

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS Y  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO  
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**

**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE LOS CUESTIONARIOS LANSS, DN4 Y  
CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR (BPI) EN LA DETECCIÓN  
Y EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO**

**PRESENTADA POR**

**ANAS A. S. HAMDAN**

**DIRECTORES**

**PROF.<sup>a</sup> DRA. ESPERANZA DEL POZO GAVILÁN**

**PROF. DR. RAFAEL GÁLVEZ MATEOS**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**PROF. DR. JUAN DE DIOS LUNA DEL CASTILLO**

**GRANADA 2014**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Anas A. S. Hamdan  
D.L.: GR 1891-2014  
ISBN: 978-84-9083-071-0



**Universidad de Granada**



Como Directores de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza el trabajo ha sido realizado por el/la doctorando/a bajo nuestra dirección y se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones. Así mismo, el trabajo reúne todos los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitido a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el referido Título de Doctor, y por lo tanto AUTORIZAMOS la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero,

<GRANADA> <20/02/2014>

**Director/es de la Tesis**

**Dra. M<sup>a</sup> ESPERANZA DEL POZO GAVILÁN**

Fdo.:

**Dr. RAFAEL GÁLVEZ MATEOS**

Fdo.:

**SR. COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA\_**

***COMPROMISO DE RESPETO DE LOS DERECHOS DE AUTOR***

El doctorando **ANAS A. S. HAMDAN** y los directores de la tesis **DRA. ESPERANZA DEL POZO GAVILÁN Y DR. RAFAEL GÁLVEZ MATEOS** Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

<Granada> <20/02/2014>

Director/es de la Tesis

Doctorando **ANAS A. S. HAMDAN**

DRA. ESPERANZA DEL POZO GAVILÁN

Fdo.:

DR. RAFAEL GÁLVEZ MATEOS

Fdo.:



## **AGRADECIMIENTO**

*Ahora que finalicé esta Memoria de Tesis Doctoral me doy cuenta que nunca es un trabajo solitario, es un proyecto que requiere de la participación directa o indirecta de muchas personas e instituciones. En este espacio agradezco a todos los que, durante estos años, contribuyeron a la realización de la Tesis y a mi formación académica.*

*Expreso mi reconocimiento y agradecimiento en especial la Dra. Esperanza Del Pozo Gavilán y al Dr. Rafael Gálvez Mateos, directores de esta tesis, por la paciencia, la dedicación, la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa y el gran esfuerzo dedicado a cada detalle en este trabajo, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años. Sin duda, sin sus sabios consejos y sin su orientación hubiera sido imposible llegar a finalizar esta tarea. Muchas gracias*

*También deseo expresar mi gratitud especialmente al Dr. Juan de Dios Luna Del Castillo, asesor metodológico de esta investigación. Su incondicional apoyo, orientación, asesoría, los conocimientos y las habilidades fueron herramientas fundamentales para mí y garantía de que mi proceso de formación académica iba por buen camino, Muchas gracias*

*A todos los pacientes participantes en este trabajo, que se prestaron de forma voluntaria su participación y sin cuya ayuda no habría sido posible este trabajo, les doy las gracias y les deseo de corazón que se mejoren pronto. Muchas gracias*

*A todos los profesionales de las unidades del dolor del hospital Virgen de las Nieves de Granada y el hospital Reina Sofía en Córdoba, y especial agradecimiento al Dr. Francisco Gómez Armenta y la Dra. Amparo Rubio por la colaboración y el interés. Muchas gracias*

*A mi compañera de vida, mi esposa, ASMAA, Intentando expresarle mi gratitud por su cariño, su apoyo incondicional, su comprensión generosa, su tolerancia infinita. Mil gracias por acompañarme codo a codo en este proceso, tu paciencia y fortaleza*

*permitieron que pudiese, terminar este trabajo y cumplir el sueño que habíamos soñado desde el principio de este proyecto compartido. Muchas gracias*

*A mi niña SIMA, Por las largas horas que tuvo que soportar sin la compañía de su papá, sin poder entender, a su corta edad, el porqué prefería estar frente a la pantalla del ordenador y no acostado y/o jugando con ella. A pesar de ello, cada vez que podíamos, aprovechamos hermosos momentos, en los que su sonrisa me llenaba de ánimo y fuerzas. Muchas gracias*

*A mis padres, ABDEL MAJID Y FAKHREYA, como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por mi existencia, valores morales y formación profesional. Porque sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y formar mis hermanos y porque nunca podré pagar todos sus desvelos, ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por lo que soy y por todo el tiempo que les robé pensando en mí. Muchísimas gracias.*

*A mis hermanos y hermanas, por el cariño, el apoyo y el ánimo. Muchas gracias*

*Especial agradecimiento a mi hermano YAMEN, gracias por estar a mi lado siempre, y a su mujer SOUAD, por el ánimo y el interés.*

*إلى والديّ الحبيبين، عبد المجيد و فخرية، أود أن أعرب عن امتناني الأبدي لوالدي، سبب وجودي، من أجل حبهم، والقيم الأخلاقية التي ربوني عليها وتعليمهم لي، لانهم لم يدخروا جهدا، ضحوا بالكثير من حياتهم لتعليمي و تعليم اخوتي، اشكركم على كل لحظة سرقتها منكم و اتم تفكرون بي، لا يمكن أبدا أن اعوضكم عما فعلتموه لاجلي. شكرا*

*الى اخوتي و اخواتي، يامن، هبة، مالك، ايناس، محمد، بشير، مهدي و يارا، اشكركم على كل الحب و التشجيع. شكرا*

*Gracias a todas las personas que me han ayudado a lo largo de este trabajo.*

*A todos, muchas gracias.*

## *DEDICATORIA*

*A Asmaa, mi compañera de vida*

*A mis padres, la razón de mi existencia*

*A la razón de mi felicidad, mi niña Sima*



**TABLA DE CONTENIDOS**

LISTA DE FIGURAS .....	IX
LISTA DE TABLAS .....	XIII
LISTA DE ANEXOS .....	XXIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Conceptos y definiciones.....	2
1.2. Síndromes de dolor neuropático .....	3
1.3. Fisiopatología del dolor neuropático y mecanismos implicados.....	5
1.4. Epidemiología.....	12
1.5. Diagnóstico y herramientas de screening y cuantificación del dolor neuropático ..	13
1.5.1. Anamnesis .....	14
1.5.2. Manifestaciones clínicas, exploración física y pruebas complementarias. ....	15
1.5.3. Pruebas complementarias en dolor neuropático .....	16
1.5.4. Escalas de dolor neuropático. ....	23
1.5.5. Algoritmo diagnóstico y graduación del dolor neuropático .....	29
1.6. Dolor neuropático y calidad de vida.....	31
1.7. Abordaje terapéutico.....	35
1.7.1. Tratamiento farmacológico.....	40
1.7.1.1. Fármacos tópicos .....	41
1.7.1.2. Antiepilépticos.....	42
1.7.1.3. Antidepresivos .....	46

