Los dos brazos de este diapasón llevan pesas calibradas en sus extremos: 0 (puntuación mínima) a 8 (puntuación máxima). Es de fácil y rápida aplicación (71).

□ Escalad de Equilibrio Berg Scale(72)

Desarrollada en 1989, supone escala válida y sensible para medir el equilibrio. Comprende 14 ítems valorados de 0 (puntuación mínima) a 4 (puntuación máxima). La puntuación global se escala de 0 (afectación grave del equilibrio) a 56 (equilibrio normal). Incluye pruebas de desempeño de actividad cotidiana que requieren equilibrio, sentarse, ponerse de pie, inclinarse o caminar, valoradas en cuanto a criterios de calidad y velocidad del desempeño.

1.4.3. Medidas del dolor neuropático

Cuando se realiza una valoración clínica del dolor, la naturaleza e intensidad del estímulo pueden ser difíciles de precisar y esto puede ocurrir porque cada persona

interioriza esta reacción fisiológica en función de sus experiencias previas y el contexto donde se produce(16).

Existen numerosos instrumentos para evaluar el dolor y se elegirán en función de las características de la población con la que se trabaje (edad, nivel intelectual, aspectos culturales, etc. Pueden centrarse en un solo aspecto como la intensidad del dolor o multidimensionales(73).

□ Escalas unidimensionales

Buscan describir de forma simple la intensidad de dolor. Son de manejo sencillo y de fácil comprensión para el usuario. Por otro lado, la desventaja es su baja sensibilidad. Las escalas más utilizadas son las de descripción simple: verbal u ordinal; escala visual analógica o escalas numéricas(73).

○ Escala visual analógica (EVA)

Es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y sin números ni palabras, sólo en sus extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro. Y se pide al enfermo que realice un corte en la línea que indique la intensidad de dolor que tiene. La EVA es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Su validez y fiabilidad para la medición del dolor experimental ha sido demostrada en numerosos estudios.

○ Escala numérica de dolor (END)

Busca dar a EVA mayor sensibilidad. El paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0-10/0-100). También recoge la utilización de palabras claves para orientar al paciente a conceptualizar su dolor en términos numéricos. Con este tipo de escala el dolor se considera un concepto unidimensional simple y se mide sólo según su intensidad. La escala es discreta, no continua, pero para realizar análisis estadísticos pueden asumirse intervalos

iguales entre categorías. Es útil como instrumento de medida para valorar la respuesta a un tratamiento seleccionado.

Los ensayos clínicos con analgésicos, este tipo de escalas analógicas (verbales, numéricas o visuales) son las más empleadas por ser un instrumento unidimensional que trata el dolor como algo homogéneo, valorando la intensidad durante el estudio y el grado de alivio tras administrar el tratamiento (74).

□ Métodos multidimensionales

Estas escalas miden aspectos relacionados con el dolor más allá de la intensidad, como su localización, duración o el impacto en su vida diaria o la afectación psicológica(73).

○ Cuestionario breve de dolor de Wisconsin (BPQ)

Es un cuestionario autoadministrado sobre la historia del dolor y su relación con su enfermedad del paciente, aunque no se refiere a una enfermedad específica. En principio es más utilizada para estudios epidemiológicos y clínicos que para evaluar la efectividad del tratamiento analgésico. Si el paciente admite dolor en el último mes, el paciente responde preguntas sobre las manifestaciones actuales del dolor. Si la respuesta es no, el paciente es dirigido para saltar al final del cuestionario para completar la información demográfica. Para los pacientes con dolor, un dibujo de figura humana se sombrea para corresponder a su dolor. Un estudio posterior se denominó Inventario breve de dolor o en su nombre original del inglés, Brief Pain Inventory(75).

○ Inventario breve de dolor (BPI)

Cuestionario autoadministrado que tiene especial utilidad en pacientes oncológicos. La prueba consta de 2 dimensiones básicas:

- La intensidad del dolor: valorado en 4 niveles de intensidad: “peor, menor, promedio e intensidad actual”.
- La interferencia del dolor en las actividades de la vida diaria

Se divide en 7 dominios de funcionamiento (actividad general, estado de ánimo, capacidad de caminar, trabajo habitual, relaciones con otras personas, sueño y disfrute de la vida) y se puntúa en una escala de 0 a 10. (0 ausencia de dolor, 10 peor dolor o afectación máxima en la vida diaria). Ha sido traducida a diferentes

idiomas. La versión española la denomina Cuestionario breve de dolor(76) y se adjunta en Anexo I.

○ Cuestionario de dolor Mc Gill (MPQ) (Melzack R, 1975)(77)

Prueba compuesta por 78 adjetivos distribuidos en 20 grupos, que a su vez se organizan en 4 dimensiones: a) características sensoriales: temporales, espaciales, de presión, térmicas, de brillo; b) características afectivas: que describe el dolor en términos de tensión, reacciones neurovegetativas y manifestaciones de tener vértigo; c) características evaluativas: valoración global de la experiencia de dolor; d) miscelánea.

Cada término descrito tiene asignado un rango de puntos de menor a mayor intensidad (1,2, etc.). La suma de los valores permite obtener el o índice de valoración del dolor o Pain Rating Index (PRI). Esta puntuación nos orienta sobre cuánto dolor siente y cómo le afecta emocionalmente. También puede solicitarse la paciente que dibuje sobre una figura las zonas del dolor, indicando si es interno o externo o ambos. Existe una versión reducida a 15 adjetivos SF-MPQ, que fue traducida al español por Ruiz en 1990(78).

Además, existen una amplia variedad de escalas que valoren de forma más global la afectación de neurotoxicidad donde también se incluyen apartados específicos de dolor.

1.4.4. Resultados informados por el paciente (PROs)

Un resultado informado por el paciente es cualquier informe sobre el estado de salud de un paciente que viene directamente de él, sin interpretación de la respuesta por un clínico o cualquier otra persona. El resultado se puede medir en términos absolutos (por ejemplo, la gravedad de un síntoma, signo o estado de una enfermedad) o como un cambio de una medida anterior. En ensayos clínicos, un instrumento PRO puede usarse para medir el efecto de una intervención médica en uno o más conceptos; es decir, el evento medido, como un síntoma o grupo de síntomas, los efectos sobre una función o grupo de funciones en particular, o un grupo de síntomas o funciones demostrado para medir la gravedad de una condición de salud(79).

Las estrategias comunes a la hora de construir una prueba de este tipo serían generar un gran número de preguntas y análisis para llegar a la más apropiada y sensible en su conjunto. Se intentará que esta combinación incluya además el número suficientes de ítems, pero en combinación con la cantidad mínima necesaria.

En los pacientes con cáncer se suele utilizar para conocer el estado general:

□ Índice de Karnofsky(80)

Permite conocer la capacidad del paciente para poder desempeñar las actividades cotidianas y sirve también como predictor de riesgo de muerte (<50 puntos). Se expone en la tabla 9.

Tabla 9. Escala funcional de Karnofsky

<i>Asintomático Sin evidencia de enfermedad</i>	100	<i>Imposibilitado Requiere cuidados especiales o asistencia</i>	40
<i>Capaz de realizar actividad normal Signos o síntomas menores</i>	90	<i>Gravemente imposibilitado La hospitalización indicada, aunque muerte no inminente</i>	30
<i>Actividad normal con esfuerzo Algunos síntomas o signos de enfermedad</i>	80	<i>Muy enfermo. Precisa hospitalización. Requiere tratamiento de soporte activo</i>	20
<i>Incapaz de realizar actividad normal o trabajar Se vale por sí mismo</i>	70	<i>Moribundo</i>	10
<i>Asistencia ocasional Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades</i>	60	<i>Exitus</i>	0
<i>Considerable asistencia Frecuentes cuidados médicos</i>	50		

Extraída de: Cruz Hernández JJ et al.(81)

□ La escala de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este:

Permite medir cómo la enfermedad afecta las habilidades de vida diaria del paciente. Describe el nivel de funcionamiento de un paciente en términos de su capacidad para cuidar de sí mismo, actividad diaria y capacidad física: caminar, trabajar, etc., (tabla 10). La escala fue desarrollada por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), que ahora forma parte del Grupo de Investigación del Cáncer ECOG-ACRIN y publicada en 1982(82).

Tabla 10. Escala funcional desarrollada por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

0	Actividad normal, sin límites.
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros Permanece levantado más del 50% del día
3	Limitación en las actividades de autocuidado Sintomático Confinado a vida de cama-sillón más de 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día.
5	Exitus.

Extraída de: González Barón M et al, 2006.(73)

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia afecta notablemente en la calidad de vida y puede tener un marcado impacto en la esfera funcional, social y emocional de la vida de los pacientes. La Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) desarrolló una versión más específica que incluye una subescala adicional para valorar la repercusión que tiene la CIPN en la calidad de vida de la persona, EORTC-QLQ-CIPN 20 o, una versión posterior EORTC QLQ-C30(65). Instrumento que demostró validez para informar de la calidad de vida de los pacientes con cáncer en comparación con otros cuestionarios similares(83), demostrado tener una consistencia interna de fiabilidad basada en los coeficientes alfa de Cronbach de 0,82 (subescala sensorial), 0,73 (subescala motora) y 0,76 (subescala autonómica); considerada como buena(84) .

Es una escala multidimensional de autoevaluación que incluye 3 subescalas de evaluación sensitiva, motora de síntomas autonómicos. Cada ítem se puntúa con una escala Likert de 1-4 (1 para nada en absoluto y 4 para mucho).

Los elementos en la subescala sensorial preguntan sobre hormigueo, entumecimiento y dolor ardiente por separado (1) dedos y manos, así como (2) dedos de los pies y pies como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Descripción de los contenidos de la escala EORTC-QLQ-CIPN20

<i>Escala sensorial (9 ítems)</i>	<i>Hormigueo Adormecimiento Dolor Estabilidad al caminar o estar de pie Discriminar temperaturas Oír</i>
<i>Escala Motora (8 ítems)</i>	<i>Calambres Escritura Manipulación de objetos pequeños Debilidad</i>
<i>Escala Autonómica</i>	<i>Visión Mareos al cambio de posición Alteraciones de la erección</i>

Tomada de Postma et al, 2005(84)

Actualmente la EORTC ya dispone de la versión española validada(65) que puede ser utilizada para detección de CIPN de predominio sensitivo en ensayos clínicos con agentes neurotóxicos y/o neuroprotectores se adjunta en el Anexo I.

□ Evaluación funcional de terapias contra el cáncer (FACT)(85)

Se compone de un grupo de escalas que se basan en un cuestionario principal de 33 preguntas.

Consta de 4 dominios: físico, funcional, social y emocional. Se disponen de diferentes variantes según tipo de tumor o para síntomas concretos como neurotoxicidad.

- Evaluación funcional de terapias contra el cáncer: Grupo de oncología ginecológica: escala de neurotoxicidad (FACT-GOG-Ntx)(85,86)

La evaluación funcional de las terapias del cáncer del grupo de oncología ginecológica para neurotoxicidad evalúa calidad de vida relacionada con neurotoxicidad inducida por quimioterapia, en principio en patología ginecológica(87).

Incluye diferentes subescalas de preguntas: Test de pinchazo, sensitiva/motora/autonómica, fuerza/reflejos, sensación vibratoria en dedos, sensación de frío en las manos, sensación vibratoria en los dedos de los pies, sensación de frío en el pie. El cuestionario completo se puede consultar en el Anexo I.

Sigue la misma forma de cuestionario y de puntuación que FACT. Este instrumento tiene alta fiabilidad test-retest, un coeficiente de Cronbach de 0,70, y es sensible a los cambios de los de los encuestados en el tiempo. Es consistente con FACT-G básica y análogo al Karnofsky Performance Rating o ECOG Performance Status en las subescalas de bienestar físico y funcional(86).

- Evaluación funcional general de terapias contra el cáncer (FACT-G)

Existe también una versión española de esta escala: FACT-G: Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer – General. Constituye el núcleo de todas las otras escalas; el FACT-G se puede usar para cualquier tipo de tumor(88).

- Escala de medición de síntomas de Edmonton (ESAS)

Mide 10 síntomas: dolor, cansancio, náuseas, depresión, ansiedad, falta de apetito, estreñimiento, somnolencia, falta de aliento o sensación de bienestar. Que valoran de 0 (nada severo) a 10 (muy severo). Además, cada ítem se puede interpretar por separado, de modo independiente del resto(73).

1.5. INTERVENCIÓN EN CIPN

Si bien muchos efectos secundarios de la quimioterapia cuentan con protocolos de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, la CIPN es un efecto secundario para el que se sigue buscando determinar estándares de tratamiento eficaz(89,90).

Los pilares en el tratamiento de CIPN son:

- Prevención: ajuste de dosis y neuroprotección;
- Por otro lado, alivio sintomático de los signos positivos. Normalmente se inicia con fármacos.

1.5.1. Intervenciones farmacológicas

Cuando el dolor es de origen neuropático, los analgésicos no suelen ser muy efectivos. Entonces suele optarse por fármacos coadyuvantes y coanalgésicos, cuya acción primaria no es la analgésica, pueden modificar los factores que aumentan el umbral del dolor(21). Se basan en el uso de fármacos que son eficaces frente a neuropatías periféricas, neuropatías herpéticas o neuropatías diabéticas. Los protocolos seguidos suelen ser(72):

1) Anticonvulsivos: lo clasificaremos según su mecanismo de acción:

- a) Inhibidores de canales de sodio dependiente de voltaje:
 - Gabapentina: se comienza con una dosis de 300 mg v.o. al acostarse. La dosis máxima es de 6000 mg/día, repartidas en 4 tomas al día.
 - Fenitoína: Se comienza por una dosis de 100mg/12h. Se puede aumentar de modo paulatino de 100 mg en 100 mg cada 3-7 días según tolerancia del paciente y dependiendo de efectos secundarios.
 - Carbamazapina: se comienza con una dosis de 100mg/12h; incrementado la dosis de 100mg en 100mg cada 3-7 días.
 - Lamotrigina: la dosis inicial es de 25 mg v.o. al acostarse, aumentos cada 3 días.

- Topiramato: la dosis inicial es de 25 mg v.o. al acostarse, aumentos cada 3 días.
 - Oxacarbezepina.
 - b) Inhibidores de canales de calcio dependientes de voltaje:
 - Canales P/Q activados por alto voltaje: gabapentina y pregabalina.
 - Canales T activados por bajo voltaje: etoxusimida.
 - c) Potenciadores del tono gabaérgico:
 - Por bloqueo del transportador GAT-1: tiagabina.
 - Por inhibición de la GABA-transaminasa: vigabatrina.
 - Por activación de receptores GABA_A: benzodiazepinas, estiripenol y fenobarbital.
 - d) Antagonistas del receptor AMPA
 - e) Moduladores de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas
 - f) Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción: ácido valpórico, topiramato y zonisamida.
- 2) Antidepresivos: se ha encontrado resultados de efectividad analgésicos complementarios en neuropatías diabéticas y postherpética, incluso con dosis inferiores a las administradas en depresión. Menos claros son los efectos en pacientes oncológicos.
- Se pueden clasificar en antidepresivos de primera línea (antidepresivos tricíclicos) y de segunda generación (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, noradrenalina y sus variantes)(92):
- a) Antidepresivos tricíclicos; inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina en proporción variable y también bloquean receptores de algunas aminas endógenas. Comprenden la amitriptilina, la desiprimina, la nortriptilina, la doxepina, la imipramina. Se comienza con dosis bajas de 10-25 mg al acostarse y con aumentos progresivos de 10-25 mg cada 5-7 días.
 - b) Inhibidores selectivos de la recepción de serotonina (ISRS); su afinidad aminérgica es muy baja y por tanto, presentan menos efectos adversos. Comprenden la fluoxetina, la sertarlina, el citalopram y la fluvoxamina.

- c) Inhibidores selectivos de la recepción de serotonina y noradrenalina, como venlafaxina y duloxetina.
 - d) Inhibidores selectivos de la recepción de noradrenalina, como la reboxetina, de escasa afinidad por los receptores amínicos y, por lo tanto, con escasos efectos adversos.
 - e) Otros antidepresivos de propiedades muy dispares: bupropión, trazodona, nefazodona y mirtazapina.
- 3) Antagonistas adrenérgicos α , como la tizanidina. La experiencia clínica ha demostrado utilidad en dolor neuropático resistente. Se utilizan con frecuencia junto con opioides y anestésicos locales.
- 4) Anestésicos locales sistémicos: actúan sobre la membrana celular uniéndose de forma reversible a un receptor de los canales de Na^+ dependiente de voltaje. Así, impide el paso del ión, suspendiendo la despolarización. Como la membrana celular se estabiliza, la consecuencia es que también, se inhibe la generación y conducción de fibras nerviosas sensitivas, motoras y autónomas. Las fibras nociceptivas y propiceptivas son las primeras en sufrir el bloqueo, por eso, el efecto de los tratamientos se muestran primero en los síntomas de dolor, temperatura y tacto, y posteriormente, en la propiocepción y el tono(93).
- a) Lidocaína i.v. y melitina de eficacia demostrada en neuropatía diabética en EC con dosis inferiores a las indicadas en casos de arritmias.
 - b) Benzocaína.
- 5) Fármacos de uso tópico:
- a) Parche de lidocaína al 5% (12 horas con ellas, 12 horas sin ellas), eficaz en ECA sobre neuropatía postherpética, aunque en otras afecciones los resultados son escasos.
 - b) Capsaicina tópica produce depleción de la sustancia P y puede actuar contra la irritación. Existen resultados de empeoramiento de dolor lo que lo contra indica.
 - c) Opioides tópicos a partir de metadona y morfina. Común en el tratamiento de las úlceras dolorosas.
- Este grupo heterogéneo de fármacos coanalgésicos, está en constante estudio actualizándose con nuevas incorporaciones.

1.5.2. Intervenciones con agentes físicos y otras técnicas de rehabilitación

En la rehabilitación de un paciente se pueden utilizar agentes físicos en las técnicas de recuperación, bien aplicando diferente energía o usando diferentes materiales(49).

1.5.2.1 Clasificación de los agentes físicos

Éstos se pueden clasificar en térmicos, mecánicos y electromagnéticos.

- Los agentes térmicos transfieren energía al paciente para producir:
 - Descenso de temperatura en los tejidos o crioterapia; se aplica para disminuir el flujo sanguíneo, la tasa metabólica o el dolor.
 - Aumento de temperatura en los tejidos o termoterapia a través de un agente térmico terapéutico, que debe tener una temperatura mayor a la fisiológica del hombre y debe dar sensación de confort(93). Según el lugar de aplicación y el tipo de material, los efectos pueden ser superficiales (ej. el de una bolsa de calor) o profundos, actuando sobre tendón o hueso (ej. el del ultrasonido). Los efectos de la termoterapia son diversos: a) vasodilatación por el aumento del flujo de sangre en la zona (hiperemia), lo que favorece la nutrición de los tejidos, la oxigenación celular, y la eliminación de productos de deshecho; b) descenso de la presión arterial como consecuencia de la vasodilatación; c) efecto analgésico, pues cuando se aplica un estímulo de calor de larga duración, éste favorece la relajación muscular, evita el espasmo muscular y ralentiza la conducción nerviosa de estímulos dolorosos; d) efecto antiinflamatorio, etc.

No todos los autores coinciden en su indicación en pacientes con neoplasias, y sobre todo, se debe evitar la zona tumoral(94).

Entre los agentes térmicos se encuentran los siguientes:

- Ultrasonido: las ondas ultrasónicas continuas pueden tener efecto térmico, tanto a nivel superficial, como profundo.

- Diatermia: producida por energía electromagnética por onda corta continua o microondas, calienta aquellos tejidos en profundidad que cuentan con una conductividad eléctrica elevada.
 - Sólidos: mantas eléctricas, sacos, hot-packs...
 - Semilíquidos: fangos, lodos, parafina, parafangos
 - Gas: aire seco o el vapor de agua (sauna).
 - Radiación: lámpara de infrarrojos
- Los agentes mecánicos aplican fuerza para aumentar o disminuir la presión sobre el cuerpo del paciente.

Entre los agentes mecánicos se encuentran los siguientes:

- Agua: puede proporcionar resistencia, presión hidrostática y flotabilidad para la realización de un ejercicio. También se puede usar como acción de presión en la limpieza de heridas abiertas.
 - Ultrasonido: aplicado de modo pulsátil, produce una acción mecánica no térmica que ayuda en la curación de los tejidos, además de la penetración transdérmica de los fármacos.
 - Tracción: el dolor y las alteraciones sensitivas de articulaciones y nervios se puede aliviar al aplicar tracción sobre éstas para disminuir la presión.
 - La compresión: esta medida pretende aliviar la presión producida por un líquido/edema.
- Los agentes electromagnéticos utilizan la corriente electromagnética y/o la corriente eléctrica. Las ondas electromagnéticas se distribuyen en 2 grandes grupos(93,94):
 - Bajas frecuencias: muy bajas, bajas y medias
 - Altas frecuencias: largas, medias, cortas, ultracortas, microondas, infrarrojos, luz visible, ultravioletas, rayos X, rayos cósmicos.

Entre los agentes electromagnéticos se encuentran los siguientes:

- Electroterapia: Se aplica sobre la piel corrientes de baja y media frecuencia buscando los siguientes beneficios: a) efecto motor: actuando sobre las fibras musculares y fibras nerviosas motoras con corrientes de baja frecuencia (menos

de 205Hz); b) efecto sensitivo: actuando sobre el sistema nervioso sensitivo con fines de concienciación sensitiva y analgésica, (frecuencias < 1000Hz); c) cambios químicos: actuación sobre componentes que forman las disoluciones, influyendo en el metabolismo, (frecuencias de 0-100Hz); d) efectos térmicos: generando calor dentro de los tejidos (alta frecuencia > 500000Hz)(22).

- Interfenciales: usa dos frecuencias intermedias diferentes de corrientes alternas (1001–10,000 Hz). Busca un aumento de la circulación sanguínea y el alivio del dolor basado en la teoría de Melzack y Wall(95).
- TENS (estimulación eléctrica transcutánea neuromuscular): estimulación sensitiva “diferencial”, por vía transcutánea, para inhibir a transmisión del dolor basada en la teoría de Melzack y Wall. El electrodo aplicado sobre la piel estimula fibras nerviosas gruesas A α mielínicas de conducción rápida. Cuando el estímulo llega a SNC pone en marcha el sistema analgésico descendente, de carácter inhibitorio sobre los transmisores nociceptivos, por fibras amielínicas de pequeño calibre, consiguiendo así, la reducción del dolor(22).
- Otros tipos de electroanalgesia no invasiva usada en el tratamiento del dolor neuropático y oncológico encontrados en esta revisión ha sido la Scrambler Therapy® sus posteriores variaciones Calmare therapy® o Calmare therapy MC₅A®. Transmite con baja frecuencia sobre nervios cutáneos usando electrodos de superficie sobre las áreas dolorosas de manos y pies. Consiste en un núcleo de hardware y software OEM de neuronas artificiales y 5 canales(96). El objetivo de sustituir información "sin dolor" por información de "dolor", pero no sigue la teoría de control de puerta de Melzack y Wall, sino que integra la teoría de información, que analiza los efectos inmediatos de analgesia y modulación a medio/largo plazo del sistema de dolor en lo que se refiere a percepción.

Varios estudios de MC₅-A Calmare® han demostrado un efecto en neuropatía postherpética o reducción del dolor refractario y crónico(98,99).

- Magnetoterapia: dispositivo de mano controlado por microprocesador, que produce fuertes campos magnéticos sinusoidales por medio de imanes permanentes montados en un disco giratorio.
- Rayos UV: con frecuencias de 7.5×10^{14} y 10^{15} Hz.
- Rayos infrarrojos (IR): con frecuencias de 10^{11} y 10^{14} Hz.
- Láser: radiación electromagnética monocromática, coherente y direccional. Puede estar en el rango de luz visible o en el de los infrarrojos. La fotomodulación es un láser ligero, de bajo poder, no ionizante. En personas con neuropatía sensoriomotora de origen diabético, se ha demostrado que reduce las valoraciones de dolor(99).
- Diatermia de onda corta pulsátil (DOCP): de intensidad baja, puede modificar la permeabilidad de la membrana y la función celular, controlando el dolor y el edema, sin producir calor.
- Baño hidroeléctrico: uso de agua a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ como canal de conducción para aplicar corriente galvanizada de baja frecuencia (50 Hz) en manos y pies(100).

La siguiente tabla (tabla 12) resume los agentes físicos según sus categorías.

Tabla 12. Clasificación de los agentes físicos según categorías y tipos de elementos según acción.

CATEGORÍA	TIPOS	EJEMPLOS CLÍNICOS
Térmicos	• Agentes de calentamiento profundo	• Ultrasonidos, diatermia
	• Agentes de calentamiento superficial	• Bolsa caliente
	• Agentes de enfriamiento	• Bolsa de hielo
Mecánicos	• Tracción	• Tracción mecánica
	• Comprensión	• Vendaje elástico, medias.
	• Agua	• Piscinas de chorros, Ultrasonidos
Electromagnéticos	• Campos electromagnéticos	• Ultravioleta, láser
	• Corrientes eléctricas	• TENS

Extraída de Cameron MH(49).

1.5.2.2 Programas de actividad física

La prescripción de ejercicio busca incrementar el nivel de actividad general del paciente, modificar factores de riesgo de discapacidad como hipertensión, desacondicionamiento, y mejorar la fuerza, la resistencia, el equilibrio y la flexibilidad. Se ha demostrado que puede reducir la intensidad y aumentar la tolerancia al dolor(49). La efectividad del ejercicio físico en cuanto a dolor y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha sido ampliamente estudiada, con gran oferta de programas de ejercicios físicos, dispar en el tipo de ejercicio, el medio donde se desempeña y el tiempo(101). Es esencial para mantener la salud física y psíquica, constituyendo un plan de intervención fundamental en diversas patologías(102). Un programa de restauración funcional de ejercicio gradual donde se valora el nivel tolerable de ejercicio y se comienza a un 80% del basal, para incrementar semanalmente 5%. fue efectivo en la reducción del dolor lumbar(103).

Los programas de estabilización y de control motor utilizan ejercicios isotónicos o isométricos con baja carga y arrojan buenos resultados sobre la estabilidad y el movimiento en pacientes con estados dolorosos(104):

- **Entrenamiento de equilibrio basado en sensores portátiles:** es un programa de ejercicios basado en sensores para mejorar el control postural en pacientes. Parte de la valoración del umbral de percepción de la vibración, (VPT). Comenzar con un entrenamiento basado en sesiones dos veces a la semana durante 4 semanas, con ejercicios de cambio de peso y cruce de obstáculos virtual con real. Utiliza la retroalimentación visual de las extremidades inferiores a través de sensores inalámbricos portátiles(105).
- **Cadena cinética cerrada (CKC):** es un programa de ejercicios de cadena cinética cerrada para trabajar el equilibrio y control postural. Se ha demostrado que aumenta la activación del huso muscular aferente(106).
- **Técnicas de interfaz cerebro-ordenador o neurofeedback:** Tratamiento neurocomportamental destinado a la modificación de patrones de comportamiento, en este caso relacionado con la percepción de dolor. Coloca sensores en el cuero cabelludo y, a través de juegos interactivos, se desarrolla un

proceso de aprendizaje por medio de recompensas cuando se produce un cambio de actividad de ondas cerebrales registradas por los sensores(32).

Salakari et al.(107) realizaron una revisión sistemática sobre programas de rehabilitación en pacientes con cáncer avanzado. Se incluían la fisioterapia convencional, ejercicio físico y ejercicio físico, deportes como el fútbol o el entrenamiento aeróbico. Con un enfoque de terapia ocupacional y cognitivo o educacional se registraron estrategias de reestructuración cognitiva, de entrenamiento de las habilidades de afrontamiento y de autocontrol de síntomas como el dolor o la relajación, que dieron como resultado una mejora significativa de la calidad de vida, la salud y el funcionamiento en general. Estos programas de rehabilitación tuvieron además mejorías en aspectos como la fatiga, el estado general, el estado de ánimo y el manejo del cáncer, pero no señalan efectos sobre CIPN.

1.5.3. Tratamientos alternativos.

Es frecuente en la actualidad que los enfermos con cáncer busquen ayudas adicionales o alternativas a la medicina convencional para su enfermedad, los efectos secundarios que provocan sus tratamientos, recurriendo a las denominadas terapias alternativas o complementarias (TAC; Complementary and alternative medicine; CAM en su término en inglés).

La Organización mundial de la Salud define como medicina tradicional y/o alternativa al conjunto de prácticas de atención de salud que no forman parte de la medicina convencional de un país ni están integradas en el sistema de salud predominante(108). Algunas formas de medicina tradicional propuestas son: ayurveda, medicina tradicional china o unani, ya se practican también en todo el mundo. Al mismo tiempo, se utilizan ampliamente algunas formas de medicina complementaria, como medicina antroposófica, quiropráctica, homeopatía, naturopatía y osteopatía.

Según un estudio europeo realizado en 13 países (69% de la población total) indicaba que el 48% de los adultos usa TAC, y en población infantil un 45%(109). Aunque, lo números pueden verse enmascarados, pues no hay acuerdo unánime entre los países sobre lo que implica este concepto.

La Asociación Española de Contra el Cáncer (AECC) promueve el empleo de terapias probadas científicamente y aconseja(110):

“que algunas terapias complementarias, utilizadas conjuntamente con el tratamiento oncológico, bajo supervisión y control médico, pueden tener efectos beneficiosos para aliviar síntomas, paliar efectos secundarios de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.”

También ofrece información sobre su evidencia científica y advierte que:

“ni homeopatía, acupuntura, naturopatía, medicina ayurveda o medicina tradicional china, hayan demostrado ser terapias efectivas para ninguna patología oncológica, ni en los efectos derivados de los tratamientos convencionales.”

En varios estudios en patologías con síntomas de neuropatía y/o dolor se ha evaluado la acupuntura como técnica electroestimuladora, que trata el dolor desde la aplicación de agujas a diferentes profundidades de la piel; el yoga, el tai chi, meditación o megavitaminas(32).

Aunque el mecanismo exacto de actuación de la acupuntura no está claro, en estudios recientes se asocian a la acupuntura un número de mediadores (que se usan como biomarcadores), como el ácido γ -aminobutírico, glutamato, adenosina y β -endorfina, relacionados con la activación del sistema nervioso; o efectos sobre el factor de crecimiento (NGF); estudios de imagen reflejan que, tras aplicar acupuntura, se producen cambios en el sistema límbico y electrofisiológicos en todo tipo de fibra nerviosa; mielinizada o amielínica tras acupuntura manual(111).

La acupuntura estimula áreas de la piel mediante diferentes métodos: empleo de agujas finas o no, manipulación manual o eléctrica(112). En modelos animales se ha demostrado que la acupuntura reduce el dolor neuropático que presentar diferentes afecciones. La analgesia es un efecto que se produce por la activación de diferentes sistemas que involucran nervioso, hormonas, citoquinas y otros mediadores(113). A veces, la acupuntura se acompaña de la aplicación de sustancias farmacológicas o de medicina tradicional oriental, como la metilcobalamina o la melitina. La metilcobalamina es una forma de vit B 12, que promueve el metabolismo de ácidos

nucleicos, proteínas y lípidos en el tejido nervioso, y que permite la reparación de la cubierta de mielina y mejora, por tanto, la velocidad de conducción nerviosa(114). La melitina es un oligopéptido, que consta de 26 aminoácidos, y es el principal componente activo de la apitoxina, el veneno de las abejas con efectos inhibitorios de la inflamación y analgésico usado en la medicina tradicional coreana, que una vez se han eliminado los componentes alérgenos, se utiliza en la denominada SBVP(115).

Otro tipo de terapias alternativas procedentes de la medicina oriental, también han empezado a aparecer en este tipo estudios, son aquellas que intentan ayudar a manejar los síntomas físicos y psicológicos de la CIPN, como son el reiki, el yoga o la meditación. El reiki es una técnica japonesa que trabaja con la transferencia de energía a fin de promover el alivio emocional y físico, como depresión, ansiedad, dolor, etc(116). El yoga, incluye ejercicios de estiramiento y respiración, y busca ayudar a promover el equilibrio y la flexibilidad, el control del estrés y ansiedad o depresión, el sueño, control voluntario de sistema nervioso autónomo(117).

1.5.4. Complementos Alimenticios

La Unión Europea y las leyes españolas definen complemento alimenticio a los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta¹⁻²:

“los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”.

¹ Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios. Diario Oficial n° L 183 de 12/07/2002 p. 0051 – 0057.

² Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE núm. 244, de 9 de octubre de 2009, páginas 85370 a 85378 (9 págs.). BOE-A-2009-16109.

Existe una amplia gama de nutrientes y otros componentes no nutrientes que pueden estar presentes en los complementos alimenticios incluyendo, entre otros, las vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibra y diversos extractos de plantas.

El abordaje de la neurotoxicidad y sus síntomas como dolor neuropático, debería ser multidimensional (médico, enfermero, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, trabajador social...) que incluya tanto medidas físicas, de apoyo emocional, psicosocial e incluso espiritual(21).



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



2.JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La CIPN es un EA de los tratamientos contra el cáncer del que, hoy por hoy, no se cuenta con estrategias farmacológicas de evidencia consistente y que respondan a los estándares científicos ni para su prevención ni para la intervención. Sólo existen guías clínicas que realizan ciertas recomendaciones y consideraciones para el tratamiento, ante la magnitud del problema clínico que supone la CIPN(118).

A nivel funcional, incluye alteraciones del equilibrio, la estabilidad y la marcha, debilidad muscular y pérdida de sensibilidad; lo que dificulta el desempeño de las actividades de vida diaria, la participación social y la calidad de vida de los pacientes(119). Por eso, un diagnóstico precoz y una intervención temprana sobre los síntomas/consecuencias de disfunción a nivel no farmacológico mantendrán la independencia y seguridad del paciente.

Pero la diversidad de información científica que existe sobre el tema CIPN y sobre todo su calidad, obliga a una valoración cuidadosa antes de llevarlo a nuestra práctica clínica.

Podemos utilizar métodos sistemáticos específicos para identificar, seleccionar y evaluar de modo crítico las investigaciones y extraer sus datos para un análisis posterior(28,120).

Las revisiones sistemáticas tienen como punto de partida el p valor de los estudios, pero este resultado puede estar muy influenciado por el tamaño muestral. No tiene mecanismos que permitan hacer una síntesis de los resultados obtenidos desde ese p valor. Esta significación estadística no permite conocer la fuerza de relación entre el evento medido y su resultado. Es decir, cuanto es de fuerte esa relación y su significación clínica(121).

Ocurre que a veces, en nuestros ensayos, obtenemos resultados no significativos estadísticamente, lo cual no siempre significa que nuestra intervención no ha tenido el efecto esperado sino que ha podido interferir una baja potencia estadística por otras causas (por ej.: la muestra)(122).

Por lo tanto, se hace necesario elegir un indicador que nos aproxime a esa significación clínica, que nos permita conocer la magnitud o el TE o consecuencia que tiene una intervención sobre el evento de interés:

- Efecto beneficioso
- Efecto perjudicial
- Efecto nulo

El metaanálisis trabaja directamente con el TE de cada estudio y no sólo con el p valor de las revisiones sistemáticas, a través de la integración estadística, lo que permite atender también a los conceptos de sensibilidad de las medidas y la dispersión de los efectos. El metaanálisis nos permite determinar si un TE es consistente o no a lo largo de los estudios(121,122).

En este estudio se pretende, estimar el efecto de las intervenciones que se están utilizando en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), siguiendo la metodología normalizada: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)(123).

Cuando buscamos opciones de mejora en las condiciones de funcionalidad ante un problema de salud, que se puede medir con diferentes variables o utilizando varios instrumentos de valoración, es importante poder analizar y comparar la magnitud de todos los efectos observados. Nos podemos encontrar con problemas como que estudios con objetivos similares obtengan resultados poco homogéneos. Realizar un análisis individualizado de las características específicas de cada uno de ellos y la síntesis de sus resultados, puede ser de gran utilidad para la práctica clínica y para nuevas investigaciones(123,124).



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



3.OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Después de determinar el problema sanitario que hay debido a las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia se plantean los siguientes objetivos:

- Analizar la efectividad de los tratamientos farmacológicos en la remisión o alivio de los síntomas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN).
- Valorar el efecto de los tratamientos no farmacológicos en la remisión o alivio de los síntomas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN).
- Comparar el grado de efectividad con los tratamientos no farmacológicos que usen agentes físicos, actividad física u ocupacional, complementos alimenticios o medicinas alternativas.
- Examinar las características de los sujetos de estudio, los tratamientos, metodologías y características extrínsecas de los estudios que afectan a las estimaciones de efectividad y que puedan relacionarse a los resultados.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERPIA



4.METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

La búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios experimentales para este trabajo se extrajeron de bases de datos de evidencia científica en la materia hasta el día 28 de febrero de 2017: Web of Science (WOS), Scopus, Medline, Trip Database, Epistemonikos, La biblioteca Cochrane Plus, Pubmed, Cinahl, OTseeker, PEDro, y PsycINFO.

Los términos de la búsqueda en las bases de datos estuvieron relacionados con la patología neuropatía periférica inducida por quimioterapia o su término MeSH (Medical Subject Headings). Estrategia de búsqueda: “Chemotherapy induced peripheral neuropathy” or “CIPN” limitado por tipo de documento (clinical trial, systematic review, meta-analysis) e idioma: inglés/ español.

En una segunda fase se revisaron los títulos y resúmenes seleccionados, siguiendo los criterios de inclusión para aquellos trabajos experimentales.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Tema: neuropatía periférica inducida por quimioterapia en el paciente oncológico,
- b) Incluir alguna intervención dirigida a su tratamiento tanto de carácter farmacológico, suplemento alimenticio, intervención física u ocupacional e incluso terapias denominadas alternativas.
- c) Proporcionar medidas de resultados cuantitativos sobre algunos de sus síntomas: mejoría de la neurotoxicidad, de la funcionalidad, impacto en el desempeño de vida diaria y/o control del dolor neuropático.

Se excluyeron: todos aquellos estudios basados modelos no humanos, en otro tipo de neuropatía como neuropatía primaria, síndromes paraneoplásicos o neuropatías inducidas por radioterapia, opioides o cirugía; todos aquellos cuyo efecto era la prevención de la aparición de CIPN y de aplicación previa a la aparición de los síntomas.

Se pidió a un experto que revisase una muestra de los artículos seleccionados, teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión, para posteriormente valorar la concordancia entre la selección del experto y la de este trabajo. Ambas opiniones obtuvieron una fuerza de concordancia de 1, con un índice de confianza de 99% (1.5-0.48); lo que da gran validez los criterios de la selección(125).

4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se consultaron varias bases de datos.

En Pubmed, la búsqueda se realizó a través de la opción de búsqueda avanzada, se utilizaron los término o encabezados de temas médicos MeSH: *CIPN or “chemotherapy induced peripheral neuropathy”* filtrados por el tipo de estudio (clinical trial and metaanálisis).

En Scopus se utilizaron los mismos descriptores, limitando la búsqueda a título, resumen o palabras clave, y filtrando por el mismo tipo de estudio.

En Web of Science utilizaron los descriptores “CIPN” or “chemotherapy-induced peripheral neuropathy” refinado por clinical trial. Al igual que en Medline y la biblioteca Cochrane Plus-

Desde el metabuscador EBSCO se consultó la base CINAHL mediante búsqueda avanzada con los mismos descriptores y filtrada por el tipo de estudio: clinical trial+ metaanálisis+ estudio randomizado.

En las bases de datos OTseeker, específica en el campo de la terapia ocupacional y PeDRO en el de la fisioterapia la consulta se realizó con los descriptores CIPN or “chemotherapy induced peripheral neuropathy”.

Para la base PsycINFO, especializada en el campo de la psicología, los descriptores anteriores se truncaron con la siguiente fórmula: CIPN OR “chemotherapy induced peripheral neuropathy” AND treatment OR intervention OR therapy, limitado a clinical trial.

Una vez revidadas las bases indicadas, se lanza la búsqueda en el metabuscador científico Tryp Database (**CLINICALTRIALS.GOV**) en busca de estudios no publicados. Por último, se buscaron tesis en los repositorios Dissertations & Theses.

Una vez realizado este análisis, se recuperan los documentos relevantes a texto completo. Las listas de referencias de los artículos de esta revisión, y revisiones sistemáticas similares se analizaron manualmente para detectar artículos adicionales con los mismos criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda se muestran en el diagrama de flujo de la figura (fig. 8).

Los textos completos a los que no se pudo tener acceso fueron solicitados a los autores a través del correo electrónico.

Las estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se resumen en el Anexo II.

4.4. DIAGRAMA DE FLUJO

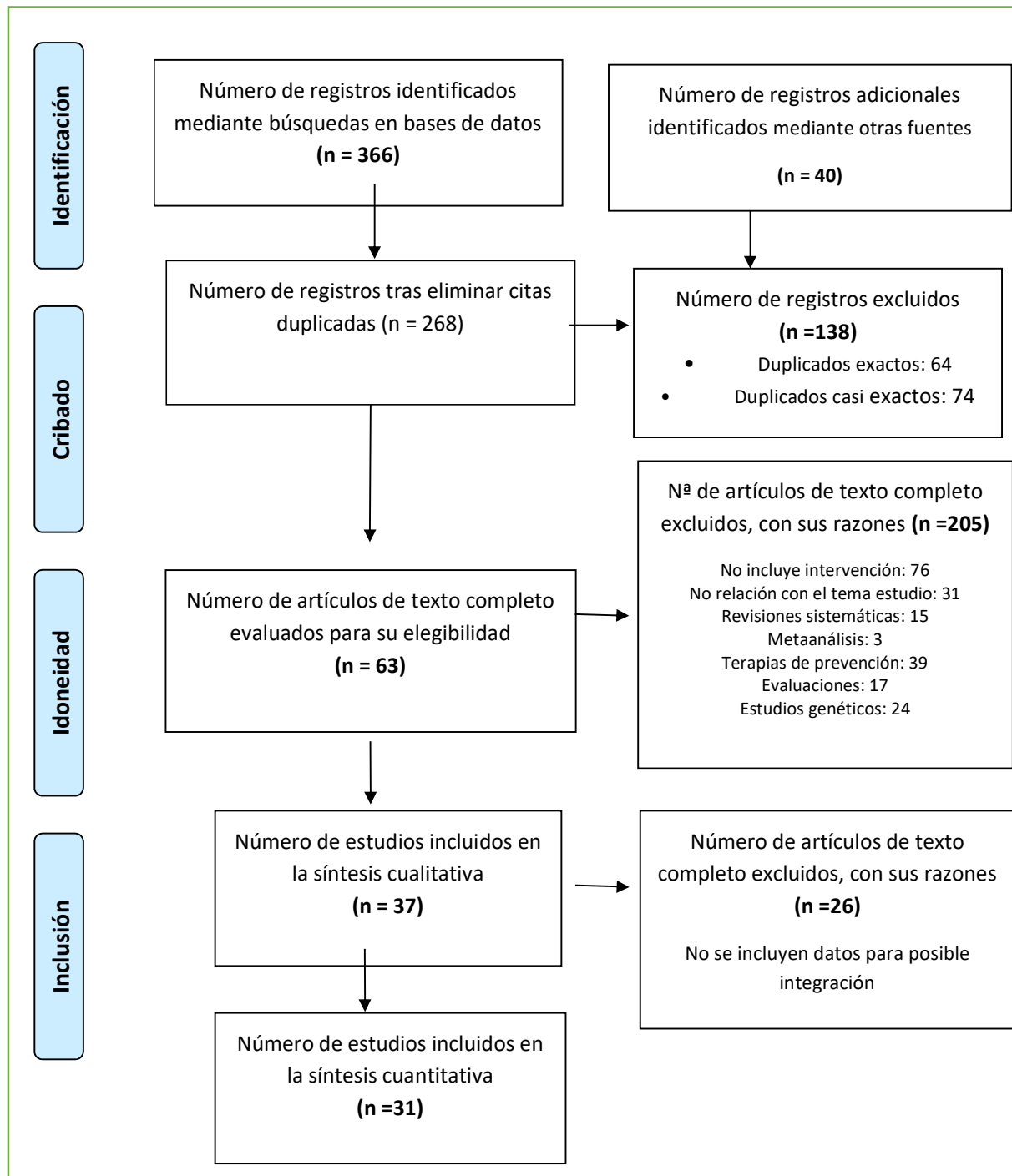


Fig. 8. PRISMA 2009 Diagrama de Flujo (versión española)(123,126).

4.4. CODIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS:

Para relacionar los resultados del efecto de las diferentes técnicas y las características de los estudios o de la población, se han codificado un conjunto de variables moderadoras(127)

Los 63 artículos revisados a texto completo se utilizaron para el proceso de codificación, para el que se elaboró un manual, que se puede consultar completo en el Anexo III, y un protocolo de registro más abreviado que se puede consultar en el Anexo IV.

a) *Variables sustantivas:*

Son aquellas variables relacionadas las características de los pacientes tratados y las relacionas con el objeto de estudio:

- Tamaño muestral: tamaño muestral del estudio, así como el tamaño de la muestra del grupo control si lo hubiese y del grupo de intervención.
- Edad media de la muestra: edad media de la muestra en años de cada grupo: experimental y control.
- Desviación estándar de la media de edad: desviación media de la muestra en años de cada grupo: experimental y control.
- Género de la muestra: porcentaje de la muestra de varones de cada grupo: experimental y control.
- Tipo de cáncer: pulmón, mama, leucemia, cabeza y cuello, gástrico, colon y recto, ovario, testicular, próstata, vejiga, melanoma, tejido de sostén, mieloma...
- Estadio: Estadio I, Estadio IIA/IIB, Estadio IIIA/ IIIB, Estadio IV.
- Tipo de quimioterápico: 1: antimetabólitos; 2: agentes alquilantes; 3: complejos del platino; 4: antibióticos antitumorales/citostáticos; 5: productos de origen natural; 6: otros antineoplásicos.
- Protocolo: indicar si recoge protocolo de tratamiento oncológico: SI/NO.
- Tiempo de evolución: tiempo de evolución de los síntomas, medido en meses: aguda (< a 3 meses); subaguda (de 3 a 6 meses); crónica (mayor a 6 meses).

- Grado de severidad de la CIPN: según la clasificación de National Cancer Institute Criteria (CNI-CTC AE, en cualquiera de sus versiones v. 2, v. 3, v. 4) se clasifica el grado de afectación según la afectación sensitiva y/o motora; o Escala de Severidad Mundial (WHO).
- Enfermedad concomitante: existencia en la muestra de enfermedad concomitante.
- Otro tratamiento: existencia en la muestra de tratamiento concomitante.
- Diagnóstico: criterio diagnóstico utilizado en el estudio, distinguiendo entre: 1) ENS; 2) clínico; 3) cuestionario sintomático; 4) otros; 5) sin especificar.
- Tipo de técnica aplicada: tipo de técnica que recibe el grupo intervención: 1: agente/actividad física; 2: complemento alimenticio; 3: tratamientos alternativos; 4: tratamiento farmacológico.
- Tipo de actividad física: modalidades: 1: electroterapia; 2: tratamiento físico no eléctrico; 3: terapia manual; 4: actividad física.
- Tipo de complemento alimenticio: modalidades: 1: antioxidantes.
- Tipo de terapia alternativa: modalidades: 1: acupuntura convencional; 2: electroacupuntura; 3: farmacupuntura; 4: otros.
- Tipo de tratamiento farmacológico: modalidades: 1: analgésicos; 2: antidepresivos; 3: anticonvulsionantes; 4: analgésicos+ antidepresivos.
- Protocolo: indicar si el tratamiento sigue un protocolo de intervención estandarizado.
- Duración del tratamiento: número de semanas media que dura el tratamiento.
- Frecuencia de la intervención: régimen de aplicación del tratamiento: 1) X nº veces al día; 2) una vez al día; 3) días alternos; 4) otras pautas.
- Tiempo de aplicación: tiempo, en minutos de cada sesión.
- Tiempo total de tratamiento: tiempo total de tratamiento medido en semanas.
- Principio activo: activo utilizado en el estudio.
- Dosis: cantidad media tomada al día señalando su medida: g; mg.
- Modo de aplicación: 1: aplicación directa por un técnico sin especificar; 2: aplicación directa por un terapeuta ocupacional; 3: aplicación directa por un fisioterapeuta; 4: aplicación directa por una enfermera; 5: aplicación directa por un médico; 6: autoaplicado.

- Modo de entrenamiento: 1: folleto explicativo; 2: entrenamiento realizado por un terapeuta; 3: no hubo entrenamiento; 4: sin especificar
- Tipo de práctica: 1: individual; 2: grupal; 3: ambas.
- Seguimiento: 1: si incluye; 2: no incluye. Si es que sí, indicar el tiempo.
- Tipo de seguimiento: 1: telefónico; 2: por carta; 3: visita domiciliaria; 4: visita en consulta; 5: mixto (combinación de varios modos de seguimiento); 6: sin especificar.

b) Variables de extrínsecas/contexto:

Son aquellas que, aunque sin tienen una implicación directa con el objeto de estudio si pueden afectar a sus resultados:

- Ámbito clínico: lugar donde se recibe el tratamiento: 1: hospital; 2: centro de salud/centro de día; 3: clínica particular; 4: centro de investigación; 5: domicilio; 6: otros.
- País: país de realización del estudio.
- Fecha de publicación: fecha de publicación del estudio.
- Fuente: a) Se indicará si el estudio se ha recogido de artículo, b) acta de congreso.
- Publicado: se señalará si el estudio ha sido publicado/in press/ no publicado.

c) Variables Metodológicas:

Son todos aquellos factores relacionados con el diseño del estudio y la metodología aplicada en la intervención.

- Tipo de estudio: tipo de diseño experimental: ECA, Piloto.
- Aleatorización 1: indica si los participantes se seleccionaron de modo aleatorio.
- Aleatorización 2: indica si el método de aleatorización se realizó de modo adecuado.
- Cegamiento 1: indica si hubo cegamiento en el estudio.
- Cegamiento 2: indica si el modo de cegamiento fue adecuado.

- Participantes: indica si hubo seguimiento de los participantes desde su selección para el comienzo de este estudio hasta el final, y cuáles fueron sus causas.
- Total escala Jadad: indica la puntuación total en la escala(128).
- Tipo de grupo control: se consignará el tipo de grupo control: 1) control puro sin intervención; 2) placebo; 3) no grupo control.
- Intervención grupo control: intervención que recibe el grupo control activo.

d) Variables de resultado:

Incluyen todas aquellas variables seleccionadas por cada autor, que proporcionan una medida de resultados sobre el evento de estudio: grado de severidad, disminución de la sintomatología, nivel de funcionalidad y afectación en la vida diaria, calidad de vida, etc...

