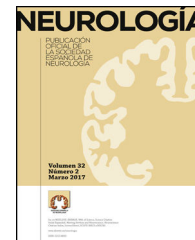




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib



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

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

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

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

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

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

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

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

Accesible en línea el 28 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

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

Resumen

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

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

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

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

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

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

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

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

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

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

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

Método

Participantes

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

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

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

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

Variables e instrumentos de medida

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

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

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

Análisis estadístico

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

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

Resultados

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

Dolor neuropático: distribución y características

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

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

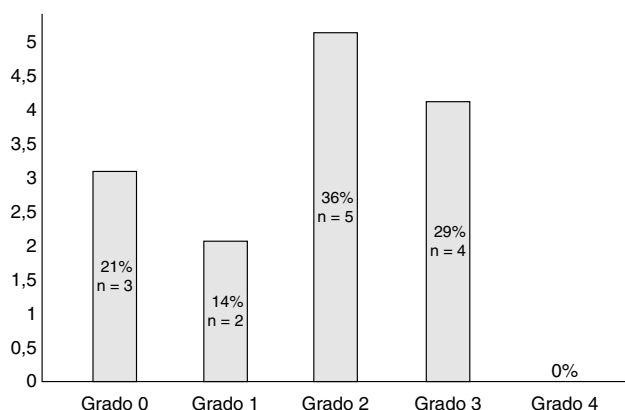


Figura 1 Distribución de los grados de neuropatía asociada a bortezomib.

Tabla 1 Características de los participantes

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

DE: desviación estándar; N: número de participantes; NPFF: neuropatía periférica de fibra fina; NPM: neuropatía periférica mixta.

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

Dolor neuropático: impacto en las actividades de la vida cotidiana

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

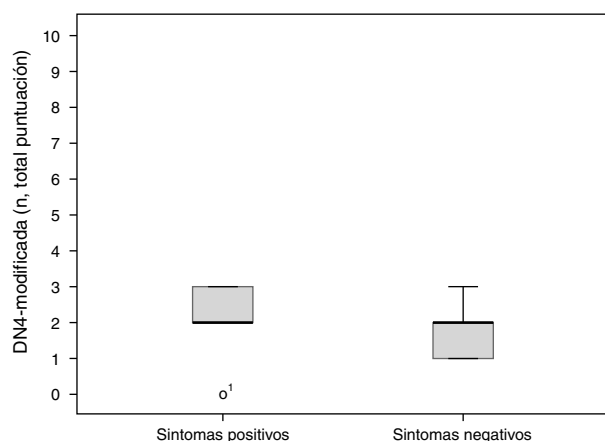


Figura 2 Síntomas positivos (NPFF) y síntomas negativos (NPM) asociados a la neuropatía por bortezomib.

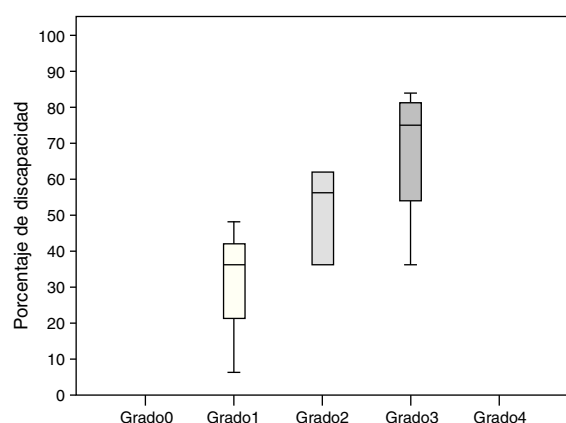


Figura 3 Relación entre el grado de neuropatía y discapacidad.

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

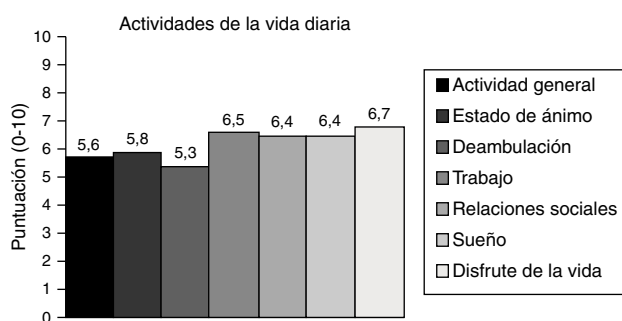


Figura 4 Repercusión del dolor en las actividades de la vida diaria (AVD).

Otros efectos adversos del tratamiento con bortezomib

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

Discusión

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

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

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

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

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

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

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

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

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

Bibliografía

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

15. Ezendam NP, Pijlman B, Bhugwandass C, Pruijt JF, Mols F, Vos MC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol*. 2014;135:510–7.
16. Slapo G, Schjott J. Medical treatment of neuropathic pain. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133:971–3.
17. Lees JG, Fivelman B, Duffy SS, Makker PG, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Cytokines in neuropathic pain and associated depression. *Mod Trends Pharmac Psychiatry*. 2015;30:51–66.
18. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer*. 2013;21:2059–66.
19. Sofaer-Bennett B, Walker J, Moore A, Lamberty J, Thorp T, O'Dwyer J. The social consequences for older people of neuropathic pain: A qualitative study. *Pain Med*. 2007;8:263–70.
20. Langley PC, van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16:85–95.
21. World Health Organisation (WHO). Who handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organisation, Who offset publication; no. 48, 45p. 1979 [consultado 13 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>.
22. Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennet M, Ruiz M, Rejas J. Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:485–91.
23. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:66.
24. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:52–9.
25. Flórez García MT, García Pérez MA, García Pérez F, Armenteros Pedreros J, Álvarez Prado A, Martínez Lorente MD. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación (Madr)*. 1995;29:138–45.
26. Alcántara-Bumbiedro MT, Flórez-García C, Echávarri-Pérez, García-Pérez. F. Escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*. 2006;40:150–8.
27. Informe técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Índices y escalas utilizados en ciertas tecnologías de la prestación ortoprotésica. Publicación N.º 33 Madrid, noviembre del 2002 [consultado 22 Nov 2015]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=07/11/2012-c27c8b55c2>.
28. Carod-Artal FJ. Escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida en el ictus. *Rev Neurol*. 2004;39:1053–5.
29. Giraldo P, López L, Palomera L. Guía Clínica y protocolo de actuación en el tratamiento del mieloma múltiple. Utilización de bortezomib (Velcade®), mayo del 2005, p. 12 [consultado 16 Mar 2014] Disponible en: http://www.fehha.org/pub/publicaciones/docs/guia_MM.pdf.
30. Lauria G, Merquies I, Review Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:542–7.
31. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and skin biopsy in small fiber neuropathies. *Pain*. 2011;152:410–8.
32. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood*. 2008;112:1593–9.
33. Bhagra A, Rhao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:290–9.