1.7.1.4. Opioides y analgésicos similares a los opioides.....	47
1.7.1.5. Cannabinoides .....	50
1.7.1.6. Guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático.....	53
1.7.2. Tratamiento invasivo del dolor neuropático.....	54
1.7.2.1. Bloqueos nerviosos.....	54
1.7.2.2. Tratamientos ablativos.....	55
1.7.2.3. Tratamientos neuromoduladores .....	56
1.7.2.4. Tratamiento quirúrgico .....	58
1.7.3. Tratamiento de medicina física y rehabilitación.....	59
1.7.4. El tratamiento psicológico .....	60
1.7.5. Tratamiento de los síndromes de dolor neuropático.....	61
1.7.5.1. Polineuropatías dolorosas (PND) .....	61
1.7.5.2. Neuralgia postherpética (NPH) .....	62
1.7.5.3. Neuralgia del trigémino .....	62
1.7.5.4. El síndrome de dolor regional complejo.....	63
1.7.5.5. Dolor central.....	64
1.7.6. Recomendaciones en poblaciones especiales .....	64
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	67
2.1. Justificación .....	68
2.2. OBJETIVOS.....	71
2.2.1. Objetivos principales .....	71
2.2.2. Objetivos secundarios.....	71

3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....	72
3.1. Diseño de estudio .....	73
3.2. Población de estudio .....	73
3.2.1. Criterios de inclusión .....	73
3.2.2. Criterios de exclusión .....	74
3.3. Justificación del tamaño muestral .....	74
3.4. Obtención de los datos .....	75
3.5. Definición operativa de las variables .....	75
3.6. Manejo y análisis de los datos .....	77
4. RESULTADOS .....	83
4.1. Descripción de la población de estudio .....	84
4.1.1. Tipo de dolor .....	84
4.1.2. Sexo .....	85
4.1.3. Edad .....	85
4.1.4. Talla .....	86
4.1.5. Peso .....	86
4.1.6. Índice de Masa Corporal .....	87
4.1.7. Nivel de estudios .....	88
4.1.8. Intensidad del dolor (EVA) .....	88
4.1.9. Tipo de sesión .....	89
4.1.10. Duración del dolor .....	90
4.1.11. Localización del dolor .....	90

4.1.11.1. Craneofacial.....	91
4.1.11.2. Cervical.....	92
4.1.11.3. Extremidad superior .....	92
4.1.11.4. Dorsal .....	92
4.1.11.5. Lumbosacro .....	93
4.1.11.6. Tórax.....	93
4.1.11.7. Abdomen .....	93
4.1.11.8. Pelvis .....	93
4.1.11.9. Extremidad inferior.....	94
4.1.12. Etiología del dolor .....	95
4.1.13. Tratamiento.....	99
4.1.13.1. Medicamentos y/o técnicas.....	99
4.1.13.2. Numero de medicamentos utilizados para el dolor. ....	102
4.2. El cuestionario LANSS .....	104
4.2.1. Sensaciones extrañas y desagradables como el escozor, pinchazos u hormigueo (Ítem 1) .....	105
4.2.2. Aspecto diferente de la piel en la zona dolorosa (Ítem 2) .....	106
4.2.3. Sensibilidad anormal al tacto o sensación desagradable cuando se roza ligeramente la piel o dolor cuando se usa ropa ajustada (Ítem 3).....	106
4.2.4. Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos repentinamente a modo de sacudidas sin razón aparente (Ítem 4).....	107
4.2.5. Calor y quemazón (Ítem 5).....	107

4.2.6. Alodinia (Ítem 6) .....	108
4.2.7. Alteración del umbral de percepción al pinchazo (Ítem 7) .....	108
4.2.8. Puntuación positiva en el cuestionario (LANSS) .....	109
4.2.9. Tiempo de administración del cuestionario LANSS .....	110
4.3. El cuestionario DN4. ....	111
4.3.1. Quemazón (Ítem 1).....	112
4.3.2. Frio doloroso (Ítem 2) .....	113
4.3.3. Descargas eléctricas (Ítem 3).....	113
4.3.4. Hormigueo (Ítem 4).....	113
4.3.5. Pinchazos (Ítem 5).....	114
4.3.6. Entumecimiento (Ítem 6).....	114
4.3.7. Escozor (Ítem 7) .....	114
4.3.8. Hipostesia al tacto (Ítem 8).....	115
4.3.9. Hipostesia al pinchazo (Ítem 9) .....	115
4.3.10. ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce? (Ítem 10).....	115
4.3.11. Puntuación positiva en el cuestionario DN4.....	116
4.3.12. El tiempo necesario para pasar el cuestionario DN4.....	117
4.4. Valor discriminativo ó validez de los cuestionarios LANSS y DN4 .....	118
4.4.1. Estudio de la validez interna del cuestionario LANSS.....	118
4.4.2. Estudio de la validez interna del cuestionario DN4 .....	122
4.4.3. Comparación de la validez interna de los cuestionarios LANSS y DN4 .....	125

4.4.4. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4.....	126
4.4.4.1. Análisis de los distintos ítems del cuestionario LANSS .....	126
4.4.4.2. Análisis de los distintos ítems del cuestionario DN4 .....	128
4.5. El Cuestionario Breve del Dolor (BPI).....	131
4.5.1. Análisis descriptivo del Cuestionario Breve del Dolor (BPI). .....	131
4.5.1.1. Dimensión intensidad del dolor en la última semana.....	131
4.5.1.1.1. Dolor máximo en la última semana.....	131
4.5.1.1.2. Dolor mínimo en la última semana .....	132
4.5.1.1.3. Dolor medio en la última semana.....	132
4.5.1.1.4. Dolor durante la sesión.....	133
4.5.1.1.5. Media de la intensidad del dolor .....	134
4.5.1.1.6. Graduación del dolor .....	135
4.5.1.2. Dimensión interferencia del dolor con las actividades diarias .....	138
4.5.1.2.1. Actividad general.....	138
4.5.1.2.2. Estado de ánimo .....	138
4.5.1.2.3. Capacidad de caminar.....	139
4.5.1.2.4. Trabajo habitual.....	139
4.5.1.2.5. Relaciones con otras personas .....	140
4.5.1.2.6. Sueño .....	140
4.5.1.2.7. Disfrutar de la vida .....	140
4.5.1.2.8. Media interferencia en actividades .....	141

4.5.1.2.9. Distribución de pacientes en función de la interferencia con las actividades diarias. ....	142
4.5.2. Análisis de regresión multivariante para el cuestionario breve del dolor (BPI). 143	
4.5.2.1. Análisis de asociación para la dimensión de la intensidad del dolor .....	145
4.5.2.1.1. Ítem 1: El dolor máximo durante la última semana.....	145
4.5.2.1.2. Ítem 2: El dolor mínimo durante la última semana .....	149
4.5.2.1.3. Ítem 3: Intensidad media del dolor durante la última semana.....	152
4.5.2.1.4. Ítem 4. Intensidad del dolor durante la sesión.....	155
4.5.2.1.5. Media global de la intensidad del dolor.....	158
4.5.2.2. Análisis de asociación para la dimensión de interferencia del dolor en las actividades diarias.....	162
4.5.2.2.1. Ítem 1. Interferencia del dolor en la actividad general .....	162
4.5.2.2.2. Ítem 2. Interferencia del dolor en el estado de ánimo .....	165
4.5.2.2.3. Ítem 3. Interferencia del dolor en la capacidad de caminar.....	167
4.5.2.2.4. Ítem 4. Interferencia del dolor en el trabajo habitual .....	170
4.5.2.2.5. Ítem 5. Interferencia del dolor en las relaciones con otras personas .....	173
4.5.2.2.6. Ítem 6. Interferencia del dolor en el sueño .....	176
4.5.2.2.7. Ítem 7. Interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida.....	178
4.5.2.2.8. Ítem 8. Promedio de la interferencia del dolor con las actividades diarias ..	180
4.5.3. Análisis de asociación entre los ítems del cuestionario breve del dolor con los diferentes ítems de los cuestionarios del dolor LANSS y DN4 .....	184
4.5.3.1. Dimensión de la intensidad del dolor mediante el cuestionario BPI.....	185