- Variable Medida: evento que mide neurotoxicidad, dolor neuropático, calidad de vida, funcionalidad e impacto en la actividad de vida diaria.
- Herramienta de medida: herramienta de medida utilizada para medir el efecto sobre el evento de estudio. Si el estudio incluye varias maneras de medir un mismo evento, se enumeran todos: código autor. a, b, c...para su análisis.
- Parcial /Total: la escala que mide el evento se utiliza completa o sólo una parte; qué síntoma o subescala mide.
Segmento corporal: MMSS/MMII: la medición se aplica en las extremidades superiores o en las extremidades inferiores.
- Variables de resultado de grupo control (GC): las posibles medidas del efecto de los estudios que pueden utilizar en un estudio metaanalítico son: Odds ratio, riesgo relativo, diferencia de riesgos o diferencia estandarizada de medias.

En el caso de esta tesis, se analizarán principalmente las diferencias de medias estandarizadas y el p valor, medidas proporcionadas en los estudios seleccionados:

Muestra final para obtener resultados;

- Media PRE; Media POST;
- Mediana PRE; Mediana POST;
- Desviación estándar (SD) PRE; SD POST;
- Diferencia de medias PRE-POST;
- SD de diferencia de medias PRE-POST.
- Variables de resultado de grupo intervención (GI):
 - Muestra final para obtener resultados;
 - Media PRE; Media POST;
 - Mediana PRE; Mediana POST;
 - Desviación estándar (SD) PRE; SD POST;
 - Diferencia de medias PRE-POST;
 - SD de diferencia de medias PRE-POST.
- EFECTOS: p valor; t student; p ANOVA.

Para analizar la fiabilidad de este proceso de codificación, se llevó a cabo una revisión por pares. Posteriormente se calculó su concordancia mediante *Coefficiente Kappa de Cohen* resultando un valor medio muy alto $> 0.84(125)$. Sólo aleatorización 2 de los participantes obtuvo una concordancia modera, con un $k= 0.595$. Las inconsistencias que originaron este valor se resolvieron de modo consensuado entre los expertos, (en caso de continuar las discrepancias se consultaría a investigador senior).

4.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los resultados de la revisión cualitativa se describen mediante porcentajes.

La revisión cuantitativa se ha llevado a cabo bajo el supuesto de modelo de efectos fijos. A pesar de la gran heterogeneidad de los resultados se ha considerado este modelo porque sólo se pretende extraer conclusiones del conjunto de estudios integrados y analizar si hay factores asociados con los estudios que pueden explicar la heterogeneidad encontrada. Remarcar que hay que ser cautos a la hora de interpretar la importancia de estos factores y los subgrupos de resultados resultantes como indican Gelber & Goldhisch(129).

El TE elegido para la integración de los resultados ha sido el estimador insesgado de la diferencia de medias estandarizada propuesto por Hedges(130). La elección de esta

medida se debe al tipo de variables utilizadas para valorar los tratamientos en cada estudio. Cuando los grupos eran independientes el tamaño de efecto (TE) se calculó a partir de medias, desviaciones típicas y tamaños muestrales. Si estos estadísticos no estaban especificados en el estudio, pero sí el p-valor exacto o el valor experimental del contraste, entonces, se transformaba el p-valor (o el valor del contraste) en el TE(120). Cuando los p-valores se indicaban mediante desigualdades se utilizaron transformaciones conservadoras. En el caso de resultados no significativos (p-valor>0,05), se consideró p-valor=0,5, y el caso de resultados significativos se aproximó el p-valor a la magnitud de la desigualdad (ej: p-valor<0,01, se consideró p-valor=0,01). Si los diseños eran longitudinales con varios tiempos se eligió sólo dos tiempos para evitar la dependencia de los tamaños de los efectos. Los tiempos elegidos fueron los más comunes en el conjunto total de estudios. En este tipo de diseños los datos generalmente son dependientes por lo tanto el TE se calcula a partir de la media y desviación típica de las diferencias entre valores pre y post. En el caso de que la información que aportaban los estudios fuera los estadísticos descriptivos para los grupos pre y post y no las diferencias entre los valores pre y post o su correlación, se utilizó la aproximación de Follman et al.(131) asignando un valor de correlación de 0,5 para la estimación del TE.

La homogeneidad de los resultados se ha contrastado mediante el test Q de Cochran. Dada la baja potencia del test Q(132) el nivel de significación utilizado ha sido 0,10. Debido a la importancia del control de la heterogeneidad en un meta-análisis se ha valorado la magnitud de la heterogeneidad mediante el coeficiente I^2 (133) y se han explorado los estudios involucrados en dicha heterogeneidad mediante el análisis de las contribuciones al test Q y los gráficos radial y baujat. Este último gráfico nos permite identificar también estudios que pueden ser influenciales a la hora del cálculo del TE global.

Cuando se detecta heterogeneidad se intenta explicar las fuentes de dicha heterogeneidad mediante el procedimiento de meta-partición(134). Este método es un proceso jerárquico de divisiones en función de la descomposición de la suma de cuadrados del test Q en dos tipos de sumas de cuadrados en función de los diferentes factores que se han considerado relevantes a la hora de explicar la heterogeneidad. La primera suma de cuadrados hace referencia a las diferencias de los estimadores del TE

definido por los grupos determinados por el factor (QE) y la segunda suma de cuadrados hace referencias a la homogeneidad de dichos grupos (QD). Un factor será importante en la explicación de la heterogeneidad si el QE es elevado y significativo y por el contrario QD será un valor pequeño y no significativo.

Si la heterogeneidad es debida a pocos estudios y sus tamaños del efecto son claramente diferente al resto, sin encontrar ningún factor que pueda explicar estas diferencias, se eliminarán de la integración y se investigará qué características particulares de los estudios pueden ser las causantes de dicha diferencia.

En el caso que la heterogeneidad no fuera explicada por ninguno de los procedimientos descritos, entonces, se incorporará al cálculo del TE global una variabilidad extra que tenga en cuenta estas diferencias. La estimación de esta variabilidad extra se llevará a cabo por el procedimiento propuesto por DerSimonian & Laird(135). La utilización de esta variabilidad no implica el cambio de modelo utilizado, simplemente es una manera de añadir una variabilidad extra no explicada al estimador global calculado.

Para la exploración del sesgo de publicación se han utilizado los gráficos funnel display (gráfico de embudo) y el countour-enhanced funnel plot (grafico de embudo con contornos)(136) y las pruebas analíticas de Egger y Begg(137). El impacto de dicho sesgo se ha estimado con el método trim & fill.

Para el análisis de los resultados se han utilizado el software mix 2.0 (138) , metawin ver 2.0 (139) y OpenMeta(Analyst)(140).



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERPIA



5.RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para el análisis cualitativo se seleccionaron 37 estudios que proporcionan una muestra total de 2690 individuos con un tamaño muestral muy dispar de unos estudios a otros. La media de participantes por estudio es de 74.72, con una desviación típica (SD) de 35.69 y un rango mín. de 5 y máx. de 506. El 63.2% (n=24) de los estudios se diseñaron con GC y el 36.8% (n=13) no. Quedando la distribución con 1622 participantes en el GI con una media±SD de 46.34±81.23 y 933 en GC con 38.87±50.17.

5.1.1. Características de los pacientes

La edad media del grupo de intervención es de 57.26 años con una desviación típica de 9.47; muy similar al GC con 56.47 años y desviación típica de 8.17. De los estudios que recogen la característica género, el % medio de varones es 37.43±19.46 y 35±20.37 respectivamente. Sólo hay un estudio en población infanto-juvenil (13±2.4 años).

Un 59.45% artículos (n=22) destacan un número mayor de casos con un determinado diagnóstico común, que van desde tumores gastrointestinales (colon, colorrectal, colon/estómago, ect.), ginecológico (mama, ovario u otros), pulmón, mielomas, linfomas o leucemias.

Lo mismo ocurre con los fármacos utilizados en los tratamientos quimioterápicos. El 24.3% (n=9) de los estudios no especifica el tratamiento del paciente, 29.7% (n=11) un amplio abanico de ellos, el 46% (n=17) restante si destaca el uso de platinos (oxaliplatino, cisplatinos, etc.), taxanos y derivados de la vinca. En diferentes combinaciones FOLFOX, FOX, R-CHOP, sin marcar una tendencia determinante en el efecto de las intervenciones sobre CIPN.

La duración de los síntomas de la CIPN va de mín 1 mes a máx 33.12 meses. Un 43% presenta CIPN de más de 6 meses de duración o crónica, un 14% entre 3 y 6 meses o en fase subaguda y un 24% en fase aguda o de menos de 3 meses (gráfica 1).

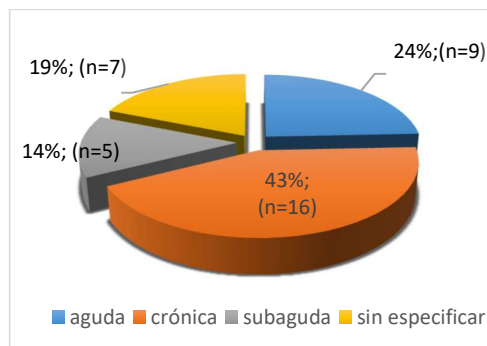


Gráfico 1. Distribución por porcentajes del tipo de CIPN según el tiempo de aparición de los síntomas

En cuanto a la severidad de los síntomas determinada por grados de 0- 5, el más frecuente es grado 2-3 valoradas por diferentes escalas sintomáticas equivalentes CNI-CTC, WHO, ECOG (gráfica 2).

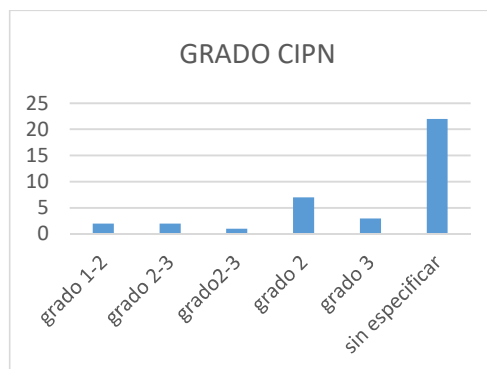


Gráfico 2: Distribución del grado de severidad y escala de medida.

No se registra enfermedad concomitante destacada, pero si se permite la toma de otros fármacos pautados con anterioridad en el 31.57 % (n= 12) de los estudios como analgésicos (AINES Ibuprofeno, paracetamol) o antiepilépticos como carbamazepine, clonazepan, selective serotonin reuptakeinhibitors (SSRIs), phenytoin, valproic acid, lamotrigine, tropiramate gapantín o pregabaline; siempre y cuando no existan cambios en la titulación previos ni durante la intervención a estudio.

El diagnóstico de CIPN se determina por examen clínico 32.4% o herramientas de valoración de síntomas 35% (NCI-CTC-AE, ECOG, Karnofsky, mTNS, VAS/ NRS) y un 32.6% mediante prueba objetiva (VNC, EMG, VTP, SI)

5.1.2. Características de los tratamientos encontrados

Los tratamientos encontrados se han agrupado en cuatro bloques y dentro de estos, en las modalidades ya descritas.

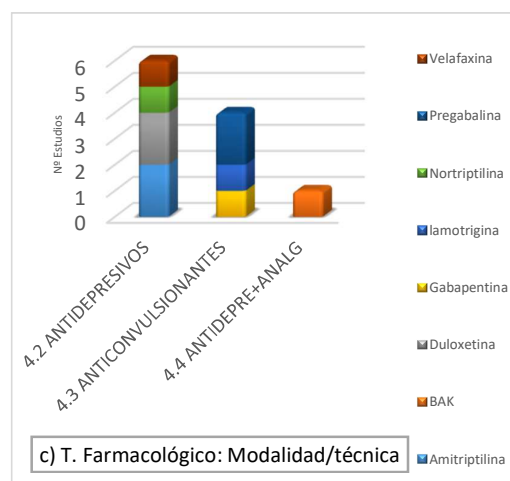
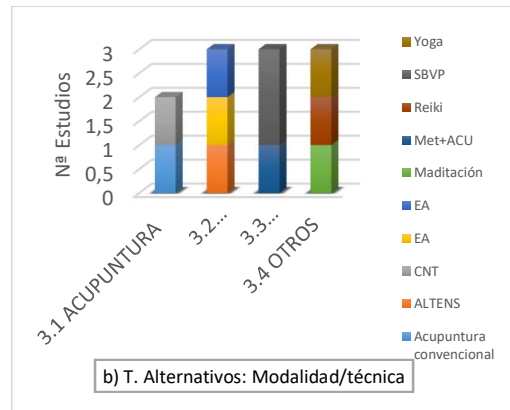
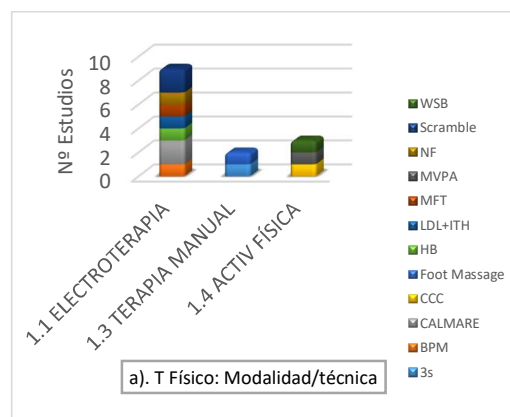
Los ensayos que utilizaron medios físicos en sus intervenciones fueron 37.83% (n= 14): electroterapia en 9; terapia manual en 2 y actividad física en 3 (fig.11 a).

Los complementos alimenticios o productos sanitarios el 2.7%, valora el efecto del antioxidante Vit B.

Las terapias denominadas alternativas el 32.43% (n= 12): acupuntura convencional en 3 estudios; electroacupuntura en 2; farmacupuntura en 4 y otros procedimientos en 3 (fig. 11.b).

Por último, el 27% (n= 10) de los estudios utilizaron tratamientos con farmacológicos: antidepresivos en 7 ocasiones; anticonvulsivos en 2 y, antidepresivos y analgésicos en 1 (gráfica 3 a-c).

En 13 estudios no contaron con GC, en 14 el GC fue inactivo y en 10 fue activo gráfica 3-d.



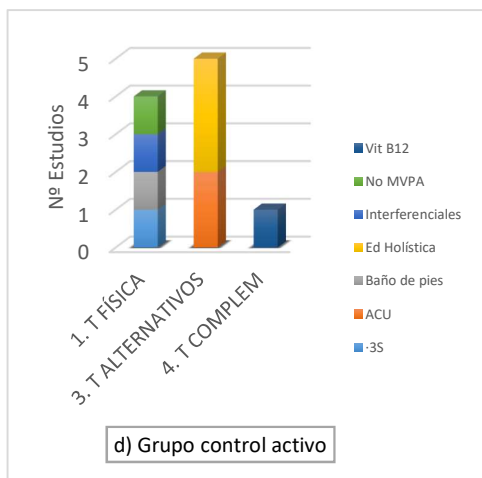


Gráfico 3: Distribución de los tratamientos por modalidad/técnica: a) tratamiento agente físico; b) tratamientos alternativos; c) tratamiento farmacológico y d) tratamientos utilizados en el GC activo.

Tratamientos recopilados en la búsqueda bibliográfica.

3S:Stockings, Sleeves, Selected prophylactic medications; **PBM:** Photobiomodulation; **CKC:** Closed Kinematic chain; **HB:** Hydrobath; **LDL+ITH:** Long-wave diathermy at low power + Interferencial therapy; **ITH:**Interferencial therapy; **MFT:** Magnetic field therapy; **MVPA** Moderate to vigorous Physical Activity; **NF:** Neurofeedback; **WSR:** Wearable sensor-based balance training; **SBVP:** Sweet Bee venom Pharmacopuncture; **Met+ACU:** Ethylcobalamin+acupuntura convencional; **EA:** Electroacupuntura; **CNT:** Contact Needle Therapy; **ALTENS:** Acupuncture- Like Transcutaneous Nerve Stimulation; **BAK:** Baclofen, Amitriptiline, Ketamine; **Vit B12:** vitamina B 12;**No MVPA:** No moderate to vigorous Physical Activity; **ACU:** Acupuntura convencional.

Las características sobre la muestra como la media de edad y porcentaje de género de cada grupo, la duración de los síntomas de CIPN, el grado de afectación, la duración y frecuencia media, se resumen en la tabla siguiente siguiendo la misma clasificación por tipo de intervención (tabla 13). También se incluyen los datos obtenidos sobre modo de aplicación de los tratamientos, la práctica mayormente es individual salvo en 4 ensayos que realizan el tratamiento de modo grupal. Otro dato que se recoge es si se indica seguimiento del tratamiento y cuál ha sido el método utilizado.

Tabla 13. Resumen de los datos de cada artículo de la revisión sistemática que incluye tipo de tratamiento, características de la muestra, características de la intervención.

Tipo Interv.	Edad media	% varones	Duración CIPN	Grado afectación	Duración Trto sem±SD	Frecuencia Días/sem	MODOALI	Seguimiento
FARMA: N=10 nc: 348 nI: 362	GC= 59.08±2.74 CI= 52.51±15.65	GC= 32.27 GI= 35.84	Aguda 60%	Sin especificar 80%	5.75±2.25	Diaria 80%	Autoaplicado 100%	SI en 40% : -Consulta 75% - Tlf 25 %
FÍSICO: N = 14 nc: 233 nI: 362	GC= 50.20±11.36 CI= ±59.9±6.08	GC= 43.43 GI= 41.36	Crónica 50%	Sin especificar 52.9%	3.82±2.99	Diario 60%	Autopalicado 7.14% Técnico=50% FT= 7.14%	SI en 50%: -Consulta 85.71% -Cuestionario 14.29%
T.COMP: N = 1 nc: 73 nI: 67	GC= 52± CI= 56.3±	GC= 17.6 GI= 33.3	Subaguda	Grado 2	3	3 d/sem	Autoaplicado 100%	SI 100%; - Consulta
T.ALT: N = 12 nc: 83 nI: 135	GC= 59.9±4.89 CI= 58.27±5.64	GC= 31.65 GI= 38.22	Crónica 66.66	Grado 2	6.9±3.7	2.8 d/sem	Técnico 83.33% Autopalicado= 16.67%	SI en 50%: -Consulta 66.6%

En cuanto al tipo de neuropatía periférica estudiada; un 29,7 % (n=11) de los estudios se dirigen al tratamiento de la neuropatía sensitiva, el 13.5% (n= 5) a la motora y un 2.7% (n=1) a la autónoma, 5.4% el equilibrio (n=2) y 2.7% (n=1) la estabilidad; mientras que el 56.7% (n=21) abordan la patología global. Sólo en 7 ocasiones se especifica el segmento de localización de los síntomas de neurotoxicidad: 7 en MMII y 1 en MMSS sin encontrar características comunes entre la muestra.

Los parámetros de aplicación de estas técnicas se resumen Anexo V.

5.1.3. Características de las herramientas de medida de los eventos

Los autores que estudiaron de efecto sobre neurotoxicidad global fueron 24, de los cuales 6 lo tuvieron como único objetivo.

Estudios que buscaron efectividad en dolor fueron 24; 7 de ellos como único objetivo. En cuanto al objetivo de calidad de vida (QoL) 20 estudios, con 2 como único objetivo. Dentro de estos grupos se han encontrado 8 estudios que reflejan efectos de sus técnicas sobre el desempeño de la actividad diaria. (Gráfica 4)

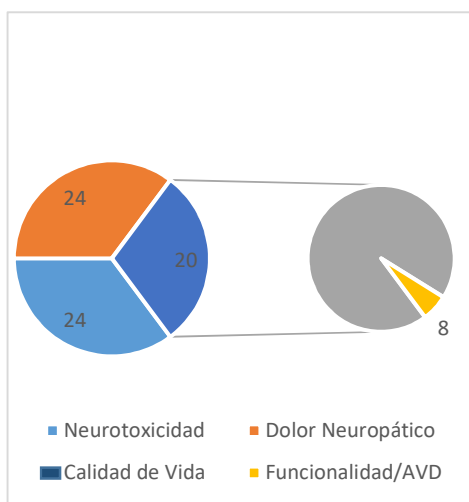


Gráfico 4: Objetivo de estudio. Mejorar los síntomas de neurotoxicidad, dolor neuropático, calidad de vida y funcionalidad en el desempeño de actividades de vida diaria.

En 8 ocasiones se han estudiado las variables neurotoxicidad y dolor, en otras 8 neurotoxicidad, dolor y calidad de vida y 5 han sido los estudios que han reflejado datos sobre las 4 variables.

Las escalas para valorar los eventos se muestran en la figura 13, del total de estudios que valoran la efectividad de la técnica empleada en cuanto a neurotoxicidad, el 29,2% (n=7) utilizaron pruebas objetivas ENG (NCV y amplitud) o temperatura de piel. Valoraciones clínicas el 87.5 % (n=21), de las cuales 14 fueron llevada a cabo por el clínico y 7 fueron autoinformes. Además, en 5 ocasiones se usó una escala RNS para valorar los síntomas principales de neurotoxicidad.

Así, se valoró la neurotoxicidad como efecto adverso por tratamiento del cáncer según escala NCI-CTCAE en 6 estudios, según Clinical version of the TNS 2, con ECOG/ENS 2, y con escala WHO de OMS 2. Mediante autoinformes: FACT/GOG-NTX 6 ensayos, the disease-specific European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 questionnaires en 1.

De los 24 estudios que incluyen como objetivo el efecto sobre el dolor neuropático: el 33,33% (n=8) lo miden con escala EVA; el 29,2% (n=7) con RNS. Escalas específicas de dolor como BPI/BPI-SF en el 16,6% (n=4) y Mc Gill en 8, 3% (n=2).

Sólo usadas por un autor estarían diversos cuestionarios que miden aspectos relacionados con dolor: Pain Detected Questionnaire, ESAS dolor, Neuropathy Score-pain.

Las escalas que miden mejoría en calidad de vida fueron FACT/GOG-QoL en 5 estudios, FACT-G en 4 estudios, EORTC-QLQ C30 5 estudios, QoL Uniscale (NRS) en 2 ocasiones, VAS en 11 HRQOL en 1 y ASAS Bienestar en 1. De escalas multidimensionales de funcionalidad o de dolor, contaron con subescalas para medir impacto en la vida diaria en 8 estudios. Los instrumentos utilizados para evaluar cada uno de los eventos recogidos se muestran en el gráfico 5.

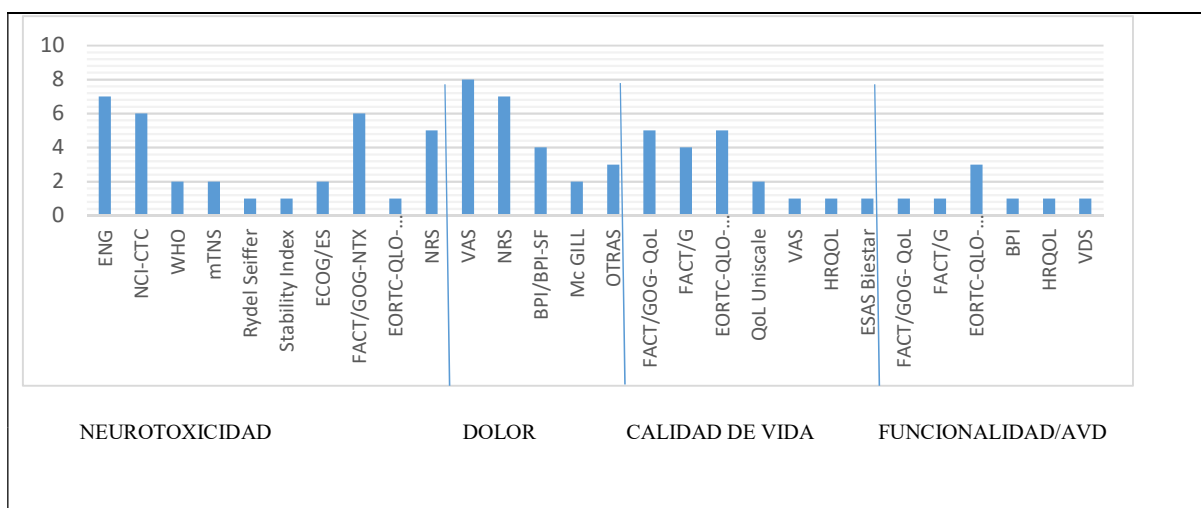


Gráfico 5: Escalas utilizadas para valorar los diferentes eventos: neurotoxicidad, dolor neuropático, calidad de vida y funcionalidad para AVD.

5.1.4. Características de los estudios

La calidad de los estudios ha sido valorada de 0 a 5 puntos con la escala Jadad (128). Se obtiene una puntuación media de $2,24 \pm 1,67$. Sólo el 21.62% (n=8) de los ensayos tiene una calidad alta con una puntuación ≥ 4 y el 78.38% restante se consideran de baja calidad metodológica con una puntuación < 4 .

El 54% (n=20) de los estudios dicen haber seleccionado la muestra de modo aleatorio, de los cuales el 29.7% (n=11) indica un método de aleatorización adecuado. El cegamiento de los participantes se señala en el 35.1% (n=13) de los ensayos (buscar dobles ciegos), de los cuales sólo el 24.3% (n=9) lo describe correctamente. El seguimiento de los participantes durante todo el estudio, si ha habido pérdidas o abandonos, se realiza en el 89.9% (n=33) de los casos. La puntuación detalla de la calidad metodológica de los estudios según la Escala Jadad se detalla en la siguiente tabla 14.

Tabla 14: Resultados del análisis de parámetros de calidad metodológica de los estudios encontrados según escala Jadad.

COD ART.	ALEAT1	ALEAT2	CEGAM1	CEGAM2	PARTICIP	TOTAL JADAD
Argenta et al,2016(66)	1	1	1	1	1	5
Barton DL, et al, 2011(141)	1	1	1	1	1	5
Campbell TC, 2013(97)	1	0	1	1	1	4
Clark PG, 2012.a(98)	1	-1	0	0	1	1
Clark PG, 2012.b(98)	1	-1	0	0	1	1
Clark PG, 2012.c(98)	1	-1	0	0	1	1
Fernandes & Kumar,2016(106)	0	0	0	0	0	0
García et al, 2014(142)	0	0	0	0	1	1
Geiger et al, 2015(143)	0	0	0	0	0	0
Gewandter, JS, 2014(144)	1	1	1	1	1	5
Hammack JE, 2002(145)	1	1	1	0	1	4
Han X, 2017(146)	1	0	0	0	1	2
Hirayama Y, 2015(147)	1	1	0	0	0	2

Kautio AL, 2008(148)	1	1	1	1	1	5
Smith, EML, 2012(74)	1	1	1	1	1	5
Lee SC, 2016(149)	0	0	0	0	1	1
Lindblad K,2016(95)	1	0	1	0	1	3
Mols, 2015(150)	0	0	1	0	1	2
Ogawa K, 2013(151)	0	0	0	0	1	1
Ohno T, 2015(57)	0	0	1	0	0	1
Özdagan M , 2004(152)	0	0	0	0	1	1
Pachman, 2015(153)	0	0	0	0	1	1
Park JW, 2011(62)	0	0	0	0	1	1
Park & Park, 2015(154)	0	0	0	0	1	1
Prinsloo S, 2016(155)	1	0	0	0	1	2
Rao, RD, 2007(64)	1	1	1	1	1	5
Rao, RD, 2008(156)	1	0	1	1	1	4
Rostock M, 2013.a(100)	1	1	0	0	1	3
Rostock M, 2013.b(100)	1	1	0	0	1	3
Rostock M, 2013.c(100)	1	1	1	1	1	5
Saif MW, 2010(157)	0	0	0	0	1	1
Schroeder S, 2011(158)	0	0	0	0	1	1
Schwenk, M 2015(105)	1	0	0	0	1	2
Smith TJ; 2010(159)	0	0	0	0	1	1
Vondracek P, 2009(160)	0	0	0	0	1	1
Wong R, 2016(161)	0	0	0	0	1	1
Yoon et al 2012(63)	0	0	0	0	1	1

La mayor parte de las intervenciones objeto de estudios se llevan a cabo en el ámbito clínico 37.8% (n=14) u hospitalario 2.7% (n=1) y el 8.1% en la universidad, mientras que el 32.43% de los tratamientos los realiza en paciente en su domicilio.

De los 37 estudios seleccionados el 45.9% (n=17) se publicaron en el continente americano (16 en USA y 1 en Canadá), el 24,3% (n=9) en el asiático (4 Korea, 3 Japón, 1 en China y 1 India). El 29.8 % (n=11) en Europa; siendo el país más veces encontrado Alemania con 6 estudios frente a uno en Finlandia, Holanda, República Checa, Suecia y Turquía. Se representan en la gráfica 6.

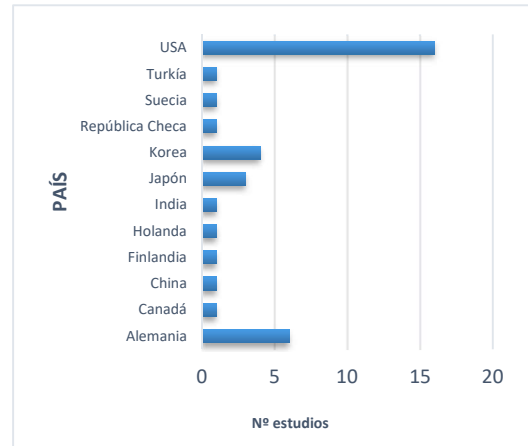


Gráfico 6: Relación del número de estudios por país de publicación.



Las publicaciones seleccionadas para este metaanálisis van de 2002 a 2017. El 21.6% (n=8) se publicaron antes de 2010. El periodo más productivo con el 59.5% (n=22) fue entre 2011 y 2015. De 2016 a la fecha de conclusión de la búsqueda de este proyecto el 18.9% (n=7) (gráfica 7).

Gráfico 7: Evolución de las publicaciones en el tiempo distribuido por lustros.

5.2. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA VARIABLE NEUROTOXICIDAD

5.2.1. Efectividad de los tratamientos farmacológicos

En este estudio sobre la efectividad de los tratamientos farmacológicos frente a los signos y síntomas de neurotoxicidad en CIPN se han seleccionado 4 ECAs todos ellos con GC inactivo.(64,141,148,156).

Para el cálculo del TE de estos tratamientos, tanto global como individual, se han integrado 7 resultados. Cuatro de ellos corresponden a un diseño pre-post tratamiento y 3 pre-post control tratamiento.

Debido a que las escalas utilizadas para medir el daño neurotoxicológico son diferentes, un mismo signo puede ser en una escala beneficioso en la otra perjudicial. Es decir, en una escala un ascenso es positivo mientras que en otra es el descenso. Por ello, se ha considerado positivo todos los efectos que son beneficiosos (indistintamente de su interpretación real) y, negativo si el efecto del tratamiento es desfavorable.

El valor del TE global es 0,22; 95% IC (0.073; 0.37). Se muestra en el gráfico forest plot (gráfico 8). Es un efecto favorable al tratamiento farmacológico; aunque pequeño, es significativo ya que el valor 0 no está comprendido en el intervalo de confianza al 95%.

A continuación, se evaluó la heterogeneidad de los tamaños de efecto a través de la prueba Q, que resultó no estadísticamente significativo ($Q_H=3.22$; $p\text{-valor}=0.78$), con una estimación de variabilidad de $I^2= 0\%$, explicada por las diferencias entre resultados . Por lo tanto, no se demuestra heterogeneidad y el valor global del TE se puede considerar representativo de los valores integrados.

Si analizamos individualmente los 7 resultados seleccionados, todos presentan tamaños de efecto no significativos, salvo el estudio de Barton(141) de aplicación de BAK y su efectividad sobre afectación motora.

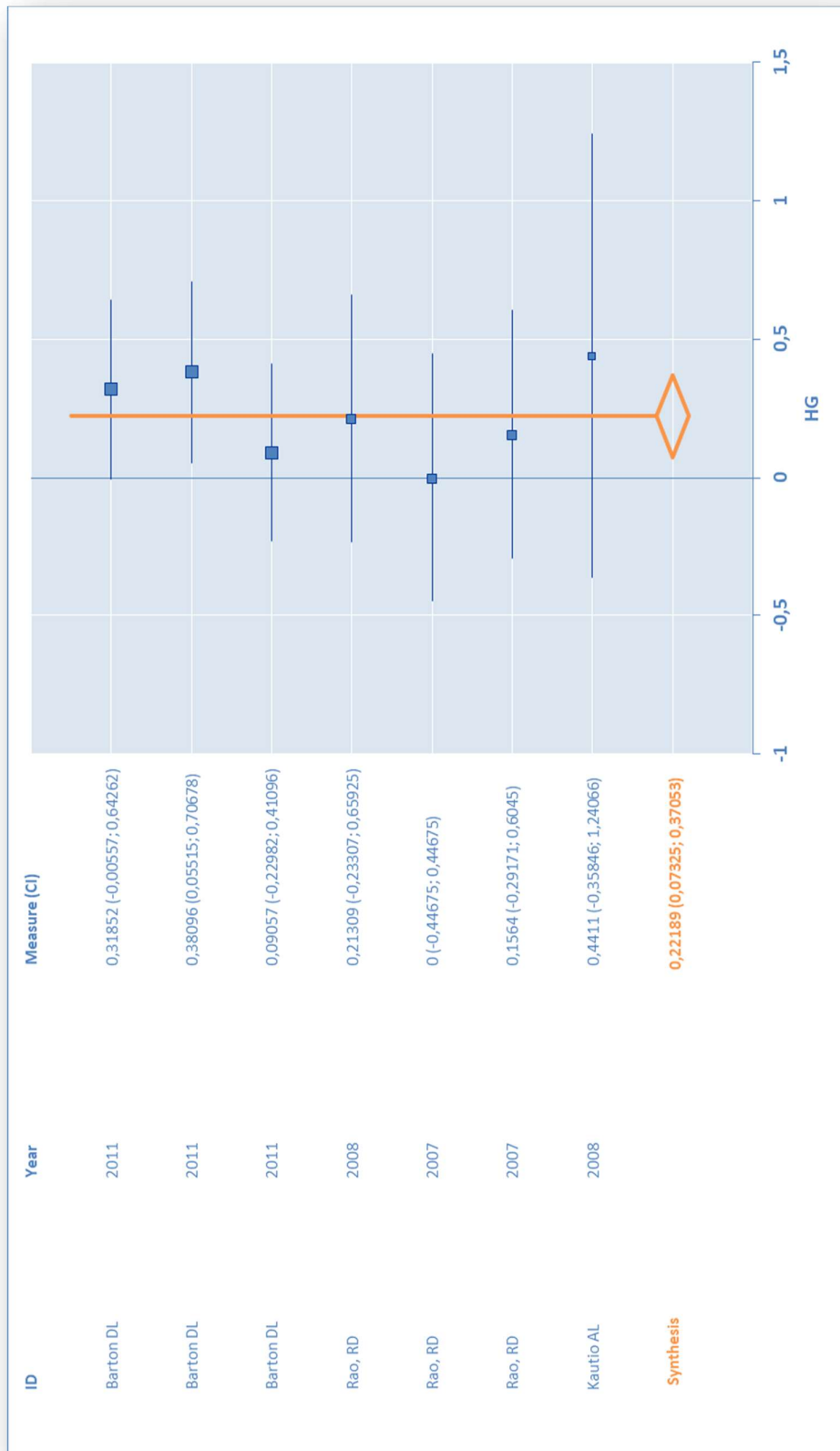


Gráfico 8: Forest plot para valor de tamaño de efecto de los estudios farmacológicos en neurotoxicidad.

Si representamos el Gailbraith plot (gráfico 9) para explorar cómo se distribuyen los diferentes resultados en relación al efecto global obtenido y analizar su dispersión, se observa como los tamaños del efecto individuales se distribuyen cercanos a la recta y no están próximos a las bandas de confianza.

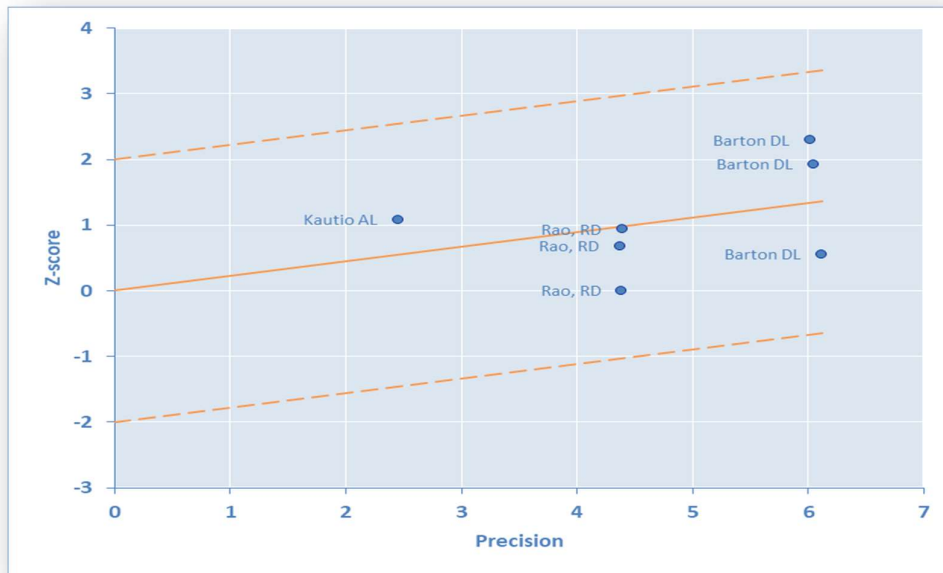


Gráfico 9: Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos farmacológicos.

Se analizó el efecto del sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo o funnel display (gráfico 10). A pesar del bajo número de resultados, el gráfico de embudo presenta bastante simetría.

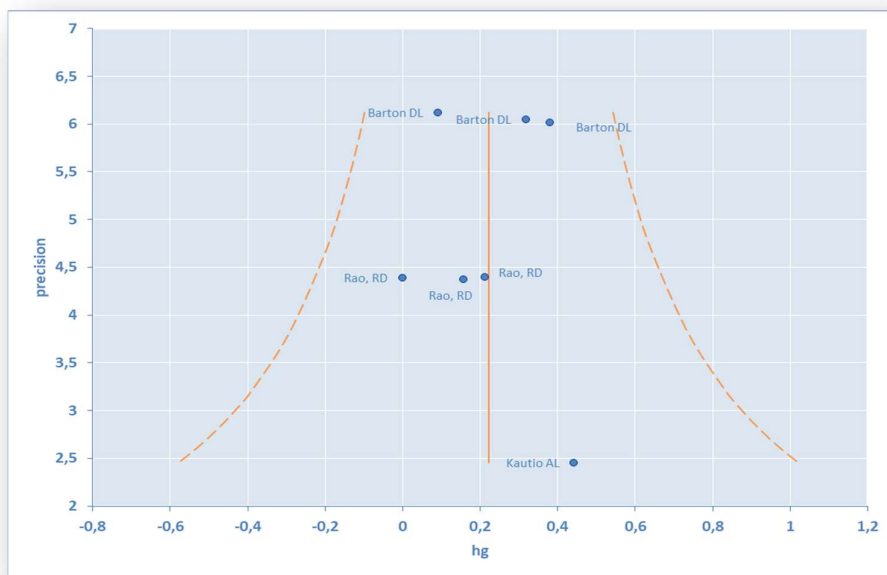


Gráfico 10: Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos farmacológicos.

Se puede apreciar un pequeño vacío en la parte inferior izquierda, aunque no afectaría mucho al sesgo de publicación porque hay resultados no significativos con precisiones más elevadas como refleja el contour-enhanced funnel display (gráfico 11).

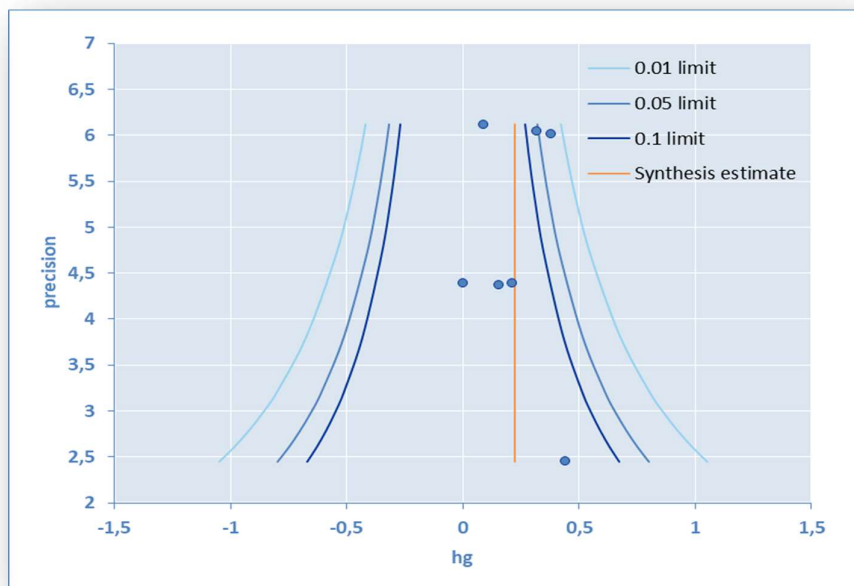


Gráfico 11: Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos.

El test de Egger confirma la ausencia de asimetría estimando un intercepto estadísticamente no significativo (intercepto=0,05; p-valor=0,964).

También el método trim & fill muestra la no simetría ya que no estima valores que hagan simétrico el gráfico de embudo.

5.2.2. Efectividad de los tratamientos con agentes físicos

Los estudios para analizar la efectividad sobre los síntomas de neurotoxicidad en CIPN de los tratamientos que aplican medios físicos han sido 8; 3 ECAs(56,65,100), 3 estudios piloto(106,143,153) y los otros dos con diseño experimental(105,154), que a su vez ofrecían diferentes modos de medir, por lo que se han seleccionado 18 resultados que presentaban información para el cálculo del TE.

Para el cálculo del TE de estos tratamientos frente a la neurotoxicidad se han utilizado los p valores de 6 de ellos, en el resto de resultados se ha podido calcular el TE a partir de los descriptivos que indicaban en los informes: en 9 ocasiones con resultados pre-

post tanto en GC como en grupo tratamiento y otros 9 con un diseño pre post tratamiento.

Al igual que en el caso del estudio de los tratamientos farmacológicos, los instrumentos de medida son dispares y por lo tanto independientemente del signo en la escala particular se consideraron todos positivos si había mejoría con el tratamiento de interés (indistintamente de su interpretación real) y negativo si el efecto del tratamiento es desfavorable.

El valor del TE global es 0.52; 95% IC (0.40; 0.63), como muestra el gráfico forest plot (fig. 12). Un efecto moderado y significativo ya que el valor 0 no está comprendido en el intervalo de confianza.

Como se puede observar en el gráfico, hay resultados muy diferentes, lo que origina un valor del test de homogeneidad muy elevado y de gran significación ($QH=147,66$; $p\text{-valor}<0,001$). El alto porcentaje de variabilidad del $I^2=88.49\%$ está explicado por la diferencia entre estudios. Hay bastante heterogeneidad y el valor global del TE no es representativo de los valores integrados.

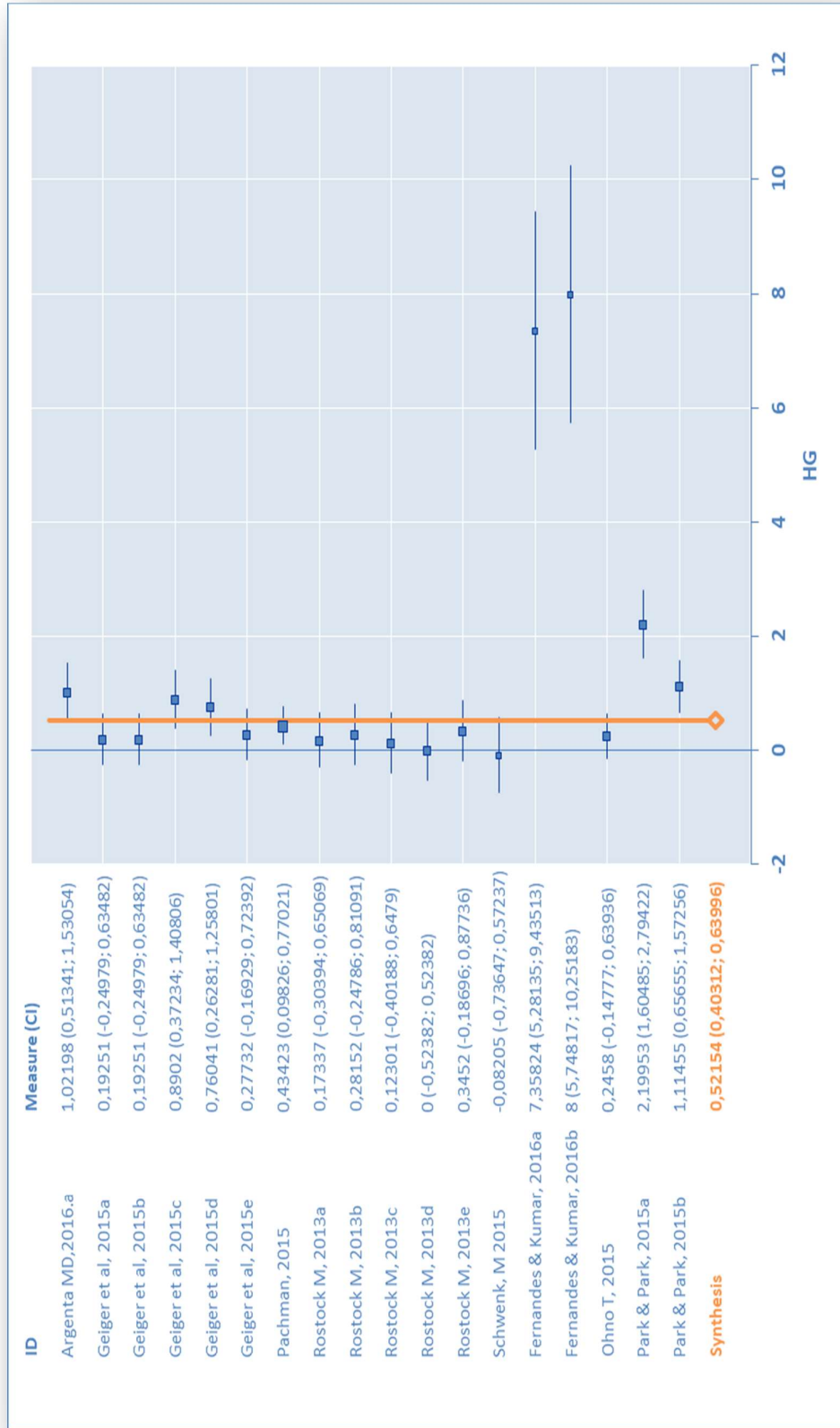


Gráfico 12: Forest plot para valor de tamaño de efecto de los tratamientos con agentes físicos sobre neurotoxicidad.

Si exploramos los artículos causantes de la heterogeneidad son principalmente los resultados de Fernandes & Kumar(106) como se muestra en el diagrama de baujat (gráfico 13). Estos artículos contribuyen con más de la mitad del valor del test de homogeneidad. Sin embargo, no son influyentes a la hora del cálculo del TE global. No ocurre lo mismo con los resultados de Park & Park (a)(154), ya que presenta una contribución elevada, alrededor de 31%, y si es un valor influyente. De tal modo que si lo quitáramos cambiaría bastante el TE global. En el gráfico de Galbraith, a parte de los 4 artículos mencionados, el resultado de Argenta 2015(66) está en el límite de las bandas de confianza.

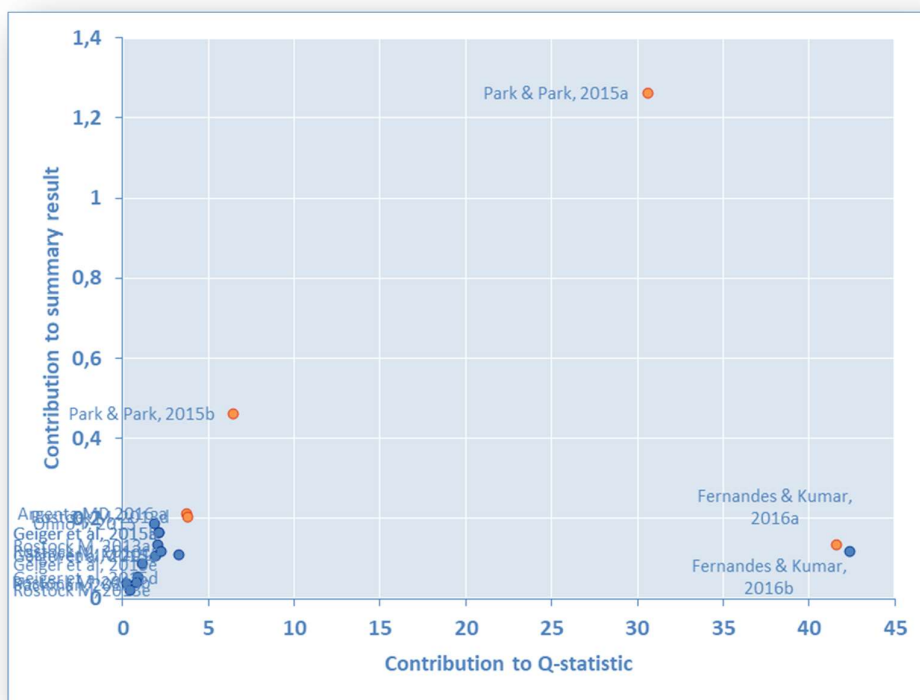


Gráfico 13. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.