4.5.3.1.1. Ítem 1: El dolor máximo durante la última semana.....	185
4.5.3.1.2. Ítem 2: El dolor mínimo durante la última semana .....	188
4.5.3.1.3. Ítem 3: Intensidad media del dolor durante la última semana.....	190
4.5.3.1.4. Ítem 4. Intensidad del dolor durante la sesión .....	192
4.5.3.1.5. Media global de la intensidad del dolor.....	194
4.5.3.2. Dimensión de interferencia en las actividades diarias.....	198
4.5.3.2.1. Ítem 1. Actividad general .....	198
4.5.3.2.2. Ítem 2. Estado de ánimo .....	200
4.5.3.2.3. Ítem 3. Capacidad de caminar .....	202
4.5.3.2.4. Ítem 4. Trabajo habitual.....	204
4.5.3.2.5. Ítem 5. Relaciones con otras personas.....	206
4.5.3.2.6. Ítem 6. Sueño.....	208
4.5.3.2.7. Ítem 7. Disfrutar de la vida.....	210
4.5.3.2.8. Media global de interferencia .....	212
5. DISCUSIÓN.....	215
6. CONCLUSIONES.....	239
6.1. Conclusiones particulares .....	240
6.2. Conclusiones generales.....	242
7. BIBLIOGRAFÍA .....	243
8. ANEXOS .....	291

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático..... 11

Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto por Martínez-Salio *et al.*, (2009)..... 29

Figura 3. Algoritmo de graduación Dolor Neuropático ..... 31

Figura 4. Escala analgésica de la OMS ..... 36

Figura 5. Nueva adaptación de la escalera analgésica para el dolor agudo, el dolor crónico no oncológico y el dolor por cáncer (Vargas-Schaffer, 2010). ..... 37

Figura 6. Escalera analgésica para el dolor neuropático ..... 38

Figura 7. Distribución de los pacientes de la muestra según la localización del dolor. . 91

Figura 8. Distribución de la localización del dolor en los pacientes con dolor nociceptivo y con componente neuropático. .... 95

Figura 9. Distribución de los pacientes de la muestra según la etiología del dolor..... 96

Figura 10. Distribución de los pacientes de los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático según la localización del dolor..... 98

Figura 11. Distribución de los diferentes tratamientos en la muestra total. .... 99

Figura 12. Distribución de los diferentes tratamientos en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo..... 102

Figura 13. Distribución de frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario LANSS en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo. .... 109

Figura 14. Porcentajes de pacientes en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo que presentan una valoración positiva cuando se les administra el cuestionario LANSS (puntuación igual o mayor de 12). ..... 110

Figura 15: Distribución de frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario DN4 en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo. ... 116

Figura 16. Porcentajes de pacientes en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo que presentan una valoración positiva cuando se les administra el cuestionario DN4 (puntuación igual o mayor de 4). ..... 117

Figura 17. Relación entre sensibilidad y especificidad para el cuestionario LANSS, para cada nivel de decisión o punto de corte, en la muestra del estudio. .... 120

Figura 18. Curva ROC para el cuestionario LANSS..... 121

Figura 19. Relación entre sensibilidad y especificidad para el cuestionario DN4, para cada nivel de decisión o punto de corte, en la muestra del estudio. .... 123

Figura 20. Curva ROC para el cuestionario DN4..... 124

Figura 21. Comparación de las curvas ROC de los cuestionarios LANSS y DN4. .... 126

Figura 22. El análisis de validez de los ítems en la versión en español del cuestionario (LANSS) con un valor de corte de  $\geq 12$ . ..... 128

Figura 23. El análisis de validez de los ítems en la versión en español del cuestionario (DN4) con un valor de corte de  $\geq 4$ . ..... 130

Figura 24. Distribución de los pacientes en función de la intensidad el dolor (dolor medio durante la última semana (ítem 3 de dimensión intensidad del dolor de BPI)) para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático ..... 133

Figura 25. Intensidad del dolor valorada mediante el cuestionario breve del dolor (BPI) para los grupos de dolor nociceptivo y de dolor con componente neuropático. Se representan los valores medios  $\pm$  error estándar de la media (EEM) de las puntuaciones de los diferentes ítems del cuestionario BPI..... 134

Figura 26. Distribución de los pacientes en función de la intensidad el dolor (media global) para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático.... 135

Figura 27. Distribución en función de la graduación de la intensidad media el dolor para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático. .... 136

Figura 28. Interferencia del dolor con diferentes actividades diarias, evaluadas mediante el cuestionario breve del dolor (BPI). Se representa el valor medio ( $\pm$  EEM) de las puntuaciones obtenidas en los diferentes ítems de este cuestionario, en su dimensión de “interferencia del dolor con las actividades diarias”, para los grupos del dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático..... 141

Figura 29. Distribución de los pacientes en función de la puntuación media de interferencia con las actividades diarias para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático..... 142

Figura 30. Distribución de pacientes en función de afirmación en la interferencia sustancial con las actividades diarias, para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático..... 143

Figura 31. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems del cuestionario LANSS con un valor de corte de  $\geq 12$ . Agrupaciones y comparación de los ítems en función de la fuerza diagnóstica. .... 224

Figura 32. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems del cuestionario DN4 con un valor de corte de  $\geq 4$ . Agrupaciones y comparación de los ítems en función de la fuerza diagnóstica. .... 225

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Definición y evaluación de los síntomas sensoriales positivos y negativos y signos en los pacientes con dolor neuropático (Baron *et al.*, 2010) ..... 21

Tabla 2. Descripción de los cuestionarios de screening de dolor neuropático (Bouhassira and Attal, 2011)..... 27

Tabla 3. Guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático..... 53

Tabla 4. Posibles resultados tras administrar los cuestionarios LANSS y DN4. .... 78

Tabla 5. Frecuencias y porcentajes de los tipos de dolor en la muestra de estudio..... 84

Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de hombres y mujeres en los grupos de la muestra de estudio..... 85

Tabla 7. Edad (años) de los grupos de la muestra de estudio. .... 86

Tabla 8. Talla (cm) de los subgrupos de pacientes de la muestra de estudio ..... 86

Tabla 9. Peso (kg) de los grupos de la muestra de estudio..... 87

Tabla 10. Índice de Masa Corporal de los grupos de la muestra de estudio. .... 87

Tabla 11. Nivel de estudios de los grupos de la muestra de estudio. .... 88

Tabla 12. Intensidad del dolor (EVA) en la muestra de estudio..... 89

Tabla 13. Tipo de sesión en la que fueron evaluados los pacientes de la muestra. .... 89

Tabla 14. Duración del dolor (meses) de los pacientes de la muestra..... 90

Tabla 15. Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con dolor en diferentes localizaciones en los grupos de dolor nociceptivo y neuropático. .... 94

Tabla 16. Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo según la etiología del dolor.....	98
Tabla 17. Distribución de frecuencias y porcentajes de diferentes tratamientos en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo. ....	101
Tabla 18. Numero de medicamentos utilizados en la muestra de estudio.....	103
Tabla 19. Distribución de los diferentes ítems del cuestionario LANSS en la muestra total, y en los grupos de pacientes con dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático .....	105
Tabla 20. Distribución de los diferentes ítems del cuestionario DN4 en la muestra total, y en los grupos de pacientes con dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático .....	112
Tabla 21: distribución de las puntuaciones obtenidas tras administrar el cuestionario LANSS en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo.....	118
Tabla 22: Validez del cuestionario LANSS para cada nivel de decisión.....	119
Tabla 23. Distribución de las puntuaciones obtenidas al administrar el cuestionario DN4 en el conjunto de la muestra y en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo.....	122
Tabla 24. Validez del cuestionario DN4 para cada nivel de decisión.....	122
Tabla 25. Valores centrales y sus dispersiones del área bajo la curva de las curvas ROC para los cuestionarios LANSS y DN4. ....	125
Tabla 26. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de la escala LANSS. ....	127

Tabla 27. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de la escala DN4. .....	129
Tabla 28. Distribución de los pacientes en función de la graduación de la intensidad media intensidad del dolor.....	136
Tabla 29. Asociación de diferentes variables predictoras con la variable “intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados .....	147
Tabla 30. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados .....	148
Tabla 31. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados .....	150
Tabla 32. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.....	151
Tabla 33. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad media del dolor durante la última semana” (Ítem 3), evaluada mediante el cuestionario	

breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 153

Tabla 34. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad media del dolor durante la última semana” (Ítem 3), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 154

Tabla 35. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 156

Tabla 36. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 157

Tabla 37. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “media global de la intensidad del dolor”, (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad de dolor (Cleeland, 2009)). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 159

Tabla 38. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “media global de la intensidad del dolor”, (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad de dolor (Cleeland, 2009)). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 160

Tabla 39. Relación de asociación entre las variables predictoras “dolor con componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” con cada ítem de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI), según los respectivos modelos multivariantes. Los respectivos modelos ajustan por todas las variables predictoras, incluido el tipo de medicamentos. .... 161

Tabla 40. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la actividad general” (Ítem 1 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 164

Tabla 41. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el estado de ánimo” (Ítem 2 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados ..... 166

Tabla 42. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la capacidad de andar” (Ítem 3 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados. .... 169

Tabla 43. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el trabajo habitual” (Ítem 4 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el

cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 172

Tabla 44. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en las relaciones con otras personas” (Ítem 5 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 175

Tabla 45. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el sueño” (Ítem 6 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados. .... 177

Tabla 46. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida” (Ítem 7 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 179

Tabla 47. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “promedio de la interferencia en las actividades diarias” (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 182

Tabla 48. Relación de asociación entre las variables predictoras “intensidad media del dolor (BPI)”, “dolor con componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” con cada ítem de la dimensión “interferencia en las actividades diarias del cuestionario breve del dolor (BPI)”, según los respectivos modelos multivariantes. Los respectivos modelos se ajustan por todas las variables predictoras, incluido el tipo de medicamentos. .... 183

Tabla 49. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-. .... 187

Tabla 50. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-. .... 189

Tabla 51. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad media del dolor durante la última semana” (Ítem 3 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-. .... 191

Tabla 52. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-. . 193

Tabla 53. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “media global de la intensidad del dolor (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad del dolor en el cuestionario BPI). .... 195

Tabla 54. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor. Se muestran los modelos brutos (análisis bivariante) y los modelos ajustados Stepwise ( $p < 0,20$ ). ..... 195

Tabla 55. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la actividad general del paciente durante la última semana” (Ítem 1 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 199

Tabla 56. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el estado de ánimo del paciente durante la última semana” (Ítem 2 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 201

Tabla 57. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la capacidad de caminar del paciente durante la última semana” (Ítem 3 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 203

Tabla 58. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el trabajo habitual del paciente durante la última semana” (Ítem 4 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 205

Tabla 59. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en las relaciones del paciente durante la última semana” (Ítem 5 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD). ..... 207

Tabla 60. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el sueño del paciente durante la última semana” (Ítem 6 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 209

Tabla 61. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida durante la última semana” (Ítem 7 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). ..... 211

Tabla 62. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “media global de la interferencia del dolor en las actividades diarias (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del paciente, cuestionario BPI). ..... 213

Tabla 63. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI). ..... 214

Tabla 64. Sensibilidad/Especificidad de los Ítems de los cuestionarios LANSS y DN4. .... 223

Tabla 65. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor. .... 233

Tabla 66. Distribución de los pacientes de la muestra total en función de la presencia de los ítems; ítem 6 de LANSS (Alodinia) y el ítem 10 de DN4 (¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?) y la media de edad ..... 235

Tabla 67. Distribución de los pacientes de la muestra total en función de la presencia de los ítems; ítem 6 de LANSS (Alodinia) y el ítem 10 de DN4 (¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?) y la presencia del dolor en las extremidades inferiores. .... 235

Tabla 68. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI). ..... 236

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética de Investigaciones Biomédicas de la Provincia de Granada (Andalucía, España).....	292
Anexo 2. Hoja de información al paciente .....	293
Anexo 3. Formulario de consentimiento informado.....	294
Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos.....	295
Anexo 5. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la actividad general” (Ítem 1 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.....	304
Anexo 6. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el estado de ánimo” (Ítem 2 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.....	305
Anexo 7. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la capacidad de andar” (Ítem 3 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.....	306

Anexo 8. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el trabajo habitual” (Ítem 4 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 307

Anexo 9. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en las relaciones con otras personas” (Ítem 5 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados. .... 308

Anexo 10. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el sueño” (Ítem 6 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 309

Anexo 11. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en disfrutar la vida” (Ítem 7 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados..... 310

Anexo 12. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “media global de la interferencia en las actividades diarias” (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en

las actividades diarias), En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados. .... 311

Anexo 13. Publicaciones. (Diagnostic accuracy of tow questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population). .... 312

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Conceptos y definiciones

La IASP ha publicado recientemente una nueva definición de dolor neuropático según la cual el dolor neuropático se define como el dolor "causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial" (Jensen *et al.*, 2011). Esta definición reemplaza la definición de hace 19 años que apareció en la Clasificación del Dolor Crónico publicado por la IASP en 1994 que definía el neuropático como aquel dolor "iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción o alteración transitoria del sistema nervioso central o periférico" (Merskey and Bogduk, 1994). Aunque la definición no se ha modificado de manera espectacular, hay dos cambios importantes en la nueva versión: (1) se elimina el término impreciso "disfunción" y (2) se refiere la lesión o enfermedad al sistema somatosensorial, en lugar de al sistema nervioso central o periférico (Jensen *et al.*, 2011). Esto implica distinguir el dolor neuropático del dolor causado por lesiones en otras partes del sistema nervioso, por ejemplo, dolor asociado con la espasticidad muscular asociado con las lesiones de las vías motoras centrales (Del Pozo *et al.*, 2011; Jensen *et al.*, 2011).