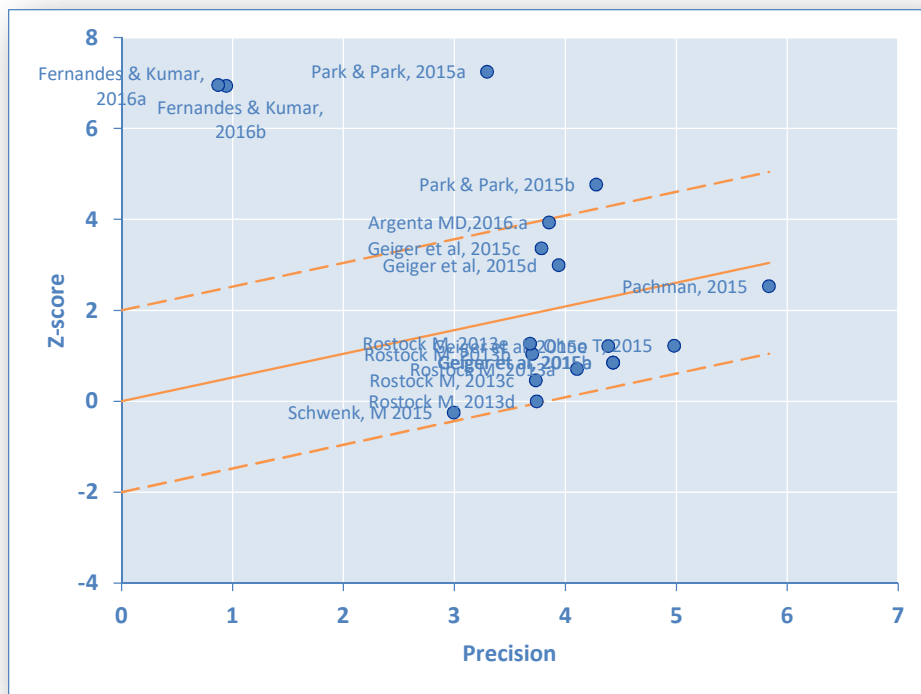


Gráfico 14. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos

Si se eliminan del análisis los dos resultados que mayor contribución hacen al test de homogeneidad(106), el valor del test de homogeneidad baja a 63,15, aunque sigue siendo muy grande y altamente significativo ($p < 0,001$). Además, la variabilidad es muy elevada todavía, con un valor de I^2 del 76,25%.

Las características diferenciales de estos trabajos con relación al resto de estudios es que plantea una un programa de ejercicios para desarrollar en cadena cinética cerrada, intervención que está dentro del grupo de “actividad física”. Se aplica diariamente y valora su resultado de mejoría sobre el equilibrio con la escala BBS. Esta escala no se ha utilizado en el resto de artículos. Es un estudio piloto de baja calidad metodológica, con un valor en Jadad de 0. Además, la mayoría de las variables moderadoras no tiene información para este estudio.

El resultado del TE sin los datos de Fernandes & Kumar es 0,47 (IC95%:0,36;0,60), que se representa de nuevo en el siguiente forest plot (gráfica 15).



Gráfico 15 .Forest plot para nuevo de tamaño de efecto de los tratamientos con agentes físicos sobre neurotoxicidad.

La mayoría de los tamaños del efecto no son significativos; la explicación la podríamos encontrar quizás en que los muestrales son bajos.

Los resultados de Argenta(66), Geiger c y d(143), Pachman(152) y Park & Park(154), sí resultan con significación. Representando los datos en un bajjat plot (gráfico 16) y el gráfico de Galbraith (gráfico 17) se puede observar cómo dos de esos estudios (66,154) son los que producen mayor heterogeneidad.

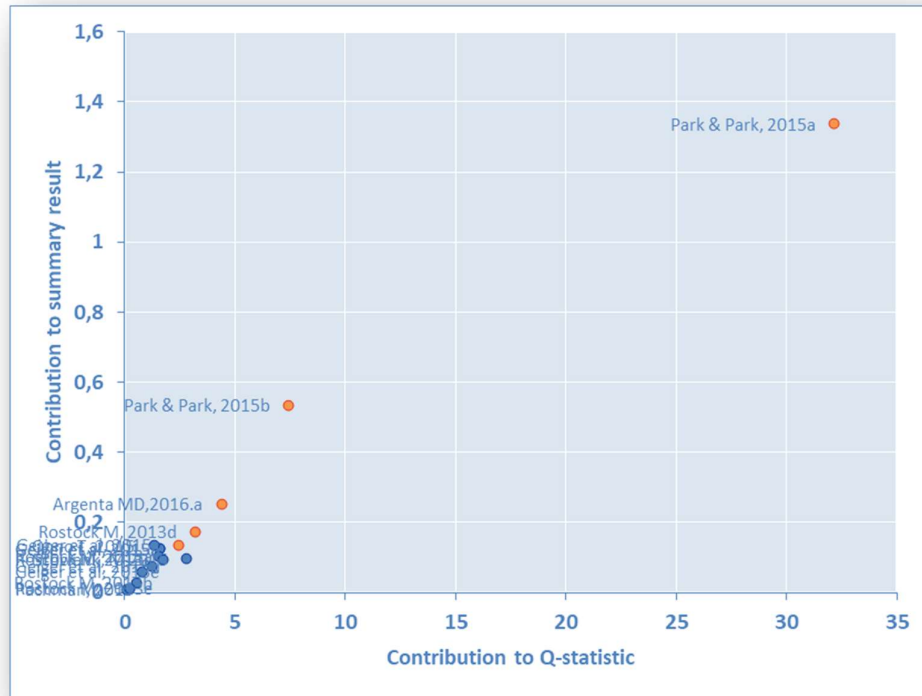


Gráfico 16. Diagrama de bajjat de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.

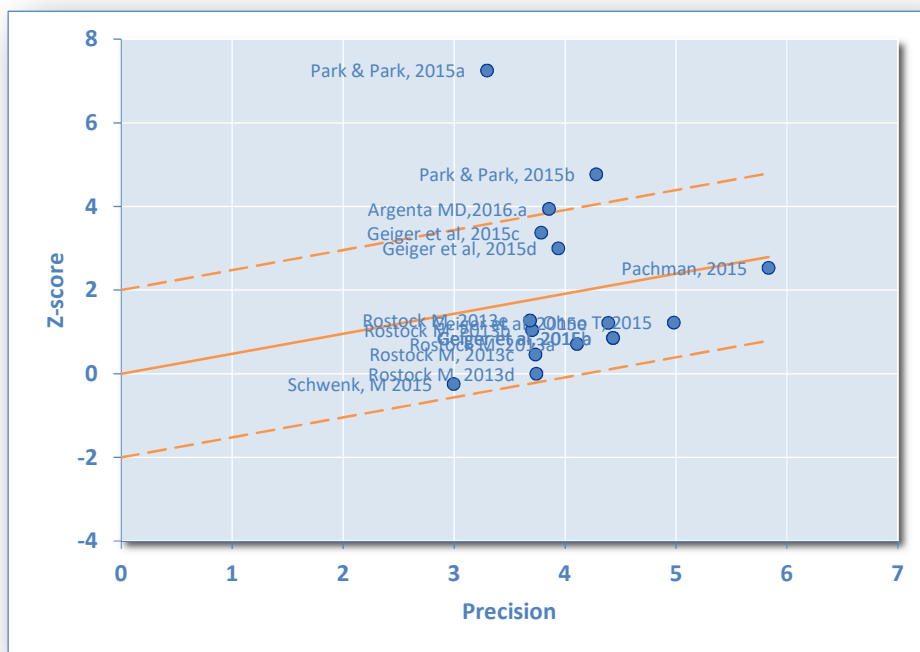


Gráfico 17. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos

Si se analiza la heterogeneidad encontrada a partir de los factores moderadores se obtiene como resultado, que el factor que mejor explica la heterogeneidad es el “tipo de GC”, como se muestra en la tabla 15. Su valor de Q_E es 36,67 siendo estadísticamente significativo (p -valor $< 0,001$).

Tabla 15. Análisis de TE en los subgrupos determinados por “Tipo de placebo”

Tipo control	Estudios	d	IC95%
Inactivo	8	0,279	0,101 0,458
No GC	6	0,427	0,250 0,604
Activo	2	1,519	1,156 1,881

De nuevo calculamos el TE ajustando el cálculo también a los subgrupos resultantes. El nuevo valor de la integración es 0.48 (IC95%: 0.36; 0,60). Un efecto moderado y

significativo. Muy similar al TE del subgrupo son GC, por encima del GC inactivo y muy por dejado del GC activo representado mediante forest plot (gráfico18).

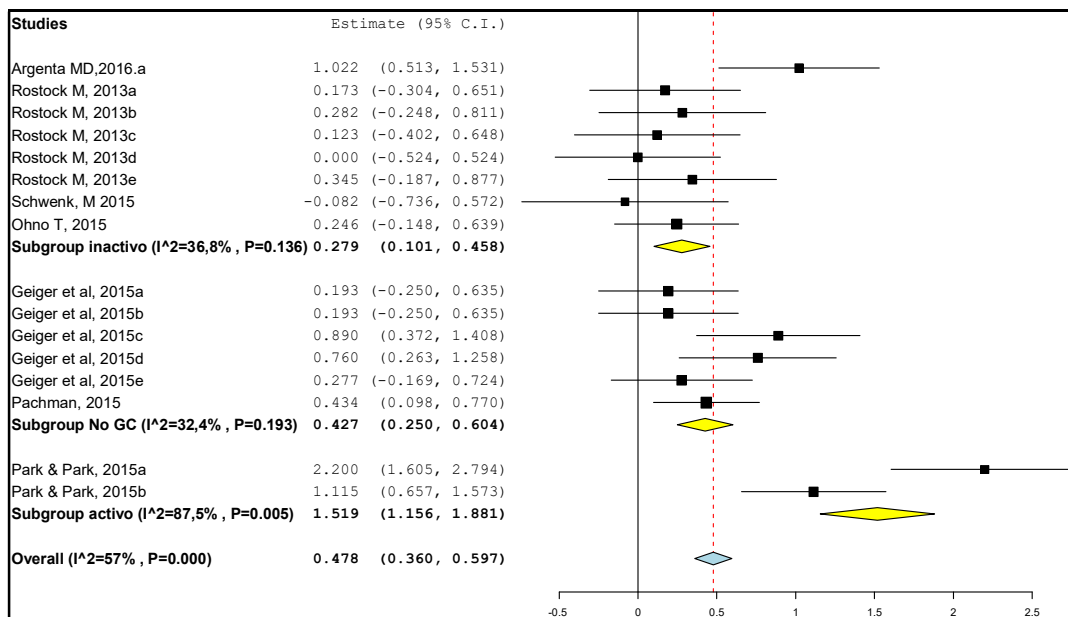


Gráfico 18. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora "Tipo de GC"

El grupo de resultados del artículo de Park & Park(154) sigue presentando heterogeneidad ($I^2= 87.5\%$; $p= 0.005$) debido a que uno de los resultados es excesivamente grande. Estas diferencias pueden deberse al tipo de control activo que han elegido, compara el baño templado de pies frente al masaje de pies. En general, este estudio tiene un diseño metodológico muy pobre con una puntuación Jadad de 1, comparando resultados de aumento de temperatura como signo de mejoría de homeostasia frente a GC que recibe un tratamiento de efectos térmicos similares, en pacientes en un estadio muy avanzado de cáncer de estómago /colon estadio IV y con un CIPN crónica (> a 28 meses).

También en el grupo de control inactivo el estudio de Argenta(66) presenta un TE bastante superior que el resto(57,100,105), lo que puede ser determinante en el cambio del TE global del subgrupo frente a los efectos individuales de los demás estudios. Comprueba el efecto de la fotomodulación frente a placebo inactivo, pero el estudio

cuenta con una muestra mayor al resto de los estudios y un diseño metodológico que alcanza la puntuación máxima en escala Jadad.

Los estudios sin GC(143,153) presentan un efecto moderado y significativo.

Al analiza el sesgo de publicación cabría esperar que debido a la heterogeneidad detectada los diferentes métodos de exploración de este sesgo podrían verse influidos. Desde el diagrama de embudo se observa que, debido a los estudios de Fernandes & Kumar(106) se podría considerar la existencia de sesgo de publicación (gráfico 19), pero como se ha mencionado es debido principalmente al efecto de la diferencia del TE de estos estudios con respecto al resto. Así, el test de Egger es estadísticamente significativo (intercepto=5,47; p-valor 0,026) y el método de trim & fill estima dos nuevos tamaños del efecto en la parte izquierda, que contrarrestan a los resultados de Fernandes & Kumar (gráfica 20).

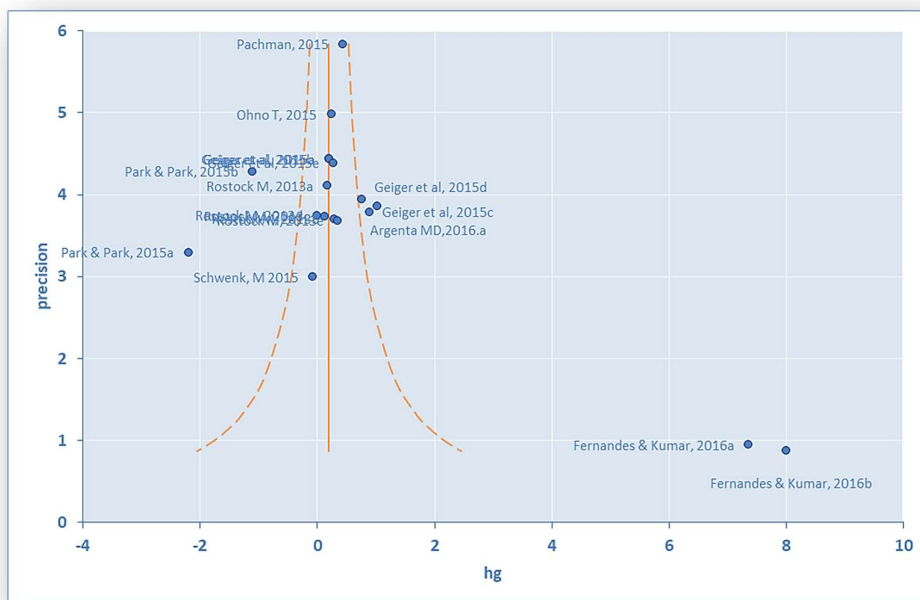


Gráfico 19. Funnel display para análisis de sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.

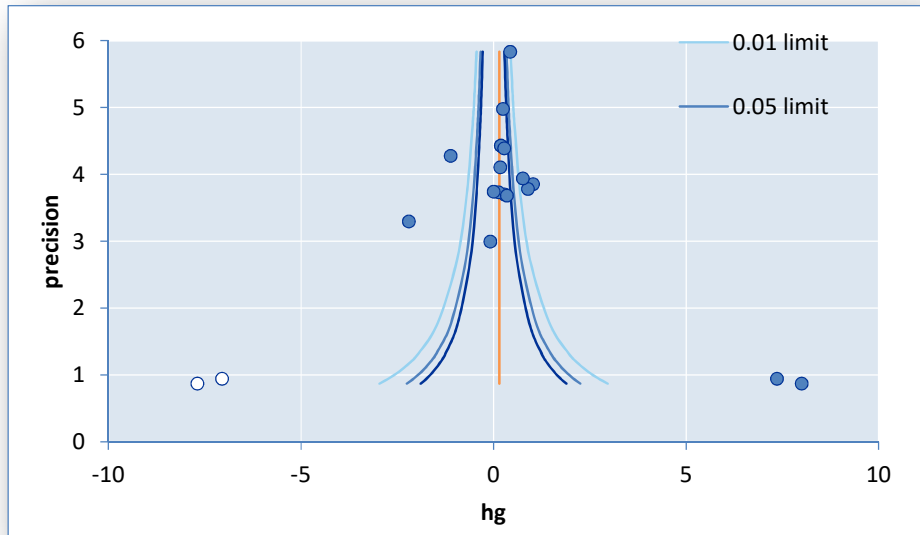


Gráfico 20. Contour-enhanced funnel display de estimación de nuevos TE para contrarrestar el sesgo de publicación de estudios sobre tratamientos con medios físicos.

Eliminados los valores de Fernandes & Kumar(106), ahora resaltan los resultados de Park&Park(154) (gráfico 21), aunque la asimetría no es tan manifiesta. El test de Egger es no significativo (intercepto=-4,58; p-valor=0,54) y el método trim & fill no detecta ningún estudio necesario para hacer la figura simétrica.

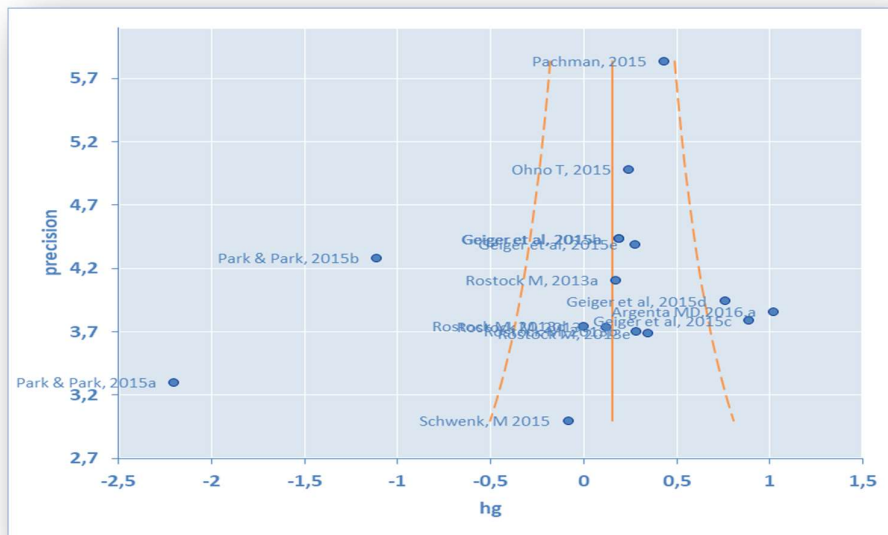


Gráfico 21. Contour-enhanced funnel display de análisis de sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos una vez eliminados los resultados más influyentes.

En conclusión, no parece que exista en este caso sesgo de publicación.

Por otro lado, el problema que se presenta es el de la dependencia de los resultados ya que hay varios artículos que arrojan varios resultados. Esto afectaría principalmente al test de homogeneidad, aunque no parece que su influencia fuera tan importante como para cambiar los resultados debido a que la heterogeneidad es muy clara como se puede ver en los gráficos exploratorios.

5.2.3. Efectividad de los tratamientos con complemento vitamínico

Se han integrado cinco resultados compilados de un único artículo, es estudio de Rostock(100) que se compone de cuatro brazos de intervención. Los cinco presentan un diseño pre-post control y tratamiento. Se han integrado los resultados para poder comprar el efecto global con los otros tratamientos. Al igual que en el caso del estudio de los otros grupos, los instrumentos de medida son dispares y por lo tanto independientemente del signo en la escala particular se consideraron todos positivos si había mejoría con el tratamiento de interés y negativos si no ocurría esto.

El resultado global de integrar todos los tamaños del efecto aparece en la siguiente forest plot (gráfica 22).

El test de homogeneidad es estadísticamente no significativo ($Q_H=2,61$; $p\text{-valor}=0,63$) con una estimación de 0% de la variabilidad explicada por las diferencias entre estudios (I^2).

El efecto global obtenido es muy pequeño (0,06 IC 95%: - 0.05; 0.18) y no significativo. Todos los resultados individuales de cada una de las evaluaciones también presentan tamaños del efecto no significativos.

En este caso, no se analiza el sesgo de publicación por ser un único estudio y porque además, todos los resultados son no significativos al no contener el 0 en el IC 95%.



Gráfico 22. Forest plot para valor de tamaño de efecto de los tratamientos complementarios en neurotoxicidad.

5.2.4. Efectividad de las terapias alternativas

Se han integrado 22 tamaños del efecto a partir de 9 estudios que presentaban la información para el cálculo del TE(62,63,100,114,151,158,161,164).

Del total de tamaños del efecto, 4 fueron calculados a partir de los datos originales que se daban en 2 de los estudios, 6 tamaños del efecto proceden de los estadísticos de resumen de diseños pre post tratamiento y 12 tamaños del efecto de los estadísticos descriptivos de un diseño pre post control y tratamiento. Al igual que en el caso del estudio de las terapias con medios o agentes físicos los instrumentos de medida son dispares y por lo tanto independientemente del signo en la escala particular se consideraron todos positivos si había mejoría con el tratamiento de interés y negativos si no ocurría esto. Ninguno de los estudios de este grupo obtuvo una puntuación mayor a 3 en la escala Jadad de calidad de ensayos clínicos.

El resultado global de integrar todos los tamaños del efecto resultó 0.61 (95%IC 0.40, 0.81) como refleja el gráfico forest plot, que aparece en el siguiente gráfico (gráfico 23).

El test de homogeneidad nos arroja un resultado altamente significativo ($Q_H=216,89$; $p\text{-valor}<0,001$) con un coeficiente de medida de heterogeneidad I^2 de 90,32%. Estos resultados nos indican una gran dispersión de los tamaños y, como en el caso de las terapias manuales, hay cuatro resultados muy dispares al resto los obtenidos de los estudios de Park (61) y del estudio de Yoon(62). Sólo 9 TE son estadísticamente significativos, de los cuales 2 presentan un efecto negativo del tratamiento.

Si exploramos la heterogeneidad con el gráfico de baujat (gráfico 24) se observa como los tamaños del efecto obtenidos del estudio de Han(146), aportan al test de homogeneidad casi un 77% del total. Además, su contribución al cálculo del TE global es importante debido al tamaño muestral que maneja.

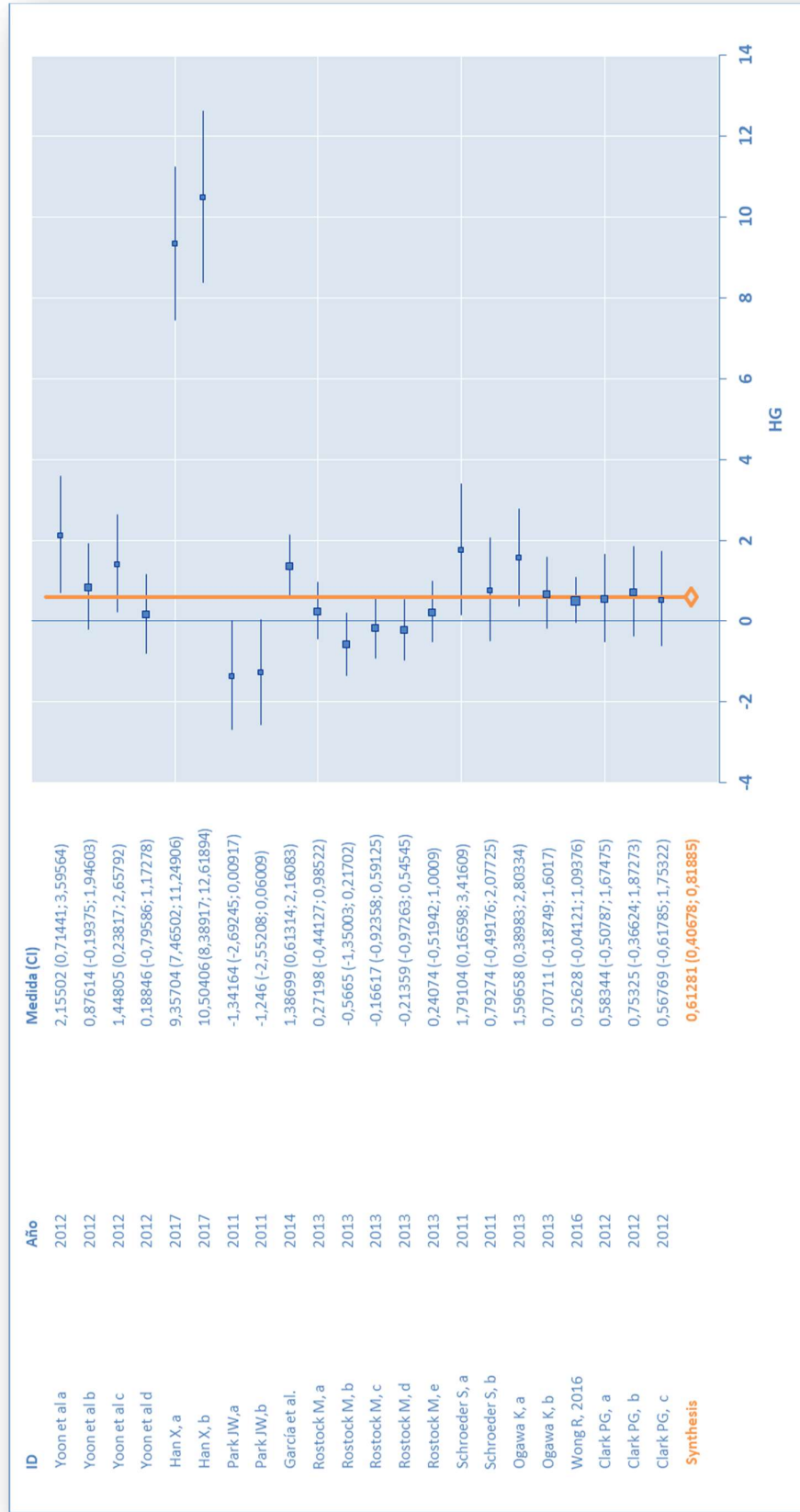


Gráfico 23. Forest plot para valor de tamaño de efecto de las terapias complementarias en los signos en neurotoxicidad



Gráfico 24. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos alternativos a la heterogeneidad.

Si analizamos el gráfico de Galbraith (gráfico 25) se confirma que los estudios de Han(146), Park(62) y Rostock(100) son los que producen tamaños del efecto que más difieren del valor medio.

Este estudio la intervención es Met+Acu, siendo el único estudio que utiliza esta intervención(146). El diagnóstico es MM, que sólo se reproduce en otro estudio(164). El autor no describe el tipo de quimioterapia que utilizan, sí la afectación en grado 3 de CIPN, de los más altos de los estudios que registran este parámetro y, además es el único estudio chino. Su valor de Jadad es 2. En esta escala, sólo el estudio de Rostock sobre el efecto de la electroacupuntura tiene una puntuación mayor, 3 puntos(100). Todos los demás estudios de este grupo obtienen una puntuación inferior.

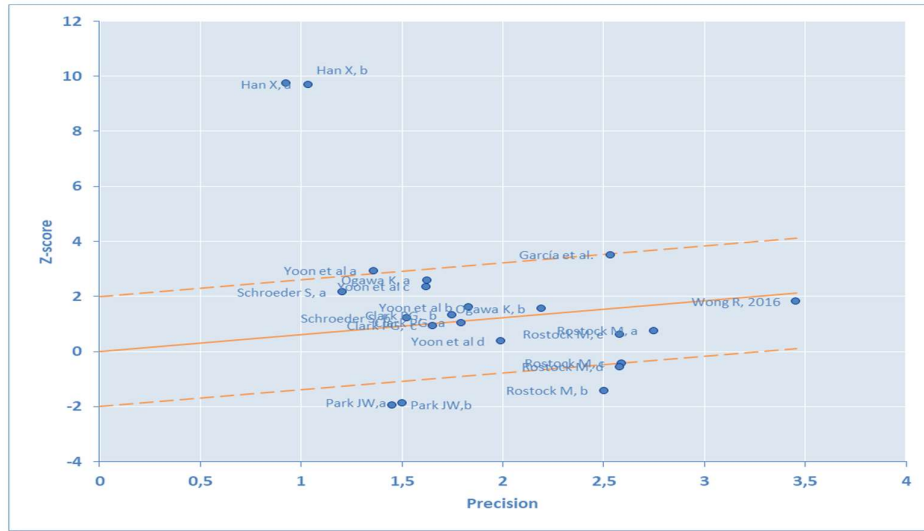


Gráfico 25. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos

Al eliminar estos dos resultados del estudio de Han(146), el test de homogeneidad baja a un valor de 47,20, siendo todavía estadísticamente significativo ($p\text{-valor} < 0,001$). Si analizamos los gráficos de exploración de la heterogeneidad (gráficos 26 y 27) hay varios estudios que aportan mucha dispersión a los resultados, siendo los estudios de García(164), Rostock b(100), Park(165) y Yoon(63) los que presentan mayor aporte al test de homogeneidad.

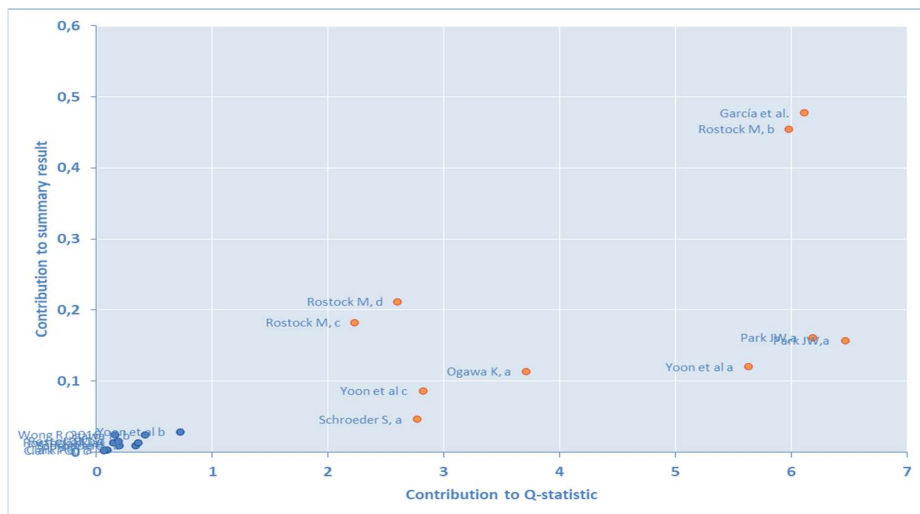


Gráfico 26. Diagrama de bajjat de la contribución de los estudios tratamientos alternativos a la heterogeneidad.

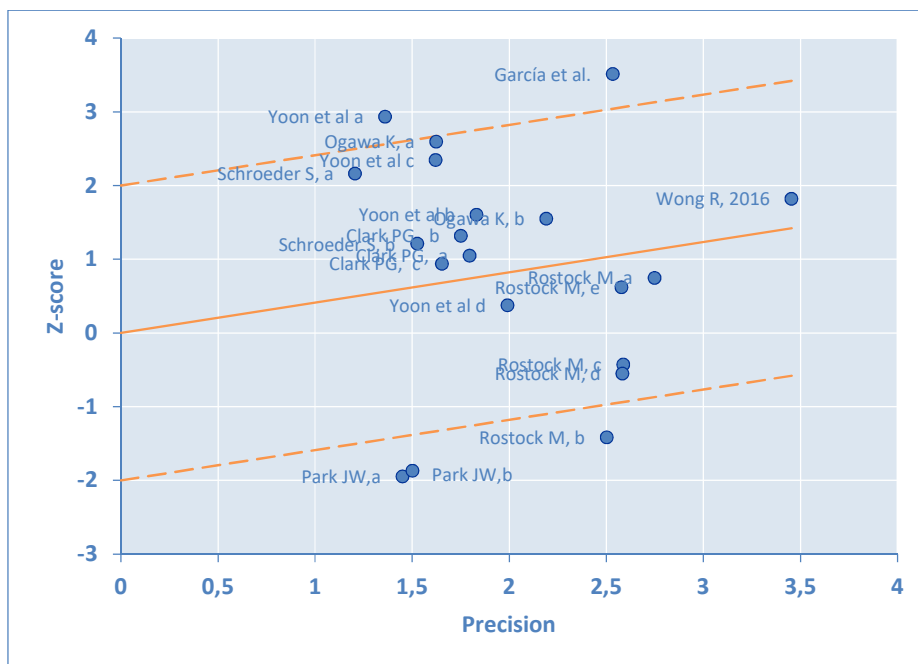


Gráfico 27. Gráfico de Galbraith para heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos

A continuación, se analiza si existe alguna variable moderadora que puede explicar la heterogeneidad. Para ello hacemos la descomposición en aquellos factores donde la información era completa para todos los estudios. Los factores que explicaron significativamente la heterogeneidad fueron los indicados en la siguiente tabla (tabla16):

Tabla 16. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad en las terapias alternativas

Factor	Q_E	g.l	p-valor
Tipo de placebo	13,37	2	0,0012
Duración de enf.	15,51	2	0,0004
Nº semanas	17,07	2	0,0002
País	12,04	3	0,007

Por lo tanto, la primera segmentación para el estudio de las posibles causas de heterogeneidad se va a realizar por el “nº de semanas de tratamiento”, definiéndose 3 grupos: de 4 semanas o menos, de 4 a 8 semanas y más de 8 semanas como se muestra

en la tabla siguiente (tabla 17). El grupo de 4 semanas sigue siendo heterogéneo (p -valor=0,0023), mientras que los otros dos grupos son homogéneos.

Tabla 17. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “nº de semanas de tratamiento”

Semanas	Nº estudios	Q _D	g.libertad	p-valor
d4	11	27,3086	10	0,00233
>8	5	2,6971	4	0,60972
4-8	4	0,1260	3	0,98854

Continuando con el análisis de este factor determinante, se observa cómo hay un aumento del TE según se aumenta el número de las semanas de intervención como se expone en la tabla 18 y el nuevo forest plot resultante (gráfico 28).

Tabla 18. Análisis de TE en los subgrupos determinados por “nº de semanas de tratamiento”

Grupo	Nº estudios	D	95%CI
d4semanas	11	0,068	-0,209 0,346
>8semanas	5	1,188	0,721 1,655
4-8sem	4	0,574	0,145 1,002

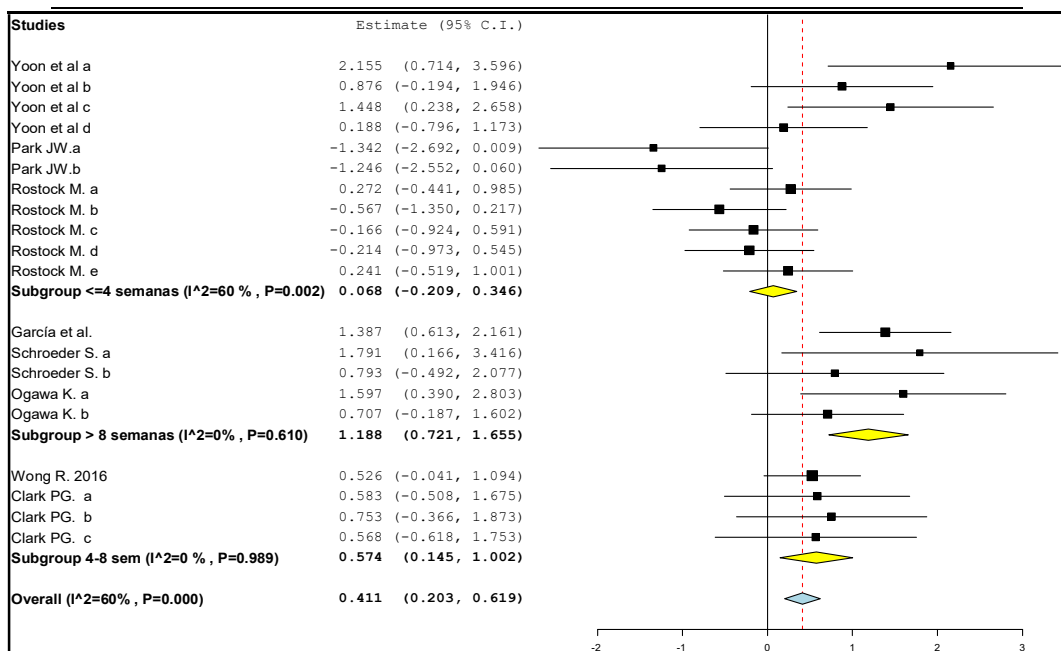


Gráfico 28. Forest plot de TE de los subgrupos diferenciados por “nº de semanas”

En el grupo menos de 4 semanas se detecta todavía heterogeneidad. Si observamos el forest plot para este grupo y extraemos de nuevo un Galbraith plot (gráfico 29), se puede detectar que se forman grupos más o menos homogéneos en relación a los autores de los trabajos. Sólo el resultado b de Yoon et al.(63) está más próximo a los resultados de Rostock(100), por lo tanto, vamos a repetir el procedimiento para detectar heterogeneidad.

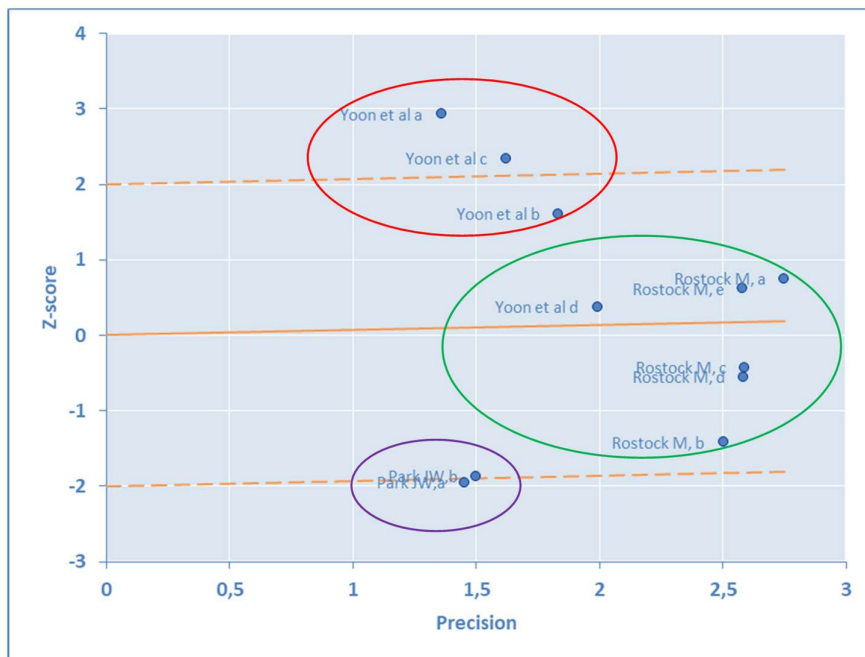


Gráfico 29. Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos de menos de 4 semanas.

Si se trata de explicar esta heterogeneidad a través de los factores recogidos sólo el factor “gradocipn” es estadísticamente significativo con un $Q_E=18,38$ y un p-valor $<0,001$. Los TE de los subgrupos generados por este factor se establecen en la tabla 19.

Tabla 19. Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “gradocipn”

Grupo	Nº estudios	D	95%CI
2ECOG	4	0,973	0,402 1,544
Grado 2-*	2	-1,192	-2,231 -0,353
Grado 2	5	-0,072	-0,409 0,265

Mientras que los resultados del test de homogeneidad de cada grupo se muestran en la tabla 20:

Tabla 20. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “gradocipn”

Grupo	Nº estudios	Q _b	g.libertad	p-valor
2ECOG	4	5,650	3	0,130
Grado 2-*	2	0,01	1	0,921
Grado 2	5	3,267	4	0,514

Datos que se pueden comprobar en un nuevo forest plot resultante de la integración atendiendo a este nuevo factor (gráfico 30).

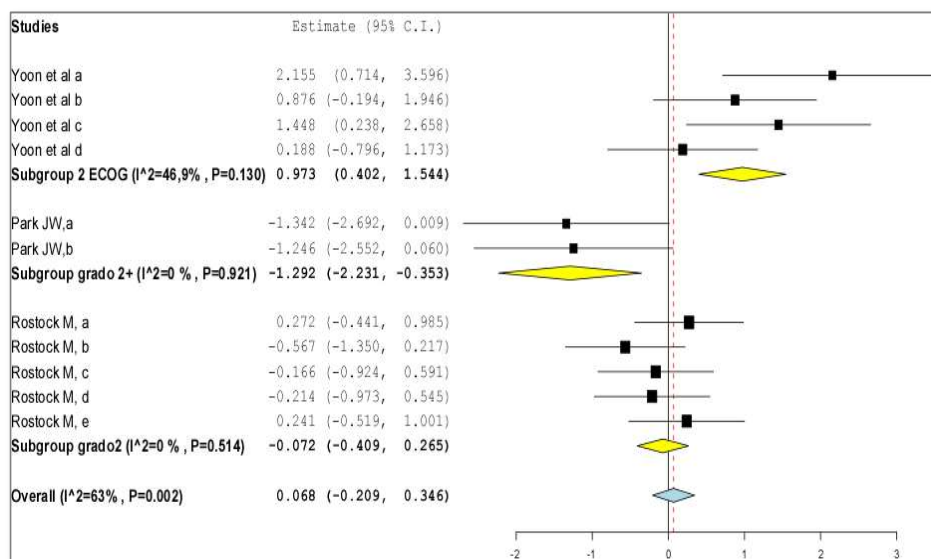


Gráfico 30. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora “gradocipn”.

Aunque los tres grupos presentan resultados no significativos en relación a la homogeneidad, el grupo definido por 2 ECOG presenta un 48% de variabilidad debida a los estudios. Esta variabilidad es debida al resultado de Yoon et al.(63) que, como se vio anteriormente está más acorde con el grupo de los resultados de Rostock(100), aunque esto no se puede explicar por ninguno de los factores o características que se han recogido.

Si representamos los grupos homogéneos definido por los factores que explican la heterogeneidad, obtenemos 6 grupos terminales. Cinco de los estudios están definidos por el factor “nº de semanas de tratamiento” y el “gradocipn”. Sólo el grupo definido por un “nº de semanas de tratamiento menor de 4” y “grado 2” presenta un TE no significativo. El resto varían desde el tamaño moderado como el definido por el número de semanas de tratamientos 4-8 semanas, hasta tamaños elevados como el caso del estudio de Han(146) y los estudios con un número de semana más de 8 semanas.

El inconveniente es que estos factores definen por lo general características de ensayos particulares. Sólo los grupos de 4-8 semanas y más de 8 semanas presentan tamaños del efecto procedentes de diferentes estudios.

El siguiente esquema resume el análisis realizado hasta el momento de los estudios sobre terapias alternativas (gráfico 31)

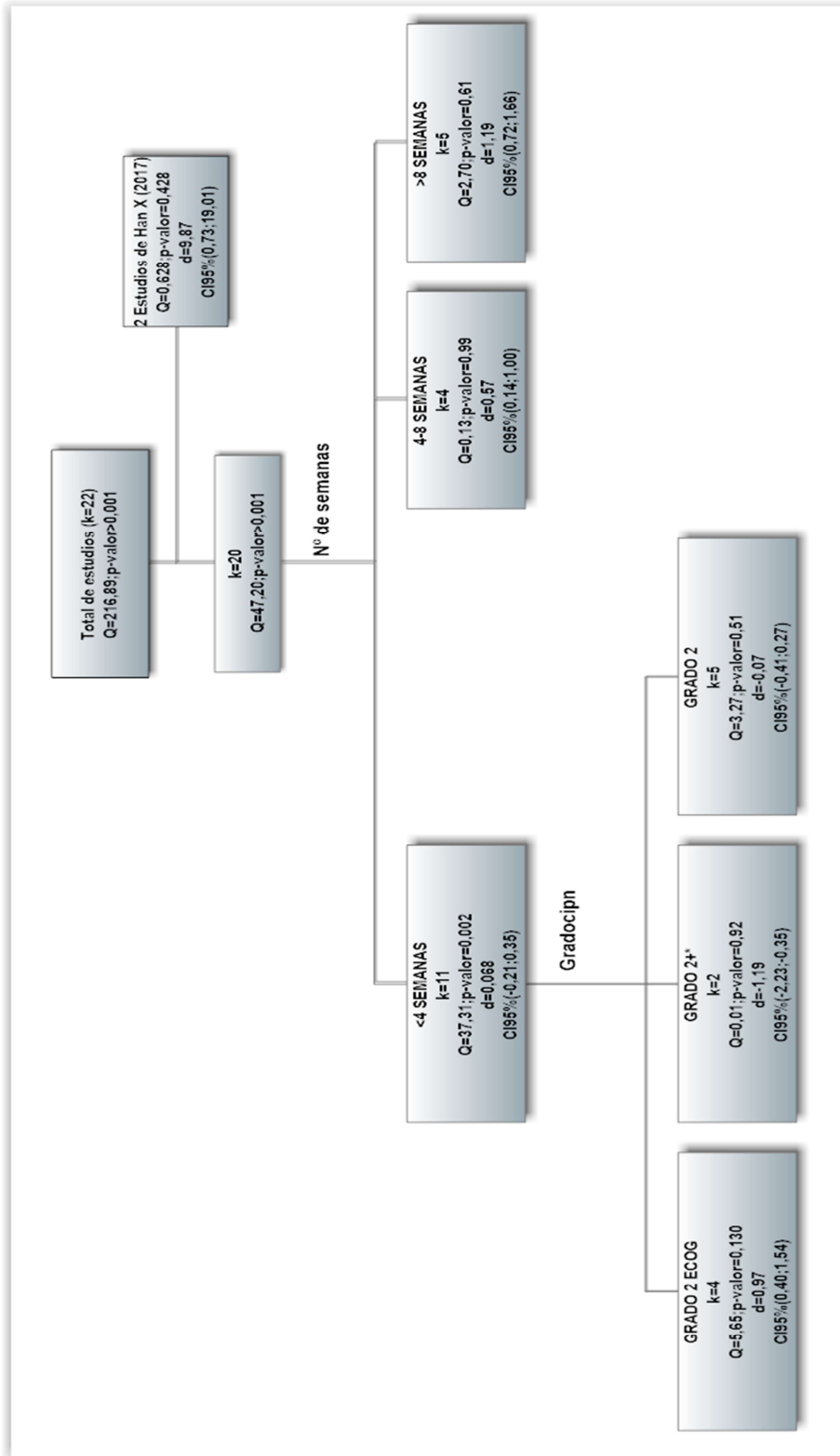


Gráfico 31. Resumen del análisis de la efectividad y factores de heterogeneidad de los estudios sobre terapias alternativas

El estudio del sesgo de publicación en relación a los tratamientos alternativos es muy similar al descrito en el caso de tratamientos con agentes físicos. Debido a la heterogeneidad es complicado detectarlo. El diagrama de embudo (gráfico 32) muestra como los tamaños del efecto de MET+ACU(146) hacen que se pueda hablar de una figura asimétrica y, por lo tanto posible sesgo de publicación. De hecho, tanto el test de Egger (intercepto=5,752; p-valor<0,002), como el método de trim & fill (gráfico 33) estima dos valores para conseguir la simetría de la figura, confirmando dicha asimetría.

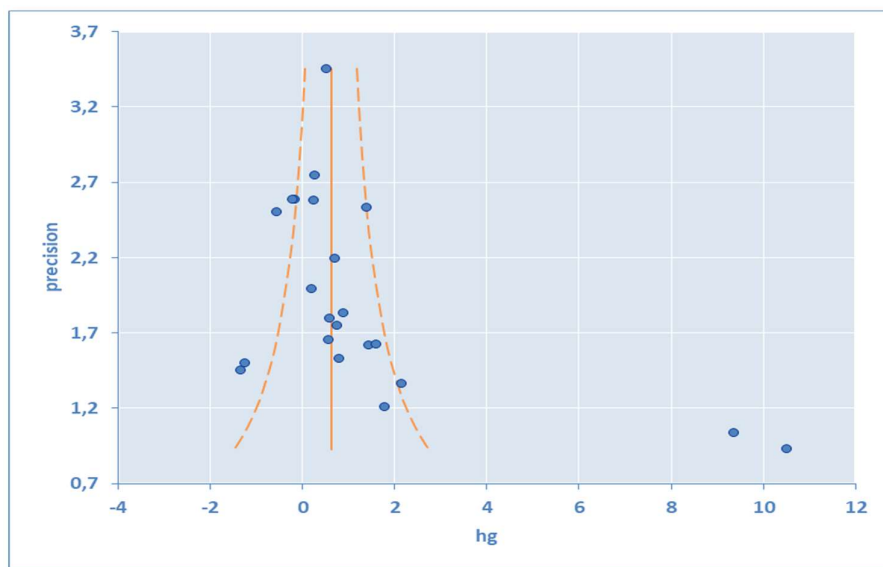


Gráfico 32. Funnel Display de análisis de sesgo de publicación de las terapias alternativas.

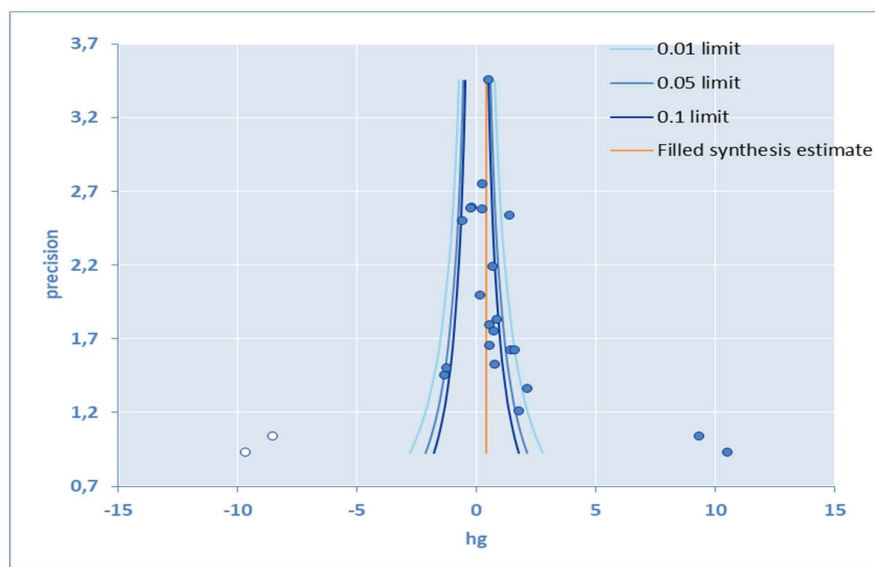
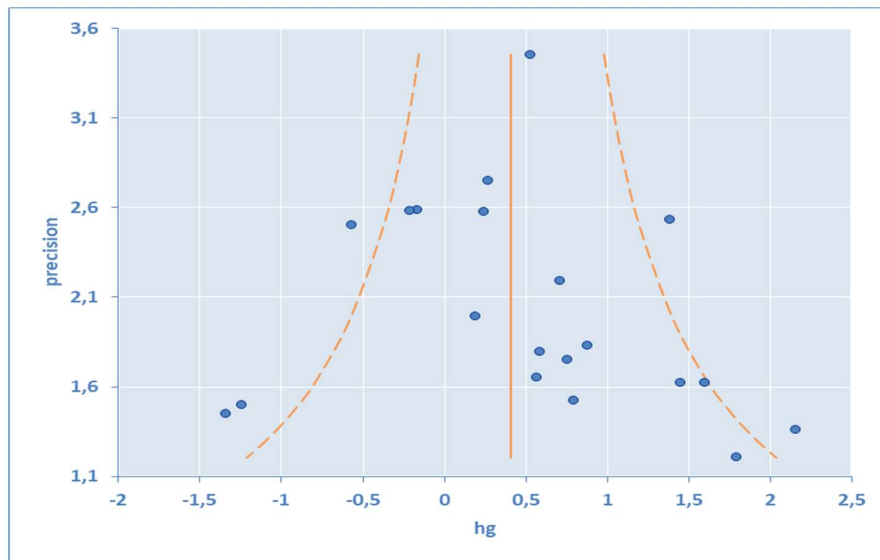


Gráfico 33: *Contour-enhanced funnel plot de detección de sesgo de publicación.*

Si eliminamos estos puntos del extremo del gráfico de embudo (figura 11) es más simétrico y el test de Egger resulta ahora estadísticamente no significativo, con un intercepto de 1,29 y un p-valor de 0,32 (gráfico 34). Por lo tanto, a pesar de la heterogeneidad no parece que haya un claro sesgo de publicación debido a que hay muchos estudios no significativos.