El término disfunción incluido en la definición de dolor neuropático ha sido discutido en la literatura (Backonja, 2003; Bennett, 2003), ya que permitiría incluir dentro del dolor neuropático a entidades como el síndrome de dolor regional complejo tipo I (Jänig and Baron, 2006) u otras como el síndrome de boca urente, el síndrome de colon irritable o la fibromialgia (Rowbotham, 2005) en las que no se puede objetivar una lesión del sistema somatosensorial de conducción del dolor, aunque existan indicios neurobiológicos (potenciación sináptica a largo plazo) y de neuroimagen funcional que proponen la existencia de fenómenos de sensibilización central en el dolor crónico de

estos pacientes (Sandkühler, 2000; Klein *et al.*, 2004; Wallace and Claw, 2005). La nueva definición fue propuesta por un grupo europeo de consenso de la IASP, con el fin de excluir estas entidades del concepto de dolor neuropático (Treede *et al.*, 2008).

Actualmente, no existe ninguna clasificación universalmente aceptada de cuáles son las entidades que causan dolor neuropático, habiéndose propuesto clasificaciones basadas en las enfermedades que lo originan, en el lugar de la lesión (nervio periférico, médula) e incluso en el mecanismo fisiopatogénico subyacente (Woolf and Max, 2001; Martínez-Salio *et al.*, 2009). El más utilizado es el basado en las etiologías, subdividiendo según la localización de la lesión del sistema nervioso en periférico o central. Sin embargo, es probable que, tanto los mecanismos periféricos como los centrales, contribuyan a la aparición y persistencia de la mayoría de los dolores neuropáticos, siendo este síntoma el resultado no sólo de la lesión o alteración del sistema nociceptivo, sino también del procesamiento anormal de la sensación, lo que determina sus características clínicas (Backonja, *et al.*, 2003).

## 1.2. Síndromes de dolor neuropático

**Neuropatías diabéticas dolorosas:** (IASP, 1986; Catafau, 2007)

- **Neuropatía hiperglucémica:** en pacientes con diabetes de inicio reciente, cursa con disestesias y dolor distal que se resuelven con el control de la glucemia.
- **Polineuropatía diabética: axonal, simétrica, mixta, de predominio sensitivo (PNPASS):** trastorno sensitivo con topografía en guante y calcetín. Con frecuencia es subclínica durante largo tiempo y finalmente se hace evidente cuando aparecen síntomas positivos como parestesias, entumecimiento y dolor.
- **Neuropatía diabética autónoma:** puede aparecer con mayor frecuencia en diabéticos tipo I, junto a PNPASS de carácter subclínico o no.

- **Neuropatía de fibras de pequeño diámetro:** es la representación más genuina de la polineuropatía diabética dolorosa. Suele aparecer en la evolución de algunos pacientes con PNPASS. Con frecuencia, los pacientes refieren frialdad en los pies sin que estos estén fríos, lo que corresponde a hiperactividad anormal de las fibras nerviosas aferentes de este tipo de sensación.
- **Otras: polirradiculopatía diabética** (La existencia en la diabetes de neuropatías que afectan nervios proximales de extremidades y nervios torácicos habitualmente de forma asimétrica) **y mononeuropatía diabética** (mononeuropatías craneales; especialmente las que afectan a los nervios extraoculares).

**Neuralgia del trigémino:** el dolor es generalmente unilateral y se percibe casi siempre en el territorio de las ramas II (maxilar) o III (mandibular). Menos del 5% de los casos presenta el dolor en el área inervada por la rama I (oftálmica) (Olesen and Steiner, 2004; Ferrante, 2012).

**Neuralgia postherpética:** En cuanto a la localización de la neuralgia post-herpética hay dos zonas que merecen especial atención, la región torácica, por ser la más frecuente, y la facial (zona trigeminal), por ser la más dolorosa (Dworkin and Portenoy, 1994).

**Síndromes dolorosos por atrapamientos nerviosos:** Según la localización se distinguen (IASP, 1986; Catafau, 2007):

- **Extremidad superior:** Se puede afectar el nervio mediano (síndrome del “Túnel del Carpo”), el nervio cubital, produciendo un atrapamiento del nervio cubital en el codo, o en el canal de Guyon (síndrome de Guyon), el nervio radial torácico, o el plexo braquial, produciendo el síndrome del desfiladero torácico (Andreisek *et al.*, 2006; Ferrante, 2012).

- **Extremidad inferior:** Se puede afectar el nervio ciático (síndrome piriforme), el nervio peroneo superficial, tibial posterior (síndrome del túnel del Tarso), los nervios plantares digitales (neuroma de Morton), y el nervio femorocutáneo (meralgia parestésica) (Ahmad *et al.*, 2012; Craig, 2013).

**Radiculopatías:** proceso patológico que afecta las raíces espinales de los nervios periféricos. Puede deberse a una compresión mecánica, isquémica, inflamación o incluso a un tumor primario o metastásico (IASP, 1986; Catafau, 2007).

**Síndromes de dolor regional complejo II:** presencia de síntomas sensoriales, autónomos y motores precedidos habitualmente de una lesión o inmovilización (Harden *et al.*, 2006).

**Dolor de origen central:** pueden causar dolor de origen central numerosas lesiones cerebrales y medulares de distinta etiología (Enfermedad de Parkinson, AVC, esclerosis múltiple...). Se suele producir cuando hay una afectación de la vía espinotalámica a cualquier nivel (Tasker, 2001).

### **1.3. Fisiopatología del dolor neuropático y mecanismos implicados.**

En la actualidad, la comprensión de los mecanismos implicados en la aparición del dolor neuropático sigue siendo limitada, basada sobre todo en modelos animales de lesión nerviosa periférica (Ossipov *et al.*, 2007; Narita *et al.*, 2012). Esto implica que, salvo raras excepciones, todavía no podemos establecer una correlación fidedigna entre los síntomas y signos que presenta el paciente (dolor urente, dolor punzante, dolor paroxístico, parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia) y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (Dworkin *et al.*, 2003; Baron, 2006; Truini and Cruccu, 2006). Tanto la investigación básica como la clínica indican que una lesión de las vías aferentes es necesaria para el desarrollo del dolor neuropático (Baron, 2006). Además,

los datos indican claramente que no uno, sino varios mecanismos, pueden conducir al dolor neuropático. Es importante destacar que muchos de estos mecanismos no dependen de la causa de la enfermedad, sino que el mismo mecanismo puede encontrarse en diferentes enfermedades (por ejemplo, en la neuralgia postherpética y en la polineuropatía dolorosa). En un paciente, diferentes mecanismos podrían estar implicados y los diferentes mecanismos podrían provocar los mismos síntomas. Esto indica la complejidad del dolor neuropático (Baron *et al.*, 2010).

Los mecanismos de dolor neuropático propuestos se pueden clasificar en periféricos y centrales (Figura 1).

**Mecanismos periféricos:** Cuando se produce una lesión nerviosa, se origina una interrupción de la conducción eléctrica nerviosa, y posteriormente una degeneración Waleriana en los axones distales a la lesión. En un intento por regenerar la fibra se producen crecimientos en forma de arborizaciones con ramificaciones desmielinizadas en los axones proximales, que constituyen el denominado neuroma (Del Pozo, 2009). También se produce una sensibilización de los nociceptores tras la liberación de diversas sustancias químicas relacionadas con los procesos de inflamación y regeneración celular, se generan descargas espontáneas ectópicas en el axón y en las neuronas del ganglio dorsal, se produce un aumento de la sensibilidad mecánica y/o química del axón, tiene lugar la presencia de efapsis y la multiplicación de impulsos nerviosos en forma de postdescargas. Los cambios de excitabilidad en el neuroma se producen principalmente por alteraciones en el número y en el patrón de expresión de los canales de sodio voltaje-dependientes, aunque también existen alteraciones en otros canales iónicos, canales de calcio y de potasio. Como consecuencia de la inflamación neurógena, se liberan factores de crecimiento nervioso, mediadores inflamatorios y citocinas (Del Pozo, 2009). Todos estos cambios van a producir un estado de

sensibilización periférica, que se traducirá en una disminución del umbral de despolarización de los nociceptores, con una respuesta aumentada a estímulos dolorosos y no dolorosos (mecánicos y térmicos) (Beydoun and Backonja, 2003; Castro-Lopes, 2007; Ossipov *et al.*, 2007). Esto se corresponde con la aparición de hiperalgesia desde el punto de vista clínico (un estímulo nociceptivo determinado produce más dolor que el que produciría en circunstancias fisiológicas) (Del Pozo *et al.*, 2006). La participación del sistema nervioso simpático en este proceso está discutida (Castro-Lopes, 2007), aunque se ha descrito un aumento de los receptores adrenérgicos y de fibras simpáticas postganglionares en lesiones de nervio periférico (Devor, 2007). En cuanto a la correlación clínica con los múltiples mecanismos de sensibilización periférica señalados, la hiperalgesia primaria se ha relacionado con sensibilización periférica mediada por fibras C, el dolor urente con descargas espontáneas en fibras C, y las parestesias o disestesias con descargas espontáneas en fibras A $\beta$  o A $\delta$  (Pasero *et al.*, 1999). Cada vez existen más evidencias de que en algunos tipos de alodinia participan también fenómenos de sensibilización periférica (Serra, 2007).

**En el ámbito del sistema nervioso central:** se involucran varios fenómenos y mecanismos a nivel central que producen la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta medular dorsal y la disminución de la modulación inhibitoria descendente, que dan lugar a una disminución del umbral de estimulación y a un aumento del campo de recepción de los estímulos dolorosos y no dolorosos. Todo este proceso se puede considerar como un fenómeno de plasticidad neuronal en respuesta a la hiperestimulación periférica de fibras aferentes primarias (C/A-delta) y se denomina sensibilización central (Castro-Lopes, 2007).

Los estímulos nociceptivos al contactar con las neuronas del asta posterior producen la liberación de neurotransmisores que generan potenciales de acción

excitadores en la membrana postsináptica. Cuando el estímulo se prolonga temporalmente se producen despolarizaciones persistentes y el fenómeno de “wind-up” o sumación temporal de varios potenciales de acción. Como consecuencia de la entrada masiva de señales excitadoras aumenta la excitabilidad de la membrana plasmática y se generan cambios a nivel celular que aumentan la capacidad de amplificación del sistema de transmisión nociceptivo. Estos cambios (que se denominan modulación y representan una forma de plasticidad reversible) consisten en la alteración de las propiedades intrínsecas funcionales (canales iónicos, neurotransmisores y receptores) de las neuronas y propician la aparición de la hiperalgesia (Del Pozo, *et al.*, 2006).

Entre otros fenómenos, se produce un aumento de la producción de los neurotransmisores excitadores (Sustancia P y el CGRP) en láminas de la médula que en condiciones fisiológicas no se asociaban con la transmisión nociceptiva, sino con la táctil inocua. También disminuye la expresión de receptores inhibitorios, como el receptor GABA y los receptores opioides de tipo mu (Del Pozo, 2009).

Como consecuencia de la injuria nerviosa, se altera la expresión de genes en las neuronas lesionadas y en las adyacentes. En las neuronas lesionadas hay una inducción de genes relacionados con la muerte celular y ocurre apoptosis de fibras C. Posiblemente relacionado con la degeneración neuronal, se observa una disminución de la expresión de neurotransmisores peptídicos excitadores (sustancia P) y de receptores inhibitorios (GABAA, opioides) en el nivel de la lesión. Por otro lado, se comprueba un incremento de la producción de mediadores excitadores en cuerpos de neuronas proximales no lesionadas, lo cual, junto con la disminución de la transmisión inhibitoria observada, contribuye a mantener el foco de excitabilidad a nivel espinal (Del Pozo, 2009).

Además, a nivel espinal ocurre una reorganización sináptica del asta posterior de la médula. Se pueden distinguir dos fenómenos: (1) apoptosis o muerte neuronal de fibras C (Fukuoka *et al.*, 1998) y (2) arborizaciones de las fibras aferentes primarias mielinizadas A-beta (Moore *et al.*, 2002), las cuales en situación de dolor neuropático experimentan arborizaciones que se dirigen hacia láminas más superficiales de la médula (fundamentalmente hacia la lámina IIo, también denominada sustancia gelatinosa) en vez de transmitir información táctil y proyectar en láminas profundas (láminas III-V), de esta manera, la sustancia gelatinosa comenzará a recibir información sensorial inapropiada a través de las fibras A-beta arborizadas y la integra como información nociceptiva. Este fenómeno contribuye a la aparición de la alodinia y consiste en que un estímulo táctil inocuo se percibe como estímulo doloroso (Porreca *et al.*, 1998).

A nivel supraespinal, la transmisión sensorial ascendente en la médula espinal está funcionalmente segregada en condiciones fisiológicas, de manera que la transmisión nociceptiva es vehiculizada por los tractos espinotalámicos, mientras que la táctil lo es por la columna dorsal. En la situación de dolor neuropático se pierde parcialmente esta segregación y la columna dorsal puede expresar neuropéptidos excitadores (sustancia P y CGRP), que usualmente intervienen en la transmisión de la información nociceptiva, lo cual contribuye a explicar el fenómeno de alodinia. Además hay una alteración de las vías descendentes moduladoras, y se produce un déficit de las vías inhibitorias y de los sistemas espinales de opioides endógenos, que explica la refractariedad al tratamiento con opioides. Por el contrario, se produce un aumento de la vía moduladora facilitadora (Del Pozo, 2009).

Por último, también se ha descrito que las neuronas talámicas (neuronas de tercer orden) de sujetos con DN responden con gran excitabilidad, tanto a estímulos inocuos, como a estímulos nocivos térmicos y mecánicos (Saadé *et al.*, 2002).

La correlación clínica con los mecanismos implicados en la sensibilización central incluyen la alodinia (aunque también pueden participar mecanismos periféricos) y la hiperalgesia secundaria (en la actualidad se discute si puede ser debida a fenómenos periféricos) (Pasero *et al.*, 1999; Serra, 2007).