Gráfico 34. *Funnel display del análisis del sesgo de publicación*

Para evaluar el efecto de la heterogeneidad en el sesgo de publicación se ha realizado en contour funnel display (gráfico 35). En este gráfico se puede observar como la gran mayoría de los TE no son significativos, si bien, podría existir un vacío en tamaños del efecto negativos no significativos con precisiones bajas. Sin embargo, este efecto no parece que sea muy importante, ya que en el análisis se cuentan valores negativos no significativos y con presiones altas.

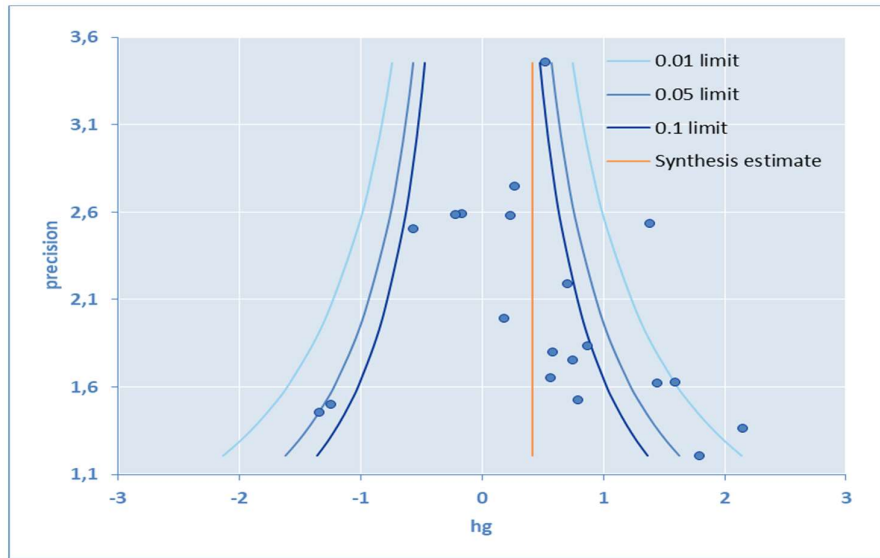


Gráfico 35. Contour-enhanced funnel plot de efecto de la heterogeneidad en el sesgo de publicación

5.3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA VARIABLE DOLOR NEUROPÁTICO

5.3.1. Efectividad de los tratamientos farmacológicos

En esta integración sobre la efectividad de los tratamientos farmacológicos frente al dolor neuropático producido por CIPN se incluyeron 8 estudios experimentales que, a su vez ofrecían diferentes modos de medir el evento dolor. La mayor parte ECAs, salvo Hirayama (147), Özdogan (152) y Vandraceck(166), todos ellos estudios pilotos. Estos dos últimos estudios tampoco incluían GC; Hirayama(147) pautó vit B12 a su grupo placebo y el en el resto éste fue inactivo.

Para el cálculo del TE de estos tratamientos, tanto global como individual, se han utilizado los p-valores debido a la falta de información de los estadísticos resumidos en los artículos.

El valor del TE global es -0,24. Se muestra en el gráfico forest plot (gráfico 37). Es un efecto favorable al tratamiento farmacológico, moderado y significativo ya que el valor 0 no está comprendido en el intervalo de confianza al 95%.

El estudio de Gewandter(144) con ketamina+amitriptilina (KA); Hammack(145) con el efecto del duloxetina y Rao(64,156) con lamotrigina y gabapentina obtienen resultados positivos para el control de síntomas globales de dolor total y/o parcialmente aunque con un efecto menor al medio o no significativo por su proximidad al valor 0.

A continuación, se evaluó la heterogeneidad de los tamaños de efecto a través de la prueba Q, que resultó estadísticamente significativo (QH=28,41; p-valor=0,0126), con un valor de homogeneidad moderado (I² de 50,71%). Por lo tanto, hay heterogeneidad y el valor global del TE no es representativo de los valores integrados.

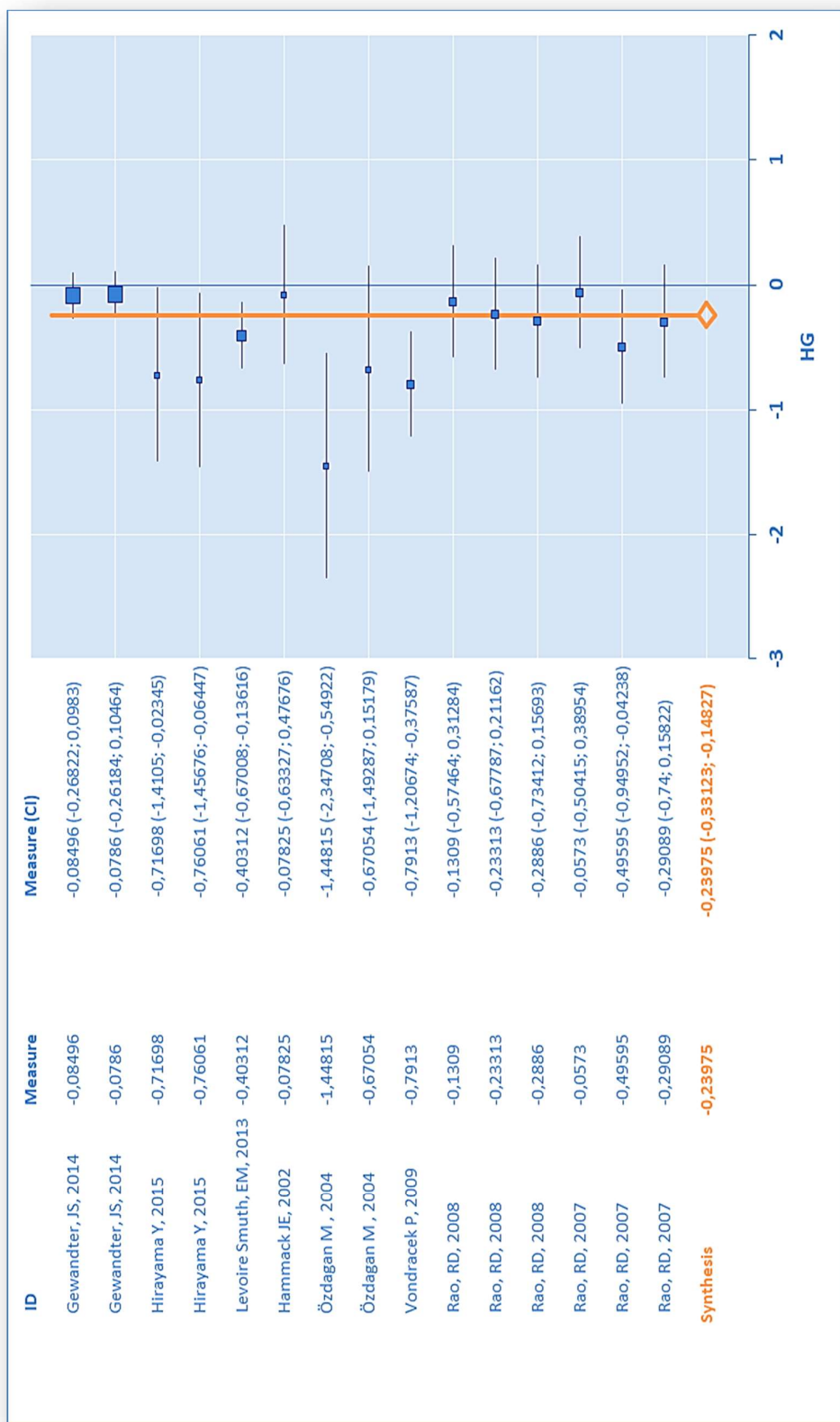


Gráfico 36. Forest plot para valor de tamaño de efecto de los estudios farmacológicos en el dolor neuropático

Al explorar la heterogeneidad mediante el gráfico de Galbraith (gráfico 37) se pudo ver que había dos artículos fuera de la bandas de estabilidad y, por lo tanto, posibles candidatos a ser causantes de esta heterogeneidad.

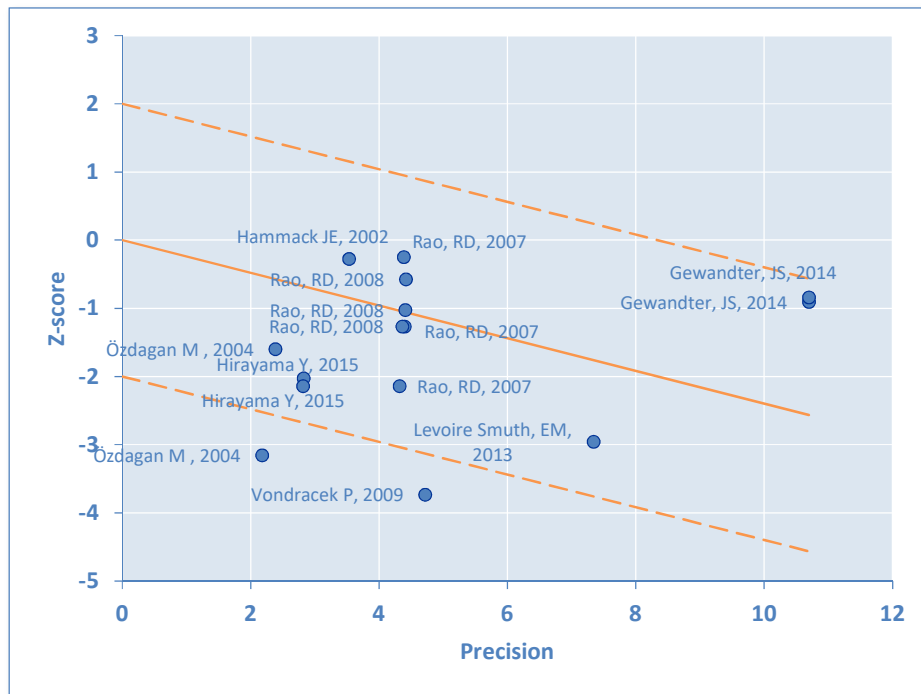


Gráfico 37. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos farmacológicos.

En una imagen más clara de las contribuciones de cada estudio al valor global de QH con el siguiente desglose se refleja cómo estos dos valores aportan un porcentaje de variación del 48,26%, sobre el 50.71% de la heterogeneidad total (gráfico 38).

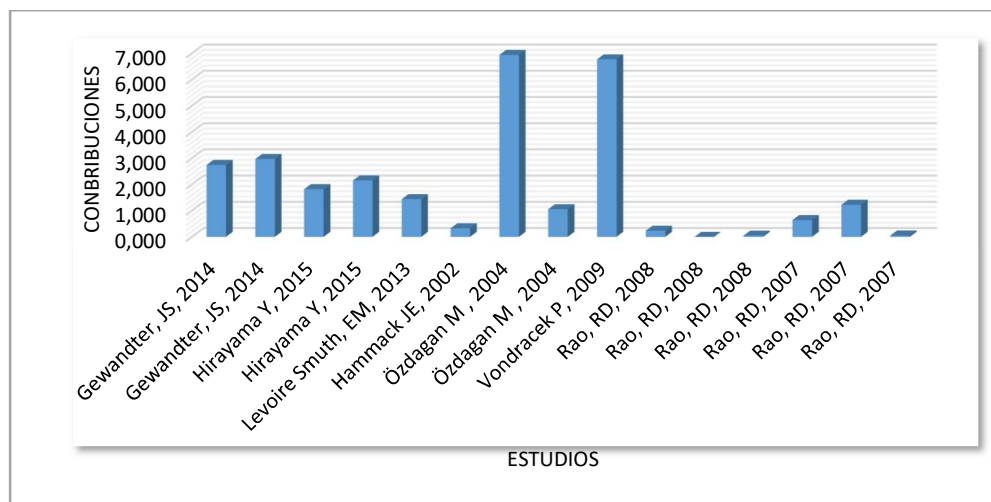


Gráfico 38. Contribuciones de los estudios a la heterogeneidad.

La influencia que tienen estos valores en el cálculo del TE global mediante el diagrama bajjat plot (gráfico 39) donde se observa que los estudios de Özdagan(152) y Vondracek(166) aportan mucha heterogeneidad pero no son muy influyentes en el cálculo del TE. Sin embargo, sí vemos que los valores de Gewandter(144), en su ensayo sobre eficacia de KA en un amplia muestra de 462 participantes; aportan heterogeneidad que, aunque menor a los estudios anteriores, resultan más influyentes a la hora del cálculo de TE.

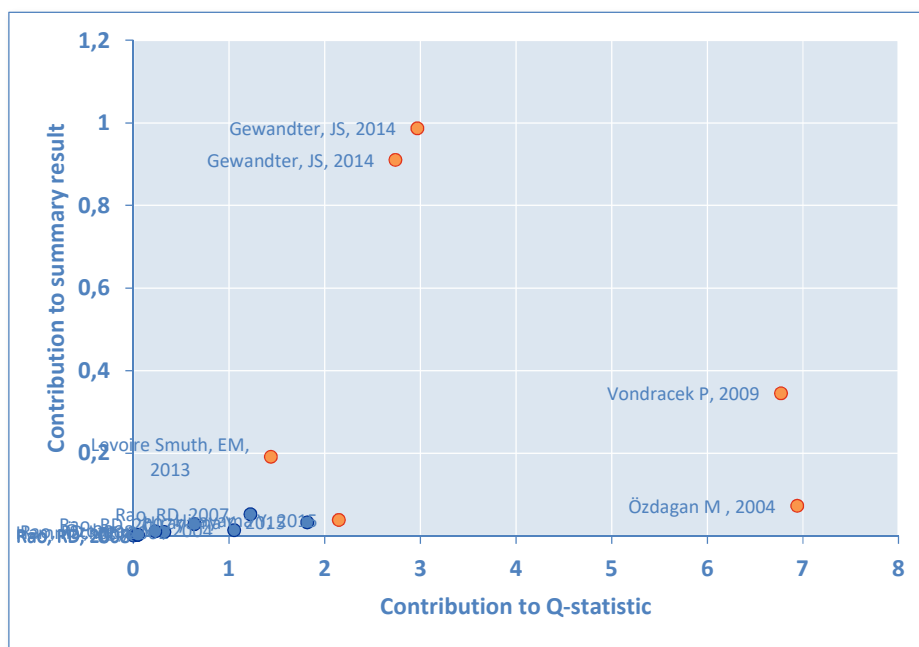


Gráfico 39. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos farmacológicos a la heterogeneidad.

Llegados a este punto, tratamos de explicar la heterogeneidad a partir de los factores moderadores considerados en este estudio.

El factor de “calidad metodológica del estudio” es el que mejor explica esta heterogeneidad definiendo dos subgrupos de estudios: los que presentan una baja calidad metodológica, con un valor menor de 4 en la escala de Jadad y los que presentan una buena calidad metodológica con una puntuación de 4 o más. Tras realizar la prueba Q , el resultado es significativo ($QE=18,57$; $p\text{-valor}<0,001$).

A continuación, se vuelven a estudiar en primer lugar los valores del TE globales para los grupos definidos (tabla 21) y representados en el siguiente forest plot (gráfico 40).

Tabla 21: Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “calidad metodológica del estudio”:

Subgrupo	n° estudios	d	95% CI
≥ 4	10	-0,1705	-0,267; -0,074
< 4	5	-0,8242	-1,105; -0,543

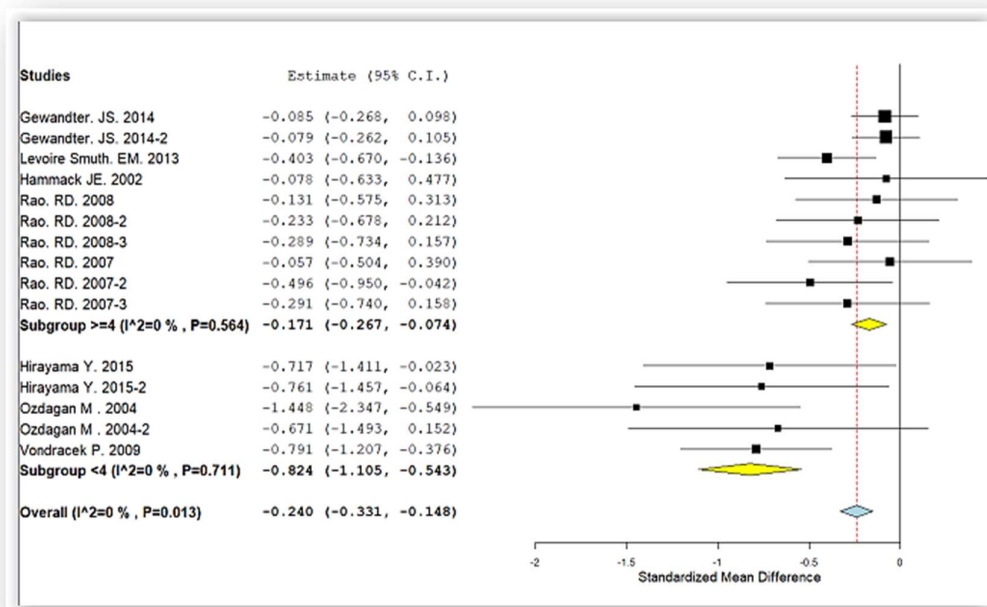


Gráfico 40. Diagrama forest plot por subgrupos "Calidad metodológica de los estudios"

Y en segundo lugar, se aplicó el test de homogeneidad I^2 para los mismos grupos, no detectando resultados estadísticamente significativos en ninguno de ellos para heterogeneidad como se expone en la tabla siguiente (tabla 22).

Tabla 22. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos “Calidad metodológica de los estudios”

Subgrupo	n° estudios	QH	p-valor	I^2
≥ 4	10	7,703	0,56433	0%
< 4	5	2,1328	0,71135	0%

En conclusión, se observa cómo los artículos de menor calidad, todos ellos estudios pilotos y de muestras pequeñas, presentan mayores TE (-0.82) que los de alta calidad TE bajos (-0.17). Se detecta que los estudios de alta calidad, ECAs en fase III y de mayor tamaño muestral, presentan un efecto de los tratamientos farmacológicos bajo, aunque significativo. Mientras que los de baja calidad presentan valores altos de TE, pero menos significativos.

Se analizó el efecto del sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo funnel display (gráfico 41), observando un truncamiento de la figura en la parte izquierda del gráfico, lo que puede ser indicativo de ese sesgo de publicación.

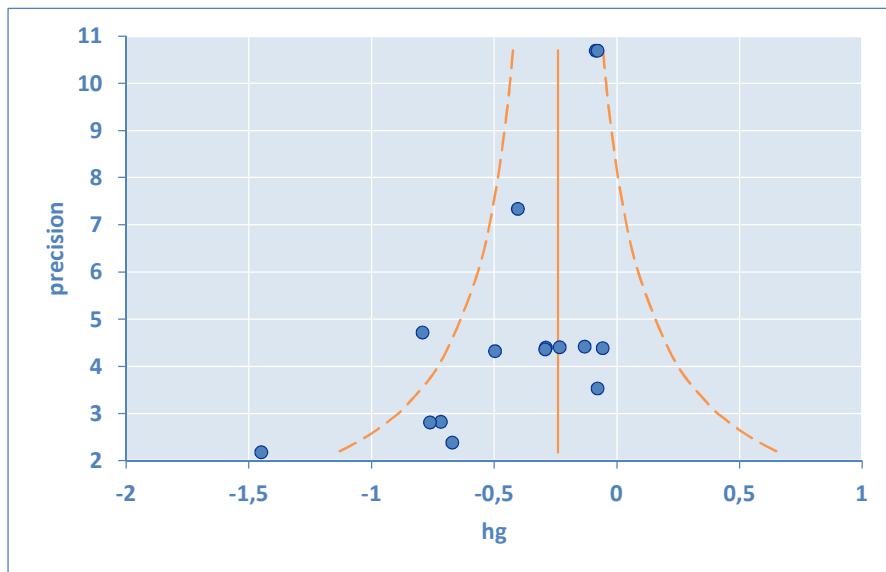


Gráfico 41. Funnel Display para análisis del sesgo de publicación.

Aplicamos los métodos de Egger y Begg para apoyar la existencia del sesgo de publicación. Ambos métodos arrojaron resultados estadísticamente significativos (p -valor=0,02; p -valor < 0,001, respectivamente). Mediante el método trim & fill se calculó la falta de 6 estudios para evitar el sesgo de publicación, presentando una reducción del TE de -0,24 a -0,15 (gráfico 42).

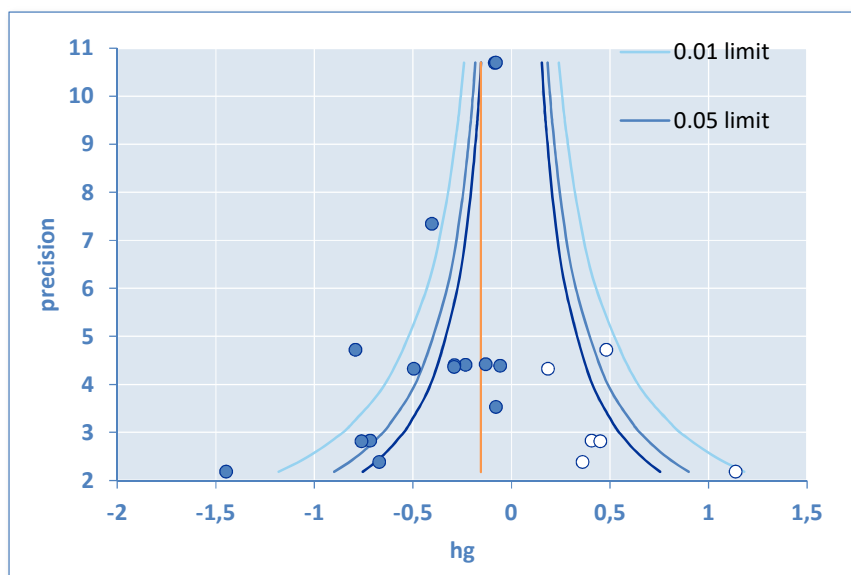


Gráfico 42. Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación en los tratamientos farmacológicos.

Dada la presencia de heterogeneidad al principio de este análisis y, la poca representatividad de esos resultados, se decidió representar esta característica diferencial de los estudios con un contour-enhanced funnel display (gráfico 43) donde se han marcado los puntos con el valor de calidad.

Se puede observar cómo los cinco puntos que representan a los estudios de baja calidad son los que menor precisión tienen (menor tamaño muestral) y son significativos con mayores TE, mientras que la mayoría de los TE procedentes de estudios con alta calidad presentan resultados no significativos. Por lo que parece ser determinar el efecto del sesgo de publicación puede ser importante.

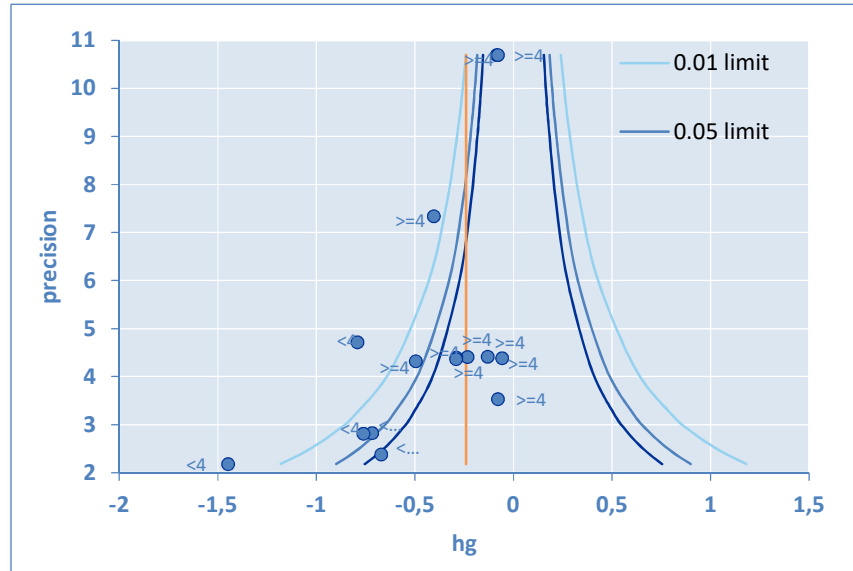


Gráfico 43. Contour-enhanced funnel plot de sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos diferenciados por puntuación sobre calidad metodológica.

Repetimos este análisis con contour-enhanced funnel plot con los artículos con calidad alta (gráfico 44). Observamos que se mantiene el sesgo de publicación, a pesar de que la mayoría de los tamaños del efecto no son significativos.

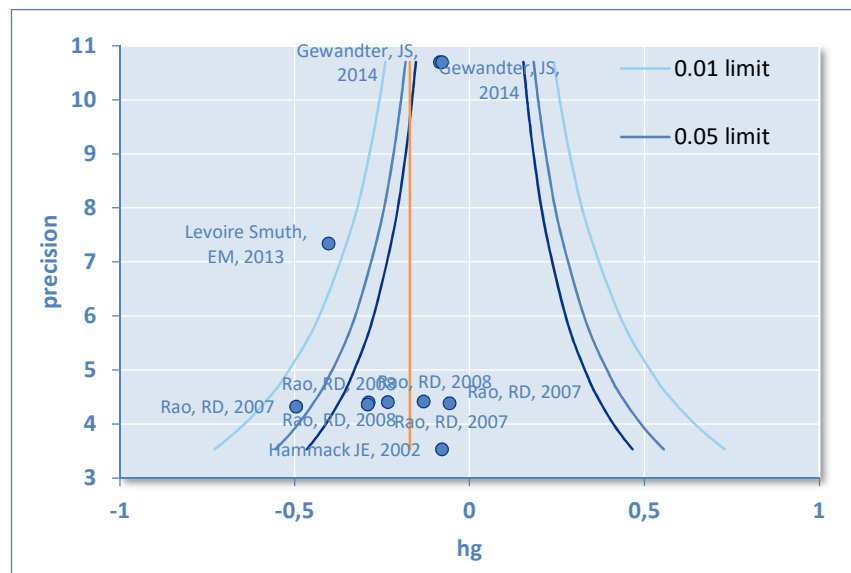


Gráfico 44: Contour-enhanced funnel plot de sesgo de publicación en estudios farmacológicos de alta calidad metodológica.

El método trim & fill en este grupo de estudios (Jadad ≥ 4) estimó 3 TE necesarios para conseguir la simétrica del gráfico (gráfico 45). Resultando finalmente un descenso del TE de los tratamientos farmacológicos para dolor neuropático a -0,10.

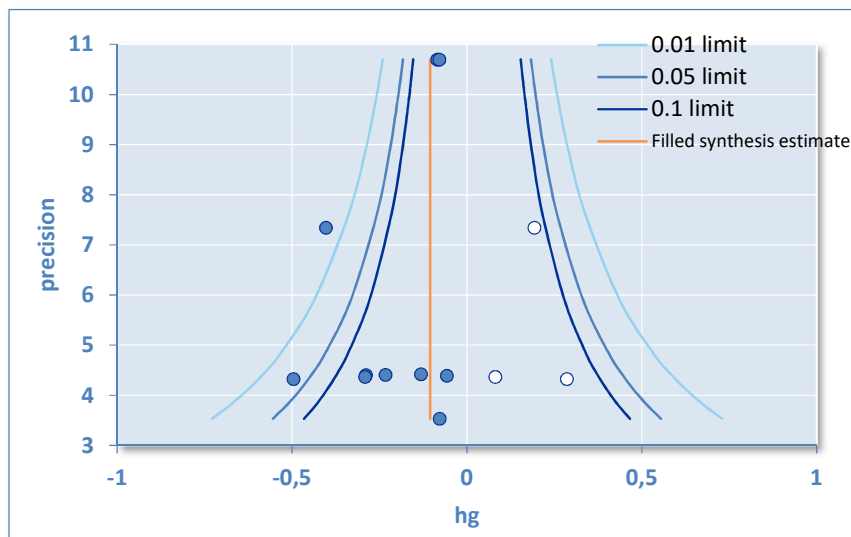


Gráfico 45 Contour-enhanced funnel plot de corrección del sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos de alta calidad metodológica.

Se realizó el mismo análisis con el grupo de estudios de baja calidad (gráfico 46) observando, como quedó reflejado en los anteriores análisis, que todos menos 1 (que presenta un p-valor de casi 0,10) son TE estadísticamente significativos y no se detecta sesgo de publicación debido a la elevada magnitud del éste (-0.82).

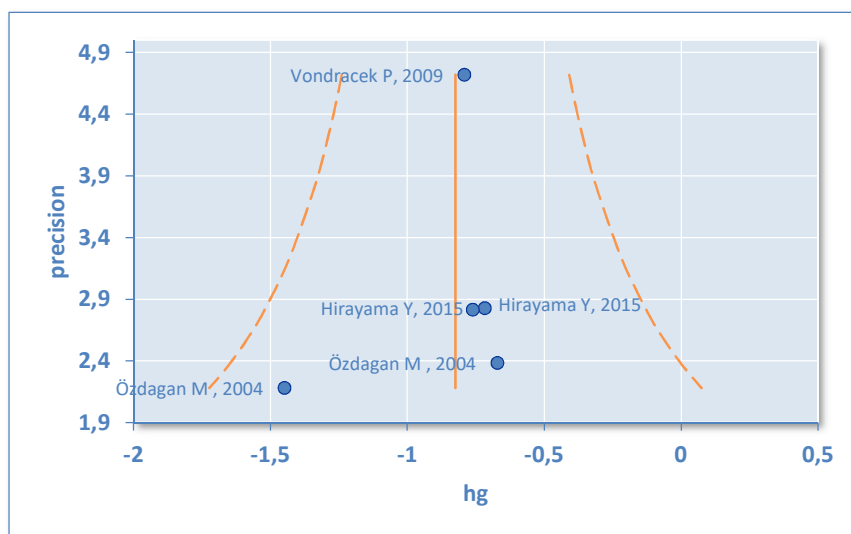


Gráfico 46. Funnel display de sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos de baja calidad metodológica.

Además, se detectó un problema de dependencia de los resultados que podría afectar los valores finales, pero dada la consistencia de la información parece que esta limitación no afecte de manera drástica a estos.

5.3.2. Efectividad de los tratamientos con agentes físicos

Los estudios seleccionados para esta integración sobre la eficacia de los tratamientos no farmacológicos que usan agentes o medios físicos en sus intervenciones fueron 8 que, a su vez ofrecían diferentes modos de medir el evento dolor. Para el cálculo del TE de estos tratamientos frente al dolor neuropático se han utilizado los p valores de 8 de ellos, resultados pre-post en 3 y pre-post control en otro estudio. La mitad de los ensayos fueron ECA, 3 estudios pilotos(143,153,159) y 1 observacional(149).

El valor del TE global es -0,53 como muestra el gráfico forest plot (gráfico 49); un efecto moderado y significativo ya que el valor 0 no está comprendido en el intervalo de confianza al 95%.

Los estudios de Campbell(97), Greiger(143), Lindblad(95) y Rostock(100) sobre efecto de sus intervenciones en el control del dolor neuropático no obtuvieron buenos resultados pues contienen el valor 0 en el intervalo de confianza.

Se evaluó la heterogeneidad de los tamaños del efecto con la prueba Q, obteniendo un resultado estadísticamente significativo (QH=43,01; p-valor<0,001), con un valor de homogeneidad moderado de I² de 74,43%. Por lo tanto, hay bastante heterogeneidad y el valor global del TE no fue representativo de los valores integrados.

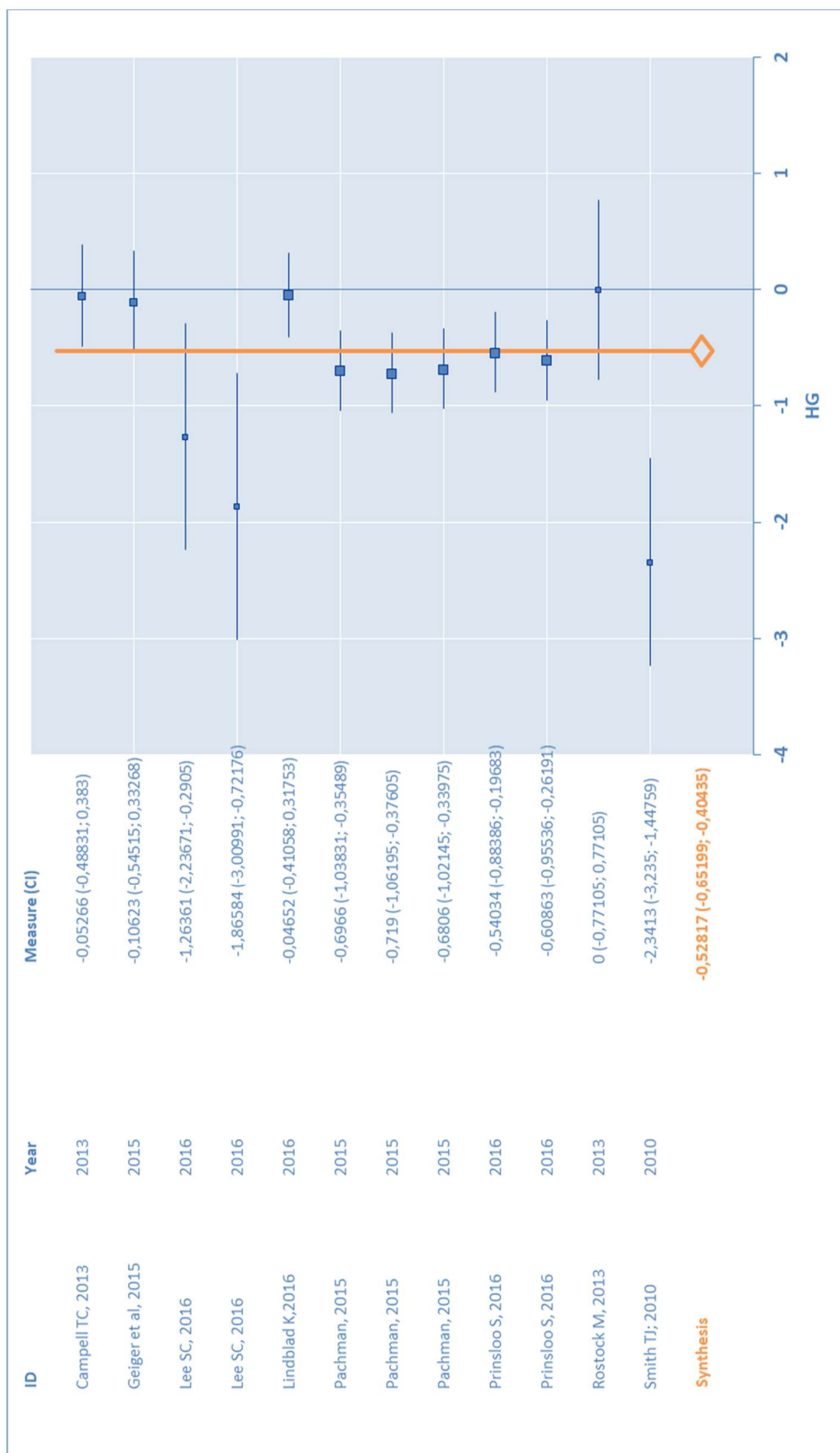


Gráfico 47. Forest plot para valor de tamaño de efecto de los estudios de tratamiento con agentes físicos en el dolor neuropático

Se exploró la heterogeneidad mediante el gráfico de Galbraith (gráfico 48) donde se pudo ver que 3 artículos quedaban fuera de la bandas de estabilidad: Smith TJ(159); Lee SC(149) en los valores Z negativos y Lindblad K(95) en los positivos. Estos 3 estudios podrían causar la heterogeneidad.

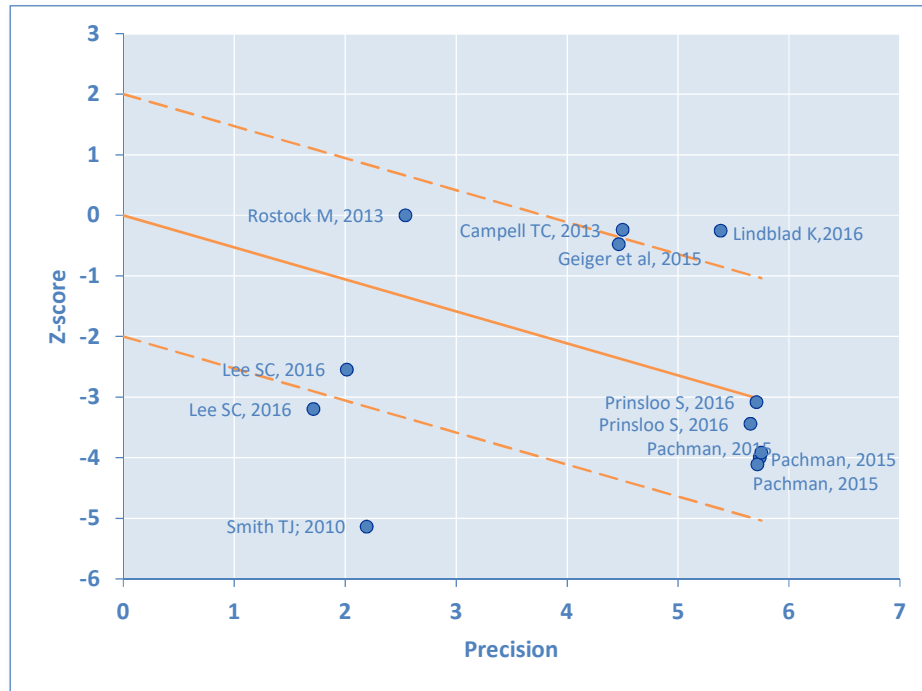


Gráfico 48. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos

En la representación de la influencia que cada estudio tiene al TE global mediante diagrama de baujat (gráfico 49), se observa como los ensayos de Lindblad(95) y Smith(159) son los que proporcionan una mayor contribución al test de heterogeneidad. El primero aporta casi un 38% al test global de 74.43% (más de la mitad). Presenta un valor de contribución alto y muy influyente, ya que contribuye bastante al cálculo del TE global con un valor elevado en el eje Y.

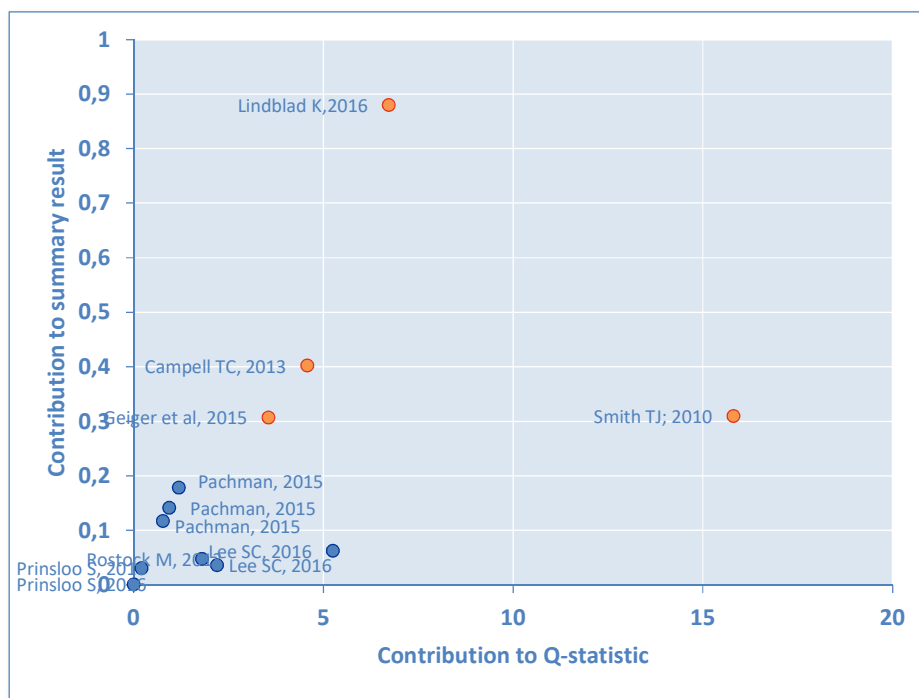


Gráfico 49. Diagrama de bajaj de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.

Debido a la gran heterogeneidad detectada vamos a explorar las posibles fuentes que pueden explicarla a partir de las variables moderadoras recogidas en este estudio. La variable que más explica la heterogeneidad es el “tipo de intervención”(tabla 23)

Tabla 23. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad “tipo de intervención”

Model	g.l.	SC	p-valor
Entre	3	33,2773	<0,0001
Dentro	8	9,7352	0,28410
Total	11	43,0125	<0,0001

En la categoría “otras terapias” se ha incluido aquellas intervenciones que eran únicas y sólo había un estudio: long wave diatermia, magnetoterapia y hidrobaño(95,100,143) También en la categoría Scrambler® se han reunido todas los estudios Scrambler® y Scrambler® MC-5A(97,153), que corresponden a una modalidad de técnica más

actualizada. Ambas incorporan avances tecnológico con respecto a Calmare Therapy®(149,159) Y, por último la categoría neurofeedback(155). como indica la siguiente tabla (tabla 24):

Tabla 24. Análisis de TE en los subgrupos determinados por “tipo de intervención”

Grupo	Estudios	D	95% CI	
			Inferior	Superior
Otra	3	-0,0626	-0,6407	0,5156
Scrambler®	4	-0,5887	-0,7684	-0,4088
CALMARE	3	-1,8526	-3,1051	-0,6001
Neurofeedback	2	-0,5742	-2,1562	1,0078

En segundo lugar se analiza la heterogeneidad en los grupos definidos por la intervención aparece en la siguiente tabla (tabla 25):

Tabla 25. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “tipo de intervención”

Clase	Nº de estudios	QH	p-valor
Otras	3	0,0708	0,0427
Scrambler®	4	7,0327	0,96523
CALMARE	3	2,5565	0,27852
Neurofeedback	2	0,0752	0,78392

De este análisis se puede ver dos tendencias diferenciadoras. Por un lado, aparecen 2 grupos que presentan homogeneidad: otras terapias (diatermia, magnetoterapia, hidrobaño) neurofeedback . Y por otra parte, 2 grupos que presentan heterogeneidad: Scrambler Therapy® y Calmare therapy® .

El grupo de Calmare therapy® presenta un TE grande -1.85 (95%IC: -3.10, -0.60), mientras que neurofeedback y otras terapias no son significativas ya que incluyen el valor 0 en su IC.

Si se examina el grupo Scrambler Therapy®, el estudio que utiliza la versión MC5A presenta un TE muy grande.

Como el test de homegeneidad es poco potente, vamos a analizar los grupos heterogeneos para ver si se puede explicar esta heterogeneidad. El forest plot (gráfico 50) del grupo de estudios con intervención Scrambler Therapy® nos muestra que, como indicamos anterioremente, hay un TE diferente del resto.

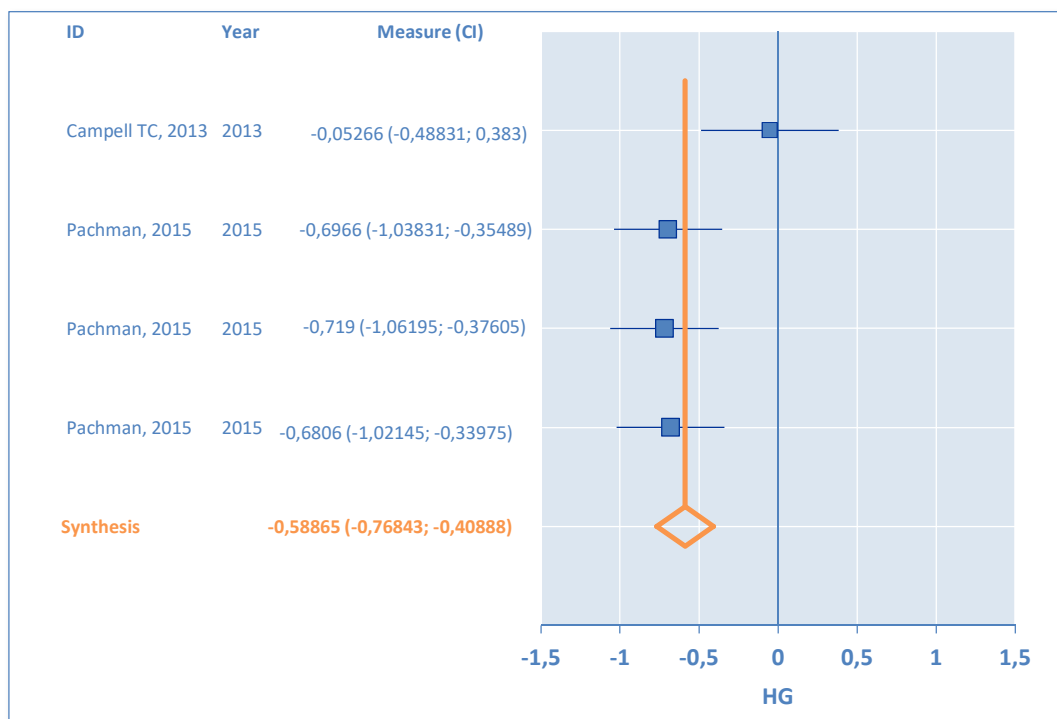


Gráfico 50. Forest plot para valor de TE del subGI: Scrambler Therapy®

Si se elimina el estudio de Campbell(97) (ECA con una puntuación en escala Jadad ≥ 4 , y una muestra mayor al resto de estudios; n= 67), el TE del resto de estudios global es -

0,6987 (95%CI: -1,132 ; -0,2654) y el test homogeneidad es no significativo (p -valor=0,9879). Por lo tanto, eliminamos este estudio de ese grupo y lo dejamos sólo.

Una nueva representación en un forest plot (gráfico 51) de los grupos homogéneos que hemos encontrado nos muestra como la intervención Calmare Therapy® con los estudios de Lee SC(149) (en sus dos registros 2016; 2016-2) y Smith(159), es la que presenta mayor efecto -1.83 (95% CI: -2.423; -1.282).

Scrambler Therapy® con el estudio de Pachman(153) (con 3 registros de dolor) presenta un TE de -0.699 (95% IC:-0.896,-0.501). Neurofeedback(155) un -0.57 (95%IC: -0.82; -0.33).

El grupo de otros tratamientos(95,100,143) los de menor TE con -0.063 (-0.320, 0.201: no significativo).

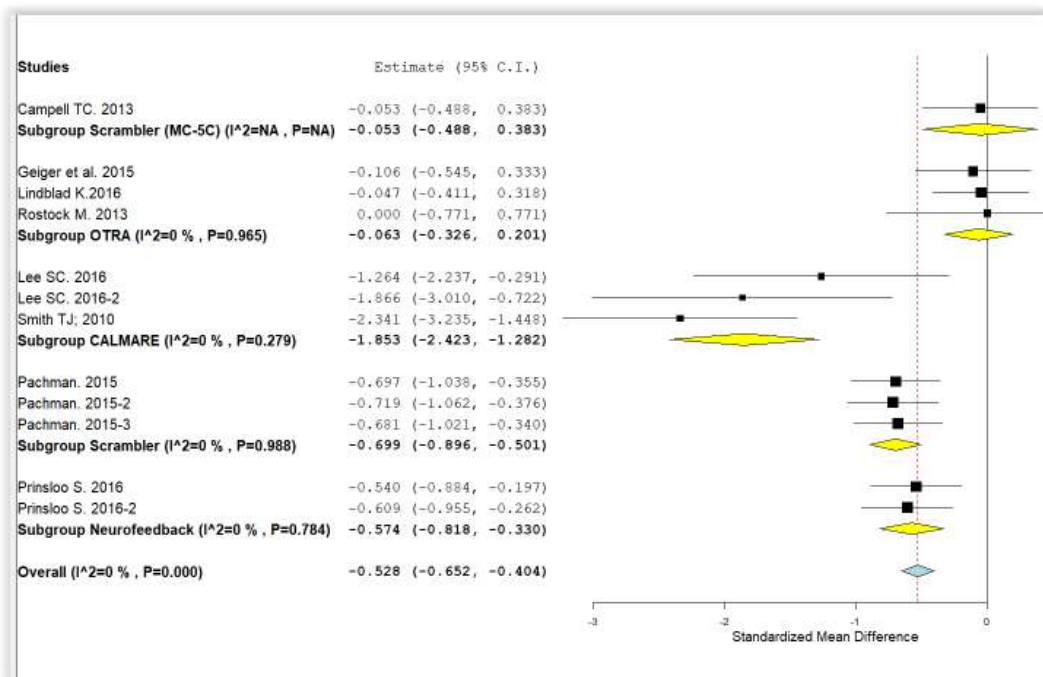


Gráfico 51. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora "Tipo de intervención".

En el grupo Calmare Therapy® se observa que hay un incremento del TE de -0.58 (95% IC:-0.76; -0.40) a -1.85 (95% IC:-2.42; -1.28). El valor mas grande lo aporta el estudio realizado por Smith y cols(159). Las características de población y diseño del mismo son muy similares al de Lee(149), salvo en que el tamaño de la muestra es más grande (18 vs 6) y el porcentaje de mujeres mayor.

Si analizamos el sesgo de publicación en este caso se observa que la forma del embudo es difícil de distinguir porque hay grupos de puntos, debido principalmente a la heterogeneidad. Por lo tanto, es difícil explorar si hay sesgo de publicación con este gráfico. Se observa que los tres registros de Calmare Therapy®(153) hacen que haya una asimetría a la parte izquierda.