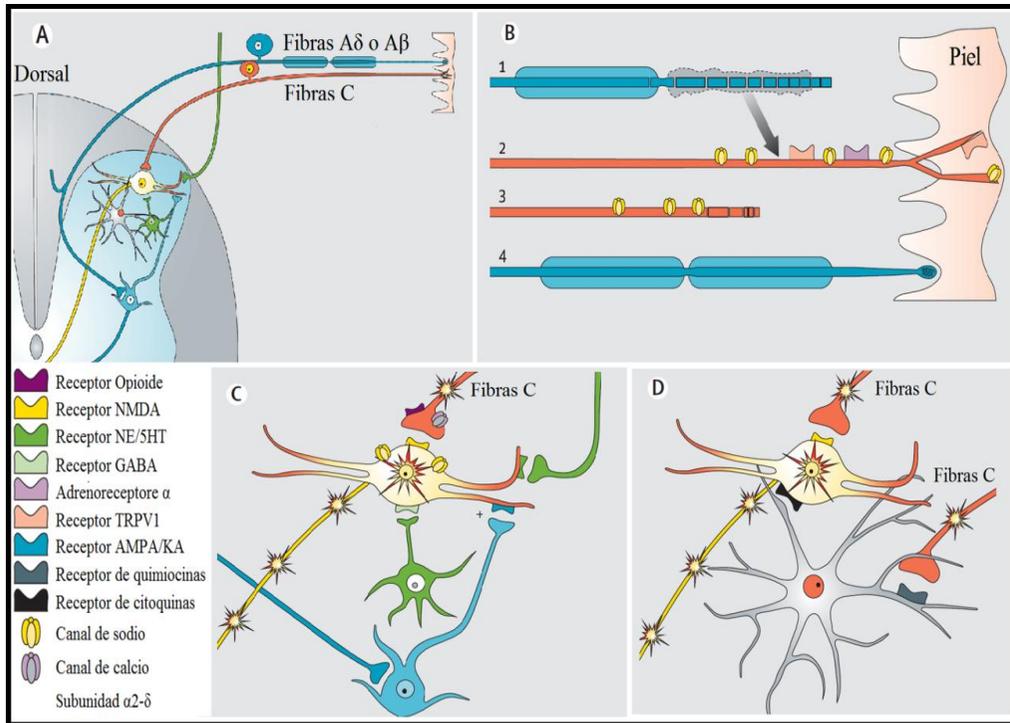


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático.  
Adaptada de (Baron *et al.*, 2010).

(A) Vías aferentes primarias y sus conexiones en el asta dorsal de la médula espinal. Las fibras C nociceptivas (rojo) terminan en las neuronas de proyección espinal en láminas superiores (neurona amarilla). Las fibras A mielinizadas no nociceptivas proyectan en láminas más profundas. Las neuronas de proyección de segundo orden son del tipo “amplio rango dinámico” (WDR), y reciben las entradas sinápticas directas de las aferentes primarias nociceptivas y entradas multisinápticas de las fibras A mielinizadas (información no nociceptiva, el sistema de neuronas azul). La interacción con la microglia (célula gris) facilita la transmisión sináptica. Las interneuronas GABAérgicas (neurona verde) normalmente ejercen conexiones sinápticas inhibitorias sobre la neurona WDR.

Por otra parte, los sistemas de modulación descendente hacen sinapsis en la neurona WDR (sólo la proyección inhibitoria, la terminal descendente verde). (B) Los cambios periféricos en las neuronas aferentes primarias después de una lesión parcial del nervio conducen a la sensibilización periférica. Se representan algunos axones dañados y degenerados (axones 1 y 3) y otros todavía intactos y conectados al órgano periférico (piel; axones 2 y 4). La expresión de los canales de sodio se incrementa en las neuronas dañadas (axón 3), y se activa como consecuencia de la lesión. Además, los productos tales como el factor de crecimiento nervioso, asociado con la degeneración walleriana y liberado en la vecindad de las fibras de sustitución (flecha), desencadena la expresión de los canales y receptores (por ejemplo, canales de sodio, los receptores TRPV1, adrenorreceptores) sobre fibras no lesionadas. (C) La actividad espontánea en (fibras nociceptivas C) induce cambios secundarios en el procesamiento sensorial central, que conduce a la hiperexcitabilidad de la médula espinal (sensibilización central de segundo orden, las neuronas nociceptivas, (estrella en neurona amarilla) lo cual produce que la entrada de fibras A mecano receptoras (sistema de la neurona azul, el roce y estímulos punzantes), se perciba como dolor (alodinia mecánica dinámica y punteada). Varios estructuras moleculares, tanto a nivel presináptico (receptores de opioides, canales de calcio) y como postsinápticos (receptores de glutamato, AMPA/receptores de kainato, receptores de serotonina, receptores de GABA, canales de sodio) están implicados en la sensibilización central. Las interneuronas inhibitorias y los sistemas de control moduladoras descendentes (neuronas verdes) son disfuncionales después de lesiones del nervio, lo que lleva a la desinhibición o facilitación de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal y a la sensibilización central. (D) una lesión nerviosa periférica activa las células gliales de la médula espinal (célula gris) a través de quimiocinas, tales como CCL2 que actúa sobre los receptores de quimiocinas. La microglia activada aumenta aún más la excitabilidad en las neuronas WDR por la liberación de citoquinas y factores de crecimiento (por ejemplo, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el factor nervioso derivado del hueso) y el aumento de las concentraciones de glutamato.

\* WDR, neuronas de amplio rango dinámico. TRPV1, receptor de potencial transitorio V1. CCL2, Ligando quimiocina 2. NE, norepinefrina. KA, kainato.

#### 1.4. Epidemiología

En España hay poca información sobre la incidencia y prevalencia real del dolor neuropático (García-Esteo, 2011).

Los primeros datos revelaron una prevalencia estimada de dolor neuropático en la población de Estados Unidos (alrededor de 270 millones) de un 1,5% del total de habitantes (Bennett, 1998). Otro estudio de prevalencia entre la población, llevada a cabo por médicos generales en los Estados Unidos, reveló que era de alrededor del 1,85% (Berger *et al.*, 2004).

En Europa su prevalencia oscila en 5-7,5% en la población adulta (Gálvez *et al.*, 2006). En la bibliografía internacional existen estudios con cifras dispares, que oscilan desde un 1,5% (Bennett, 1998) hasta un 8,2 % de la población general inglesa (Torrance *et al.*, 2006) y 6,9% en la francesa (Bouhassira *et al.*, 2008).

En España, una revisión sistemática de la bibliografía publicada en España entre 1990 y 2004 (Gálvez *et al.*, 2005) no permitió generalizar los datos encontrados por la disparidad de objetivos y falta de uniformidad de los criterios diagnósticos. Sin embargo, un estudio epidemiológico internacional, respaldado en el capítulo español por la Sociedad Española del Dolor, obtuvo una prevalencia del 7,7% de la población general, un poco superior a la media europea (Martínez-Salio *et al.*, 2009), con una alta prevalencia de depresión (29%) y un alto coste laboral. Dos estudios han medido la prevalencia del dolor neuropático en las consultas de neurología, uno obtuvo una prevalencia del 7,95% en una consulta ambulatoria (Montero Homs *et al.*, 2005), mientras otro estudio multicéntrico (estudio PREVADOL) lo sitúa como el octavo diagnóstico más frecuente en las consultas de neurología (Montero Homs *et al.*, 2005).