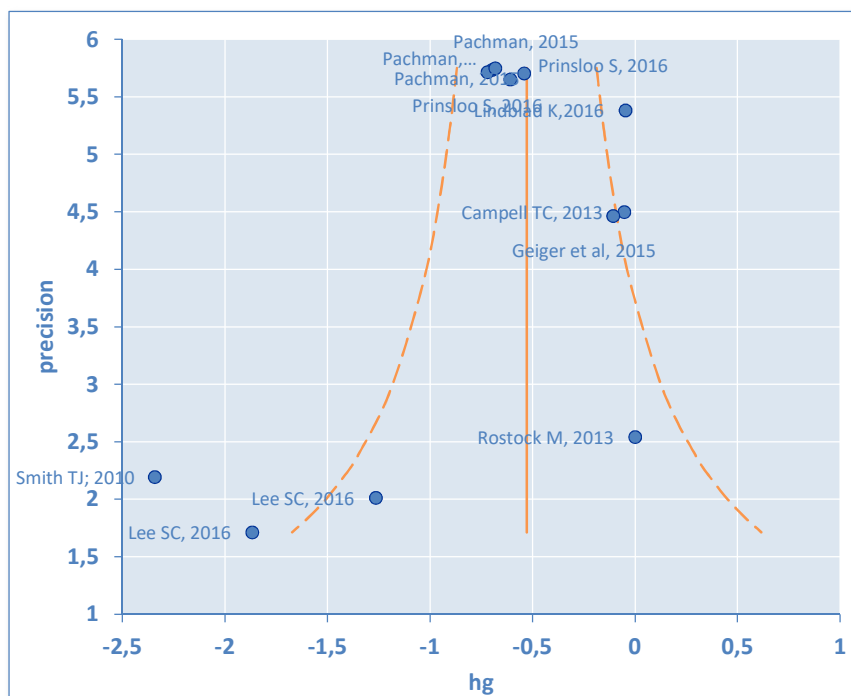


Gráfico 52. Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.

Para aclarar este posible sesgo de publicación aplicamos los métodos de Egger y Begg, los resultados de ambos estadísticos no fueron significativos (p valor= 0.157; p valor = 0.493), por lo que no se ha podido detectar el sesgo de publicación, como representa la gráfica (gráfico 53).

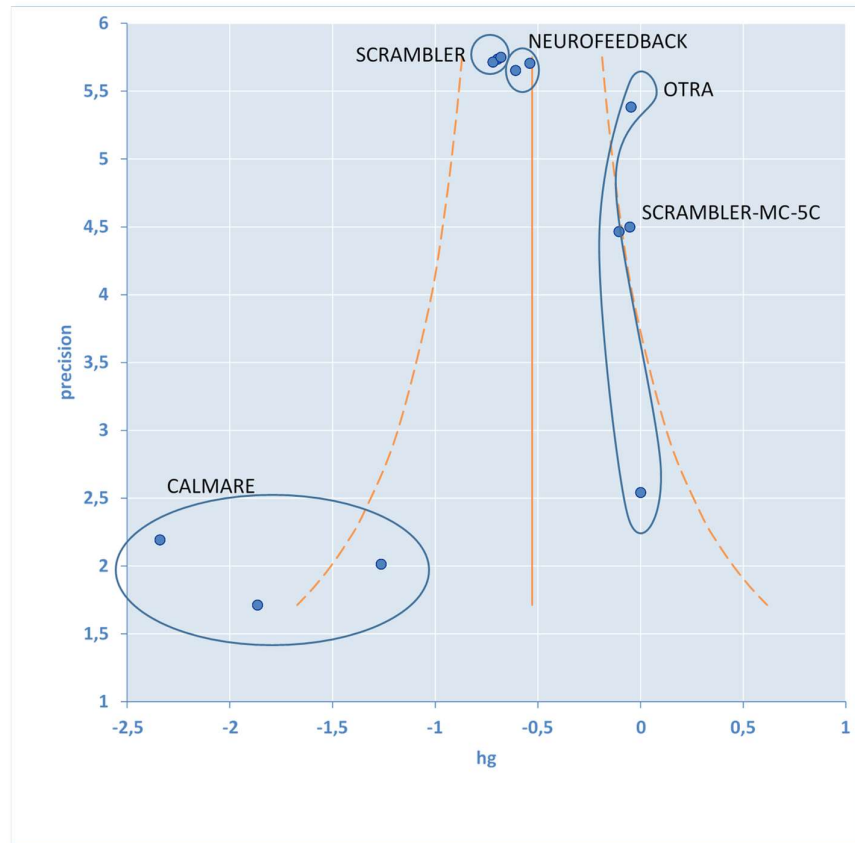


Gráfico 53. Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios agrupados por tipo de intervención.

Los estadísticos para análisis del sesgo de publicación los resultados son no significativos; se aplica el test de Egger: con un p valor de 0,157 y el test de Begg con un p-valor de 0,493. Por lo tanto no se ha podido detectar el sesgo de publicación.

Tras el análisis de trim & fill se calculó la falta de 2 TE en la parte izquierda de la gráfica (gráfica 54).

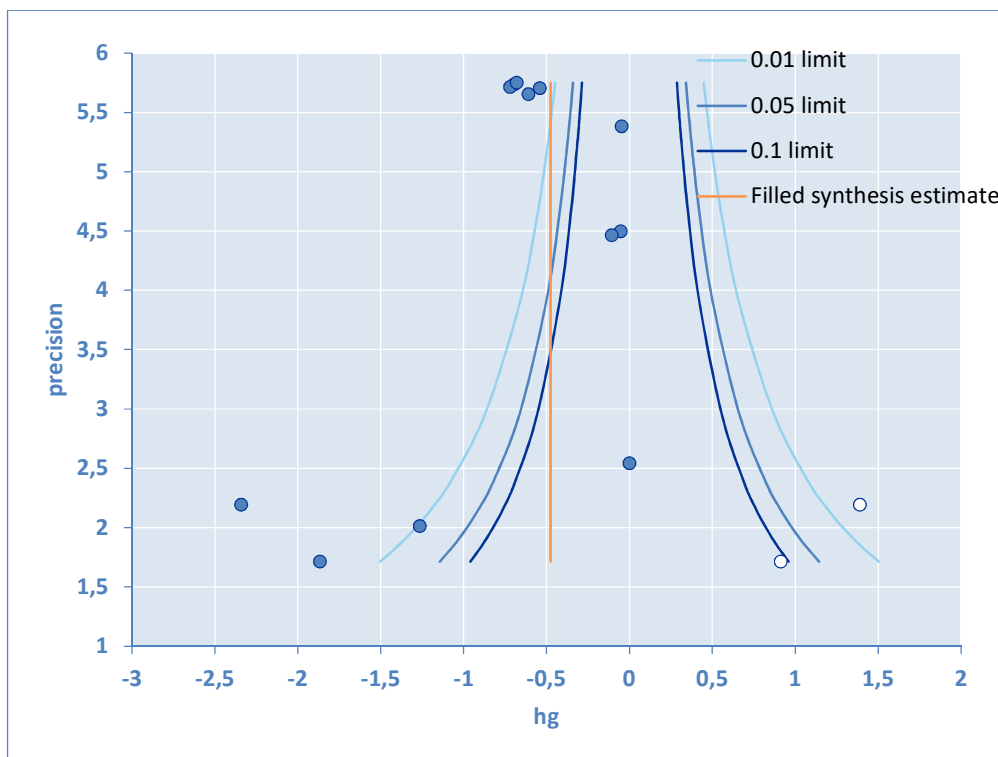


Gráfico 54. Contour-enhanced funnel plot de detección del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.

Finalmente, el cambio del TE no es muy grande pasaría de -0,53 a -0,48. En ambos casos un TE de magnitud moderada.

Tras un exhaustivo análisis no está muy claro el sesgo de publicación, sin embargo el problema que demuestra es grupo es la gran heterogeneidad de los estudios.

5.3.3. Efectividad de las terapias alternativas

Los resultados de estos 7 artículos para la realización del estudio sobre el TE de tratamientos alternativos frente al dolor neuropático en la CIPN, se han obtenido desde los p-valores en 1 estudio, desde los valores originales de 2 estudios, desde el pre post en control y tratamiento en otros 2 y desde el pre-post del grupo tratamiento en los 2

restantes. De los 7 artículos, 4 son ECAs y el resto siguen otras metodologías experimentales.

El valor del TE global es -0,68 como muestra el gráfico forest plot (grafico 55), un efecto moderado y significativo ya que el valor 0 no está comprendido en el intervalo de confianza al 95%.

Sólo 2 de ellos obtienen un resultado poco satisfactorio, Wong(161) y Rostock(100), con valores globales muy cercanos al cero.

Se evaluó la heterogeneidad de los tamaños del efecto con la prueba Q, obteniendo un resultado estadísticamente significativo (QH=22,00; p-valor=0,0012), con una valor de homogeneidad moderado de I^2 de 72,73%. Por lo tanto, hay bastante heterogeneidad y el valor global del TE no es representativo de los valores integrados.

Si exploramos la heterogeneidad mediante el gráfico de Galbraith (gráfico 56) se puede ver que hay un artículo fuera de la bandas de estabilidad(63), y dos artículos que están prácticamente en el límite(62,161).

Si analizamos el gráfico de baujat (gráfico 57) se observa el estudio de Yoon et al(63), presenta gran contribución al test de homogeneidad (mas del 50%) y además es un valor influyente en el cálculo del TE. El artículo de Wong(161); ECA sobre la efectividad de la técnica ALTENS con un tamaño muestral de 40, contribuye menos a la heterogeneidad pero es más influyente en el cálculo del TE. El artículo de Park(62); estudio piloto sobre la efectividad de la técnica SBVP con un tamaño muestral de 5, también presenta una contribución alta pero su influencia es pequeña.

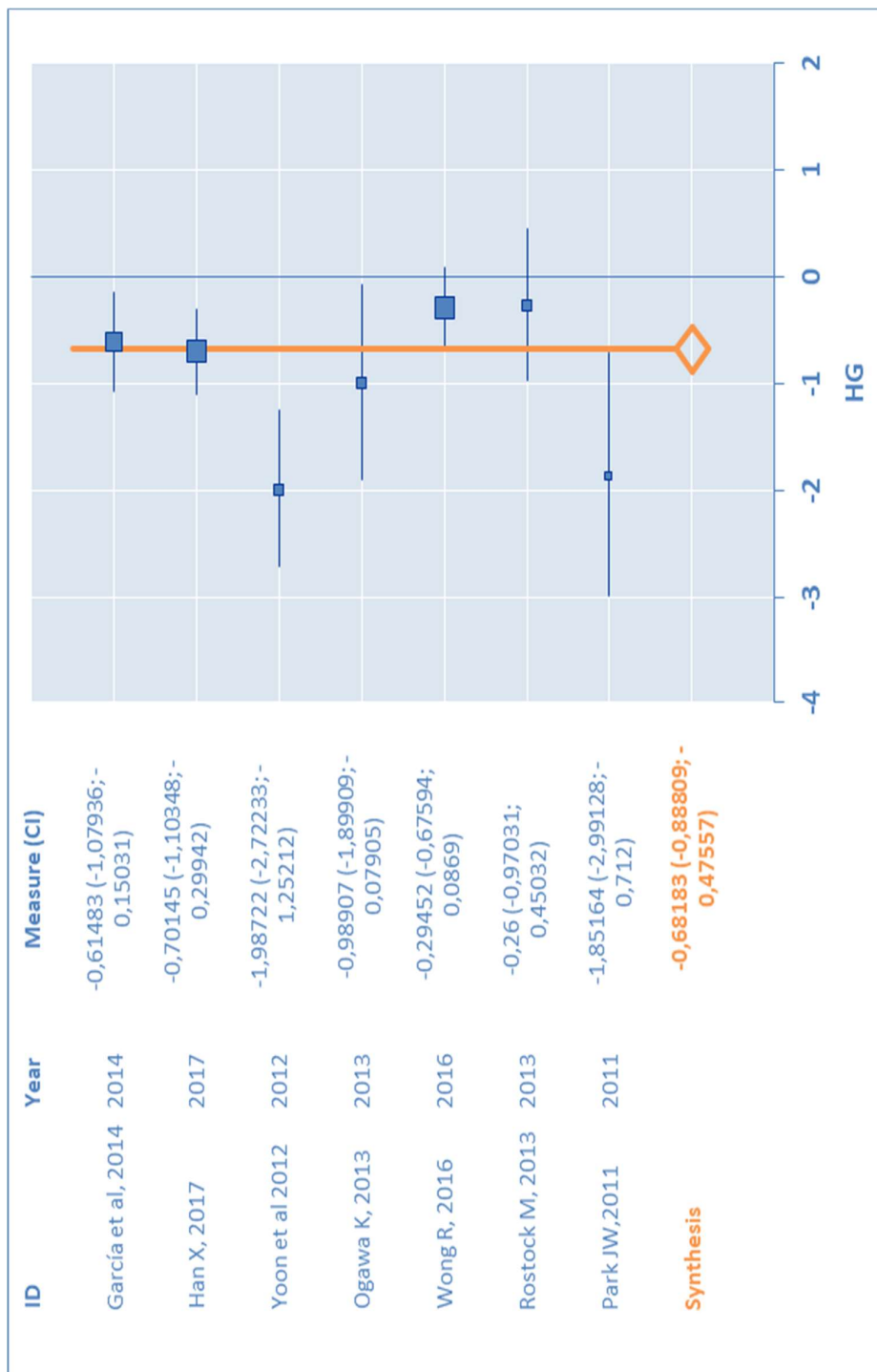


Gráfico 55. Forest plot para valor de tamaño de efecto de los tratamientos alternativos en el dolor neuropático.

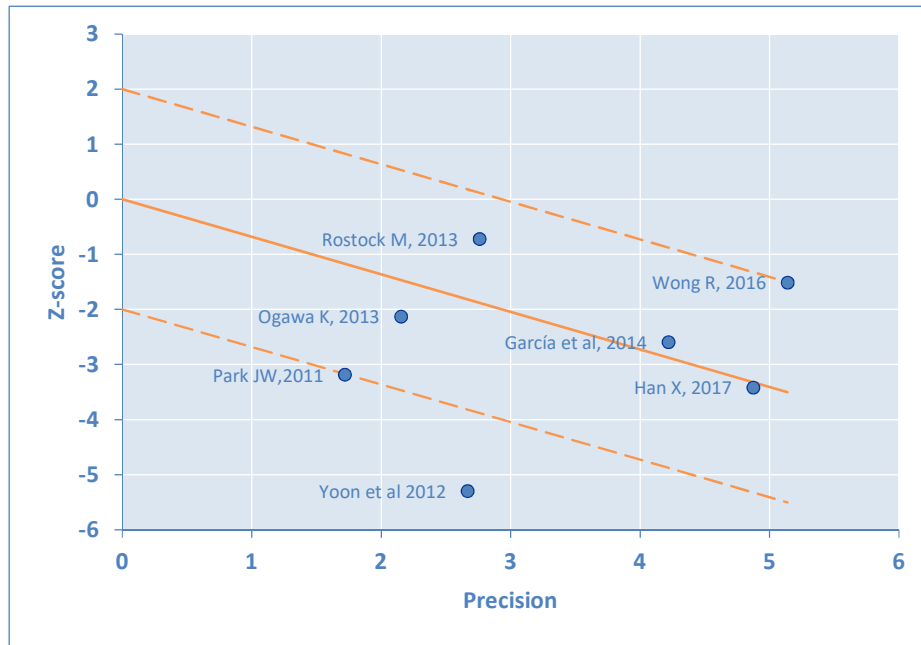


Gráfico 56. Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos

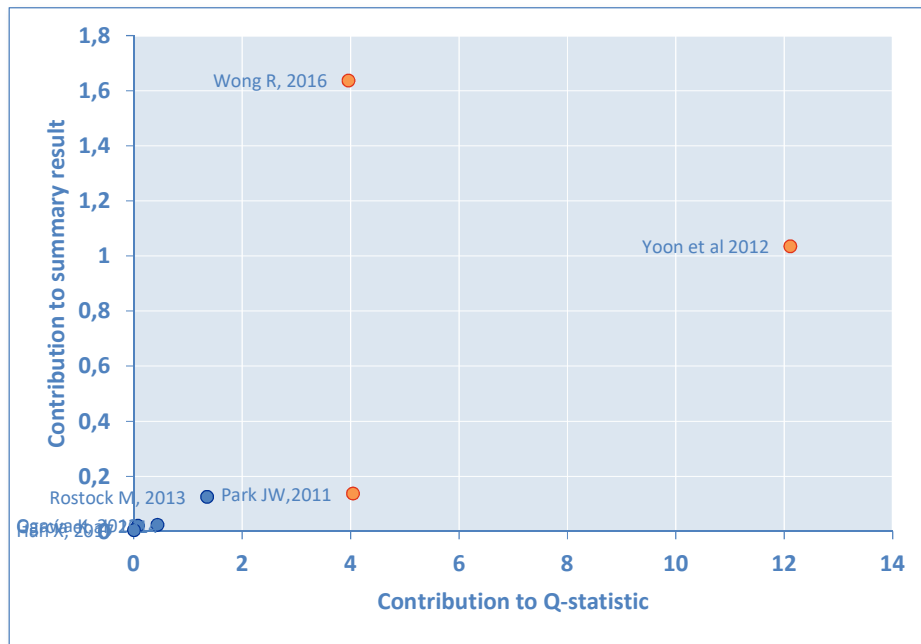


Gráfico 57. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios de terapias alternativas a la heterogeneidad

Debido a la gran heterogeneidad detectada vamos a explorar las posibles fuentes que pueden explicar dicha condición a partir de las variables moderadoras. Hay dos artículos que presentan el TE grande y su contribución al test de homogeneidad es elevado(61,62). Además comparten varias características de algunos factores que no son compartidas por los otros estudios. Si se segmenta por cualquiera de esos factores como se resume en la siguiente tabla, la heterogeneidad puede ser explicada en gran parte (tabla 26).

Tabla 26. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad en las terapias alternativas

Model	g.l.	SC	p-valor
Entre	1	18,1460	<0,0001
Dentro	5	3,8581	0,57003
Total	6	22,0040	0,0012

Las características que comparten los dos artículos de los autores coreanos Yoon(63) y Park JW(62) frente al resto son que ambas intervenciones utilizan la variante de farmacopuntura SBVP, para aquellos casos de CIPN aguda producidos por el tratamiento con taxanos/platino.

Los tamaños del efecto de los grupos definidos en esta variable se exponene a continuación en la tabla (tabla 27):

Tabla 27 Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “intervención SBVP”

Grupo	Estudios	d	95% CI	
			Inferior	Superior
SBVP	2	-1,9474	-2,565	-1,330
resto	5	-0,5230	-0,742	-0,304

El análisis de la heterogeneidad en los grupos definidos por la intervención SBVP aparece en la siguiente tabla (tabla 28):

Tabla 28. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “intervención SBVP”

Clase	Nº de estudios	QH	p-valor
SBVP	2	0,0384	0,43096
resto	5	7,0327	0,84465

Hay una gran diferencia en la magnitud de los tamaños del efecto de ambos grupos visible en el forest plot (gráfico 58). En SBVP es de -1.94 (95%CI: -2.56; -1.33) y en el grupo que reúne el resto de intervenciones de acupuntura convencional o combinada con impulso eléctrico(100,142,146,151,161) el TE es de -0.52 (95% CI: -0.74; -0.30).

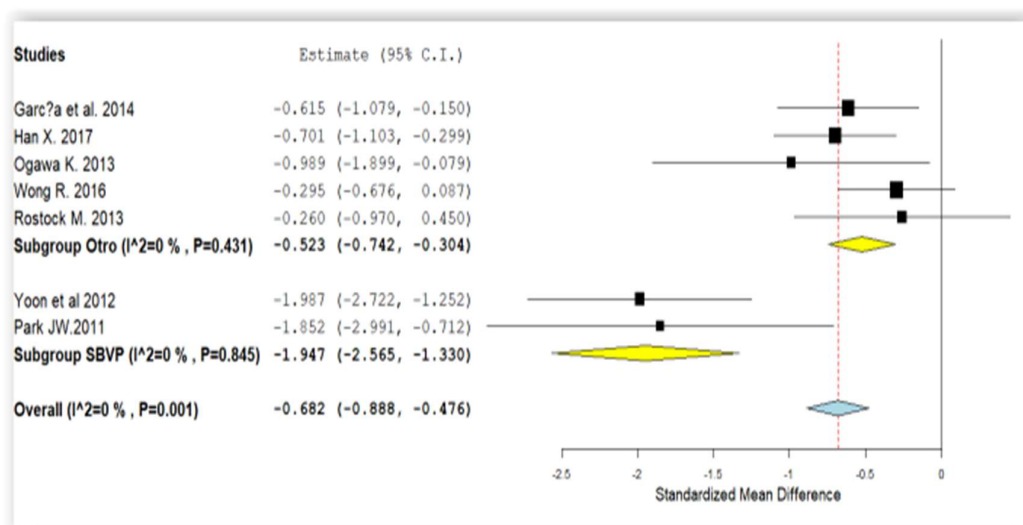


Gráfico 58. Forest plot para valor de TE de las terapias alternativas en dolor neuropático.

Si analizamos el sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo funnel display (gráfico 59), en este caso se observa, como se podría intuir, un pequeño hueco en la izquierda que haría asimétrica la figura. Sin embargo, si se hacen los test para apoyar la existencia de sesgo de publicación, no indican una significación estadística, aunque

están en el límite del nivel de significación (test de Begg: p-valor=0,09; Tes de Egger, p-valor=0,06).

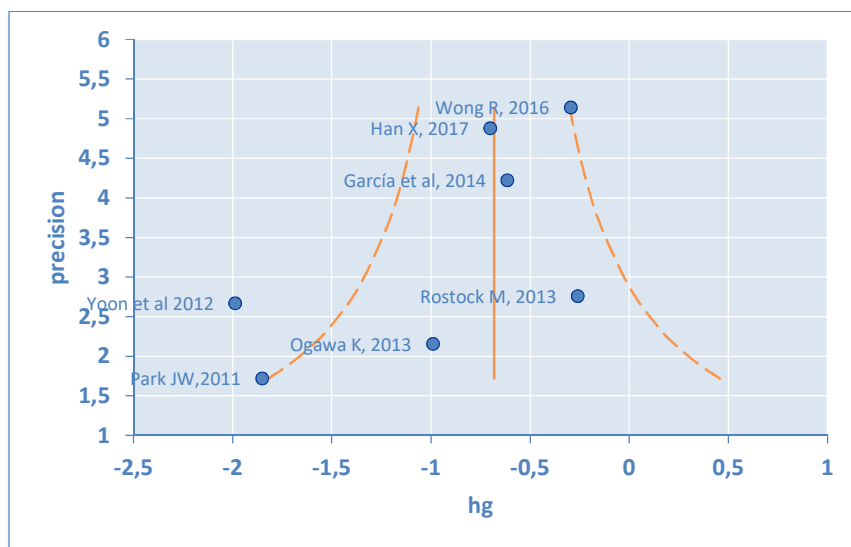


Gráfico 59. Funnel display del análisis del sesgo de publicación

Al realizar el análisis trill & fill (gráfico 60), se obtiene la estimación de dos estudios en la parte derecha, donde uno sería no significativo y el otro significativo. Está claro, que es un efecto por los dos estudios que arrojan TE excesivamente grandes y producen heterogeneidad.

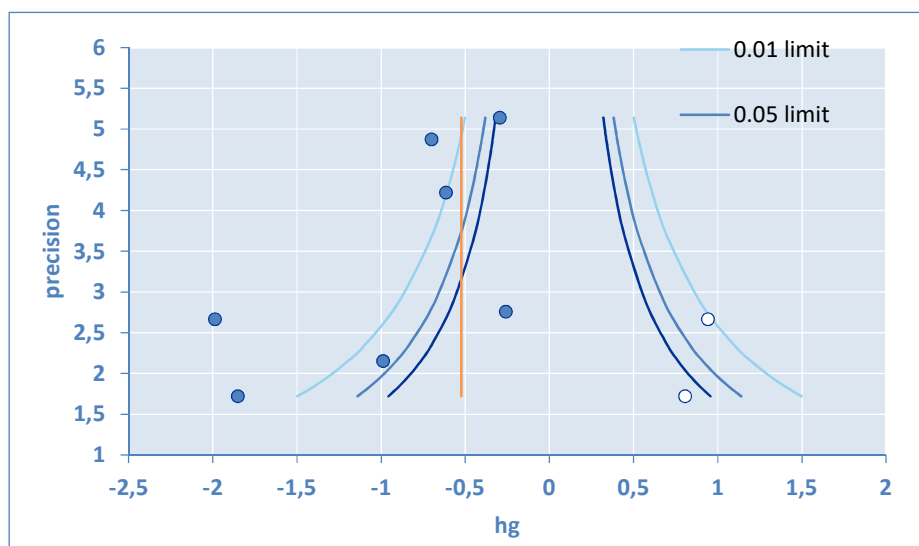


Gráfico 60. Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación de los estudios sobre terapias alternativas.

Si eliminamos esos estudios obtendríamos un funnel display bastante más simétrico (gráfico 61), los p-valores de los test de sesgo de publicación serían mayores. En el test de Begg resulta un p-valor de 0,62 y en el test de Egger resulta un p-valor de 0,61.

Tras el análisis trim & fill no estima ningún valor que haga más simétrica la figura. Por lo tanto, aunque el número de estudios es pequeño, no se detecta un sesgo de publicación.

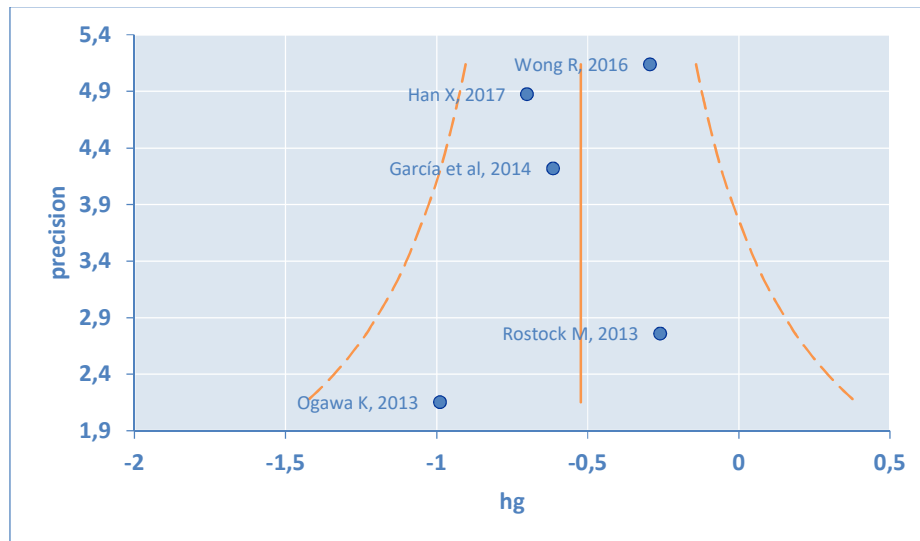


Gráfico 61. Funnel display de análisis de sesgo de publicación en subgrupo "Otras técnicas".

5.3.4. Resumen.

A modo de resumen tras los diversos análisis realizados hasta aquí en cuanto al efecto de las de técnicas utilizadas para aliviar el dolor neuropático, el siguiente gráfico muestra los TE para los diferentes grupos obtenidos según los tipo de tratamientos utilizados (gráfico 62).

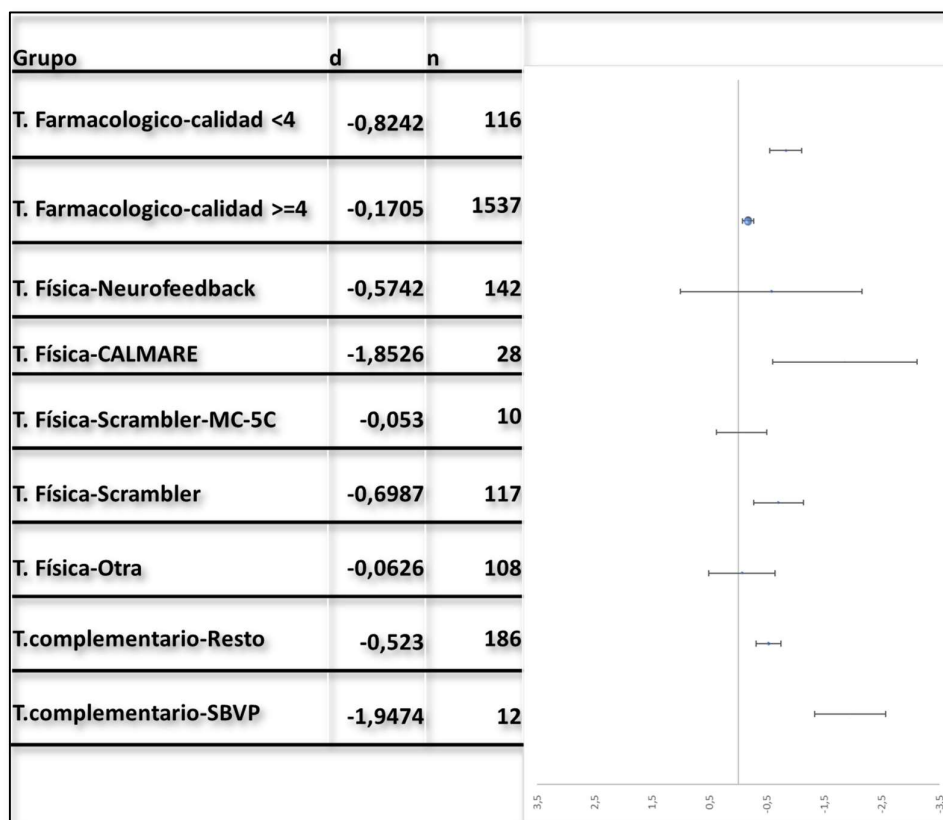


Gráfico 62. Forest Plot por subgrupos de tratamiento de dolor neuropático.

Así resulta que, los tamaños del efecto mas pequeños se dan en los estudios con mayor calidad metodológica en la escala Jadad (≥ 4); como los farmacológicos y la terapia de electroestimulación Scrambler® MC-5A(97). El resto de grupos tiene una calidad metodológica menor (Jadad <4).

Los estudios con tamaños del efecto grandes: ALTENS(161) y SBVP(62,63), presentan tamaños muestrales pequeños.

Las terapias complementarias, las física Scrambler®(153) y Calmare®(149,159), y las farmacológica con índices de calidad metodológica bajos, son las que presentan una efectividad moderada o alta (por encima de un valor de 0,5).

Por último a continuación de exponen de un modo resumido y esquemático los procesos seguidos para el análisis de la efectividad de los diferentes tratamientos tanto sobre la severidad de la afectación de CIPN y sobre el dolor neuropático (tabla 29 y tabla 30).

Tabla 29. Resumen de los resultados de efectividad de los diferentes tratamientos en cuanto a neurotoxicidad en CIPN.

RESULTADOS DE LA VARIABLE- NEUROTOXICIDAD					
	<i>k</i>	<i>n</i>	<i>d</i> (95% <i>IC</i>)	<i>Q_H</i>	<i>I²</i>
T.FARMA	7	492	0.22 (0.07; 0.37)	<i>Q_H</i> = 3.22 (<i>p</i> = 0.78)	0%
A FÍSICOS	18	296	0.52(0.40;0.64)	<i>Q_H</i> = 147.66 (<i>P</i> < 0.001)	88.49%
	*Park & Park, (154)	18			
<i>exc</i>	*Fides.& Kumar, (106)	(2)			
		16	0.47(0.36;0.59)	<i>Q_H</i> = 63.15 (<i>p</i> < 0.001)	76.25%
	Tipo de Placebo			<i>Q_E</i> = 36.67 (<i>P</i> < 0.001)	
	No GC		0.42 (0.25, 0.60)	<i>P</i> = 0.193	32.4%
	Inactivo		0.28 (0.10;0.45)	<i>P</i> = 0.136	36.8%
	Activo		1..52(1.15;1.88)	<i>P</i> = 0.005	87.5%
T. ALTER	22	164	0.61 (0.40, 0.81)	<i>Q_H</i> = 216.89 (<i>p</i> < 0.001)	90.32%
<i>exc</i>	* Han(146)	(2)			
		20		<i>Q_H</i> = 47.20 (<i>p</i> < 0.001)	
	Nº sem			<i>Q_E</i> = 17.07 (<i>p</i> = 0.0002)	
	< 4 sem		0.06 (-0.20,0.34)	<i>Q_D</i> = 27.31 (<i>P</i> = 0.002)	60%
	4-8 sem		0.57(0.14,1.00)	<i>Q_D</i> = 0.12(<i>P</i> = 0.98)	0%
	>8 sem		1.19(0.72,1.65)	<i>Q_D</i> = 2.69 (<i>P</i> = 0.61)	0%
	Grado CIPN		0.68 (-0.209,0.346)	<i>Q_E</i> = 18.38 (<i>p</i> < 0.001)	
	ECOG		0.97 (0.40,1.54)	<i>Q_D</i> = 5.65(<i>P</i> = 0.13)	47%
	Gr > 2		-1.19 (-2.23,-0.35)	<i>Q_D</i> = 0.01 (<i>P</i> = 0.921)	0%
	Gr 2		-0.07(-0.41,0.27)	<i>Q_D</i> = 3.26(<i>P</i> = 0.514)	0%
T. COMP	5	28	0.05(-0.05,0.18)	<i>Q_H</i> = 2.61 <i>P</i> = (0.63)	0%

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Tabla 30. Resumen de los resultados de efectividad de los diferentes tratamientos en cuanto a dolor neuropático en CIPN

RESULTADOS DE LA VARIABLE: DOLOR NEUROPÁTICO					
	<i>k</i>	<i>n</i>	<i>d</i> (95%IC)	<i>Q_H</i>	<i>I²</i>
FARMA	15	970	-0.24(-0.331,-0.148)	<i>Q_H</i> =28.41 <i>P</i> =0.0126	50.7%
*Gewandet(143)					
<i>Calidad Metodológica</i>	15		-0.15	<i>Q_E</i> =18.57 (<i>P</i> <0.001)	
Alta	10		-0.171(-0.267,-0.074)	<i>P</i> =0.564	0%
Baja	5		-0.824(-1.105,-0.543)	<i>P</i> =0.711	0%
FÍSICO	12	261	-0.53 (-0.65,-0.40)	<i>Q_H</i> =43.10 <i>P</i> <0.001	74.4%
*Lee SC(149), Lindblad(95), Smith TJ(159)					
<i>Tipo de Intervención</i>	12			<i>P</i> <0.001	
CALMARE	3		-1.85(-2.42,-1.28)	<i>Q_D</i> =2.55 (<i>P</i> =0.28)	0%
Scrmabler	4		-0.69(-0.89,-0.50)	<i>Q_D</i> =7.03 (<i>P</i> =0.96)	0%
*Campbell(97)			-0.05 (-0.488, 0.383)	NA	NA
	3		-069 (-1.132,-0.265)	<i>P</i> =0.98	
NF	2		-057(-0.82,-0.33)	<i>Q_D</i> =0.07 (<i>P</i> =0.78)	0%
Otros			-0.063(-0.32,0.20)	<i>Q_D</i> =0.71 (<i>P</i> =0.96)	0%
T		117	-0.68 (-0.88,-0.47)	<i>Q_H</i> =22.00	
ALTER	7			<i>P</i> =0.001	72.8%
*Yoon(63) *Park JW(62)					
<i>Intervención</i>	7		-0.682(-0.888,-0.476)	<i>P</i> = 0.001	
SBVP			-1.94 (-2.56,-1.33)	<i>Q_D</i> =0.038 (<i>P</i> =0.43)	0%
OTROS			-0.52 (-0.74,-0.30)	<i>Q_D</i> =7.03 (<i>P</i> =0.84)	0%



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



6.DISCUSIÓN

6. DISCUSION

6.1. Análisis de las características descriptivas

6.1.1. Características de la muestra

Los tamaños muestrales individuales han sido muy dispares, en general muy pequeños, salvo en los ensayos de terapias farmacológicas cuyas muestras son mayores. Los participantes tienen una edad adulta y son mayoritariamente mujeres. Sólo un estudio se dirigía a población infanto-juvenil(160) cuyos resultados tuvieron que compararse con población adulta.

Si bien se conoce la relación entre el mecanismo de acción de cada fármaco citostático y su protocolo de administración(38), con el tipo de neuropatía que produce; estos datos no se han tenido en cuenta a la hora del diseño de los ensayos. Son muy pocos los estudios dirigidos a un tipo concreto de cáncer(163,145,161) o un fármaco(142).

Así, se conoce que los derivados de la vinca, los taxanos y las epotilonas son fármacos que impactan en el transporte axonal lo que producen a axonopatía distal afectando a las fibras sensoriales, motoras y autónomas(167,168), como sí se refleja en varios estudios que valoran la variable neurotoxicidad(64,141,148,170).

Los compuestos con platinos se unen a ADN, afectando a la replicación y transcripción, lo que lleva a la apoptosis celular principalmente de neuronas sensitivas; suele estar más relacionada con las neuropatías sensitivas puras(171). En esta revisión se han encontrado estudios específicos de neuropatía inducida por oxaliplatino en tratamientos preventivos para la aparición de este evento adverso en pacientes con cáncer colorrectal, quedando clara la acción de pregabalina(157), como neuroprotector pero no la infusión de Ca/Mg(172–175) o acetyl-L-carnitine(33,176,177).

De los fármacos de nueva generación, es menos conocida la actividad de la talidomida; inhibe la angiogénesis y modula la expresión de las citoquinas, ocasionando neuropatía axonal sensorial con pérdida de termoalgia y tacto superficial(176,26). Del bortezomib, inhibidor de la proteasoma; se espera que produzca CIPN no severa de predominio sensitivo y con mayor dolor que otros citostáticos(179–181). Tres son los estudios que se

han encontrado sobre este fármaco antineoplásico, principalmente en pacientes con mieloma múltiple que presentan como principal síntoma el dolor neuropático(146,159,142).

Además, la mayoría de estos fármacos produce toxicidad de carácter dosis dependiente(182), y los datos referentes a la cantidad de quimioterápico no se especifican en casi ningún caso. Si se referencian titulaciones de fármacos combinados FOLFOX, R-CHOP, XELOX(154,147,149,151,159) sólo como dato demográfico(183).

Se podría interpretar una mayor prevalencia de la afectación sensitiva en CIPN, pues los estudios que se han centrado en síntomas parciales, lo han hecho sobre los sensitivos(152,153,157,142), ya que son los primeros en aparecer por las características fisiopatológicas de CIPN ya explicadas.

6.1.2. Síntomas y diagnóstico de CIPN

No siempre es fácil identificar los síntomas de este tipo de neurotoxicidad, que pueden ir desde el discomfort(4,184) a las grandes consecuencias para la funcionalidad(170); como alteraciones del equilibrio, la estabilidad y la marcha(185), la prensión o la manipulación de objetos como consecuencia de las alteraciones sensitivas y motoras(186), además puede acompañarse de alteraciones autónomas(187). Consecuencias que pueden tener un gran impacto en el desempeño de las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida(170). Además, una buena parte de los efectos tóxicos son dosis dependientes, y por lo tanto este efecto adverso puede llegar a comprometer la continuidad del tratamiento y tener graves consecuencias en la supervivencia del paciente(188). Por tanto, no siempre es fácil establecer una fecha de comienzo o unos plazos para clasificar su estadio y, es quizás por todo ello, por lo que se han podido encontrar estudios dirigidos a paliar estos síntomas en fase crónica.

También hay que considerar las condiciones previas de cada paciente, es decir, si previamente presentaban otras patologías con manifestaciones neurológicas similares como radiculopatías, neuropatías diabética o herpética(33,90), etc. En los estudios

revisados, estas patologías previas se han considerado como criterio de exclusión por los autores, al igual que si ya recibían tratamientos similares para esta alteración. Muchos permiten tomar fármacos siempre que no sean de nueva titulación o, que durante el estudio, varíe la dosis(148,75). Pero en la realidad, son factores que dificultan el diagnóstico de CIPN(142,190,191,171).

Este diagnóstico de CIPN tampoco cuenta con un procedimiento o herramientas consensuado.(32,191) Se han encontrado en la misma proporción las pruebas objetivas, el diagnóstico según exploración clínica o su diagnóstico por autoinforme del paciente. Contar con una instrumento objetivo sería primordial, pero no hay normas estandarizadas entorno a los métodos de diagnóstico y/o evaluación(192). Las pruebas neurofisiológicas serían las más objetivas, y para algunos autores imprescindibles (100,158), pero requieren de caros equipos y de una gran especialización por parte de los clínicos, además de que muchas veces resultan desagradables para los pacientes.

Otras veces, el diagnóstico es realizado por el médico tras la exploración de signos clínicos. Los problemas a la hora de identificar y graduar la severidad de los síntomas y signos objetivos y subjetivos de CIPN pueden tener diferente índole(58). Así, encontramos el lenguaje médico o la utilización de terminología médica para describir los síntomas del paciente por parte del clínico y por otra parte, el lenguaje utilizado por los pacientes que tiene que poner nombre a sensaciones alteradas (hormigueo, adormecimiento, parestesias o dolor quemante) y que para él tienen consecuencias funcionales, psicosociales y emocionales(21). El dolor neuropático producido por CIPN adquiere identidad propia, y es diferente a otro tipo de dolor producido en el proceso oncológico. Así existen herramientas para detectar pacientes con dolor neuropático, escalas para cuantificar la severidad y escalas más apropiadas para evaluar los efectos del tratamiento.(193)

Por lo tanto, el problema de estos métodos es que no siempre consiguen dar el informe de calidad de los objetivos que van desde los que se valoran de una forma más consensuada a nivel mundial de la severidad de los síntomas de este efecto adverso CTC-EA o WHO; a los que sólo buscan registrar unos síntomas específicos como entumecimiento, o dolor o las que abarcan varias dimensiones de la patología de los que informa el paciente o PRO. Además no se cuenta con test o escalas estandarizadas para esta patología concreta, y se recurre a las que han demostrado validez en patologías

similares como se ha indicado en la introducción de este trabajo (neuropatía periférica diabética o herpética)(194). Lo que presenta el inconveniente de que no siempre cuentan con fiabilidad y sensibilidad deseada y que los resultados dependen del entrenamiento o la experiencia del examinador.

Por tanto, nos encontramos que la CIPN es un problema de difícil identificación, infrarregistrado porque no siempre el reporte del paciente o del clínico es adecuado y, porque el componente físico, cognitivo y emocional de este tipo de clínica hace que, a veces, los resultados médicos/fisiológicos o clínicos no se correspondan con la percepción de los pacientes. La NCCN recomienda que la valoración se realice partiendo de la historia clínica de cada paciente, con una evaluación funcional y de impacto en la vida diaria(58), complementada con pruebas neurofisiológicas, de laboratorio o biopsia(32). Ya que el valor de los exámenes médicos o los cuestionarios a pacientes es inconsistente. Bennett y col(195) no encontraron buena correlación entre el diagnóstico clínico y la escala Pain DETEC en pacientes cáncer, a diferencia de lo que ocurría en pacientes con dolor no oncológico.

6.1.3. Los tratamientos

A día de hoy no se dispone de tratamiento efectivo. La primera elección de tratamiento suele ser el farmacológico. Existe una amplia gama de fármacos útiles una vez que aparece la CIPN, principalmente para el dolor neuropático. Pero su utilidad se basa en la evidencia de resultados demostrados en dolor neuropático producido por otra patología (neuropatía diabética, neuropatía herpética o VIH). Aunque no siempre es eficaz ni está exenta de efectos secundarios (111,194).

Suele complementarse con tratamientos multidisciplinarios como las terapias físicas, ocupacionales, psicológicas que buscan la recuperación funcional y de participación en vida diaria de los pacientes(197).

Esta falta de solución efectiva entre las terapias convencionales hacen que, cada vez con más frecuencia, los enfermos de cáncer busquen soluciones a los efectos adversos del tratamiento entre las denominadas terapias alternativas, como demuestra un estudio

europeo(112). O que aumente el interés científico demostrado por el creciente el número de estudios sobre técnicas de medicina oriental.

A diferencia de los tratamientos farmacológicos, los no farmacológicos revisados no han mostrado buena calidad metodológica: con limitaciones como el tamaño muestral, el control placebo de la técnica utilizada o el tiempo del seguimiento del efecto producido(182,196).

La investigación farmacéutica cuenta con varias ventajas; que ésta recibe mucha financiación, pues resulta más atractiva a empresas e instituciones y cuentan con profesionales más cualificados para la investigación que los tratamientos no farmacológicos(187,118). Lo que permite llevar a cabo estudios clínicos con un mayor número de participantes para proporcionar mayor robustez, con control del efecto placebo o longitudinales y lo que permite obtener resultados más potentes.

6.1.4. El contexto geográfico

El componente geográfico también es determinante, así en Estados Unidos donde la industria farmacéutica es muy potente es donde se encuentran más ensayos sobre fármacos. Además, el NIH aconseja sobre el uso de terapias complementarias y alternativas (199). Mientras que en Asia destacan los que emplean técnicas de la medicina tradicional oriental, en Europa, muchos países consideran las terapias alternativas como pseudociencias y no como un tratamiento con evidencia científica(110), y son menos numerosos este tipo de estudios frente a los que utilizan técnicas propias de disciplinas implicadas en la rehabilitación física. Pero tampoco existe una tendencia clara en el número de estudios encontrados.

Que la CIPN es un tema que va cobrando importancia queda claro en el crecimiento del número de estudios encontrados en la última década con el 60% de los estudios.

6.1.5. Variables metodológicas

Los estudios encontrados obtienen una baja calificación en la escala de calidad de ECA's Jadad, donde solo la cuarta parte alcanza la puntuación para considerarse de buena calidad metodológica. Si bien, los estándares sobre este estudios metaanalíticos

indican que se deben basar sobre los ensayos de mayor nivel de evidencia, aleatorizados y controlados(200), la falta de estos diseños obligó a incluir también datos de estudios clínicos observacionales y prospectivos para tener un visión más amplia de cuáles son las estrategias de intervención en la patología CIPN(201). Otra de las razones por las que se ha considerado incluir estos artículos fue que eran tomadas como referencia en varias revisiones consultadas.

Las muestras por lo general son pequeñas o muy pequeñas. Para solucionar este problema se observa que muchos autores buscan aumentar la potencia de sus resultados con diseños crossover(75,144,63,65). Sin embargo, para evitar el tipo de dependencia que pueden originar el integrar los resultados de dos momentos de la misma población, en este metaanálisis sólo se tomaron los resultados de la primera parte de los estudios.

La mitad de los estudios seleccionados han obtenido su muestra de modo aleatorio, aunque no siempre randomizado y casi dos terceras partes incluyen grupo control ya sea con placebo inactivo o comparando el efecto de un tratamiento frente a otro, indicando habitualmente las pérdidas o abandonos sufridos durante el ensayo o su seguimiento.

Otra condición a destacar es que muchos estudios seleccionados corresponden a grupos de investigación que empieza por estudio de viabilidad, luego pasan a estudio randomizado, para posteriormente como se ha visto en publicaciones posteriores a la revisión de esta tesis, realizar un ECA en fase III, randomizado y controlado(200,62,201).

6.2. Análisis cuantitativo

Este análisis ha sido complicado por la diversidad de estudios encontrados, en aspectos como los diseños presentados: ECAs, pero también estudios prospectivos, serie de casos, estudios pilotos randomizados, sin control del efecto placebo, o con grupo control sometido a tratamiento inactivo o activo. Otros autores planteaban estudios longitudinales o crossover con variabilidad en los momentos de medida: pre-post tratamiento, pre-post tratamiento y grupo control. Con varios modos de exponer sus resultados: medias, medianas, porcentajes, diferencias de medias con o sin p valor.

Muchas veces el autor expone sus resultados de modo incompleto o de difícil lectura. Quizás debido a la naturaleza que cada uno de los tratamientos requería o por la necesidad de mostrar resultados positivos para su publicación.

6.2.1. Variable: neurotoxicidad

□ El tamaño del efecto:

El TE global de los tratamientos farmacológicos frente a la neurotoxicidad producida por la quimioterapia es favorable, aunque pequeño, y significativo. En cuanto al TE de los tratamientos no farmacológicos, el beneficio mayor lo ofrecen el grupo de terapias alternativas, con una magnitud moderada y significativa, después las técnicas que utilizan agentes físicos con TE moderado y significativo. Sin embargo, el único tratamiento complementario integrado, vit B12 en este caso, no obtuvo un resultado significativo(100).

El uso de la combinación de analgésicos de en 1.31g de gel uso tópico (10 mg -baclofen + 40 mg-amitriptilinaHCL +20mg-ketamina)(141) coincide con el resultado global, con un efecto positivo y significativo sobre la neuropatía sensitiva y también motora en EORTC-QCQ-CIPN 20. Barton basa su ensayo en resultados previos del uso de ketamina y amitriptilina en dolor neuropático(204) y otras neuropatía periféricas no CIPN (205), al que añade un antagonista de los receptores GABA, baclofen, para potenciar su efecto. Aunque esta combinación tiende a respaldar los resultados previos, no lo hace con la contundencia esperada quizás por la baja dosis del activo o la elección del excipiente pluronic lecithin organogel (PLO) que dificulta la aplicación.

Sin embargo, los anticonvulsivos gabapentina (64) y lamotrigina (156) pese a haber dado como resultado un tamaño de efecto débil, no han resultado estadísticamente significativos. Si los beneficios obtenidos por la gabapentina,(206) en neuropatía periférica diabética(207), postherpética(208) o VIH(209), aventuraban buenos resultados, estos no se corroboran en su ensayo en cuanto a reducción de la severidad de CIPN en escala WHO, ni en sintomatología general en ECOG-ENS. Con la lamotrigina busca extender los resultados ya obtenidos en otras neuropatías como VIH (211,212) a síntomas generales de CIPN como hormigueo o adormecimiento. Su estudio concluye

sin resultados significativos en ECOG-ENS. Los factores que han podido influir según los autores son: la baja dosis del fármaco (300 mg/día en los dos casos) pero cabría el riesgo de aumentar los abandonos por efectos adversos. Otro de los factores a tener en cuenta es que hay un porcentaje elevado de pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia durante el ensayo, tanto en el GC como en el GI.

El antidepresivo tricíclico amitriptilina(148), ha mostrado un efecto moderado sobre los síntomas generales de CIPN pero no resultado significativo. Kautio se basa en un estudio previo de dolor neuropático(211), del que toma la dosis (50 mg/día) que aplica en su ECA randomizado y placebo controlado, con un grupo de 44 pacientes con cáncer de mama o colorrectal, CIPN-grado 1-2. Este ensayo, no obtiene resultados significativos sobre parestesia y hormigueos según escala NRS para medir la mejora global, ni para síntomas globales de CIPN. Los autores estiman como posibles factores negativos el bajo número de participantes, o la dosis baja del fármaco.

Este análisis coincide con la revisión sistemática realizada de la guía la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO)(118) y recomendaciones en cuanto a los fármacos indicados en el alivio de los síntomas CIPN.

Tampoco los tratamientos complementarios han demostrado efectividad ante los síntomas una vez la CIPN se ha instaurado. El efecto de la vit B12(100) ha sido insignificante. Son más numerosos los estudios y con resultados más alentadores en los casos que se usa de modo preventivo.

En el grupo de tratamientos mediante agentes físicos, el TE es muy dispar frente a la reducción de la severidad de CIPN. De los 8 estudios incluidos en la integración, 5 coinciden en resultados positivos y 3 no resultan significativos.

Dentro de las técnicas beneficiosas, se encuentran algunas de las englobadas dentro de la electroterapia; Scrambler Therapy®, magnetoterapia o fotomodulación, así como el baño de pies.

En un estudio piloto abierto, con 37 pacientes con cáncer de diversa filiación y CIPN crónica, tratados diariamente durante 2 semanas; la Scrambler Therapy®(153) obtiene resultados estadísticamente significativos en síntomas de adormecimiento y hormigueo

con “Rydel-Seiffer graduated fork”. Lo que coincide con un bajo TE de esta integración. El estudio piloto fase II aplica campos electromagnéticos de baja frecuencia(143) sobre la zona afectada en 20 pacientes, mayoritariamente mujeres con grado 2 de CIPN. No refleja cambios en las pruebas de velocidad de conducción nerviosa, pero si al evaluar la severidad de los síntomas sensitivos y de ataxia con NCI-CTC. Esta asociación se corresponde con la magnitud del efecto resultado. La fotomodulación(66) alcanza el mayor beneficio, con un TE mucho mayor de lo esperado. Este ensayo, a diferencia de los anteriores, es randomizado, doble ciego y placebo control, aplicado en una muestra mayor (70 mujeres) con afectación en CIPN con predominio en MMII tras tratamientos de cánceres ginecológicos. Evalúa los resultados con escala mTNS obteniendo beneficios estadísticamente significativos en GI. Aunque Argenta(66) cuenta con una metodología de mayor calidad, la herramienta para valorar los efectos de la técnica en cuanto a la variable neurotoxicidad es menos objetiva.

El programa de ejercicios para equilibrio en cadena cinética cerrada(106), muestra un efecto mucho más beneficioso que las técnicas de electroterapia; con resultados significativos en mTNS, con descenso en el hormigueo, dolor y sensación de pinchazo, además de sensibilidad vibratoria en MMII. El equilibrio en BBS también mejora tanto en estático como en dinámico. Ambos valores tienen una relación inversa, y cuando mTNS, desciende y BBS aumenta refleja beneficio/mejora lo que ocurre en este ensayo, y se ve representado con el alto TE de ambas medidas. Sin embargo, la muestra es menor, y no cuenta con grupo control, por lo que el alto TE puede verse sobrevalorado.

Park et al,(154) plantean un estudio cuasi experimental con 48 personas y con control activo de 8 tratamientos en 2 semanas, para valorar el efecto del baño de pies frente al masaje de pies. El grupo de intervención mejora en grado de severidad de neurotoxicidad con respecto al grupo de control, según resultados en FACT-COG-Ntx, Lo que se corresponde con la alta magnitud en el efecto de la intervención probada. Esta técnica fue efectiva en anteriores estudios para reducir dolor y fatiga en pacientes oncológicos, estos efectos se han rebatido con CIPN. Quizás debido a que el masaje con fricción puede resultar molesto en personas con grado CIPN II-III, aunque las limitaciones metodológicas de estudio hayan podido influir en su resultado.

Las técnicas que resultan con efecto nulo en esta estimación son el hidrobño y 3S. Rostock(100) evaluó en efecto de la corriente eléctrica sobre un medio acuático, tradicionalmente utilizado en centros germanos de rehabilitación para el tratamiento de neuropatía periférica con un estudio prospectivo, randomizado, y placebo-controlado de 27 personas con cáncer de ovario, mama, linfoma, tratados con taxanos, platinos, derivados de la vinca y con un grado CIPN de 1-2 en CNI-CTC. El TE de esta intervención fue débil y no significativo. Tampoco lo son los resultados clínicos, sin cambios en velocidad de conducción nerviosa, grado de severidad, ni en la valoración subjetiva de los síntomas para los pacientes con escala NRS. Los factores que pudieron influir en el resultado pudieron ser el efecto techo producido por la poca afectación CIPN inicial de los pacientes que limita el margen de mejora; y porque el grupo control recibió otro tipo de tratamientos que pudo disminuir la diferencia con el grupo de intervención.

La técnica compresiva 3S(57), aplicada a un grupo de mujeres con cáncer de mama, que presentan CIPN aguda tras tratamiento de nab-paclitaxel, frente grupo control de mujeres sanas a las que se aplica la misma técnica. Los resultados clínicos fueron discretos en grupo de intervención, mejorando la microcirculación en las extremidades y disminuyendo la concentración de citotóxico en la piel. Pero no resultaron significativos en la integración.

Por el contrario, con un efecto desfavorable, encontramos el entrenamiento de equilibrio basado en sensores portátiles.

Schwen (105) plantea un estudio randomizado y controlado en el que utiliza una plataforma de equilibrio interactiva, dos veces por semana en pacientes con CIPN mayores de 70 años y un total de 4 semanas y el grupo control siguió con su actividad normal. Este estudio no mejoró la valoración general de severidad de CIPN con VPT, que aumentó tras el tratamiento como sugiere la presencia de un leve efecto negativo. Estos resultados no coinciden con los que este autor obtuvo en un ensayo en personas mayores institucionalizadas(189) donde mejoraba la postura y el equilibrio con ojos abiertos, y se redujo el balanceo en centro de masa en plano medio lateral (ML COM sway), en tobillo y cadera.

Sin embargo, una revisión sobre diferentes enfoques de rehabilitación en CIPN(119) no encontró ningún estudio sobre ejercicio físico que resulte con efecto positivo en CIPN. Aunque si demuestra este beneficio en otras neuropatías periféricas, los programas de actividad física, de estabilidad y equilibrio o de prevención de caídas, como también fundamentan los autores. Un estudio de caso de CIPN grado 2(55), de un paciente con carcinoma de esófago en estadio III, tratado con docetaxel y cisplatino, utilizó esta técnica de terapia manual con 2 maniobras: effleurage (rozamiento o masaje superficial) y pétrissage (amasamiento o pellizcado). Consiguió reducir la severidad de grado 2 a 1. El problema es que lleva asociado un aumento de temperatura, efecto que algunos autores consideran contraproducente en pacientes oncológicos(93).

En cuanto a las terapias alternativas, al igual que con los tratamientos de rehabilitación física, los resultados son diversos: 6 estudios coinciden en un efecto positivo de las técnicas estudiadas y 3 en el efecto contrario.

Schroeder(158) sigue el método de acupuntura tradicional chino, no busca provocar el efecto Qi y utiliza agujas largas que aplica en profundidad sobre los puntos: ST34 (liangqi) + Sextra. Mientras Ogawa(151) sigue el método japonés y aplica una técnica menos invasiva: Control Needle Therapy de aguja corta y a poca profundidad sobre los puntos de las extremidades CV12, CV4, ST25, KI2 a los que añade 18 más. Muestran sus resultados de mejora sobre hipoestesia con NCV en nervio sural pero no en amplitud del potencial de acción(158); y en sintomatología neurotoxicológica con un reporte más subjetivo FACT-GOG-Ntx para síntomas sensitivos pero no en severidad NCI-CTC(151). Se refleja en éste metaanálisis con un tamaño de efecto muy alto y significativo en ambos casos.

Similar efecto alcanza la electroacupuntura(142) no invasiva utilizando electrodos (2-100Hz/20; sesiones; 9 semanas) obteniendo un efecto moderado en la sintomatología CIPN postratamiento y que se mantiene a largo plazo. Estos resultados sí se correspondieron un valor muy alto en su TE. Las técnicas de farmacupuntura son las que resultan con un TE muy por encima de los esperado. Han y col. (146) añaden a la acupuntura uno de los neurotrópicos utilizados en Mieloma múltiple, metilcobalamina. Tras 3 ciclos de 28 días, logra una mejoría en la conducción nerviosa tanto motora como

sensitiva en nervio peroneo, pero sólo motora en nervio mediano. También se vieron estos efectos significativos en la evaluación funcional FACT-GOG-NTx.

Yoon(63) aplica SBVP según método coreano; 6 tratamientos en 3 semanas; 0.1 mg/ml de concentración de melitina; inyectada en 0.1cm de profundidad unos 10 min por sesión. Consistentemente con los resultados preliminares(62), el grado de neurotoxicidad en la escala WHO disminuye significativamente. Efectos que se mantienen tres meses de tratamiento. Y aunque la mejoría en síntomas CIPN según PNQ muestran beneficios para neuropatía sensitiva, estos no son estadísticamente significativos. Para Yoon(63) esto puede deberse bien a que SBVP propicia la recuperación funcional o bien que el nervio sensitivo dañado por citostáticos se recupera de modo natural más rápidamente.

Los tres ensayos de Clark con un enfoque más holístico (yoga, reiki y meditación) (98) frente a placebo, con intervenciones semanales de 60 minutos durante 6 semanas en CIPN crónica, no resultan estadísticamente significativos en FACT-GOG-NTX, aunque el tamaño de efecto obtenido en este metaanálisis mostró un efecto moderado en las 3 técnicas.

Todos estos ensayos, pese a contar con una muestra pequeña, parecen demostrar una relación fuerte entre la técnica y los beneficios. Sin embargo, hay que anotar que sólo en el caso de acupuntura china, o las terapias holísticas se ha contado con GC.

Hay 3 técnicas con efecto no significativo. La combinación de acupuntura y electroestimulación transcutánea sobre puntos de acupuntura (ALTENS) con la acupuntura tradicional(161), en 40 pacientes con CIPN crónica, obtiene tras 6 meses una mejoría significativa en mTNS en todos los parámetros y más destacada en MMII. Pero no se refleja en su TE que resulta no significativo. Rostock(100) sin embargo, sí utiliza agujas en su estudio que inserta bilateralmente hasta activar el fenómeno Qi, frente al grupo placebo, en un programa más corto. Los síntomas según Neuropathy Scale mejoran en este grupo de EA pero los resultados no son significativos. Lo mismo ocurre en las pruebas electroneurográficas (NVS/ amplitud medial y sural). Datos que coinciden con su TE.

El trabajo de SBVP de Park(62) es previo al que desarrolla Yoon(63). En este estudio preliminar el autor indicaba una tendencia a la mejora en la severidad de CIPN -WHO

Scale y en PNQ. La verdad es que su TE ha demostrado que el efecto era el contrario, posiblemente condicionado por la falta de más pacientes, de grupo control, de seguimiento o de instrumento de medida más adecuado.

La NCCN(32), recomienda la acupuntura cuando los fármacos no son efectivos producidos por tratamientos del cáncer. Otra revisión sistemática(109), indicaba que la acupuntura podría ser un método que mejoraba los síntomas y el dolor de CIPN, sin embargo su evidencia es cuestionable, ya que muchos de los estudios encontrados eran de baja calidad (estudio de caso, y otros cuasiexperimentales).

El Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (National Center for Complementary and Alternative Medicine, CAM)(199) considera estos métodos fuera de las terapias médicas convencionales. España no tiene incluida las terapias naturales en su sistema de salud pública(210,211).

□ Variabilidad de los estudios como factores determinantes para valorar la representatividad (homogeneidad, heterogeneidad).

En un primer momento, sólo el grupo de tratamientos farmacológicos no demuestra heterogeneidad. Es el que mayor consistencia presenta en sus datos, ya que todos cumplen con los parámetros de un diseño metodológico de calidad (4-5 puntos en la escala Jadad), son ensayos clínicos aleatorizados, con grupo placebo-control y cegamiento; y sus muestras son grandes.

No ocurre lo mismo en los otros grupos, por tanto analizaremos las posibles causas que han podido contribuir a esta alta heterogeneidad, factores que deben interpretarse con prudencia indican Gelber & Goldhisch.(129).

En el análisis de sensibilidad de los tratamientos con agentes físicos, los estudios causantes de esta heterogeneidad son: la técnica de actividad física en cadena cinética cerrada(106) y el baño de pies(154). Ambos se aplican sobre pacientes con cáncer en estadio muy avanzado (III-IV) y crónica. El estudio piloto de Fernandes et al.(106) no contempla control del efecto placebo que puede producir la actividad física en la percepción subjetiva bienestar. Además el estudio de Park(62) es, en su mayor parte, llevado a cabo por cuidadores en el domicilio del paciente y el informe recogido

telefónicamente, condición que ha podido influir en la alta percepción de mejora. Ambos estudios se realizaron en países no occidentales.

La heterogeneidad sigue siendo significativa por lo que es necesario buscar las variables moderadoras que pueden causarla, y comprobar si los TE pueden ser representativos de los resultados integrados en cuanto a efecto sobre síntomas de neurotoxicidad.

La variable “tipo de placebo” es la única al borde de la significación. Resultan con un efecto moderado las técnicas que no incluyen GC aunque presentan todavía un pequeño porcentaje de variabilidad, posiblemente debido a la diversidad de técnicas: corrientes eléctrica o campos magnéticos(143)(153). Cuando se compara con un GC activo la magnitud del efecto es muy grande y significativa(154). Pero todavía sigue presentando alta significación en heterogeneidad y, por tanto, no se consideran representativas. Aunque estos resultados deben tomarse con cautela pues es un diseño cuasiexperimental y, que aunque contaba con un protocolo diseñado basado en evidencia, lo llevaron a cabo personal no cualificado, que a su vez reportó los resultados subjetivos de mejora vía telefónica.

Las técnicas frente a placebo inactivo muestran un TE bajo pero significativo(65,56,188). Los estudios que utilizan un método objetivo de valoración del efecto de mejoría en el severidad o síntomas CIPN resultan con un TE no significativo: VPT(189) o SI(57). Sólo la PMB(66) obtiene un tamaño muy grande posiblemente porque usa una herramienta de valoración subjetiva mTNS.

En cuanto a las terapias alternativas, el estudio sobre el efecto de metilcobalamina y acupuntura frente a solo metilcobalamina (146) es el causante de la heterogeneidad al igual que la alta contribución que hace sobre TE global. Este ensayo, pese a no contar con control de placebo, sí que se realizó durante un periodo de tiempo más extenso que el resto y un número mayor de sesiones (12 semanas y 30 sesiones). Además, los participantes presentan un tipo de tumor no sólido con CIPN subaguda en grado 3.

Tras esta nueva integración, el resultado sigue siendo significativo en heterogeneidad, es necesario buscar las variables moderadoras que pueden causarla. Encontramos que muestran significación estadística los factores “nº de semanas”. Siendo mayor TE cuanto mayor es la duración del tratamiento. El origen de la CIPN más frecuente es la lesión axonal y de carácter dosis dependiente. Por ello, a veces, mejoran tras la

suspensión del tratamiento de un modo espontáneo en pocas semanas. Otras veces, la axonopatía puede ocurrir tras semanas o meses de la exposición inicial a la quimioterapia, incluso tras finalizar ésta, llegando a producir secuelas irreversibles(214).

Los estudios de efectividad de la acupuntura en otras neuropatías periféricas evidencian resultados medibles a partir de las 10 semanas(100). Por ello, se recomienda hacer un plan de intervención extenso, que permita un seguimiento del efecto de las técnicas sobre la severidad del evento neurotoxicidad global, así como de síntomas más concretos. Los primeros resultados pueden obtenerse en las 4 primeras semanas, sobre 9 a medio plazo y a más largo plazo sobre 13 semanas(164). Con un tratamiento bien establecido, el daño estructural producido en un neuropatía periférica puede recuperarse entre 3 y 6 meses(215).

Otro factor que resulta significativo estadísticamente para explicar la variabilidad todavía existente en este grupo con tratamientos mayores a >4 semanas fue el “Grado de severidad”. La escala ECOG desarrollada por la OMS, indica puntuar la severidad en grado 2 cuando la persona pasa menos del 50% del tiempo en la cama y presenta escasa sintomatología, permitiéndole realizar sus tareas de autocuidado. No se han encontrado factores que expliquen esa variabilidad dentro de los factores recogidos en esta tesis. Quizás que es una escala que ha quedado en desuso, siendo sustituida por la desarrollada por Instituto Nacional Americano de Salud., CTCEA(216). Ambos factores, tiempo de tratamiento y bajo grado de afectación inicial (efecto suelo)(100) se han recogido como limitaciones en estudios sin resultados positivos(164,151). Viéndose mayor efecto cuanto mayor es el grado de severidad inicial del paciente(62).

□ Sesgo de publicación de lo evaluado en los tres grupos.

Los tratamientos farmacológicos han mostrado unas gráficas claramente simétricas y no se han estimado nuevos tamaños de efecto, a diferencia de los otros dos grupos.

Una vez eliminados los estudios más influyentes en su variabilidad, no se ha detectado sesgo de publicación, aunque sí un problema de dependencia que no influiría en el análisis por la clara heterogeneidad demostrada en el caso de los tratamientos con agentes físicos, y por el alto número de estudios no significativos en el grupo de terapias

alternativas. Lo que claramente elimina el riesgo de solo publicar los efectos positivos en este grupo.

6.2.2. Variable: dolor neuropático:

Tamaño del efecto.

Esta variable ha identificado un débil tamaño del efecto, aunque significativo para los tratamientos farmacológicos en el control del dolor neuropático producido por CIPN.

Al integrar los valores de los diferentes tratamientos no farmacológicos, tanto del TE global de los tratamientos a través de agentes físicos como terapias alternativas es mayor que el de las farmacológicas, ambos con una magnitud moderada y significativos.

Comenzamos analizando los fármacos antidepresivos. Sólo duloxetine y venlafaxina reportaron resultados beneficiosos. Smith(74) estudia si la duloxetina disminuye el dolor neuropático en 115 pacientes con leucemia tratada con taxanos o platinos y CIPN sensitiva, administrando 60 mg/día, durante 5 semanas. Obtiene resultados estadísticamente significativos en la valoración de dolor según IMMPACT, con un efecto moderado. En el grupo de intervención se observa además como el impacto del dolor sobre el desempeño de la actividad de vida diaria disminuye significativamente. Los datos exploratorios sugieren también, que los beneficios fueron mayores en el grupo con CIPN inducida por platinos que en taxanos, aunque la autora resalta el menor grado de severidad de dolor inicial en el grupo tratados con platinos.

Hirayama(147) compara ese beneficio de duloxetine frente a vit B 12, en un grupo de 34 pacientes con diferentes tipos de cáncer con CIPN, sin diferencias grupo de citostático recibido y con dosis y tiempo similares. La mejoría en disminución del dolor frente a control es significativa y con un TE mayor que el anterior estudio, aunque no cumple los estándares metodológicos del primero.

También Özdogan(152) con venlafaxina mejora el reporte sobre dolor en VAS, con una magnitud mayor de lo esperada, quizás por el efecto placebo no controlado.

No ocurre lo mismo con los antidepresivos tricíclicos amitriptilina(144) o nortriptilina(145). Ninguno consigue resultados estadísticamente significativos con NRS/VAS y ambos tienen TE nulo.

Estos estudios se basaron en resultados previos de antidepresivos en dolor neuropático(211) y en neuropatía diabética(217) o postherpética(191) ya que son pocos los estudios en CIPN(218) que mejora cualitativamente la severidad de neuropatía periférica inducida por oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal.

La literatura revisada coincide con este análisis(118) recomendando el uso de duloxetina, ya que reduce significativamente el dolor neuropático en CIPN frente a placebo(74) y también sugiere que este efecto es mayor en grupos tratados con oxaliplatino que con paclitaxel.

Aunque también recoge el efecto de duloxetina en neuropatía diabética, la NCCN(32) advierte tener precauciones cuando se utiliza en pacientes con quimioterapia activa, pues al ser un agente IRSN puede afectar al efecto del citostático (ej: tamoxifen). Al igual que puede interferir con otros fármacos como antidepresivos tricíclicos o tramadol. También aprecia beneficios de vanlafaxina en reducción de dolor neuropático en CIPN aguda.

No tan positivos fueron los resultados con antidepresivos tricíclicos; amitriptilina y nortriptilina con TE sobre dolor en CIPN nulo, pese a los resultados en otras neuropatías(4). Gewandter(144) que aplica amitriptilina, y ketamina, de uso tópico 4gr/día por área, durante 3 semanas, en 42 pacientes, no refleja resultados significativos en NRS, aunque si diferencias significativas en el grupo taxanos frente a platinos. Hammack(145) administra dosis de 100mg/día de nortriptilina durante 4 semanas, con 57 pacientes con cáncer de pulmón y ovario tratados con cisplatino. No obtuvo descenso significativo del dolor en EVA, aunque si lo hubo en el impacto que éste tuvo sobre el desempeño en actividad diaria.

Observaciones en cuanto a que nortriptilina no satisface las expectativas frente a CIPN que coinciden con la revisión de Hershman(118). Además de advertir del riesgo de

toxicidad mayor a otros antidepresivos como duloxetine. Por estos efectos tóxicos de los antidepresivos tricíclicos recomienda no indicarlos en primera línea.

Por otro lado, se encuentran los antiepilépticos. En consonancia con el efecto beneficioso global, la pregabalina(160) obtiene resultados estadísticamente significativos en control de dolor en VAS y TE alto, en un estudio abierto sin grupo control, en población pediátrica que reciben tratamiento con platinos y derivados de la vinca. Además, sólo en un porcentaje bajo aparecen efectos secundarios, lo que se valora como fármaco bien tolerado y seguro, de efectiva y de rápida absorción. Por el contrario, la gabapentina, en un ECA fase III (64) no resulta efectiva ni en severidad (NRS) ni en impacto en desempeño de actividad de vida diaria (BPI) y, por tanto, su TE es nulo.

Ambos fármacos tienen el mismo mecanismo de acción, potenciación los neurotransmisores GABA, pero la diferencia en el resultado puede estar en que Vondracek(166) no controla el efecto placebo, y lo aplica sobre población infantil, con un sistema nervioso más susceptible a estos neurotransmisores.

El mismo resultado negativo obtuvo un ECA III con lamotrigina en los parámetros que mide Rao(156). Ambos estudios están basados en la evidencia de resultados sobre otras neuropatías.(209,206,207), pero no han sido corroborados. Un factor influyente en efecto pudo ser que parte de la muestra continuaba con tratamiento quimioterápico.

Que los antidepresivos como duloxetina, hayan obtenido mejores resultados puede deberse a que los antiepilépticos requieren titulación más larga y tiene efectos adversos mayores (somnolencia, mareos o confusión). La revisión en cargada por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica no recomienda ni pregabalina ni gabapentina, ni tampoco lamotrigina por los efectos adversos observados en otras neuropatías periféricas (118).

Los tratamientos con medios físicos en esta integración se reducen a técnicas de electroterapia con TE dispar. En los que coinciden con un efecto beneficioso están Calmare®, Scrambler® y neurofeedback.

Smith (159) interviene sobre CIPN subaguda con MC5A-Calmare® con 10 sesiones de 60 min. durante 2 semanas, con buenos resultados en alivio de dolor en NRS y un TE muy elevado. Lee(149) con un plan similar también consigue beneficios en alivio disminución de dolor en NRS e impacto en desempeño de vida diaria BPI, lo que se corresponde con TE alto. La versión de Scrambler® de esta técnica de electroestimulación(153), con la misma duración, resulta positiva en NRS y también con un efecto moderado. Ya se habían registrado buenos resultados con esta técnica en pacientes no oncológicos con dolor y con apenas efectos secundarios(220,198).

También neurofeedback es satisfactorio, reportando un TE de magnitud moderada, el menor de este grupo. Prinsloo(155) aplica el programa LORETA durante 20 sesiones sobre un grupo de 71 de mujer con CIPN grado 3, con grupo control. Al final es significativa la mejoría de percepción del dolor en BPI.

Por el contrario, no resultan con TE significativo los estudios Scrambler/MC₅A de Campbell(97) Este ECA randomizado y con placebo control presentado en congreso Sociedad Americana de Oncología Clínica no obtiene resultados significativos en disminución de dolor según NRS tras el mismo plan de tratamiento. Tampoco lo consiguen las interferenciales con diatermia(95) o el hidrobano(100) estudiados frente a control; ensayos pequeños de escasa calidad y de técnicas sin protocolo establecido. La técnica no MFT consigue validar los resultados de otros estudios con magnetoterapia en ensayos previos(220), pero si un artículo publicado por este equipo de investigación una vez cerrada la revisión de esta tesis, este observa una mejoría en la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y también es síntoma subjetivo de neuropatía pero no en dolor (202).

Estos resultados deben tomarse con cautela pues, a diferencia de los estudios farmacológicos, no se han encontrado ensayos de buena calidad metodológica en este grupo de intervenciones. Impresiones encontradas en revisiones sistemáticas(118,32) que recomiendan este tipo de tratamientos cuando no funcionan los fármacos por su evidencia demostrada en otro tipo de neuropatía periférica (diabética sobre todo). La Federación Europea de Sociedades Neurológicas/Sociedad Neurología Periférica (90) también las recomienda para el tratamiento del dolor neuropático.

Todos estos manuales y documento de entidades de referencia(118,32,119), señalan estudios previos en otras neuropatías periféricas de técnicas como estimulación de

médula espinal o córtex(32), estimulación magnética transcraneal o TENS(118,32,119), aunque de ninguno existen estudios específicos en CIPN.

Solo en uno(118) encontramos referencias a los estudios de Calmare® pero resalta que no son resultados concluyentes.

Dentro de la categoría de terapias alternativas encontramos técnicas de acupuntura convencional, electroacupuntura o farmacupuntura.

Las modalidades que ofrecen mayor TE son las que añaden algún fármaco a la acupuntura tradicional. Así la SBVP, tanto en los estudios de Yoon(63) como de Park(62) resultan con un TE muy elevado y Han con metilcobalamina moderado(146).

La acupuntura convencional CNT(151) logra un buen control del dolor irruptivo o exacerbación aguda del dolor de corta duración(221), que coincide con un TE alto, mayor incluso que la técnica de eventos adversos de García y col(164)., que sustituye la inserción de agujas por electroestimulación en los punto de acupuntura con un resultado muy significativo en control de dolor en BPI y tamaño de efecto moderado.

No ocurre lo mismo con el ensayo de ALTENS(161) que no muestran beneficios frente a la acupuntura convencional. En el de Rostock como ocurre en sus 4 brazos del estudio(100) no se consigue demostrar efectos positivos frente a dolor neuropático.

Pese a que estudios sobre la aplicación de ALTENS en dolor musculoesquelético y neuropatía periférica por radioterapia eran favorables, este metaanálisis ofrece un examen cuantitativo sobre la magnitud del efecto y difiere del reporte que Munilleci(119).

Guía NCCN(32) señala la creciente demanda de terapias alternativas por parte de los pacientes con problemas de salud y debidos a efectos adversos de sus tratamientos. En especial la acupuntura. Pero advierte que son necesarios más estudios con ensayos robustos y controlados que validen su efectividad. Además del problema que supone que este tipo de técnicas no cuente en la práctica con protocolos estandarizados.

Una revisión sistemática destaca que la acupuntura actúa sobre varios neurotransmisores y tiene efecto inhibitor sobre el dolor, pero también puede tener un efecto placebo y por

tanto los estudios deberían contemplar un grupo control y además extenderse un mayor tiempo de seguimiento para comprobar si mantiene su efecto a largo plazo (112,222).

- Variabilidad de los estudios como factores determinantes para valorar la representatividad (homogeneidad, heterogeneidad).

El segundo punto a analizar es la existencia de heterogeneidad estadística y la representatividad de los resultados. En un primer análisis todos los grupos de tratamiento han presentado heterogeneidad.

En el análisis de sensibilidad de los tratamientos farmacológicos, parte de esta heterogeneidad podría deberse al estudio de Gewandter(144) sobre el efecto analgésico de ketamina y amitriptilina. Aunque su TE es muy bajo pero, sin embargo, puede influir sobre el tamaño global debido a que cuenta con una muestra mucho mayor al resto de estudios de la integración. Pero sólo la variable “calidad metodológica” muestra significación estadística en este concepto, diferenciándose dos subgrupos homogéneos: “estudios de alta calidad metodológica” con bajo TE y significativo y, “estudios de baja calidad metodológica” con un TE alto también significativo. Un meta-análisis es utilizado mayoritariamente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados(223), y todos los estudios seleccionados de este metaanálisis cumplen esta condición. Sin embargo, aquellos incluidos en el grupo “baja calidad”, pese a que sus resultados frente a dolor neuropático puedan indicar efectos esperanzadores; exponen como limitaciones de sus ensayos las muestras pequeñas y la falta de control del efecto placebo de los fármacos probados. Por ello, proponen futuras investigaciones con un número mayor de participantes y comprobar el efecto de estos fármacos frente a otros fármacos o frente a placebo(151,146,159).

En el segundo bloque, de los tratamientos con los agentes físicos; los artículos causantes de la heterogeneidad son principalmente los estudios sobre terapia de electroestimulación Scrambler de Smith(159) y Lee(149). Ambos son estudios prospectivos con un diseño pre-post, cuentan con muestras muy pequeñas y carecen de grupo control; por lo que su tamaño de efecto debería comprobarse con estudios controlados y más prolongados en el tiempo. Lo contrario que Lindblad(95) con un TE

casi inapreciable de ITH frente a control activo que presenta una mayor contribución a la heterogeneidad global.

Pero solo la variable “tipo de intervención” muestra significación estadística. Factor que determina 4 subgrupos finales homogéneos: Calmare®, Scrambler®, neurofeedback y otros; donde se engloban los tratamientos unitarios restantes.

Hay que recordar que Calmare® es la versión industrializada del dispositivo de electroanalgesia no invasiva Scrambler®, y por tanto, que propicia un protocolo de intervención más objetivo. De este conjunto, sólo el estudio de Campbell(97) no resulta beneficioso para reducir el dolor neuropático. Mientras que los estudios de Pachman(153) o Smith(159) y Lee(159) resultaron significativos en VNR o NRS. El factor diferenciador es en control del efecto placebo en este estudio, pues todos los planes de tratamiento fueron similares con un total de 10 sesiones durante 2 semanas; sin destacar un diagnóstico concreto ni un grado de severidad. Datos que coinciden con los observados en la literatura sobre dolor neuropático crónico de diversas etiologías, que pronosticaban buenos resultados y mínimos efectos adversos. Sin embargo, estos datos positivos deben valorarse teniendo en cuenta que todos tiene un pequeño tamaño muestral, carecen de grupo control y por tanto no han valorado el efecto placebo de la técnica. Incluso, a veces, los pacientes comienzan el tratamiento en diferentes momentos, cuando los técnicos contaban con una mayor experiencia en el manejo del aparataje(153).

En el otro bloque, neurofeedback sigue un protocolo estandarizado de estimulación electromagnética, reproducible (LORETA)(155), con efecto moderado sobre dolor y su impacto en la vida diaria, en pacientes con cáncer ginecológico frente a enfermos en lista de espera con CIPN severa- grado 3. Coincide con estudios previos sobre evidencia demostrada en control de dolor en personas que han sufrido Ictus.(32)

No fue destacable el TE del grupo de técnicas restantes: hidrobaño(100), MFT(143) o ITH(95) en el alivio de dolor con NRS, ni difiere del obtenido individualmente. Cada técnica se aplicó en un programa diferente que va desde las 3 semanas a las 12. Algunas de las limitaciones en los resultados de estos estudios pudieron ser el bajo grado de

afectación inicial que supuso un efecto suelo a la mejora, que estos síntomas fuesen de larga instauración o no contar con grupo control inactivo.

Datos que se corresponden con el primer análisis y por tanto son representativos de los resultados de la integración.

En la categoría de terapias alternativa la variabilidad es muy alta. La literatura también se hace eco de la diversidad de tratamientos y protocolos de intervención, la duración de estos, la frecuencia (diaria/días alternos/semanal), diferentes modos de medir el evento dolor, etc.; que lleva a los autores a desestimar la integración de sus resultados(222). Sin embargo, esta tesis busca poder dar una explicación a esta heterogeneidad. La variable que marca significación estadística es “tipo de intervención”, que destaca 2 subgrupos homogéneos: SBVP y las otras técnicas(222).

Por un lado, la técnica denominada SBVP, incluye dos estudios(61,62), que son los que a su vez mayor contribución hacen al TE global. Son estudios del mismo grupo investigador que buscan demostrar el efecto de la medicina tradicional oriental coreana combinando la aplicación de melitina extraída del veneno de abeja con la acupuntura. Esta sustancia no ha sido contrastada según los estándares de la farmacología.

El grupo “otros” incluye variantes de la acupuntura: acupuntura japonesa(151), electroacupuntura(141,160,100) o farmacupuntura(114). El tamaño global ahora es moderado y homogéneo. Sin embargo, según la literatura deben tomarse en cuenta aspectos que hayan contribuido a este alto efecto como el uso de fármacos como pregabalina y carbamezepina(163,157,223) o sustancias de uso en la medicina oriental denominada Kempo(63) que no siempre se mide o no se indica y, por tanto, es difícil saber si el efecto se debe realmente a la técnica aplicada. Otras de las limitaciones indicadas por los autores es la falta de consenso a la hora de ejecutar los tratamientos. Existen diferentes escuelas que utilizan procedimientos diversos: escuela china, japonesa, coreana, etc. diferentes protocolos de estimulación Ba Feng, Ba Xie, LI11, LI4, activación del efecto Qi, activación sin inserción(151). Además cada investigador varía el procedimiento ajustándolo a cada enfermo lo que dificulta la evaluación objetiva(115).

En ambos subgrupos, el alto efecto puede estar influenciado por el escaso número de participantes en el estudio, a veces basados en serie de casos seleccionados, y por carecer de grupo control o la dificultad para el cegamiento. Los periodos de tratamiento no siguen una pauta clara, desde una semana a 12 semanas, cuestión que los autores destacan como escaso para extraer resultados concluyentes.

Por todo lo expuesto y, como se advierte en el apartado de métodos estadísticos, estas asociaciones de los factores con el TE se deben interpretar con cautela(129).

□ Sesgo de publicación de lo evaluado en los tres grupos.

En cuanto al sesgo de publicación, los estudios farmacológicos presentan sesgo en el subgrupo de estudios de alta calidad metodológica debido a que la mayoría de los ensayos tienen un TE no significativo. Añadiendo 3 nuevos efectos estimados, el nuevo resulta muy pequeño, consistente con el análisis anterior.

El subgrupo de estudios de baja calidad metodológica no presenta este sesgo debido al elevado TE de todos los estudios. El problema que sí pudiese darse es la dependencia de los resultados, pero la información analizada ha demostrado ser consistente.

En los tratamientos con agentes físicos este sesgo ha sido difícil de explorar. No quedando demostrado en el test de Egger y Bergg, el estimador till & fill calcula 2 nuevos tamaños a la izquierda de la gráfica (favorables). En conclusión, este sesgo no queda muy claro ya que el problema es la heterogeneidad demostrada en los estudios.

Y en cuanto a las terapias alternativas, de nuevo aparece una asimetría a la izquierda Eliminando los artículos que mayor heterogeneidad proporcionan(160,61), el nuevo análisis no demuestra sesgo y no se estima ningún nuevo TE. Luego, aunque el número de estudios es pequeño, no detecta sesgo de publicación.

En resumen, en el tratamiento de síntomas negativos de CIPN (debilidad, pérdida de sensibilidad, incluida la propiocepción), los estudios de mayor calidad metodológica; los farmacológicos, muestran un TE pequeño. Los tratamientos que utilizan agentes

físicos tienen un TE global moderado, que aumenta cuando las técnicas son probadas sin control del placebo. Los complementos alimenticios no han mostrado efecto. Las terapias con mayor TE, englobadas como alternativas, son aquellas que presentan peor calidad metodológica

Con el objetivo de aliviar los síntomas positivos de CIPN, el dolor neuropático, parestesias, etc., los TE más pequeño se corresponden con los estudios de mayor calidad metodológica, como los encontrados en los tratamientos farmacológicos y los tratamientos con agentes físicos con electroestimulación scrambler MC5A®.

Los TE grandes presentan tamaños muestrales pequeños como los encontrados en los subgrupos Calmare® y SBVP. Se corresponde también con los estudios de peor calidad metodológica, entre los que encontramos las terapias alternativas, las que usan agentes físicos como Scrambler® y Calmare® y las farmacológicas de baja calidad metodológica.

Remarcar que hay que ser cautos a la hora de interpretar la importancia de estos factores y los subgrupos resultantes se significación estadística, como indican Gelber & Goldhisch (129).

Sólo los anestésicos tópicos demuestran ser efectivos en los signos globales de neurotoxicidad; mientras que en cuanto a dolor lo es el antidepresivo duloxetina, con efecto moderado demostrado en estudios que responden a estándares metodológicos.

En menor medida los hacen venlafaxina o el antiepiléptico pregabalina. La electroestimulación o electrofeedback, son más efectivas en alivio de dolor. Mientras que los programas de entrenamiento de equilibrio, la Magnetoterapia o la fotomodulación parecen mejorar los signos de afectación sensitiva o motora. Todos estos resultados podrían ser cuestionados por la calidad de los estudios.

Pequeños estudios, de diseños variados sobre acupuntura muestran cierto efecto tanto en la mejora de síntomas negativos como positivos, mayor en la modalidad que combina acupuntura con fármacos que la electroacupuntura o la acupuntura sola.

6.2.3. Análisis de la dependencia

Otro de los inconvenientes de este meta-análisis ha sido la dependencia de los resultados ya que en varias integraciones un mismo estudio aportaba diferentes resultados. Este problema puede afectar al análisis de la heterogeneidad con una subestimación del test de homogeneidad(224). También, puede afectar a la magnitud de los tamaños del efecto ya que dependiendo del tipo de correlación entre los resultados el tamaño del efecto para un mismo artículo puede ser mayor o menor por subestimación o sobrestimación de las varianzas.

El problema que surge cuando se combinan estudios teniendo en cuenta la dependencia de los resultados es que los métodos analíticos que se proponen requieren de la estimación de las correlaciones entre las variables de los tamaños del efecto involucrados. Generalmente esta información es imposible de extraer de los artículos y por lo tanto complicado de aplicar. Hay otras soluciones más simples pero que los autores advierten de que son soluciones sesgadas(225). Dos de estas soluciones consisten en combinar todos los tamaños del efecto de un estudio en un único estimador por estudio o elegir sólo un tamaño del efecto entre todos los que aporta un estudio.

Para ver el impacto se lleva a cabo ambos procedimientos para la integración de los resultados de la variable dolor en los tratamientos farmacológicos donde el problema de dependencia por varios tamaños del efecto en cada publicación es evidente. En el caso de no corregir la dependencia el resultado del tamaño global fue de -0,24 con un test de homogeneidad de 28,41 (p-valor=0,013). Si se realiza el método de combinar los tamaños del efecto dentro de cada publicación para obtener un estimador único, el tamaño del efecto global es -0,24 y el valor del test de homogeneidad de 24,75 (p-valor=0,0010). El otro procedimiento donde se elige un tamaño del efecto al azar, (se podría haber elegido un método de selección más justificado por la homogeneidad con los otros estudios); arroja un tamaño del efecto de 0,30 y un valor del test de homogeneidad de 20,31 (p-valor= 0,005).

Se puede observar que los cambios no son drásticos y la tendencia de la magnitud del efecto y heterogeneidad se mantienen. Además, si la correlación entre las variables a partir de las cuales se han calculado los tamaños del efecto no son importantes, y por lo tanto la dependencia es pequeña. Entonces, el tamaño del efecto calculado a partir de

todos los resultados sería mejor aproximación que las soluciones expuestas anteriormente. Además, para evitar mayor efecto de dependencia de resultados, en los estudios donde los diseños eran longitudinales sólo se estimó un único tamaño del efecto.

Por todo lo expuesto, se decidió analizar los tamaños del efecto como independientes, si bien, habrá que tomar con cautela las estimaciones de los tamaños del efecto de aquellas integraciones donde un estudio aportaba varios resultados. Aunque la tendencia del efecto se mantendrá, es muy raro que por esta limitación un tamaño del efecto pequeño se convierta en un tamaño del efecto moderado o alto.

6.3. Limitaciones

Han sido varias las limitaciones encontradas en este análisis. La falta de consenso en la forma de evaluar el efecto adverso del tratamiento quimioterápico CIPN, de forma clara que busque correspondencia entre los signos clínicos y los síntomas percibidos por los pacientes, ya que se utilizan escalas validadas en otros tipos de neuropatía. Lo mismo ocurre con los tratamientos disponibles a día de hoy.

La baja calidad metodológica de los estudios, conformados con muestras pequeñas o muy pequeños, no randomizadas y sin control del efecto placebo.

6.4. Prospectiva:

Por ello, en investigaciones futuras sería importante que se pudiesen esclarecer los mecanismos que producen la CIPN; que se diseñasen instrumentos válidos, fiables y sensibles para diagnosticar precozmente este efecto adverso, y evaluar la severidad de los síntomas.; diseñar ensayos clínicos más robustos, randomizados y con control del efecto placebo de tratamientos farmacológicos; terapias validadas que usen agentes físicos u ocupacionales que minimicen los efectos de la disfunción, el impacto en la vida cotidiana y la calidad de vida, o cognitivos que ayuden a enseñar estrategias que afrontamiento de los efectos adversos.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) Los tratamientos farmacológicos tienen un efecto débil pero significativo sobre los signos y síntomas de CIPN, incluso el dolor terapéutico. Siendo los anestésicos tópicos los que han demostrado ser más efectivos en los signos negativos de CIPN y el antidepresivo duloxetine para dolor neuropático.
- 2) Los agentes físicos tienen un efecto moderado tanto para disminuir la severidad de los síntomas generales con baños templados de pies o con corrientes electromagnéticas, como en el alivio de dolor neuropático a través de terapias de electroestimulación.
- 3) Los complementos alimenticios han demostrado un efecto muy débil y no significativo en el alivio de los síntomas de CIPN.
- 4) El conjunto de terapias alternativas comprende intervenciones no consideradas parte de la medicina convencional, cuyo alto tamaño de efecto debe ser tomado con cautela por la poca robustez de los estudios y la falta de control del efecto placebo.
- 5) La calidad metodológica, la variabilidad del tipo de tratamientos mediante agentes físicos, su tipo de placebo, la duración de las intervenciones o el grado de severidad han sido las variables moderadoras que han podido determinar la heterogeneidad de los tamaños de efecto.
- 6) Los tamaños de efecto grandes se corresponden con estudios de peor calidad metodológica y tamaño muestral pequeño; como los encontrados en las terapias alternativas, la técnica de electroestimulación Calmare o Scrambler y las terapias farmacológicas de baja calidad.

- 7) El estudio de la dependencia de los resultados de que presentan varias de estas integraciones de este análisis no cambia la tendencia de la magnitud de efecto de las intervenciones y la heterogeneidad se mantiene.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Health Observatory WHO (WHO). World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 2019 May 7]. Available from: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) SE. Informe SEOM: cifras de cáncer en España 2018. 2018;
3. Gómez Bernal FJ, Bernal Pérez M, Gómez Bernal GJ, Abascal Ruiz JA, Buil Basurte D, Azúa Romeo J. El cáncer en un área sanitaria. *Semer Rev española Med Fam.* 2008;9:430–4.
4. Cardona AF, Ortiz LD, Reveiz L, Becerra A, Arango N, Santacruz JG, et al. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. *Leonardo.* 2010;23(1).
5. Palomera Bernal L, Franco García ME G-CP. Guía clínica de actuación en LMC. Zaragoza: Fundación para el Estudio de la Hematología y Hemoterapia en Aragón; 2003.
6. Chabner B, Chabner T. Quimioterapia combinada (poliquimioterapia) [Internet]. Manual MSD. 2013. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/cáncer/prevención-y-tratamiento-del-cáncer/quimioterapia-combinada-poliquimioterapia>
7. Rodríguez Sánchez CA, Cruz Hernández JJ. Manual de Urgencias en Oncología. Aran Ediciones; 2005.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comisión de Salud Pública Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolos de vigilancia sanitaria específica: Agentes citostáticos. 2003.
9. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en Trabajo. Preparación de fármacos antineoplásicos en los servicios de farmacia hospitalaria: exposición a agentes citostáticos. Situaciones Trab Peligrosas [Internet]. 2015;20. Available from: <http://stp.insht.es:86/stp/basequim/015-preparación-de-fármacos-antineoplásicos-en-los-servicios-de-farmacia-hospitalaria-expos>
10. Argyriou A, Kyritsis A, Makatsoris T KH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res.* 2014;6:135—147.
11. Del Barco Morillo E, Sánchez CAR, Cruz Hernández JJ. Cuidados continuos en oncología (I): conceptos de cuidados continuos. Historia, principios y bases de la medicina paliativa. principios generales del control de síntomas. In: *Oncología Clínica 5/Ed. 5ª edición.* Aula Médica; 2012.
12. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Apr;82(1):51–77.

13. Alvarez P, Ferrari LF, Levine JD. Muscle pain in models of chemotherapy-induced and alcohol-induced peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2011;70(1):101–9.
14. Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncol*. 2005;28(2):24–9.
15. Cid L. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. 2008;15(8):521–6. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000800006&lng=es&tlng=pt
16. Casciato D. *Manual de oncología clínica*. Wolters Kluwer Health; 2009.
17. Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología*. 2010;25(2):116–31.
18. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al. Prometheus. *Atlas de Anatomía*. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana; 2014.
19. Urrea J, Nieto L EI. N [Internet]. Available from: <http://slideplayer.es/slide/6163207/>
20. Bruna J, Udina E, Alé A, Vilches JJ, Vynckier A, Monbaliu J, et al. Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp Neurol*. 2010;223(2):599–608.
21. Del Barco Morillo E. Cuidados continuos en oncología(II): dolor en el paiente con cáncer. In: *Oncología Clínica*. 4ª edición. Nova Sidoinia; 2008.
22. Martín, J. M., Cabello MA. *Estimulación eléctrica transcutánea y neuromuscular*. Elsevier; 2010.
23. Venugopal R. quora.com [Internet]. 2015 [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.quora.com/>
24. Otake A, Yoshino K, Ueda Y, Sawada K, Mabuchi S, Kimura T, et al. Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. *Anticancer Res*. 2015;35(1):359–63.
25. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer*. 2004;12(9):619–25.
26. Fernández Pardal. *Neuropatías periféricas*. In: *Manual de Neurología*. 2010.
27. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*. 2012;14(SUPPL.4):iv45–iv54.
28. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–70.
29. National Institutes of Health. National Institutes of Health [Internet]. Available

from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

30. Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3014–22.
31. Fukuda, Y., Li, Y., Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Neurosci*. 2017;11:481.
32. Stubblefield M, Burstein H, Burton A, Custodio C, Deng G, Ho M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(Suppl_5):S1–26.
33. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crinò L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel-and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori*. 2005;91(2):135–8.
34. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist*. 2015;20(4):411–32.
35. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1579–84.
36. Argyriou AA, Bruna J, Cavaletti G, Marmioli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51–77.
37. Cavaletti G, Gilardini AI, Canta A, Rigamont L, Rodriguez-Menendez V, Ceresa C, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol*. 2007;204(1):317–25.
38. Alé A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology*. 2014;43:28–35.
39. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006;24:3113–20.
40. Velasco VM. Dolor neuropático. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(4):625–34.
41. Catafau JS. Tratado de dolor neuropático. Ed. Médica Panamericana; 2007.
42. Cid LM. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. 2008;15(8):521–6. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000800006&lng=es&tlng=pt
43. Cameron MH. Agentes físicos en rehabilitación. 3. Ed. Barcelona.: Elsevier Saunders; 2009.

44. González-Escalada Castellón J. Fisopatología del dolor neuropático. In: Dolor neuropático en Rehabilitación Módulo I. Madrid: Pfizer; 2004.
45. www.arydol.es [Internet]. Available from: <http://arydol.com/wp-content/uploads/2015/10/05-25.jpg>
46. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO GJ, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T SJ. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5.
47. Cruciani R, Nieto M. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2006;13(5):312–27.
48. Barragán Iglesias P, Cervantes Durán C, Bastidas Quiñonez GN, Granados Soto V. Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. *El Resid*. 2011;6(2):96–104.
49. Cameron MH. Agentes físicos en rehabilitación: de la investigación a la práctica. Elsevier Health Sciences; 2013.
50. Brevet M, Garidi R, Gruson B, Royer B, Vaida I, Damaj G. First-line autologous stem cell transplantation in primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol*. 2005 Oct;75(4):288–92.
51. Melzack R, Wall P. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* (80-). 1965;150:3699.
52. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *Pain forum*. 1996;5(2):128–38.
53. CI-PERINOMS Study Group. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(2):69–71.
54. Melli G, Taiana M, Camozzi F, Triolo D, Podini P, Quattrini A, et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol*. 2008;214(2):276–84.
55. Cunningham J, Kelechi T, Chin S, Giglio P, Sterba K, Ramakrishnan V, et al. Using massage therapy to treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Cell Commun Signal*. 2013;
56. Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Measurement depth and volume in laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*. 2009;78(1):4–13.
57. Ohno T, Mine T, Yoshioka H, Kosaka M, Matsuda K, de Kerckhove M, et al. P0032 Effect of compression therapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer treatment: Investigation into restored skin microcirculation homeostasis. *Eur J Cancer*. 2015;51:e10.
58. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: Two sides of the same coin. *Ann Oncol*. 2014;25(1):257–64.
59. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al.

- Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2910–8.
60. National Institute of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. 2010; Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
 61. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1791–8.
 62. Park J, Jeon J, Yoon J, Jung T, Kwon K, Cho C, et al. Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case series. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(2):166–71.
 63. Yoon J, Lee C, Kwon S, Sagar W, Yoo H. Sweet Bee Venom Pharmacopuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMS J Acupunct Meridian Stud*. 2012;
 64. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007;110(9):2110–8.
 65. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: From consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol*. 2013;24(2):454–62.
 66. Argenta PA, Ballman K V, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):159–66.
 67. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score. *Neurology*. 1999;53(8):1660–4.
 68. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer*. 2009;17(12):1483–91.
 69. Polonio López B. *Terapia ocupacional en disfunciones físicas: teoría y práctica*. 2016.
 70. Maffei L, Premrou V, Roldan P, Copetti M, Pellegrini F, Rossi M, et al. Vibration perception threshold in the screening of sensorimotor distal symmetric polyneuropathy: the need of more accurate age-specific reference values. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(3):621–622.
 71. Martinaa ISJ, Van Koningsveld R, Schmitzb PIM, Van der Mechéa FGA, Van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):743–7.

72. Berg K, Wood-Dauphine S, Williams J, Maki B. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *Can J public Heal Rev Can sante publique.* 1992;83:S7-11.
73. González Barón M. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Ed Médica panamericana, editor. Madrid; 2006.
74. Smith EML, Pang H, Cirrincione S, Fleishman E, Paskett C, Fadul C, et al. CALGB 170601: A phase III double blind trial of duloxetine to treat painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Clin Oncol.* 2012;
75. Dant R, Cleeland C. Development of the Wisconsin Brief pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain.* 1983;17:197-210.
76. Badía X, Muriel C, Gracia A, Cols Y. Grupo Vesbpi. Validation of the Spanish versión of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin.* 2003;120:52-59.
77. Melzack R. McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1975;1(3):277-99.
78. Lázaro C, Bosch F, Torrubia R, Cols Y. The development of spanish Questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assessment.* 1994;10:141-151.
79. Food U, Administration D. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009;
80. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Eval Chemother agents.* 1949;191-205.
81. Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez C. *Oncología Clínica.* 6ª. Editorial Elsevier España; 2017.
82. Oken M, Creech R, Tormey D, Al. E. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
83. Lockett T, King M, Butow P, Al E. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol .* 2011;22:2179-2190.
84. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer.* 2005;41(8):1135-9.
85. Cella D, Tulskey D, Gray G et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11:570-579.
86. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(6):741-8.

87. Huan H. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:387–39.
88. Cella D. FACT-G: Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - General. *Med Care*. 1998;36(9):1407–18.
89. Kvale E, Urba SG. NCCN guidelines for survivorship expanded to address two common conditions. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2014;12(SUPPL.5):825–7.
90. Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of multifocal motor neuropathy. First revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(4):295–301.
91. Casciato D. *Manual de Oncología Clínica*. 2009.
92. Florez J. *Farmacología humana*. 6ª. Masson; 2001.
93. Rodríguez Martín JM. *Electroterapia en Fisioterapia*. 1ª impresi. Editorial Panamericana; 2001.
94. Rodríguez Martín J. *Electroterapia en fisioterapia*. 3ª ed. Ed Médicas.; 2014.
95. Lindblad K, Bergkvist L, Johansson A-C. Evaluation of the treatment of chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy using long-wave diathermy and interferential currents: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2523–31.
96. Site Scrambler Therapy® official scientific and clinical information. Scrambler Therapy® [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://scramblertherapy.org/english.htm>
97. Campbell T, Nimunkar A, Retseck J, Eickhoff J, Backonja M, Cleary J, et al. A randomized, double-blind study of “Scrambler” therapy versus sham for painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Clin Oncol*. 2013;31(15):9635–9635.
98. Clark PG, Cortese-Jimenez G, Cohen E. Effects of reiki, yoga, or meditation on the physical and psychological symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized pilot study. *J Evid Based Complementary Altern Med* [Internet]. 2012;17(3):161–71. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2012-26356-003&site=ehost-live>
99. Zinman LH. Low-Intensity Laser Therapy for Painful Symptoms of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. A con-trolled trial. *Diabetes Care*. 2004;27:21–924.
100. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schroder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2013;(349653):Epub.
101. Martín Nogueras A, Calvo Arenillas JI. Eficacia del tratamiento de fisioterapia en la mejoría del dolor y calidad de vida en pacientes con fibromial-gia. *Rehabilitación*. 2012;46(3):199-206.

102. Casals C, Vázquez Sánchez M, Casals Sánchez J. Prescripción de actividad física en pacientes con fibromialgia. *Semer Rev española Med Fam.* 2011;37(7):360-366.
103. Liddle S, Baxter G, Gracey JH. Exercise and chronic low back pain: what Works. *Pain.* 2004;107:176-190.
104. Mc Grill S, Karpowicz A. Exercises for spine stabilization: motion/motor patterns, stability progressions, and clinical technique. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:118–26.
105. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive sensor-based balance training in older cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Gerontology.* 2016;62(5):553–63.
106. Fernandes J, Kumar S. Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Int J Rehabil Res.* 2016;39(4):368–71.
107. Salakari M, Surakka T, Nurminen R, Pylkkänen L. Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. *Acta Oncol (Madr).* 2015;54(5):618-628.
108. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 2013.
109. Franconi G, Manni L, Schröder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2013;2013.
110. Asociación Española Contra el Cáncer. Tipos de terapias alternativas [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/otros-tratamientos/tipos-terapias-alternativas>
111. Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupunct Med.* 2011;29(3):230–3.
112. Franconi G, Marchetti P, Manni L, Schröder S, Robinson N. A Systematic Review of Experimental and Clinical Acupuncture in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2013;
113. Zhang Z, Wang X, Mc Alonan X. Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evidence-Based Complement Altern.* 2012;23.
114. Cai Z, Han X, Wang L, Shi H, Zheng G, He J, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy of patients with myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;
115. Baviera AF, Olson K, Paula JM, Toneti BF SN. Acupuncture in adults with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: a systematic review. *Rev Latino-Am Enferm.* 2019;27:e3126.
116. Bossi LM; Ott MJ; DeCristofaro S. Reiki as a clinical intervention in oncology

- nursing practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(3):1092–5.
117. Lin K, Hu Y, Chang K, Lin H, Tsao J. Effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health of patients with cancer: a meta-analysis. *Evidence-based Complement Altern Med eCAM*. 2011;649876.
 118. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941–67.
 119. Municelli, NS, Cecatto RB, Moran de Brito CM, Battitella Rizzo L. Chemotherapy- Induced PeripheralNeurotoxocity: Approach to Rehabilitation. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(3–4):261–74.
 120. Martín-Vallejo F, Galindo Villardón M (dir). *Métodos estadísticos en meta-análisis*. Universidad de Salamanca; 1995.
 121. Beltrán Garrido J, Olasso Climent, S (codir.); Periau Teres X (codir. . Efectos del método de contratos sobre el rendimiento muscular: metaanálisis de su eficacia. Universidad de Lleida (UDL); 2011.
 122. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.; 2011.
 123. Urrútia G, Bonfill X. La Declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la Revista Española de Salud Pública. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87(2):99-102.
 124. Frias-Navarro D. *Técnica Estadística y Diseño de Investigación–Valencia, España*. Palmero Ediciones., editor. 2011.
 125. Cervantes V. Coeficiente alpha de Cronbach. *Av en medición*, 3(1), 9-28. 2005;3(1):9–28.
 126. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J AD. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(6):e1000097.
 127. Sánchez Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta*. 2010;38(2):53-64.
 128. Halpern, SH, Douglas M. Appendix: Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstet Anesth*. 2005;237-238.
 129. Gelber R, Goldhirsch A. Interpretation of results from subset analyses within overviews of randomized clinical trials. *Stat Med*. 1987;6(3):371-378.e.
 130. Hedges L. Estimation of effect size from a series of independent experiments. *Psychol Bull*. 1982;92(2):490.
 131. Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(7):769–73.
 132. Hardy R, Thompson S. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med*. 1998;17:841–56.

133. Higgins J, Thompson S. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539–58.
134. Ortega Z, Martín-Vallejo J, Mencía A, Galindo-Villardón M, Pérez-Mellado V. Introducing Meta-Partition, a Useful Methodology to Explore Factors That Influence Ecological Effect Sizes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158624.
135. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.
136. Peters J, Sutton A, Jones D, Abrams K, Rushton L.). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(10):991–996.
137. Sterne J, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(10):1046–1055.
138. Bax L. MIX 2.0 – Professional software for meta-analysis in Excel. Version 2.0.1.5. BiostatXL [Internet]. 2016. Available from: <https://www.meta-analysis-made-easy.com>
139. Rosenberg M, Adams D, Gurevitch J. MetaWin 2.0. 2016.
140. OpenMeta(Analyst). 2014.
141. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer.* 2011;19(6):833–41.
142. García M, Cohen L, Guo Y, Zhou Y, You B, Chiang J, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A feasibility study. *J Hematol Oncol.* 2014;7(1).
143. Geiger G, Mikus E, Dertinger H, Rick O. Low frequency magnetic field therapy in patients with cytostatic-induced polyneuropathy: A phase II pilot study. *Bioelectromagnetics.* 2015;36(3):251–4.
144. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):1807–14.
145. Hammack J, Michalak J, Loprinzi C, Sloan J, Novotny P, Soori G, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2002;98(1–2):195–203.
146. Han X, Wang L, Shi H, Zheng G, He J, Wu W, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2017;17(40).
147. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):866–71.

148. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(1):31–9.
149. Lee S, Park K, Moon J, Kim E, Kim Y, Seo H, et al. An exploratory study on the effectiveness of Calmare therapy in patients with cancer-related neuropathic pain: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;21:1–7.
150. Mols F, Beijers AJM, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, physical activity and health-related quality of life among colorectal cancer survivors from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2015;9(3):512–22. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=2015-38214-015&site=ehost-live>
151. Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G. Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2013;2013.
152. Özdogan, M., Samur, M., Bozcuk, H. Ş., Aydin, H., Çoban, E., & Savaş B. Venlafaxine for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Turkish J Cancer.* 2004;34(3).
153. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2015;23(4):943–51.
154. Park R, Park C. Comparison of foot bathing and foot massage in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Nurs* [Internet]. 2015 May;38(3):239–47. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=2015-18465-018&site=ehost-live>
155. Prinsloo S, Novy D, Driver L, Lyle R, Ramondetta L, Eng C. (552)Neurofeedback to treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Pain.* 2016;17(4):S112–3.
156. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer.* 2008;112(12):2802–8.
157. Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res.* 2010;30(7):2927–33.
158. Schroeder S, Meyer-Hamme G, Epplee S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A pilot study using neurography. *Acupunct Med.* 2011;30(1):4–7.
159. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(6):883–91.

160. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(4):332–6.
161. Wong R, Major P, Sagar S. Phase 2 Study of Acupuncture-Like Transcutaneous Nerve Stimulation for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(2):153–64.
162. Ohno T, Mine T, Yoshioka H, Kosaka M, Matsuda S, Kerckhove M De, et al. Management of peripheral neuropathy induced by nab-paclitaxel treatment for breast cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(8):4213–6.
163. Pachman D, Weisbrod B, Seisler D, Barton D, Fee-Schroeder K, Smith T, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2015;
164. Garcia, M. K., Cohen, L., Guo, Y., Zhou, Y., You, B., Chiang, J., ... Thomas S. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a feasibility study. *Journal Hematol Oncol.* 2014;7(1):41.
165. Kim J, Kim E, Seo B, Lee S, Jung S, Lee M, et al. Electroacupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Study protocol for a pilot multicentre randomized, patient-assessor-blinded, controlled trial. *Trials.* 2013;
166. Vondracek, P., Oslejskova, H., Kepak, T., Mazanek, P., Sterba, J., Rysava, M., Gal PNT. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(4):332–6.
167. Gewandter JS, Mohile S, Heckler C, Ryan J, Kirshner J, Flynn P, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2014;
168. Tanner K, Levine J, Topp K. Microtubule disorientation and axonal swelling in Unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat. *J Comp Neuro.* 1998;395(4):481–92.
169. Tanner KD, Reichling DB, Gear RW, Paul SM, Levine JD. Altered temporal pattern of evoked afferent activity in a rat model of vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience.* 2003;118(3):809–17.
170. Barton, Wos, Qin, Mattar, Green, Lanier, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). Evidence-based Complement Altern Med [Internet]. 2013 May;30(1):116–31. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2015-18465-018&site=ehost-live>
171. Alé A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology* [Internet]. 2014;43(July):28–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2014.02.001>
172. Han CH, Khwaounjoo P, Kilfoyle DH, Hill A, McKeage MJ. Phase I drug-interaction study of effects of calcium and magnesium infusions on oxaliplatin

- pharmacokinetics and acute neurotoxicity in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13.
173. Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, Sano M, Ishida H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol*. 2010 Feb;15(1):82–7.
 174. Knijn N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz AL, Valster FA, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):369–74.
 175. Dong M, Xing PY, Liu P, Feng FY, Shi YK. Assessment of the protective effect of calcium-magnesium infusion and glutathione on oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2010 Mar;32(3):208–11.
 176. Callander N, Markovina S, Eickhoff J, Hutson P, Campbell T, Hematti P, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib, doxorubicin and low-dose dexamethasone: A study from the Wisconsin Oncology Netwo. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(4):875–82.
 177. Grandis D De. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs*. 2007;21 Suppl 1:39–46.
 178. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(12):3116–22.
 179. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An unresolved issue. *Neurologia*. 2010;25(2):116–31.
 180. Toyooka K, Fujimura H. Iatrogenic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):475–9.
 181. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):872–82.
 182. Park SB, Goldstein D, Krishnan A V, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(6):419–37.
 183. Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X BJ. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(1):17–25.
 184. Cavaliere R, Schiff D. Neurologic toxicities of cancer therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 May;6(3):218–26.
 185. Kneis S, Wehrle A, Freyler K, Lehmann K, Rudolphi B, Hildenbrand B, et al. Balance impairments and neuromuscular changes in breast cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol* [Internet].

- 2016;127(2):1481–90. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2015-41400-001&site=ehost-live>
186. Storey D, Colvin L, Boyle D. Topical menthol: A novel intervention that improved chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) related pain and physical function. *Support care cancer*. 2011;
187. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Sep;15(9):1439–42.
188. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*. 2006;33(1):15–49.
189. Schwenk M, Grewal G, Holloway D, Muchna A, Mohler J, Najafi B. Wearable sensor-based balance training in older adult cancer patients with chemotherapy-induced neuropathy: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;
190. Wolf, Barton, Qin, Wos, Sloan, Liu, et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Support care cancer*. 2012;
191. Gewandter JS, Dworkin RH, Finnerup NB, Mohile NA. Painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Lack of treatment efficacy or the wrong clinical trial methodology? *Pain*. 2016;158(1):30–3.
192. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer*. 2010;46:479–94.
193. Pérez Hernández C. Estudio epidemiológico, observacional y transversal, para evaluar la prevalencia del dolor neuropático y el valor diagnóstico de las diferentes escalas de dolor neuropático en pacientes oncológicos con quimioterapia activa: ONPST. 2013.
194. Hecht M, Heuss D, Hilz MJ. Diagnosis and treatment of polyneuropathy: what can the family doctor do? *MMW Fortschr Med*. 2003 May;145 Suppl:81–5.
195. Bennett, Michael I. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012;153(2):359–65.
196. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507–15.
197. Moruno, P, Romero DM. Actividades de la vida diaria. *An Psicol Psychol*. 2007;23(2):264–71.
198. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration.

- Support Care Cancer. 2014 Jul;22(7):1999–2007.
199. Pearson, N.J., Chesney MA. The CAM education program of the national center for complementary and alternative medicine: an overview. *Acad Med.* 2007;82(10):921–6.
 200. Higgins, JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. 2006. Available from: <http://www.cochrane.org>
 201. Beral V. The practice of meta-analysis”: discussion. *Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress.* *J Clin Epidemiol.* 1995;48(1):165–6.
 202. Rick O, Hehn U, Mikus E, Geiger G, Dertinger H. Magnetic Field Therapy in Patients With Cytostatics-Induced Polyneuropathy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Phase-III Study. *Bioelectromagnetics.* 2017;38:85–94.
 203. Prinsloo S, Novy D, Driver L, Lyle R, Ramondetta L, Eng C. Randomized controlled trial of neurofeedback on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Cancer.* 2017;123(11):1989–97.
 204. Everton, D., Bhagwat, D., & Damask M. An open-label pharmacokinetic study in humans of a 4% amitriptyline 2% ketamine topical cream. *J Pain.* 2007;8(4):S48.
 205. Lockhart E. An open-label pharmacokinetic study in humans of a 4% amitriptyline 2% ketamine topical cream. *J Pain.* 2004;5:S182.
 206. Serpell MG, Group NPS. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002;99(3):557–66.
 207. Backonja MM. Gabapentin Monotherapy for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy: A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Trial in Patients With Diabetes Mellitus 1. *Epilepsia.* 1999;40(6):S57–9.
 208. Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P., Magnus-Miller, L. & GPNSG. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Jama.* 1998;280(21):1837–42.
 209. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003 May;60(9):1508–14.
 210. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology.* 2000 Jun;54(11):2115–9.
 211. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007;(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005454.pub2>
 212. González E, Quindos A. La incorporación de terapias naturales en los Servicios de Salud. 2010.
 213. Ministerio de Sanidad. Política Social e Igualdad. Análisis de las terapias naturales en España. 2011; Available from: <http://www.msssi.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>.

214. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J Neurol.* 2002;249(6):651-661.
215. Raffe M. "Principles of peripheral nerve repair and regeneration,." In: *Textbook of Small Animal Orthopaedics.* Philadelphia: Lippincott; 1985.
216. Leal A, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens R., Tiber C, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA - The use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer.* 2014;
217. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Vol. 116, *Pain.* 2005. p. 109–18.
218. Yang Y, Lin J, Chen W, Lin T, Yang S, Jiang J, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer.* 2012;20(7):1491–7.
219. Coyne P, Wan W, Dodson P, Swainey C, Smith T. A trial of scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(4):359–64.
220. Geiger G, Rick O. Treatment of chemotherapy induced peripheral neuropathy with frequency-modulated alternating current of low intensity: P635. *Onkologie.* 2007;30:167.
221. Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez A, Castro Bande M, Pérez Arviza L, López Soto C, Román Nuñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2019;19(6):318–24.
222. Li, K, Giustini G, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e147–54.
223. Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;8(1):18.
224. Cheung S, Chan D. Dependent effect sizes in meta-analysis: incorporating the degree of interdependence. *J Appl Psychol.* 2004;89(5):780.
225. Wolf FM. *Meta-analysis: Quantitative methods for research synthesis.* Sage. 1986;59.
226. Smith EML, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: The reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res An Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil [Internet].* 2013;22(10):2787–99. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2013-43230-017&site=ehost-live>



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



9. ANEXOS



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ANEXO I

1. Cuestionario del dolor

Cuestionario del dolor

BPI (*Brief Pain Inventory*)

Fecha _____

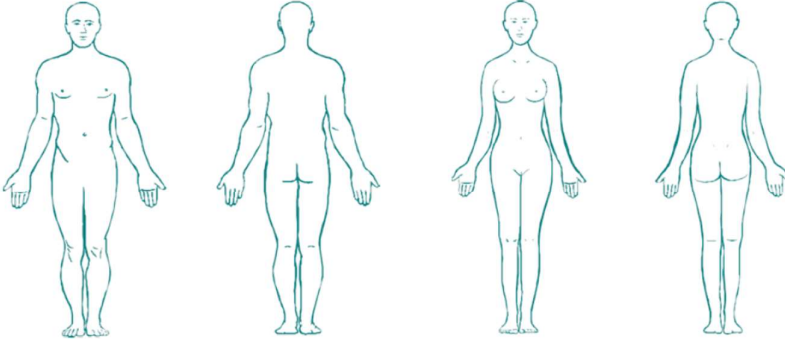
Hora _____

Nombre y apellidos _____

■ Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). En la actualidad, ¿ha sentido un dolor distinto a esos dolores comunes?

1 SÍ 2 NO

■ Indique en el dibujo, con un lápiz, dónde siente el dolor. Indique con una X la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



■ Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de dolor sentido en las últimas 24 horas.

Ningún dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

■ Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de dolor sentido en las últimas 24 horas.

Ningún dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable


■ Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido en las últimas 24 horas.

Ningún dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

1

Unidad 1

Abordaje general del paciente con dolor crónico



Cuestionario del dolor
de BPI (Brief Pain Inventory)

■ Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor actual.

Ningún dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

■ ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor?

■ En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

Ningún dolor 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% El peor dolor imaginable

■ Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:

A ACTIVIDAD GENERAL

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

B ESTADO DE ÁNIMO

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

C CAPACIDAD DE CAMINAR

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

D TRABAJO NORMAL (ya sea en casa o afuera)

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

E RELACIONES CON OTRAS PERSONAS


No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

F SUEÑO

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo

G CAPACIDAD DE DIVERSIÓN

No interfiere 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interfiere por completo



Unidad 1 2

Abordaje general del paciente con dolor crónico

Tomada de González Barón, 2006(73).

2. EORTC-QLQ-CIPN20:

Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire(226)

The QLQ-CIPN20 contains 20 items assessing sensory (9 items), motor (8 items), and autonomic symptoms (3 items). Using a 4-point Likert scale (1 = “not at all, ” 2 = “a little, ” 3 = “quite a bit, ” and 4 = “very much”), individuals indicate the degree to which they have experienced sensory, motor, and autonomic symptoms during the past week. Sensory raw scale scores range from 1 to 36, motor raw scale scores range from 1 to 32, and autonomic raw scale scores range from 1 to 12 for men and 1–8 for women (erectile function item is excluded). All scale scores are linearly converted to a 0–100 scale, with higher scores indicating more symptom burden.

1. Did you have tingling fingers or hands?^a
2. Did you have tingling toes or feet?^a
3. Did you have numbness in your fingers or hands?^a
4. Did you have numbness in your toes or feet?^a
5. Did you have shooting or burning pain in your fingers or hands?^a
6. Did you have shooting or burning pain in your toes or feet?^a
7. Did you have cramps in your hands?^b
8. Did you have cramps in your feet?^b
9. Did you have problems standing or walking because of difficulty feeling the ground under your feet?^a
10. Did you have difficulty distinguishing between hot and cold water?^a
11. Did you have a problem holding a pen, which made writing difficult?^b
12. Did you have difficulty manipulating small objects with your fingers (for example, fastening small buttons)?^b
13. Did you have difficulty opening a jar or bottle because of weakness in your hands?^b
14. Did you have difficulty walking because your feet dropped downwards?^b
15. Did you have difficulty climbing stairs or getting up out of a chair because of weakness in your legs?^b
16. Were you dizzy when standing up from a sitting or lying position?^c
17. Did you have blurred vision?^c
18. Did you have difficulty hearing?^a Please answer the following question only if you drive a car
19. Did you have difficulty using the pedals?^b Please answer the following question only if you are a man
20. Did you have difficulty getting or maintaining an erection?^c

Items have been renumbered from the original QLQ-CIPN20 instrument

a Sensory scale items; b Motor scale items; c Autonomic scale items

3. Evaluación funcional de terapias contra el cáncer/Grupo de oncología ginecológica-Escala neurotoxicidad

FACT/GOG-NTX (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.**

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4
GP7	Tengo que pasar tiempo acostado(a).....	0	1	2	3	4

<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GS5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4

FACT/GOG-NTX (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO EMOCIONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste.....	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida.....	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien.....	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre.....	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual.....	0	1	2	3	4

FACT/GOG-NTX (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
NTX 1	Tengo adormecimiento u hormigueo en las manos.....	0	1	2	3	4
NTX 2	Tengo adormecimiento u hormigueo en los pies	0	1	2	3	4
NTX 3	Siento molestias en las manos.....	0	1	2	3	4
NTX 4	Siento molestias en los pies.....	0	1	2	3	4
NTX 5	Me duelen las articulaciones/coyunturas o me dan calambres en los músculos	0	1	2	3	4
HI 12	Siento debilidad en todo el cuerpo	0	1	2	3	4
NTX 6	Tengo dificultad para oír	0	1	2	3	4
NTX 7	Siento un ruido o zumbido en los oídos	0	1	2	3	4
NTX 8	Tengo dificultad para abrochar botones	0	1	2	3	4
NTX 9	Tengo dificultad en sentir la forma de objetos pequeños cuando los tengo en la mano	0	1	2	3	4
Aa 6	Tengo dificultad para caminar.....	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT) LICENSING AGREEMENT

The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations (“FACIT System”) are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACIT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACIT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. The terms of this license will grant permission Licensor provides to ANA BELÉN CALVO (“Investigator”) the licensing agreement outlined below.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ANEXO II

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN LAS BASES DE DATOS

CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy"	Tipo de recurso
*limitar por tipo de documento: clinical trials, "metaanálisis" or "meta-análisis", or "meta análisis"	
Web of science	BD
Tema: (CIPN or "chemotherapy-induced peripheral neuropathy") Refinado por: Tipos de documento: (CLINICAL TRIAL)	
SCOPUS:	BD
(TITLE-ABS-KEY (cipn OR "chemotherapy-induced peripheral neuropathy") AND TITLE-ABS-KEY ("clinical trial" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"))	
MEDLINE:	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy" *Búsqueda avanzada por tipo de estudio (clinical trial, I, II, III)	
EPISTEMONIKOS	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy"	
PUBMED	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy" *Filtrado por tipo de artículo (Clinical trials)	
CINAHL	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy" *desde EBSCO--- búsqueda avanzada y filtrar por tipo de estudio: (clinical trial+metaanalysis+estudio randomizado)	
OT seeker	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy"	
PeDRO	BD
Chemotherapy induced peripheral neuropathy	
PsycINFO	BD
(cipn or "chemotherapy induced peripheral neuropathy" ...AND treatment or intervention or therapy (CT))	
La Biblioteca Cochrane Plus	BD
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy (CT)	
TRIP DATABASE	Metabuscador
CIPN + clinical trials	
Dissertations & Theses.	
CIPN OR "chemotherapy induced peripheral neuropathy (CT)	



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ANEXO III

**ESTUDIO METAANALÍTICO DE LA
EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS
FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS
EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA**

**MANUAL DE REGISTRO
DE LAS VARIABLES MODERADORAS**

2017

CÓDIGO: _____

AUTOR/ES: _____

TÍTULO: _____

FUENTE: _____

CODIFICADOR/A: _____

FECHA DE LA CODIFICACIÓN: _____

TIEMPO INVERTIDO (APROX.): _____

Se elabora un manual para la cumplimentación del protocolo de registro de las variables moderadoras y variables de resultado.

Ítem 1: Código de estudio (CODART): Apellido del autor/es y año (1º autor et al).
Tantos como brazos de estudio (a,b,c,d,etc.)

VARIABLES MODERADORAS

1-Variables de los participantes

Se registrarán los datos correspondientes a la muestra global de sujetos en el estudio, incluidos los pacientes de los grupos experimental y control.

Ítem 2: Tamaño Muestral del grupo control (n_{GC})

Ítem 3: Tamaño Muestral del grupo intervención (n_{GI})

Ítem 4: Tamaño Muestral total (n_T)

Ítem 5 y 6: Edad media de la muestra (EDAD CONTROL/ EDADINTERVEN)

Se consignará la edad media de la muestra en años (de cada uno de los grupos: control e intervención).

Si el documento informa del rango se calculará la media de dicho rango.

Ítem 7 y 8: Desviación estándar de la media de edad (SD edadC/SD edadI):

Se consignará la desviación media de la muestra en años (de cada uno de los grupos: control e intervención).

Ítem 9 y 10: Género de la muestra (GENERO C/GÉNERO I)

Se consignará el porcentaje de la muestra (hombres)

Ítem 11: Tipo de cáncer (TIPOCANCER):

Tipo de cáncer (Pulmón, mama, leucemia, cabeza y cuello, gástrico, colon y recto, ovario, testicular, próstata, vejiga, melanoma, Tj sostén, TO desconocido). Varios cuando son un número muy variado y no se puede agrupar. **Ítem 11. a:** GC; **ítem 11.b** GI.

Ítem 12: Estadio (ESTADIO) Ítem 12. a: GC; **ítem 12.b** GI.

- Estadio I
- Estadio IIA
- Estadio IIB
- Estadio IIIA
- Estadio IIIB
- Estadio IV

Ítem 13: Tipo de quimioterápico: (QUIMIOTERP): Tabla descrita en teoría.

- 1) *Antimetabolitos*
- 2) *Agentes alquilantes*
- 3) *Complejos de platino*
- 4) *Antibióticos citostáticos*
- 5) *Productos de origen natural*
- 6) *Otros antineoplásicos*
- 7) *Sin especificar*
- 8) *Varios.*

Ítem 13: Protocolo de tratamiento quimioterápico (PROTOCOLO): SI/NO

Ítem 14: Tiempo de evolución: (TIPOCIPN)

- 1) Aguda (< a 3 meses de evolución)
- 2) Subaguda (de 3 meses de evolución)
- 3) Crónica (> a 6 meses de evolución)
- 4) Sin especificar

Se consignará el tiempo de evolución, medido en meses, desde el inicio de los síntomas, hasta el momento de comenzar el estudio. Si el estudio aporta el rango de duración mínima y máxima se calculará la media.

Ítem 15: Grado de afectación (GRADO):

Según la clasificación de National Cancer Institute Criteria/ WHO se clasifica el grado de afectación según la afectación sensitiva y motora:

- 1) Grado 0
- 2) Grado 1
- 3) Grado 2
- 4) Grado 3
- 5) Grado 4
- 6) Varios

Ítem 16: Grado de CIPN: Si refleja el grado de CIPN con media o mediana.

Ítem 17: Enfermedad concomitante (ENFCONC): SI /NO.

Se consignará si existe una enfermedad concomitante en la muestra.

Ítem 18: Tratamiento concomitante (OTROTTO): SI/NO.

Se consignará si existen otros tratamientos concomitantes en la muestra, y cuál.

Ítem 19: Diagnóstico (DIAGNOS)

Se consignará el criterio diagnóstico utilizado en el estudio, distinguiendo entre:

- 1) EMG
- 2) ENS
- 3) Clínico
- 4) Cuestionario sintomático
- 5) Otros.
- 6) Sin especificar.

Si se han utilizado varios criterios diagnósticos, se especificarán todos ellos.

2-Variables de tratamiento

Ítem 20: Tipo de técnica aplicada (TIPINTERV)

Se consignará el tipo de técnica que recibe el grupo intervención,

- 1) Actividad física
- 2) Complemento alimenticio
- 3) Tratamientos alternativos
- 4) Tratamiento farmacológico

En el caso de que se hayan utilizado varias técnicas se señalaran todas ellas como brazos de estudio independientes.

Ítem 21: Modalidad de Técnica 1 (INTERV1):

Se consignará el tipo de tratamiento con medio físico empleado.

Ítem 22: Modalidad Técnica 2 (INTERV2)

Se consignará el tipo de tratamiento complementario empleada.

Ítem 23: Modalidad Técnica 3 (INTERV3):

Se consignará el tipo de intervención alternativa, no convencional empleada.

Ítem 24: Modalidad Técnica 4 (INTERV4)

Se consignará el tipo tratamiento farmacológico empleado.

Ítem 25: Protocolo: SI/NO

Ítem 26: Duración del tratamiento (NUMSES)

Se consignará el número de semanas que dura el tratamiento, (media).

Ítem 27: Frecuencia de la intervención (FRECINTERV)

Se consignará el régimen de aplicación del tratamiento

- 1) Nº veces al día
- 2) Una vez al día
- 3) A días alternos
- 4) Otras pautas

Ítem 28: Tiempo de aplicación (TINTERV; min)

Se consignará el tiempo, en minutos, de cada sesión.

Ítem 29: Número total de semanas (NUMTOTAL)

Se consignará el tiempo, en minutos, de cada sesión.

Ítem 30: Activo: Principio activo del tipo de fármaco aplicado (**ACTIVO**):

1. Analgésicos
2. Antidepresivos
3. Anticonvulsionantes
4. Otros.

Ítem 31: Dosis (DOSIS): dosis del activo en gramos/mg/nanogramos al día.

Ítem 32: Modo de aplicación (MODAPLIC)

Se consignará el modo de aplicación del tratamiento

- 1) Aplicación directa por un médico
- 2) Aplicación directa por un fisioterapeuta
- 3) Aplicación directa por un terapeuta
- 4) Aplicación directa por una enfermera
- 5) Autoaplicado

Ítem 33: Modo de entrenamiento (MODENTREN)

Se consignará el modo en que ha sido llevado a cabo el entrenamiento de

- 1) Folleto explicativo
- 2) Entrenamiento realizado por un terapeuta
- 3) No hubo entrenamiento
- 4) Sin especificar

Ítem 34: Práctica (PRÁTICA):

- 1) Individual
- 2) Grupal
- 3) Ambas

Ítem 35: Seguimiento 1(SEGUIM1)

¿Se incluye programa de seguimiento?

- 1) Si incluye; tiempo
- 2) No incluye

Ítem 36: Tipo de seguimiento (SEGUIM2)

- 1) Telefónico
- 2) Por carta
- 3) Visita domiciliaria
- 4) visita en consulta
- 5) mixto (combinación de varios modos de seguimiento...)
- 6) sin especificar...

3-Variables de contexto

Ítem 37: Ámbito clínico (AMBCLINIC)

Se consignará el lugar donde se recibe el tratamiento:

- 1) Hospital
- 2) Centro de salud/centro de día

- 3) Clínica particular
- 4) Centro de investigación
- 5) Domicilio
- 6) Otros...

Ítem 38: País (PAIS)

Se consignará el país de realización del estudio

Ítem 39: Fecha de publicación (FECHA):

Ítem 40: Fuente (FUENTE):

- a) Artículo
- b) Acta de congreso

Ítem 41: Publicado: SI/NO/IN PRESS.

4-Variables metodológicas:

Ítem 42: Tipo de estudio experimental (ESTUDIO)

Ítem 43: Aleatorización 1 (ALEAT1)

Ítem 44: Aleatorización 2 (ALEAT2)

Ítem 45: Cegamiento 1 (CEGAM1)

Ítem 46: Cegamiento 2 (CEGAM2)

Ítem 47: Participación (PARTICIPANTE)

Ítem 48: Puntuación total en escala Jadad (TOTAL)

Suma total de la escala; de 0 a 5.

Ítem 49: Tipo de grupo control (CONTROL)

- a) NO GC
- b) Activo
- c) Inactivo

Ítem 50: Condición de los sujetos del grupo control (SUJETOSC):

- 1) Sanos
- 2) Con CIPN

5. Variables de resultados

Ítem 51: Variable (HERRAMIENTA): herramienta que mide los resultados sobre el evento medido.

Ítem 52: Modo de medida de variable (T/Subescala):

- 1) Puntuación total
- 2) Subescala sensitiva
- 3) Subescala motora
- 4) Subescala autónoma
- 5) Otra

Ítem 53: Segmento corporal (SEGM):

- 1) MMII
- 2) MMSS

1.1. Medidas de resultado de grupo control:

Ítem 54: (nC final): tamaño de la muestra de GC al final del tratamiento.

Ítem 55: media PRE: Resultado medio del evento de GC pretratamiento.

Ítem 56: media POST: Resultado medio del evento de GC post-tratamiento.

Ítem 57: SD PRE: desviación estándar de la media pre-tratamiento en GC.

Ítem 58: SD POST: desviación estándar de la media post-tratamiento en GC.

Ítem 59: Dif PRE-POST: diferencia de medias pre y post tratamiento en el GC.

Ítem 60: SD PRE-POST: desviación estándar de medias pre y post tratamiento en el GC.

1.2. Medidas de resultado de grupo Intervención:

Ítem 61: nI final: tamaño de la muestra de GI al final del tratamiento.

Ítem 62: media PRE: Resultado medio del evento de GI pre-tratamiento.

Ítem 63: media POST: Resultado medio del evento de GI post tratamiento.

Ítem 64: SD PRE: desviación estándar de la media pre-tratamiento en GI.

Ítem 65: SD POST: desviación estándar de la media post tratamiento en GI.

Ítem 66: Dif PRE-POST: diferencia de medias pre y post tratamiento en el GI.

Ítem 67: SD PRE-POST: desviación estándar de medias pre y post tratamiento en el GI.

1.3. Efectos:

Ítem 68: p valor

Ítem 69: valor ANOVA

Ítem 70: P ANOVA

Ítem 71: t student

Ítem 72: otro

*Estos ítems se repetirán tantas veces como herramientas de medida de resultado sobre los eventos muestre el estudio.



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ANEXO IV

**ESTUDIO METAANALÍTICO DE LA
EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS
FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS
EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA**

**PROTOCOLO DE REGISTRO
DE LAS VARIABLES MODERADORAS**

2017

CÓDIGO: _____

AUTOR/ES: _____

TÍTULO: _____

FUENTE: _____

CODIFICADOR/A: _____

FECHA DE LA CODIFICACIÓN: _____

TIEMPO INVERTIDO (APROX.): _____

Ítem 1: COD ART:

VARIABLES DE LOS PARTICIPANTES

Ítem 2: n _C	Ítem 3: n _I
Ítem 4: n total	
Ítem 5: EDAD CONTROL	Ítem 6: EDAD I
Ítem 7: SD Edad C	Ítem 8: SD Edad I
Ítem 9: GÉNERO C % de hombres	Ítem 10: GÉNERO I % de hombres

Ítem 11: TIPOCANCER	
Ítem 12: ESTADÍO	
1) I	2) II
3) III	4) IV
Ítem 13: QUIMIOTERP	
1) Antimetabólitos	5) Productos de origen natural
2) Agentes Alquilantes	6) Otros
3) Cisplatino	7) sin especificar
4) antibióticos antitumorales	
Ítem 14: PROTOCOLO: SI/NO	
Ítem 15: TIPOCIPN	
1) Aguda	2) subaguda
3) Crónica	4) Sn especificar
Ítem 16: GRADO: Clasificación de la National Cancer Institute Criteria/WHO	
1) Grado 0	2) Grado 1
3) Grado 2	4) Grado 3
5) Grado 4	6) Varios
Ítem 17: ENFCONC: SI/NO	
Ítem 18: OTROTTO: SI/NO	
Ítem 19: DIAGNOS. Criterio diagnóstico utilizado	
1) EMG	5) Otros.
2) ENS	6) Sin especificar.
3) clínico	7)
4) cuestionario sintomático	8)

VARIABLES DE TRATAMIENTO

Ítem 20: TIPOINTERV Tipo de Técnica aplicada.	
1) Tratamiento con medio físico	2) Complemento Alimenticio
3) Tratamientos Alternativos	4) Tratamiento farmacológico

Ítem 21 : INTERV 1:
Ítem 22: INTERV 2:
Ítem 23: INTERV 3:
Ítem 24: INTERV 4:
Ítem 25: PROTOCOLO:SI/NO

Ítem 26: NUMSEM. N° semanas	Ítem 28: TINTERV. (min)
Ítem 27: FRECIINTERV N° horas semana x sujeto	Ítem 29 :NUMTOTAL

Item 30 :ACTIVO: 1) Antidepresivos 2) Anticonvulsionantes 3) Analgésicos	Item 31 : DOSIS (mg)
Item 32: MODOAPLI: 1) Aplicación directa técnico 2) Aplicación directa TO 3) Aplicación directa FT 4) Aplicación directa enfermero 5) Aplicación directa médico 6) Autoaplicado	
Item 33: MODOENTRE: 1) folleto explicativo 2) entrenamiento realizado por un terapeuta (clínico) 3) no hubo entrenamiento 4) sin especificar 5)	
Item 34: PRÁCTICA: 1) Individual 2) grupal 3) ambas	

Item 35: SEGUIM.1 ¿Incluye programa de seguimiento?	
1) Sí lo incluye; indicar tiempo.....	
2) No lo incluye	
Item 36: SEGUIM2. Tipo de seguimiento.	
1) Telefónico	
2) Por carta	
3) Visita consulta	
4) Visita al domicilio	
5) Mixto (combinación de varios)	
6) Otros (especificar:)	

VARIABLES DE CONTEXTO/ESTUDIO

1) Item 37: AMBCLINIC	
2) Item 38: PAIS	
3) Item 39: FECHA	
4) Item 40: FUENTE	
5) Item 41: PUBLICADO	1) SI 2) IN PRESS 3) NO

VARIABLES METODOLÓGICAS

CALIDAD DEL DISEÑO

6) Item 42: ESTUDIO	7) Item 47: PARTICIPANT
8) Item 43: ALEAT1	9) Item 48: JADADT: Suma
10) Item 44: ALEAT2	11) Item 49: CONTROL
12) Item 45: CEGAM1	13) Item 50: SUJETOSC
14) Item 46: CEGAM2	15)

VARIABLES DE RESULTADO

Ítem 51: VARIABLE/HERRAMIENTA:

Ítem 52: Modo de medida (T/Subescala)	Ítem 53: SEGM
1) Punt total	1) MMII
2) Subescalas S	2) MMSS
3) Subescala M	
4) Subescala A	
5) Otra	

GRUPO CONTROL	GRUPO TRATAMIENTO	EFFECTOS
Ítem 54: nC Final	Ítem 61: nTTO Final	Ítem 68: p valor:
Ítem 55: media PRE	Ítem 62: media PRE	Ítem 69:valorANOVA
Ítem 56: media POST	Ítem 63: media POST	Ítem 70: pANOVA
Ítem 57: SD PRE	Ítem 64: SD PRE	Ítem 71: t-student
Ítem 58: SD POST	Ítem 65: SD POST	Ítem 72:
Ítem 59: Dif PRE-POST	Ítem 66: Dif PRE-POST	Ítem
Ítem 60: SD PRE-POST	Ítem 67: SD PRE-POST	Ítem



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



ANEXO V

Tabla 31. Resumen de las características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados					
				Valoración post a las 6 semanas					
Gewandter, 2014(144)	nI=229	Edad: no indica Género: 26.6 % ♂ Tipo de Cáncer: varios Tto quimioterápico: principalmente taxanos. Duración de los síntomas <1 mes; aguda. Grado CIPN: Diagnóstico: Karnofsky >60	Tipo interv (4.2): FARMA: Antidepresivo Estudio multicentro. Aplicación tópica de crema con una concentración de KA (ketamina plus del 2% y amitriptilina al 4%), sin exceder los 4 gr, 2 veces/día, 7 días a la semana durante 6 semanas; en área de dolor, hormigueo o adormecimiento. Autoaplicado tras instrucción del médico.	NRS (Dolor/adormecimiento/hormigueo)	<i>G Intervención</i> Pre 6,55	Post 4,93	<i>G Control</i> Pre 6,47	Post 5,19	P valor 0.363
	nC= 233	Edad: no indica Género: 31.87% ♂ Tipo de Cáncer: varios Tto quimioterápico: principalmente taxanos.	Aplicación tópica de crema placebo con la misma consistencia y olor, sin exceder los 4 gr, 2 veces/día, 7 días a la semana durante 6 semanas; en área de dolor, hormigueo o adormecimiento. Autoaplicado tras instrucción del médico.	NRS (Dolor)	5,78	4,64	6,55	4,93	0,4

		Duración de los síntomas <1 mes; aguda. Grado CIPN: Diagnóstico: Karnofsky >60		
--	--	---	--	--

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																								
Hirayama,2015(147)	nI=17	Edad: 61.5 años Género: 47.05 % ♂ Tipo de Cáncer: varios Tto quimioterápico: varios Duración de los síntomas: aguda Grado CIPN: no indica	Tipo interv (4.2): FARMA: Antidepresivo Crossover Trial. 1 toma oral diaria de duloxetine: 20mg/día la primera semana y 40 mg/día las 3 semanas siguientes. Autoaplicado tras instrucción del médico	Valoración post a las 4 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAS (dolor)</td> <td>3</td> <td>1.4</td> <td>3.4</td> <td>3.2</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>VAS (entumecimiento)</td> <td>5.2</td> <td>2.3</td> <td>5.2</td> <td>4</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	VAS (dolor)	3	1.4	3.4	3.2	0.04	VAS (entumecimiento)	5.2	2.3	5.2	4	0.03
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																								
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																							
VAS (dolor)	3	1.4	3.4	3.2	0.04																							
VAS (entumecimiento)	5.2	2.3	5.2	4	0.03																							
nC= 17	Edad: 62 años Género: 52.9 % ♂ Tipo de Cáncer: varios Tto quimioterápico: varios Duración de los síntomas: aguda Grado CIPN: no indica	1 toma oral diaria de Vit B12: 1.5mg/día por 4 semanas. Autoaplicado tras instrucción del médico																										

1

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																				
Smith EML, 2012(74)	nI=115	Edad: 60±10.4 años Género: 35 % ♂ Tipo de Cáncer: leucemia Tto quimioterápico: taxanos/platinos Duración de los síntomas: al menos 3 meses. Grado CIPN: 2, severidad moderada, NP sensitiva. (CNI-CTC v3.0) Diagnosticado: exploración física, sintomatología.	Tipo interv (4.2): FARMA: Antidepresivo Toma oral de 1 cápsula diaria de duloxetine 30mg/día la primera semana y 2 cápsulas de 30 gr las 4 siguientes, durante 5 semanas. Autoaplicado tras instrucción del médico	Valoración post a las 5 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">G Intervención</th> <th rowspan="2">Dif pre-post</th> <th colspan="2">G Control</th> <th rowspan="2">Dif pre-post C</th> <th rowspan="2">P valor</th> </tr> <tr> <th>Pre</th> <th>Post</th> <th>Pre</th> <th>post</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPI SF (dolor)*</td> <td></td> <td></td> <td>1.06</td> <td></td> <td></td> <td>0.34</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FACT/GOG-NTx (QoL)</td> <td></td> <td></td> <td>2.44</td> <td></td> <td></td> <td>0.87</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>BPI-SF (interferencia AVD)</td> <td></td> <td></td> <td>7.9</td> <td></td> <td></td> <td>3.5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		G Intervención		Dif pre-post	G Control		Dif pre-post C	P valor	Pre	Post	Pre	post	BPI SF (dolor)*			1.06			0.34		FACT/GOG-NTx (QoL)			2.44			0.87	0.03	BPI-SF (interferencia AVD)			7.9			3.5	
		G Intervención		Dif pre-post		G Control			Dif pre-post C	P valor																														
Pre		Post	Pre		post																																			
BPI SF (dolor)*			1.06			0.34																																		
FACT/GOG-NTx (QoL)			2.44			0.87	0.03																																	
BPI-SF (interferencia AVD)			7.9			3.5																																		
	nC=116	Edad: 59±10.6 años Género: 40% ♂ Tipo de Cáncer: leucemia Tto quimioterápico: taxanos/platinos	Placebo. Toma oral de 1 cápsula de compuesto placebo inactivo de 30gr a primera semana y 2 cápsulas de 30 gr las 4 siguientes. Autoaplicado tras instrucción del médico																																					

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

		Duración de los síntomas: al menos 3 meses. Grado CIPN: 2, severidad moderada, NP sensitiva. (CNI-CTC v3.0) Diagnosticado: exploración física, sintomatología.		
--	--	--	--	--

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																						
Özdoğan, et al, 2004(152)	nI=12	Edad: 46.5 años Género: 50 % ♂ Tipo de Cáncer: ovario (50%) Tto quimioterápico: platinos. Duración de los síntomas: no indica Grado CIPN: no indica Diagnóstico: examen físico.	Tipo interv (4.2): FARMA: Antidepresivo Toma oral de 37.5 mg de venlafaxina la primera semana y aumentar después hasta 75 mg (Efexor, Wyeth). Autoaplicado tras instrucción del médico.	Valoración post a las 8 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th><i>Mediana Pre</i></th> <th><i>Mediana Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAS (Dolor)</td> <td>50</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>VAS (entumecimiento)</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> <td></td> <td></td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>	<i>Mediana Pre</i>	<i>Mediana Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	VAS (Dolor)	50	5			0.001	VAS (entumecimiento)	1.5	1.5			0.1
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																				
<i>Mediana Pre</i>		<i>Mediana Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																						
VAS (Dolor)	50	5			0.001																					
VAS (entumecimiento)	1.5	1.5			0.1																					
	nC=	Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	No grupo control																							

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																								
Hammack et al, 2002(145)	nI=26	Edad: 58.7 años Género: no indica. Tipo de Cáncer: pulmón, ovario los más frecuentes. Tto quimioterápico: cisplatino. Duración de los síntomas Grado CIPN:	Tipo interv. (4.2): FARMA: Antidepressivo Estudio crossover. Toma oral de 1 cápsula de 25 mg de Nortriptilina la primera semana. Añade una cápsula más de 25 mg semanalmente hasta un máximo de 4 cápsulas (100mg). Autoaplicado tras instrucción del médico	Valoración post a las 4 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3"><i>C. Intervención</i></th> <th colspan="3"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Dif pre-post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Dif pre-post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verbal Descriptor Scale</td> <td>59.9</td> <td></td> <td>-7.7</td> <td>58.8</td> <td></td> <td>-2.7</td> <td>0.78</td> </tr> <tr> <td>VAS (QoL) Verbal Descriptor Scale</td> <td>73.1</td> <td></td> <td>-7.7</td> <td>67.5</td> <td></td> <td>-4.6</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>Pain affects DL</td> <td></td> <td></td> <td>-0.3</td> <td></td> <td></td> <td>0.2</td> <td>0.04</td> </tr> </tbody> </table>		<i>C. Intervención</i>			<i>G Control</i>					<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif pre-post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif pre-post</i>	<i>P valor</i>	Verbal Descriptor Scale	59.9		-7.7	58.8		-2.7	0.78	VAS (QoL) Verbal Descriptor Scale	73.1		-7.7	67.5		-4.6	0.74	Pain affects DL			-0.3			0.2	0.04
		<i>C. Intervención</i>			<i>G Control</i>																																							
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif pre-post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif pre-post</i>	<i>P valor</i>																																					
Verbal Descriptor Scale	59.9		-7.7	58.8		-2.7	0.78																																					
VAS (QoL) Verbal Descriptor Scale	73.1		-7.7	67.5		-4.6	0.74																																					
Pain affects DL			-0.3			0.2	0.04																																					
nC= 25	Edad: 60.4 años Género: no indica. Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	Toma oral de 1 cápsula de 25 mg de Nortriptilina la primera semana. Añade una cápsula más de 25 mg semanalmente hasta un máximo de 4 cápsulas (100mg). Autoaplicado tras instrucción del médico.																																										

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																																															
Rao RD, 2008(156)	nI= 62	Edad: 62 Género: 43 % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Varios Duración de los síntomas Aguda y subaguda (38% sigue con tratamiento de quimioterapia) Grado CIPN: Noindica	Tipo interv. (4.3): FARMA: Anticonvulsionante Toma oral de cápsula de lamotrigina. 25mg antes de acostarse las 2 primeras semanas, 25 mg 2 veces/día otras 2 semanas, 50 mg 2 veces/día otras 2 semanas, 100 mg 2 veces/día 2 semanas, mg 2 veces/día 2 semanas. Aumentar la dosis según tolerancia hasta objetivo de 300mg /día. Cantidad recomendada en la Bibliografía. Preparado por GlaxoSmithKline Autoaplicado tras instrucción médica.	Valoración post a las 10 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">G Intervención</th> <th colspan="3">G Control</th> <th rowspan="2">Dif pre-Post</th> <th rowspan="2">P</th> </tr> <tr> <th>Pre</th> <th>Post</th> <th>Dif post</th> <th>Pre</th> <th>Post</th> <th>Dif pre-Post</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NRS (dolor medio)</td> <td>4.1</td> <td>3.8</td> <td>-0.3</td> <td>3.7</td> <td>3.2</td> <td>-0.5</td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td>NRS (worst pain)</td> <td>5.0</td> <td>5.2</td> <td>-0.2</td> <td>4.5</td> <td>5.3</td> <td>-0.8</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Mc Gill pain rating index</td> <td>38.3</td> <td>26</td> <td>-12.3</td> <td>32.5</td> <td>28.5</td> <td>-0.4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>ENS (ECOG)</td> <td>2.0</td> <td>1.6</td> <td>0.4</td> <td>1.9</td> <td>1.6</td> <td>0.3</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>QoL Uniscale (0-100)</td> <td>64.1</td> <td>59.8</td> <td>-4.3</td> <td>64.6</td> <td>64.9</td> <td>-0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>SDS score</td> <td>74.9</td> <td>70.5</td> <td>4.4</td> <td>75.4</td> <td>71.4</td> <td>4.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table>		G Intervención			G Control			Dif pre-Post	P	Pre	Post	Dif post	Pre	Post	Dif pre-Post	NRS (dolor medio)	4.1	3.8	-0.3	3.7	3.2	-0.5	0.56	NRS (worst pain)	5.0	5.2	-0.2	4.5	5.3	-0.8	0.5	Mc Gill pain rating index	38.3	26	-12.3	32.5	28.5	-0.4	0.3	ENS (ECOG)	2.0	1.6	0.4	1.9	1.6	0.3	0.4	QoL Uniscale (0-100)	64.1	59.8	-4.3	64.6	64.9	-0.3	0.3	SDS score	74.9	70.5	4.4	75.4	71.4	4.0	1.0
		G Intervención				G Control			Dif pre-Post	P																																																									
Pre		Post	Dif post	Pre	Post	Dif pre-Post																																																													
NRS (dolor medio)	4.1	3.8	-0.3	3.7	3.2	-0.5	0.56																																																												
NRS (worst pain)	5.0	5.2	-0.2	4.5	5.3	-0.8	0.5																																																												
Mc Gill pain rating index	38.3	26	-12.3	32.5	28.5	-0.4	0.3																																																												
ENS (ECOG)	2.0	1.6	0.4	1.9	1.6	0.3	0.4																																																												
QoL Uniscale (0-100)	64.1	59.8	-4.3	64.6	64.9	-0.3	0.3																																																												
SDS score	74.9	70.5	4.4	75.4	71.4	4.0	1.0																																																												
nC= 63	Edad: 59 Género: 39 % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Varios Duración de los	Placebo inactivo: misma pauta que tratamiento con lamotrigina. Preparado por GlaxoSmithKline. Autoaplicado tras instrucción médica.																																																																	

		síntomas: Aguda y subaguda (45% sigue con tratamiento de quimioterapia) Grado CIPN: no indica.		
--	--	---	--	--

		<p>Varios</p> <p>Duración de los síntomas: Aguda y subaguda (53% sigue con tratamiento de quimioterapia)</p> <p>Grado CIPN: no indica.</p> <p>Diagnosticado con ECOG/ENS</p>		
--	--	--	--	--

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																														
Barton et al, 2011(141)	nI=104	Edad: 59.9±10.75 años Género: 35 % ♂ Tipo de Cáncer: pecho, colorrectal Tto quimioterápico: Vinca, platinos, taxanos Duración de los síntomas > 6 meses, crónica Grado CIPN: 1-2 PN sensitiva. Diagnóstico sintomático P/N/T >4	Tipo interv. (4.2): FARMA: Antidepresivo Gel tópico compuesto por 10 mg baclofen, 40 mg amitriptilina HCL y 20 ketamina (BAK); una cantidad como una cucharilla (1.31 g) 2 veces al día en la zona de dolor, entumecimiento u hormigueo; durante 4 semanas. Máximo 4 zonas de aplicación. Compuesto por Gateway HealthMart Pharmacy Laboratory in Bismarck. (Dakota del Norte) Autoaplicación tras instrucción médica.	Valoración post a las 4 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>G Intervención</i></th> <th></th> <th><i>G Control</i></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Dif Pre-post</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Dif Pre-Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EORTC-QLQ-CIPN 20 - sensitiva(SD)</td> <td>8.1 (15.05)</td> <td>-8,1</td> <td>3.8 (15.52)</td> <td>-3,8</td> <td>0.053</td> </tr> <tr> <td>EORTC-QLQ-CIPN 20 - motora(SD)</td> <td>7.1(13.72)</td> <td>-7,1</td> <td>1.8 (14.05)</td> <td>-1,8</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>EORTC-QLQ-CIPN 20 - autónoma(SD)</td> <td>3.3</td> <td></td> <td>1.7</td> <td></td> <td>0.58</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Post</i>	<i>Dif Pre-post</i>	<i>Post</i>	<i>Dif Pre-Post</i>	<i>P valor</i>	EORTC-QLQ-CIPN 20 - sensitiva(SD)	8.1 (15.05)	-8,1	3.8 (15.52)	-3,8	0.053	EORTC-QLQ-CIPN 20 - motora(SD)	7.1(13.72)	-7,1	1.8 (14.05)	-1,8	0.021	EORTC-QLQ-CIPN 20 - autónoma(SD)	3.3		1.7		0.58
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																														
	<i>Post</i>	<i>Dif Pre-post</i>	<i>Post</i>	<i>Dif Pre-Post</i>	<i>P valor</i>																													
EORTC-QLQ-CIPN 20 - sensitiva(SD)	8.1 (15.05)	-8,1	3.8 (15.52)	-3,8	0.053																													
EORTC-QLQ-CIPN 20 - motora(SD)	7.1(13.72)	-7,1	1.8 (14.05)	-1,8	0.021																													
EORTC-QLQ-CIPN 20 - autónoma(SD)	3.3		1.7		0.58																													
nC= 104	Edad: 62.1±10.27 años Género: 41 % ♂ Tipo de Cáncer: pecho, colorrectal Tto quimioterápico: Vinca, platinos, taxanos	Placebo inactivo con mismo aspecto y olor que el gel BAK. Misma pauta. Compuesto por Gateway HealthMart Pharmacy Laboratory in Bismarck. (Dakota del Norte).																																

		Duración de los síntomas > 6 meses, crónica Grado CIPN: 1-2, PN sensitiva. Diagnóstico sintomático P/N/T >4	Autoaplicación tras instrucción médica.	
--	--	--	---	--

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																												
Kautio AL, 2008(148)	nI=22	Edad: 52 Género: 18 % ♂ Tipo de Cáncer: Pecho , colorectal Tto quimioterápico: Vinca, platinos, taxanos. Duración de los síntomas Grado CIPN: 1 el más frecuente tanto sensitiva como motora. Diagnosticada con examen neurológico.	Tipo interv. (4.2): FARMA: Antidepresivo Toma oral de 1 cápsula de 10 mg/día de amitriptilina al principio, aumentando 10 mg/día cada semana hasta un máximo de 50 mg/día según tolerancia; durante 8 semanas Elaboradas por la farmacia del hospital. Autoaplicación tras instrucción médica. Control telefónico durante tratamiento.	Valoración post a las 8 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Global Improvement (NRS) (SD)</td> <td></td> <td>3.4 (3.6)</td> <td></td> <td>1.9 (3.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EORTC-QLQ-CIPN C30 (QoL Questionnaire)</td> <td>48</td> <td>55</td> <td>62</td> <td>49</td> <td>0.038</td> </tr> <tr> <td>CNI-CTC Severidad de síntomas (%)</td> <td></td> <td></td> <td>Sensitiva= 31 (94)</td> <td>Motora= 21 (64)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Global Improvement (NRS) (SD)		3.4 (3.6)		1.9 (3.1)		EORTC-QLQ-CIPN C30 (QoL Questionnaire)	48	55	62	49	0.038	CNI-CTC Severidad de síntomas (%)			Sensitiva= 31 (94)	Motora= 21 (64)	
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																										
<i>Pre</i>		<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																												
Global Improvement (NRS) (SD)		3.4 (3.6)		1.9 (3.1)																												
EORTC-QLQ-CIPN C30 (QoL Questionnaire)	48	55	62	49	0.038																											
CNI-CTC Severidad de síntomas (%)			Sensitiva= 31 (94)	Motora= 21 (64)																												
nC= 22	Edad: 54 Género: 31 % ♂ Tipo de Cáncer: Pecho , colorrectal Tto quimioterápico: Vinca, platinos, taxanos.	Placebo inactivo: Toma oral de 1 cápsula de 10 mg/día al principio, aumentando 10 mg/día cada semana hasta un máximo de 50 mg/día según tolerancia; durante 8 semanas																														

		Duración de los síntomas Grado CIPN: 1 el más frecuente tanto sensitiva como motora. Diagnosticada con examen neurológico.	Elaboradas por la farmacia del hospital. Autoaplicación tras instrucción médica. Control telefónico durante tratamiento.	
--	--	--	--	--

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados						
Geiger G, 2014(143)	nI=20	Edad: 59 Género: 25 % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: varios Duración de los síntomas 6.4 meses, crónica. Grado CIPN: el grado más repetido fue 2.	Tipo interv. (1.2): T. Fisico: Medio fisico no electricidad Low frequency Magnetic Field Therapy (MFT) 2 veces/día (mañana y tarde); intensidad 4-12 Hz, 200mT; durante 5 min en cada extremidad afectada. Aplicado por fisioterapeuta con estimulador magnético normalizado: MAGCELL MICROCIRC (PHYSIOMED, Elektromedizin, Schnaittach, Germany).	Valoración post a las 4 semanas.						
	nC=	No grupo control	No grupo control							
				<i>G Intervención</i>	<i>G Control</i>					
				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>		
				VCN-ulnar sensitiva	49	52			>0.05	
				VCN-sural sensitiva	24	29			>0.05	
				NCI-CTC sensitiva	2.05	1.44			0.003	
				NCI-CTC motora	1.6	1			0.23	
				NCI-CTC ataxia	2.05	1.41			0.0008	
				Pain DETECTED	13,7	11,8				

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																
Argenta PA, 2016(66)	nI= 30	Edad: 62.3 años Género: 70% ♂ Tipo de Cáncer: principalmente ginecológico Tto quimioterápico: Taxanos/platinos Duración de los síntomas: 15.68 meses, crónica. Grado CIPN: no indica. Diagnosticado desde autoinforme.	Tipo interv. (1.2): T. Físico: Medio físico no electricidad Aplicación cutánea de láser terapéutico Clase IV a (1 cm de la piel), entre 1 y 12 min sobre hasta 36 áreas específicas. Tiempo total de tratamiento: 30 min/3 veces semana/6 sem. Potencia 6.75 a 12 Kw.	Valoración post a las 6 semanas. <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="3"><i>G Intervención</i></td> <td colspan="3"><i>G Control</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Pre</i></td> <td><i>Post</i></td> <td><i>Dif</i></td> <td><i>Pre-</i></td> <td><i>Pre</i></td> <td><i>Post</i></td> <td><i>Dif Pre-Post</i></td> <td><i>P valor</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><i>Post</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>mTNS</td> <td></td> <td>0,2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-6,8</td> <td>0,001</td> </tr> </table>	<i>G Intervención</i>			<i>G Control</i>					<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif</i>	<i>Pre-</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif Pre-Post</i>	<i>P valor</i>			<i>Post</i>						mTNS		0,2				-6,8	0,001
	<i>G Intervención</i>				<i>G Control</i>																															
<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif</i>	<i>Pre-</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Dif Pre-Post</i>	<i>P valor</i>																													
		<i>Post</i>																																		
mTNS		0,2				-6,8	0,001																													
nC= 40	Edad: 31.9 años Género: 60% ♂ Tipo de Cáncer: principalmente ginecológico Tto quimioterápico: Taxanos/platinos Duración de los síntomas: 15.68 meses, crónica. Grado CIPN: no indica. Diagnóstico: autoinforme.	Aplicación con protocolo similar al GI, pero sólo con aplicación de calor en las zonas específicas.																																		

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados														
Schwenk M, 2015(105)	nI= 11	Edad: 70.3±8.7 años Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN: Diagnóstico previo: VPT>25 Volt	Tipo interv. (1.4): T. Físico: actividad física. Monitorización inalámbrica. Entrenamiento del equilibrio incluye: cambio de peso a un MMII a otro y superación de obstáculo virtual a tiempo real. 2 veces / semana, durante 4 semanas.	Valoración post a las 4 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2" style="text-align: center;"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2" style="text-align: center;"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;"><i>Pre</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Post</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Pre</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Vibration Perception Test (VPT) Media±DT</td> <td></td> <td style="text-align: center;">49.6±26.7</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.16</td> </tr> </tbody> </table>	<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Vibration Perception Test (VPT) Media±DT		49.6±26.7		0.16
	<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>													
<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>															
Vibration Perception Test (VPT) Media±DT		49.6±26.7		0.16														
nC= 11	Edad: 70.3±8.7 años Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN: Diagnóstico previo: VPT>25 Volt	Sin intervención.																

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																												
Fernandes & Kumar, 2016(106)	nI= 25	Edad: 47±12 años Género: 48% ♂ Tipo de Cáncer: no indica Tto quimioterápico: no indica Duración de los síntomas: no indica Grado CIPN: no indica	Tipo interv. (1.4): T. Físico: actividad física. Pauta de 12' de ejercicios diarios, en 15 sesiones, durante 3 semanas: *Protocolo no estandarizado	Valoración post a las XXX semanas. <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mTNS (0-20)</td> <td>13±1</td> <td>6±0.9</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BBS -Equilibrio</td> <td>26±2</td> <td>42±2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	mTNS (0-20)	13±1	6±0.9				BBS -Equilibrio	26±2	42±2			
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																												
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																											
mTNS (0-20)	13±1	6±0.9																														
BBS -Equilibrio	26±2	42±2																														
nC= 25	Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:																															

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																		
Ohno et al, 2015 (57)	nI= 22	Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Nab-paclitaxel Duración de los síntomas inferior a 3 meses; aguda. Grado CIPN:	Tipo interv. (1.4): T. Físico: terapia manual Aplicación de la compresión durante 24 horas previo a la infusión intravenosa de nab-paclitaxel.	Valoración post a las XXX semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stability Index</td> <td>11.6±6.3</td> <td>8.7±3.4</td> <td>8.3±4.9</td> <td>6.5±2.5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	Stability Index	11.6±6.3	8.7±3.4	8.3±4.9	6.5±2.5	
		<i>G Intervención</i>			<i>G Control</i>																	
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																	
Stability Index	11.6±6.3	8.7±3.4	8.3±4.9	6.5±2.5																		
nC= 25	Edad: Género: % ♂ Tto quimioterápico: Duración de los síntomas inferior a 3 meses; aguda. Grado CIPN:	GC inactivo de personas sanas																				

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																															
Park & Park, 2015(154)	nI=24	Edad: 60.74±8.97 Género: 58.3% ♂ Tipo de Cáncer: estómago, colon. Tto quimioterápico: Platinos/taxanos/FOLFOX Duración de los síntomas: 28.35 meses; crónica. Grado CIPN: 2-3, PN sensitiva	Tipo interv. (1.4): T. Físico: terapia manual Sesiones de masaje en los pies, incluyendo zonas reflejas de 30': 10 'cada pie + baño en agua templada + paciente tumbado relajadamente 5' más. Se lleva a cabo a días alternos, durante 2 semanas, por un masajista profesional. Total 8 sesiones. La primera sesión se realiza en el hospital en la mañana previa al tratamiento de quimioterapia, la segunda 2 días después por los investigadores y las siguientes por el paciente en su domicilio.	Valoración post a las 2 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NCT-CTC (media)</td> <td>2.37</td> <td>2.29</td> <td>2.42</td> <td>2.16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temperatura(°C) media±SD</td> <td>35.55±0.35</td> <td>35.69±0.23</td> <td>35.48±0.35</td> <td>36.48±0.56</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FACT_GOGNtx</td> <td>29.42±7.82</td> <td>26.38±7.75</td> <td>26.76±4.81</td> <td>31.13±5.57</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MEDIA±SD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FACT-G</td> <td>59.23±12.47</td> <td>53.33±11.09</td> <td>62.75±11.29</td> <td>62.33±12.96</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MEDIA±SD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	NCT-CTC (media)	2.37	2.29	2.42	2.16		Temperatura(°C) media±SD	35.55±0.35	35.69±0.23	35.48±0.35	36.48±0.56		FACT_GOGNtx	29.42±7.82	26.38±7.75	26.76±4.81	31.13±5.57		MEDIA±SD						FACT-G	59.23±12.47	53.33±11.09	62.75±11.29	62.33±12.96		MEDIA±SD					
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																																													
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																																															
NCT-CTC (media)	2.37	2.29	2.42	2.16																																															
Temperatura(°C) media±SD	35.55±0.35	35.69±0.23	35.48±0.35	36.48±0.56																																															
FACT_GOGNtx	29.42±7.82	26.38±7.75	26.76±4.81	31.13±5.57																																															
MEDIA±SD																																																			
FACT-G	59.23±12.47	53.33±11.09	62.75±11.29	62.33±12.96																																															
MEDIA±SD																																																			
nC= 24	Edad: 57.08±11.02 Género: 62.5 % ♂ Tipo de Cáncer: estómago, colon. Tto quimioterápico: Platinos/taxanos/FOLFOX Duración de los síntomas: 28.35 meses; crónica. Grado CIPN: 2-3, PN sensitiva	Baños en los pies con agua a 40°C (consejo de Hi Tech (HT5100; Ningbo, China). La primera sesión se realiza en el hospital en la mañana previa al tratamiento de quimioterapia, la segunda 2 días después por los investigadores y las siguientes por el paciente en su domicilio. Después deberá cubrir los pies con calcetines y tomar bebidas calientes. Total 8 sesiones.																																																	

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados		
Campbell TC, 2013(97)	nI= 7	Edad:54.7 años Género:57.1 % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas: 6 meses; subaguda Grado CIPN: Diagnóstico: NRS>4/10	Tipo de Inter: (1.1): T Físico: electroterapia Terapia Scramble (MC5-A), estimulación eléctrica de baja intensidad, con sesiones diarias de 50 ', 10 días.	Valoración post a las 2 semanas. <i>G Intervención</i> <i>Dif Pre-Post</i> NRS 0.97	<i>G Control</i> <i>Dif Pre-Post</i> -0.04	<i>P valor</i>
	nC= 7	Edad: 44.4 años Género: 28.6% ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas: 6 meses; subaguda Grado CIPN: Diagnóstico: NRS>4/10	Aplicación de una corriente apenas perceptible, no terapéutica (ni TENS, ni MC5A) en el mismo patrón que GI.			

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																		
Prinsloo S, 2016(155)	nI=35	Edad: 63 años Género:38 % ♂ Tipo de Cáncer: mama, ginecológico, otros. Tto quimioterápico: sin especificar Duración de los síntomas: 24 meses; crónica. Grado CIPN: 3 Diagnóstico sintomático: NCI-CTC >3	Tipo interv. (1.1): T. Físico: electroterapia NF: neurofeedback es un método de retroalimentación electroencefalografía neurocomportamental destinado a la adquisición de autocontrol sobre determinados patrones de actividad cerebral y mejora de síntomas de CIPN. Dispositivos: Default Mode Network (DMN) activity y control de cambio a nivel cortical “Low Intensity Electromagnetic Tomography” (LORETA).	Valoración post a las 10 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAS-dolor</td> <td></td> <td>3.5</td> <td></td> <td>5.3</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>VAS-entumecimiento</td> <td></td> <td>2.9</td> <td></td> <td>5.6</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>VAS- intensidad dolor 24h</td> <td></td> <td>2.5</td> <td></td> <td>5.3</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>VAS- desagrado</td> <td></td> <td>3.4</td> <td></td> <td>6.0</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	VAS-dolor		3.5		5.3	0.003	VAS-entumecimiento		2.9		5.6	0.001	VAS- intensidad dolor 24h		2.5		5.3	0.003	VAS- desagrado		3.4		6.0	0.001
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																																
<i>Pre</i>		<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																																		
VAS-dolor		3.5		5.3	0.003																																	
VAS-entumecimiento		2.9		5.6	0.001																																	
VAS- intensidad dolor 24h		2.5		5.3	0.003																																	
VAS- desagrado		3.4		6.0	0.001																																	
nC= 36	Edad: 63 años Género:38 % ♂ Tipo de Cáncer: mama, ginecológico, otros. Tto quimioterápico: sin especificar Duración de los síntomas: 24 meses; crónica.	GC inactivo.																																				

		Grado CIPN: 3 Diagnóstico sintomático: NCI-CTC >3		
--	--	---	--	--

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																												
Lee SC, 2016(149)	nI=6	Edad:62.3 años Género:50 % ♂ Tipo de Cáncer: Colon, linfoma mieloma. Tto quimioterápico: FOLFOX, R-CHAP, thalidomide Duración de los síntomas: 13.86 meses; crónica	Tipo interv. (1.1): T. Físico: electroterapia MC5-A Calmare Therapy, estimulación eléctrica de baja intensidad. Valores máx utilizados fueron en el rango 3.5 a 5.5 mA, con un voltaje de 6.5 a 12.5 V. Duración de corriente 6.8 a 10.9 s, y de 43 a 52 Hz. Sesiones diarias de 40'. Totales 10.	Valoración post a las 2 semanas.																												
	nC=	Grado CIPN: No indica Diagnóstico: NRS>4 Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	Protocolo aplicado por médico formado por el fabricante tecnológico. No grupo control	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NRS media±SD</td> <td>6.8</td> <td>3.1</td> <td></td> <td></td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>BPI-dolor</td> <td>6</td> <td>4.5</td> <td></td> <td></td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>BPI-interferencia VD</td> <td>8.2</td> <td>6.28</td> <td></td> <td></td> <td><0.05</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	NRS media±SD	6.8	3.1			0.03	BPI-dolor	6	4.5			0.01	BPI-interferencia VD	8.2	6.28		
	<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																											
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																												
NRS media±SD	6.8	3.1			0.03																											
BPI-dolor	6	4.5			0.01																											
BPI-interferencia VD	8.2	6.28			<0.05																											

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																								
Lindblad K, 2016(95)	<p>nI= 34</p> <p>nC= 33</p>	<p>Edad:62.77±12.11 años</p> <p>Género:50 % ♂</p> <p>Tipo de Cáncer: destaca colon, otros</p> <p>Tto quimioterápico: Oxaliplatin, taxanos.</p> <p>Duración de los síntomas: más de 6 meses; crónica.</p> <p>Grado CIPN: No indica.</p> <p>Edad: 65.26±9.0 años</p> <p>Género: 48.48% ♂</p> <p>Tipo de Cáncer: destaca colon, otros</p> <p>Tto quimioterápico: Oxaliplatin, taxanos.</p> <p>Duración de los síntomas: más de 6 meses; crónica.</p> <p>Grado CIPN: No indica</p>	<p>Tipo interv. (1.1): T. Físico: electroterapia</p> <p>Interferencial therapy (ITH) and Long-wave diatermia a baja potencia (LDL).</p> <p>Dispositivo LDL: Skanlab 25 Body Wave.</p> <p>Sesiones de 6 ´ aplicando corriente en la planta de cada pie.</p> <p>Dispositivo ITH: Electro Stimulation Device ES 520 & Vacuum Unit. Fr 0-100Hz con estimulación sensitiva y motora.</p> <p>Sesiones de 15´ en cada pie.</p> <p>Aplicado por fisioterapeuta de acuerdo a manual.</p> <p>Long-wave diatermia a baja potencia (LDL).</p> <p>Dispositivo LDL: Skanlab 25 Body Wave.</p> <p>Sesiones de 6 ´ aplicando corriente en la planta de cada pie. Ajustando bajo efecto sin resultados terapéuticos.</p> <p>Aplicado por fisioterapeuta de acuerdo a manual.</p>	<p>Valoración post a las 12 semanas.</p> <table border="1" data-bbox="1003 454 1902 592"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NRS-dolor</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>29</td> <td>21.5</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td><i>Medianas</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	NRS-dolor	25	20	29	21.5	0.8	<i>Medianas</i>					
	<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																									
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																							
NRS-dolor	25	20	29	21.5	0.8																							
<i>Medianas</i>																												

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																			
Mols, F, 2015(150)	nI= 444	Edad: 66.7±9.8 años Género:58 % ♂ Tipo de Cáncer: colon, rectal. Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	Tipo interv. (1.4): T. Físico: actividad física Actividad física de moderada a vigorosa (MVPA) como caminar, montar en bici, cuidar jardín o deportes con gasto metabólico ≥ 3 MET, 150 minutos/semana. Control por encuesta telefónica EPIC.	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;"><i>G intervención</i></th> <th colspan="2" style="text-align: center;"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2" style="text-align: center;"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;"><i>Pre</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Post</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Pre</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">EORTC-QLQ-CIPN30- Calidad de vida</td> <td></td> <td style="text-align: center;">77.15±17.75</td> <td style="text-align: center;">65.2±18.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><i>Media+SD</i></td> </tr> </tbody> </table>	<i>G intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	EORTC-QLQ-CIPN30- Calidad de vida		77.15±17.75	65.2±18.7		<i>Media+SD</i>				
	<i>G intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																		
<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																				
EORTC-QLQ-CIPN30- Calidad de vida		77.15±17.75	65.2±18.7																				
<i>Media+SD</i>																							
nC= 56	Edad: 66.7±9.8 años Género:58 % ♂ Tipo de Cáncer: colon, rectal. Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	Actividad física que no cumpla los criterios de MVPA ni dedicación de 150 minutos/semana.																					

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																														
Han et al, 2017(146)	nI=52	Edad: 62.49 años Género: 55.1% ♂ Tipo de Cáncer: Mieloma Múltiple Tto quimioterápico: Duración de los síntomas: más de 3 meses; subaguda. Grado CIPN: 3 más fr Diagnosticado NCV, VAS	Tipo Intev (3.3): T Alternativo: farmacupuntura Met+Acu: 500 µg de Metilcobalamina intramuscular/días alterno; 10 tratamientos + 500 µg orales 3 veces al día. Añade acupuntura en el protocolo de teoría a mecanismo neurohumoral. Aguja epidérmica a 0.3-1.0 in. Durante 30'. Duración 3 ciclos de 28 días (3 días seguidos + 10 sesiones más a día alternos)	Valoración post a las XXX semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VNC sensitiva media±SD</td> <td>49.58±5.4</td> <td>51.51±4.48</td> <td>49.98±6.58</td> <td>50.4±5.53</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>VAS-dolor media±SD</td> <td>5.57±1.82</td> <td>3.23±1.19</td> <td>5.5±1.68</td> <td>4.25±1.4</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>FACT-GOG- calidad de vida media±SD</td> <td>36.48±3.29</td> <td>32.98±3.78</td> <td>36.63±3.86</td> <td>35.17±3.62</td> <td><0.05</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	VNC sensitiva media±SD	49.58±5.4	51.51±4.48	49.98±6.58	50.4±5.53	<0.01	VAS-dolor media±SD	5.57±1.82	3.23±1.19	5.5±1.68	4.25±1.4	<0.01	FACT-GOG- calidad de vida media±SD	36.48±3.29	32.98±3.78	36.63±3.86	35.17±3.62	<0.05
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																														
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																													
VNC sensitiva media±SD	49.58±5.4	51.51±4.48	49.98±6.58	50.4±5.53	<0.01																													
VAS-dolor media±SD	5.57±1.82	3.23±1.19	5.5±1.68	4.25±1.4	<0.01																													
FACT-GOG- calidad de vida media±SD	36.48±3.29	32.98±3.78	36.63±3.86	35.17±3.62	<0.05																													
nC= 52	Edad: 65.29 años Género: 59.2% ♂ Tipo de Cáncer: Mieloma Múltiple Tto quimioterápico: Duración de los síntomas: más de 3 meses; subaguda. Grado CIPN: 3 más fr Diagnosticado NCV, VAS	Met grupo: 500 µg de Metilcobalamina intramuscular a días alternos, 10 tratamientos y además, 500 µg orales 3 veces al día.																																

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados
García et al, 2014(142)	nI= 27	Edad: 64 Género:74% ♂ Tipo de Cáncer: Mieloma Múltiple Tto quimioterápico: talidomina, bortezomib Duración de los síntomas: 9.8 meses; crónica Grado CIPN: 2 más frecuencia.PN sensitiva.	Tipo Intev (3.2): T Alternativo: electroacupuntura. Tto. 3 sesiones/sem durante 4 semanas, una de descanso y 2 sesiones/sem 4 semanas más. Total 20 sesiones en 9 semanas. Estimulación eléctrica se aplicó de modo bilateral durante 20': LI4 (-) a SI3 (+); Lv3 (-) a Gb42 (+); 100Hz	Valoración post a las 9 semanas. <i>G Intervención</i> <i>Pre</i> <i>Post</i> <i>Dif pre-post</i> <i>P valor</i> FATC-GOG-Ntx 20.8±9.6 9.9±5.6 0.0001 media±SD BPI-SF - 25.4±18.5 15.1±14.8 <0.0001 severidad de dolor media±SD FACT-G (QoL) 10.9±4.1 0.1 media±SD FACT-G (QoL- 20.8±6.7 19.6±7 0.1 Funcionalidad) media±SD
	nC=	Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:	No grupo control.	

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																							
Schroeder S, 2011(158)	nI=6	Edad: 64 años Género: 50% ♂ Tipo de Cáncer: mama, colon, linfoma otros. Tto quimioterápico: Cisplatino, otros. Duración de los síntomas: 10.3 meses; crónica. Grado CIPN: No indica Diagnóstico: NCS (sural / tibial)	Tipo Intev (3.1): T Alternativo: acupuntura. Protocolo según textos: agujas de acero 0.30x0.30mm aplicadas a una profundidad de 10-30 mm en la piel de forma bilateral durante 20'. Un total de 20 agujas por sesión, 1<semana. Total 10 sesiones. Patrón: ST34 (Liangqui) +5 puntos extra EXLE12 (Qiduan)+4 puntos extra EXLE8 (Bafeng).	Valoración post a las 6 meses. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VNC n. sural-sensitiva media±SD</td> <td>11.6±18.09</td> <td>34.1±17.54</td> <td>39.8±3.03</td> <td>33.6±18.78</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Amplitud n. sural-sensitiva media±SD</td> <td>0.28±0.6</td> <td>1.32±0.83</td> <td>3±0.88</td> <td>3.16±1.86</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	VNC n. sural-sensitiva media±SD	11.6±18.09	34.1±17.54	39.8±3.03	33.6±18.78	0.03	Amplitud n. sural-sensitiva media±SD	0.28±0.6	1.32±0.83	3±0.88	3.16±1.86	0.02
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																					
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																							
VNC n. sural-sensitiva media±SD	11.6±18.09	34.1±17.54	39.8±3.03	33.6±18.78	0.03																						
Amplitud n. sural-sensitiva media±SD	0.28±0.6	1.32±0.83	3±0.88	3.16±1.86	0.02																						
nC= 5	Edad: 65 años Género: 80% ♂ Tipo de Cáncer: mama, colon, linfoma otros. Tto quimioterápico: Cisplatino, otros. Duración de los síntomas: 10.8 meses; crónica. Grado CIPN: No indica Diagnóstico: NCS (sural / tibial)	Grupo control inactivo.																									

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados
Ogawa K, 2013(151)	nI= 7	Edad: 64.3 años Género: 66.6% ♂ Tipo de Cáncer: colon. Tto quimioterápico: oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel. Duración de los síntomas: crónica Grado CIPN: Diagnóstico: CNI-CTC AE.	Tipo Intev (3.1): T Alternativo: acupuntura. Contact Needle Therapy (CNT) Protocolo según textos: agujas de plata 0.16x24mm que se dejan insertadas de 30'' a 1'. Cada apaciente recibió de 4-6 tratamientos en 3 meses. Patrón: CV12, CV4, ST25, KI2.	Valoración post a las XXX semanas. <i>G Intervención</i> <i>Pre</i> <i>Post</i> <i>G Control</i> <i>Pre</i> <i>Post</i> <i>P valor</i> NCI-CTC 1.15 1.19 media FACT-GOG-Ntx 8.83 3.66 media Dolor disruptivo 2 0.15 media FACT-GOG-QoI 66.33 3.66 media
	nC=	Edad: Género: % ♂ Tipo de Cáncer: Tto quimioterápico: Duración de los síntomas Grado CIPN:		

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																													
Wong et al, 2016(161)	nI= 27	Edad: 58 Género: 25% ♂ Tipo de Cáncer: pecho, colon, ovario, cuello de útero. Tto quimioterápico: varios. Duración de los síntomas: 10 meses; crónica. Grado CIPN: no indica Diagnóstico: ECOG<2	Tipo Intev (3.2): T Alternativo: electroacupuntura. Acupuncture –Like transcutaneous nerve stimulation (ALTENS) Las sesiones seguían indicaciones Codetron units (model 902-C, EHM Rehabilitation Technologies Ltd, ON, Canadá). Cada tratamiento se aplicaba durante 20', 2 veces/semana, durante 6 u 8 semanas. Total sesiones 12.	Valoración post a las 8 semanas. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mTNS</td> <td>6.68</td> <td>3.9</td> <td></td> <td></td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ESAS -dolor</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.138</td> </tr> <tr> <td>ESAS- bienestar</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.153</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	mTNS	6.68	3.9			<0.001	ESAS -dolor	2.88				0.138	ESAS- bienestar					0.153
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																											
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																													
mTNS	6.68	3.9			<0.001																												
ESAS -dolor	2.88				0.138																												
ESAS- bienestar					0.153																												
nC= 13	Edad: 58 Género: 25 % ♂ Tipo de Cáncer: pecho, colon, ovario, cuello de útero. Tto quimioterápico: varios. Duración de los síntomas: 10 meses; crónica. Grado CIPN: no indica Diagnóstico: ECOG<2	Acupuntura, agujas de 40 mm. Se usaron la técnica de tonificación y la técnica de sedación.																															

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																								
Clark PG, 2012. a)(98)	nI= 9	Edad: 59.04±años Género:11% ♂ Tipo de Cáncer: Pecho, ovario, colon, otros. Tto quimioterápico: N/I Duración de los síntomas: 33.12 meses; crónica. Grado CIPN: N/I	Tipo Intev (3.4): T Alternativo: otras REIKI: Sesiones de 60', 1vez/semana, durante 6 semanas.	Valoración post a las XXX semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>P valor</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FACT-GOG-Ntx media±SD</td> <td>23.71±10.16</td> <td>26.14±10.57</td> <td>31.14±8.47</td> <td>27.86±9.82</td> <td>0.177</td> </tr> <tr> <td>FACT-GOG-QoL media±SD</td> <td>98.17±21.04</td> <td>105.21.47</td> <td>110.31±17.04</td> <td>110.17±20.25</td> <td>0.081</td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>				<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>	FACT-GOG-Ntx media±SD	23.71±10.16	26.14±10.57	31.14±8.47	27.86±9.82	0.177	FACT-GOG-QoL media±SD	98.17±21.04	105.21.47	110.31±17.04	110.17±20.25	0.081
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>																								
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P valor</i>																							
FACT-GOG-Ntx media±SD	23.71±10.16	26.14±10.57	31.14±8.47	27.86±9.82	0.177																							
FACT-GOG-QoL media±SD	98.17±21.04	105.21.47	110.31±17.04	110.17±20.25	0.081																							
nC= 9	Edad: 59.04±años Género:11% ♂ Tipo de Cáncer: Pecho, ovario, colon, otros. Tto quimioterápico: N/I Duración de los síntomas: 33.12 meses; crónica. Grado CIPN: N/I	Educación para el control de síntomas CIPN: Modelo holístico biopsicosocial. Sesiones de 60', 1vez/semana, durante 6 semanas.																										

Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio	Tamaño muestral	Características de los Participantes	Características de Intervención	Medida de resultados																																																																													
Rostock M, 2013. b(100)	nI= 14	Edad: 52.3±11.3 años Género: 7.7% ♂ Tipo de Cáncer: Linfoma, ovario, mama Tto quimioterápico: Taxanos/platinos/vinca Duración de los síntomas> a 3 meses, subaguda. Grado CIPN: 1-2 de PN sensitiva.	Tipo interv. (2.1): Compl. alimenticio: Vit B Complemento Vitamínico. 3 cápsulas de vitamina B1/B6 (100mg nitrato de tiamina, 100mg de clorhidrato de piridoxina) diario, durante 3 semanas. Autoadministrado tras instrucción médica.	Valoración post a las 3 semanas. <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>G Intervención</i></th> <th colspan="2"><i>G Control</i></th> <th rowspan="2"><i>P valor</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> <th><i>Pre</i></th> <th><i>Post</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NCI_CTC</td> <td>1.25</td> <td>0.84</td> <td>1.35</td> <td>1.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sensitiva</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptoms</td> <td>4.9±1.8</td> <td>3.3±2.3</td> <td>4.9±2.1</td> <td>3.6±1.6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Severity NRS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VCN-medial</td> <td>46.9±4.1</td> <td>51.2±3.1</td> <td>47.1±7.5</td> <td>50.6±6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amplitud-medial</td> <td>15.9±9.8</td> <td>15.3±6.4</td> <td>17.5±9.5</td> <td>16.8±8.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VCN-sural</td> <td>45±4.3</td> <td>45±3.8</td> <td>45.3±4.2</td> <td>45.9±5.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amplitud-sural</td> <td>3.9±2.7</td> <td>5.1±3.8</td> <td>5.3±3.1</td> <td>6.3±3.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>neuropathy score (0-15)</td> <td>3.9±1.2</td> <td>3.2±1.3</td> <td>4.1±1.5</td> <td>3.5±1.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30</td> <td>51.7±20.7</td> <td>61.7±17.2</td> <td>58.3±17.7</td> <td>67.6±14.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30-rol funcional</td> <td>38±30.7</td> <td>61.5±37.5</td> <td>52.9±28.4</td> <td>74.5±23.7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	NCI_CTC	1.25	0.84	1.35	1.3		Sensitiva						Symptoms	4.9±1.8	3.3±2.3	4.9±2.1	3.6±1.6		Severity NRS						VCN-medial	46.9±4.1	51.2±3.1	47.1±7.5	50.6±6		Amplitud-medial	15.9±9.8	15.3±6.4	17.5±9.5	16.8±8.5		VCN-sural	45±4.3	45±3.8	45.3±4.2	45.9±5.8		Amplitud-sural	3.9±2.7	5.1±3.8	5.3±3.1	6.3±3.4		neuropathy score (0-15)	3.9±1.2	3.2±1.3	4.1±1.5	3.5±1.7		EORTC QLQ-C30	51.7±20.7	61.7±17.2	58.3±17.7	67.6±14.4		EORTC QLQ-C30-rol funcional	38±30.7	61.5±37.5	52.9±28.4	74.5±23.7	
		<i>G Intervención</i>		<i>G Control</i>		<i>P valor</i>																																																																											
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>																																																																													
NCI_CTC	1.25	0.84	1.35	1.3																																																																													
Sensitiva																																																																																	
Symptoms	4.9±1.8	3.3±2.3	4.9±2.1	3.6±1.6																																																																													
Severity NRS																																																																																	
VCN-medial	46.9±4.1	51.2±3.1	47.1±7.5	50.6±6																																																																													
Amplitud-medial	15.9±9.8	15.3±6.4	17.5±9.5	16.8±8.5																																																																													
VCN-sural	45±4.3	45±3.8	45.3±4.2	45.9±5.8																																																																													
Amplitud-sural	3.9±2.7	5.1±3.8	5.3±3.1	6.3±3.4																																																																													
neuropathy score (0-15)	3.9±1.2	3.2±1.3	4.1±1.5	3.5±1.7																																																																													
EORTC QLQ-C30	51.7±20.7	61.7±17.2	58.3±17.7	67.6±14.4																																																																													
EORTC QLQ-C30-rol funcional	38±30.7	61.5±37.5	52.9±28.4	74.5±23.7																																																																													
	nC= 17	Edad: 52±8.1 años Género: 17.6% ♂ Tipo de Cáncer: Linfoma, ovario, mama Tto quimioterápico: Taxanos/platinos/vinca Duración de los síntomas> a 3 meses, subaguda. Grado CIPN: 1-2 de PN sensitiva.	3 Cápsulas de lactosa de idéntica forma que las cápsulas de tratamiento. Mismo protocolo. Autoadministrado tras instrucción médica.																																																																														



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA



10. ÍNDICES

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los agentes citostáticos tomando como criterio su actuación en el ciclo celular.....	15
Tabla 2. Clasificación de los agentes citostáticos tomando como criterio la agrupación por familias.....	16
Tabla 3. Fármacos quimioterápicos que cursan con síntomas neurológicos como efectos secundarios frecuentes y raros.....	35
Tabla 4: Síntomas y signos del dolor neuropático. Términos semiológicos.....	37
Tabla 5: Desórdenes del sistema nervioso. Graduación de la severidad de los eventos adversos del tratamiento del cáncer según e Instituto Nacional del Cáncer (NTC-CTCEAv.4): neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensitiva.....	46
Tabla 6. Clasificación de severidad de neuropatía periférica producida por toxicidad inducida por oxaliplatino. (Oxaliplatin induced peripheral neuropathy).....	46
Tabla 7. Puntuación total de neuropatía (TNS) utilizada para graduar la neurotoxicidad inducida por quimioterapia.....	47
Tabla 8. Escala para medir grado de afectación por neurotoxicidad inducida por quimioterapia modificada de puntuación de neuropatía total (mTNS).....	48
Tabla 9. Escala funcional de Karnofsky.....	53
Tabla 10. Escala funcional desarrollada por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)	54
Tabla 11. Descripción de los contenidos de la escala EORTC-QLQ-CIPN20	55
Tabla 12. Clasificación de los agentes físicos según categorías y tipos de elementos según acción.	63
Tabla 13. Resumen de los datos de cada artículo de la revisión sistemática que incluye tipo de tratamiento, características de la muestra, características de la intervención.....	97
Tabla 14: Resultados del análisis de parámetros de calidad metodológica de los estudios encontrados según escala Jadad.	100
Tabla 15. Análisis de TE en los subgrupos determinados por “tipo de placebo”.....	114
Tabla 16. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad en las terapias alternativas.....	124
Tabla 17. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “n° de semanas de tratamiento”	125

Tabla 18. Análisis de TE en los subgrupos determinados por “nº de semanas de tratamiento”	125
Tabla 19. Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “gradocipn”	126
Tabla 20. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “gradocipn”	127
Tabla 21: Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “calidad metodológica del estudio”:	137
Tabla 22. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos “calidad metodológica de los estudios”	139
Tabla 23. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad “tipo de intervención”	146
Tabla 25. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “tipo de intervención”	147
Tabla 26. Variables moderadoras que resultan significativas para heterogeneidad en las terapias alternativas.....	156
Tabla 27 Análisis de la TE en los subgrupos determinados por “intervención SBVP”	156
Tabla 28. Análisis de la heterogeneidad en los subgrupos determinados por “intervención SBVP”	157
Tabla 29. Resumen de los resultados de efectividad de los diferentes tratamientos en cuanto a neurotoxicidad en CIPN.....	161
Tabla 30. Resumen de los resultados de efectividad de los diferentes tratamientos en cuanto a dolor neuropático en CIPN.....	162
Tabla 31. Resumen de las características de los estudios incluidos en el metaanálisis	248

ÍNDICE FIGURAS

Fig 2. Sistema Nervioso Periférico (SNP).....	16
Fig. 2. Estructura de una fibra nerviosa. La mielina es sintetizada por las células de Schwann en el SNP.....	24
Fig. 3. Clasificación de las lesiones atendiendo al tipo de fibra.. ..	26
Fig. 5. Acción de las fibras A-Delta y C en la vía ascendente del dolor.	38
Fig. 6. Vías nerviosas del dolor: vías aferentes específicas y las vías descendentes inhibitorias.....	39
Fig. 7. Degeneración axonal. Fenómenos de sensibilización periférica y de hiperexcitabilidad neuronal de las células de la glía.....	40
Fig. 8. PRISMA 2009. Diagrama de Flujo (versión española)	82

ÍNDICE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución por porcentajes del tipo de CIPN según el tiempo de aparición de los síntomas.....	94
Gráfico 2. Distribución del grado de severidad y	94
Gráfico 3. Distribución de los tratamientos por modalidad/técnica: a) tratamiento agente físico; b) tratamientos alternativos; c) tratamiento farmacológico y d) tratamientos utilizados en el GC activo.	96
Gráfico 4. Objetivo de estudio. Mejorar los síntomas de neurotoxicidad, dolor neuropático, calidad de vida y funcionalidad en el desempeño de actividades de vida diaria.....	98
Gráfico 5. Escalas utilizadas para valorar los diferentes eventos: neurotoxicidad, dolor neuropático, calidad de vida y funcionalidad para AVD.	99
Gráfico 6. Relación del número de estudios por país de publicación.	102
Gráfico 7. Evolución de las publicaciones	102
Gráfico 8. Forest plot para valor de TE de los estudios farmacológicos en neurotoxicidad.	104
Gráfico 9. Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos farmacológicos.....	105
Gráfico 10. Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos farmacológicos.....	106
Gráfico 11. Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación en e grupo de estudios farmacológicos.	107
Gráfico 12: Forest plot para valor de TE de los tratamientos con agentes físicos sobre neurotoxicidad.	109
Gráfico 13. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.....	110
Gráfico 14. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos	111
Gráfico 15. Forest plot para nuevo de TE de los tratamientos con agentes físicos sobre neurotoxicidad.	112

Gráfico 16. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.	113
Gráfico 17. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos	114
Gráfico 18. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora “tipo de GC”	115
Gráfico 19. Funnel display para análisis de sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.	116
Gráfico 20. Contour-enhanced funnel display de estimación de nuevos TE para contrarrestar el sesgo de publicación de estudios sobre tratamientos con medios físicos.	117
Gráfico 21. Contour-enhanced funnel display de análisis de sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos una vez eliminados los resultados más influyentes.	117
Gráfico 22. Forest plot para valor de TE de los tratamientos complementarios en neurotoxicidad.	119
Gráfico 23. Forest plot para valor de TE de las terapias complementarias en los signos en neurotoxicidad.....	121
Gráfico 24. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos alternativos a la heterogeneidad.	122
Gráfico 25. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos	123
Gráfico 26. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios tratamientos alternativos a la heterogeneidad.	123
Gráfico 27. Gráfico de Galbraith para heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos	124
Gráfico 28. Forest plot de TE de los subgrupos diferenciados por “nº de semanas”	125
Gráfico 29. Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos de menos de 4 semanas.	126
Gráfico 30. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora “gradocipn”.	127
Gráfico 31. Resumen del análisis de la efectividad y factores de heterogeneidad de los estudios sobre terapias alternativas.....	129
Gráfico 32. Funnel display de análisis de sesgo de publicación de las terapias alternativas.....	130
Gráfico 33. Contour-enhanced funnel plot de detección de sesgo de publicación.	131
Gráfico 34. Funnel display del análisis del sesgo de publicación	131

Gráfico 35. Contour-enhanced funnel plot de efecto de la heterogeneidad en el sesgo de publicación	132
Gráfico 36. Forest plot para valor de TE de los estudio farmacológicos en el dolor neuropático	134
Gráfico 37. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos farmacológicos.....	135
Gráfico 38. Contribuciones de los estudios a la heterogeneidad.	136
Gráfico 39. Diagrama de bajjat de la contribución de los estudios tratamientos farmacológicos a la heterogeneidad.....	137
Gráfico 40. Diagrama forest plot por subgrupos “calidad metodológica de los estudios.	138
Gráfico 41. Funnel display para análisis del sesgo de publicación.	139
Gráfico 42. Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación en los tratamientos farmacológicos.....	140
Gráfico 43. Contour-enhanced funnel plot de sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos diferenciados por puntuación sobre calidad metodológica.....	141
Gráfico 44. Contour-enhanced funnel plot de sesgo de publicación en estudios farmacológicos de alta calidad metodológica.....	141
Gráfico 45. Contour-enhanced funnel plot de corrección del sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos de alta calidad metodológica.	142
Gráfico 46. Funnel display de sesgo de publicación en el grupo de estudios farmacológicos de baja calidad metodológica.....	142
Gráfico 47. Forest plot para valor de TE de los estudios de tratamiento con agentes físicos en el dolor neuropático.....	144
Gráfico 48. Gráfico de Galbraith de la heterogeneidad de los estudios de tratamientos con agentes físicos	145
Gráfico 49. Diagrama de bajjat de la contribución de los estudios tratamientos con agentes físicos a la heterogeneidad.....	146
Gráfico 50. Forest plot para valor de TE del subGI: Scrambler Therapy®.....	148
Gráfico 51. Forest plot para TE de subgrupos según variable moderadora “tipo de intervención”.	149
Gráfico 52. Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.	150

Gráfico 53. Funnel display del análisis del sesgo de publicación de los estudios agrupados por tipo de intervención.....	151
Gráfico 54. Contour-enhanced funnel plot de detección del sesgo de publicación de los estudios de tratamientos con agentes físicos.....	152
Gráfico 55. Forest plot para valor de TE de los tratamientos alternativos en el dolor neuropático.....	154
Gráfico 56. Gráfico de Galbraith de heterogeneidad de los estudios de tratamientos alternativos.....	155
Gráfico 57. Diagrama de baujat de la contribución de los estudios de terapias alternativas a la heterogeneidad.....	155
Gráfico 58. Forest plot para valor de TE de las terapias alternativas en dolor neuropático.....	157
Gráfico 59. Funnel display del análisis del sesgo de publicación.....	158
Gráfico 60. Contour-enhanced funnel plot para detectar el sesgo de publicación de los estudios sobre terapias alternativas.....	159
Gráfico 61. Funnel display de análisis de sesgo de publicación en subgrupo “otras técnicas”.....	159
Gráfico 62. Forest plot por subgrupos de tratamiento de dolor neuropático.....	160