En cualquier caso, la incidencia del dolor neuropático oscila mucho según la variedad y etiología a que pueda referirse (Sadosky *et al.*, 2008). En todos los estudios, las polineuropatías y de ellas, la diabética, son la causa más frecuente de dolor neuropático en la población (Torrance *et al.*, 2006). Un estudio español multicéntrico realizado en atención primaria y hospitalizada, encontró una prevalencia de polineuropatía diabética del 22,7% (12,9% en el tipo 1, 24,1% en el tipo 2), prevalencia que aumentaba con la edad (29,5% en el grupo de 70 a 74 años) y con la duración de la enfermedad (44,2% con más de 30 años) (Cabezas-Cerrato, 1998).

Son necesarios más estudios poblacionales, realizados preferentemente en el ámbito de la atención primaria, para conocer la epidemiología real del dolor neuropático en la población española. En 2009 la Dra. Pérez publicó que las radiculopatías y la NPH siguen figurando los cuadros más frecuentes de dolor neuropático en España (Pérez *et al.*, 2009).

### **1.5. Diagnóstico y herramientas de screening y cuantificación del dolor neuropático**

El dolor neuropático representa una condición devastadora que se puede diagnosticar mediante la realización de una historia cuidadosa del dolor y un examen neurológico adecuado. Los estudios complementarios, incluidos los de sangre y las pruebas serológicas, estudios electrofisiológicos y los procedimientos de imagen pueden aportar información sobre la etiología de la enfermedad de base (Gilron *et al.*, 2006; Haanpää *et al.*, 2011) (Figura 2).

Aunque el dolor neuropático es visto como una condición crónica, hay situaciones de dolor neuropático agudo. A pesar del hecho de que el dolor agudo es

percibido como que tiene una naturaleza nociceptiva, en un pequeño porcentaje de los casos el dolor es mixto, incluyendo un componente neuropático, así (por ejemplo, la hernia de disco aguda, y el dolor postquirúrgico). Incluso si la incidencia de dolor neuropático agudo en los servicios de dolor agudo es baja (1-3%), su importancia reside en el alto riesgo de progresar a un estado persistente y debilitante. El intervalo de tiempo que define el dolor neuropático agudo es de 6-12 semanas (Hayes *et al.*, 2002; Gray, 2008).

El dolor nociceptivo, neuropático y mixto son los tres tipos principales de dolor. El primer tipo es inducido por un tejido lesionado, el segundo es causado por lesión o enfermedad del sistema somatosensorial y el tercero se refiere a la coexistencia de los dos primeros. Para diagnosticar el dolor neuropático y para diferenciarlo del tipo nociceptivo, o para identificar el componente nociceptivo de la condición mixta, es obligatorio analizar en detalle el tipo de anomalías somatosensoriales en un caso determinado. En contraste con otros síntomas y signos (por ejemplo, déficit motor) el dolor como un síntoma sensorial subjetiva es difícil de medir, ya que no es algo visible y no implica sólo los aspectos físicos, sino también psicológicos y emocionales (Baron *et al.*, 2010).

### **1.5.1. Anamnesis**

La anamnesis es la parte más importante de la valoración del paciente con dolor neuropático. Esto es debido a que el dolor neuropático, como todo dolor, es siempre subjetivo. Es un síntoma neurológico, no es una enfermedad en sí misma, y de ahí la necesidad de la entrevista con el paciente (Serra, 1999). Es además, un dolor difícil de describir por parte del que lo sufre, puesto que se aleja de las experiencias normales,

dolorosas o no, que se han sentido a lo largo de la vida, de ahí la falta de descriptores verbales y la necesidad del uso de analogías (Schott, 2004). La anamnesis permite obtener un diagnóstico preciso de la etiología del dolor, establece una correcta relación médico-paciente, explora los factores psicológicos y ambientales que pueden contribuir al dolor y, junto con la exploración, puede permitir adscribir el dolor a mecanismos fisiopatogénicos concretos, primer paso para planificar el tratamiento (Baron, 2006).

Por lo tanto, el primer paso para el diagnóstico y la evaluación del dolor es una historia clínica muy detallada (Cruccu *et al.*, 2004), en la que se recojan: una descripción de las cualidades y duración del dolor, el patrón de evolución en el tiempo, la intensidad del dolor, el contexto y el tipo de inicio, la presencia de factores de alivio, la existencia de factores que lo provoquen o potencien, la distribución topográfica, la coexistencia de otros síntomas positivos como parestesias, y el impacto en las actividades diarias y del sueño.

### **1.5.2. Manifestaciones clínicas, exploración física y pruebas complementarias.**

Para diagnosticar el dolor neuropático y distinguirlo de dolor nociceptivo es útil analizar la calidad exacta de las anomalías somatosensoriales. Los pacientes con dolor neuropático casi siempre tienen áreas de sensación anormal o de hipersensibilidad en la zona afectada, que pueden coexistir con áreas de la piel con déficit sensorial (Tabla 1). Las manifestaciones clínicas del dolor neuropático incluyen tanto el dolor espontáneo recogido en la anamnesis (descrito como urente, opresivo, punzante, eléctrico), como el dolor provocado en la exploración de la hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor frente a un estímulo doloroso) o de alodinia (dolor en respuesta a un estímulo que en condiciones normales no es doloroso) (Baron *et al.*, 2010).

La exploración física general y una exploración neurológica completa son imprescindibles para evaluar y definir el dolor neuropático. Dentro de ésta, la más importante es la exploración del sistema somatosensorial, que debe ser realizada en todos los casos, incluyendo el tacto, el dolor, el frío y el calor para definir las zonas de hipoestesia, hiperalgesia, alodinia, ambas en sus variantes mecánica y térmica, así como la posible existencia de un signo de Tinel. Esta exploración puede ser realizada a pie de cama con un sencillo instrumental (algodón, clip, tubos de vidrio o rodetes metálicos, diapasón, compás de Weber, estesiómetros de aguja, filamentos de von Frey) (Cruccu *et al.*, 2004). La anamnesis y la exploración neurológica han de ser previas a la realización de cualquier prueba complementaria.

### **1.5.3. Pruebas complementarias en dolor neuropático**

Las pruebas complementarias (neurofisiológicas, neuroimagen, biopsia) son útiles para llegar al diagnóstico etiológico, ayudan a esclarecer los mecanismos fisiopatogénicos que originan síntomas y signos, y por último, pueden medir la eficacia del tratamiento. No todas las pruebas están disponibles en todos los medios y algunas de ellas sólo se usan en la investigación. Sin embargo se recomienda su presencia en una unidad de dolor neuropático, como parte de una clínica del dolor o dentro de los servicios de neurología (Serra and Quiles, 2006).

A continuación se describen las más utilizadas:

- **Neurofisiología clínica:** Las pruebas neurofisiológicas, y principalmente los estudios de Conducción Nerviosa y de Electromiografía, se utilizan con frecuencia cuando se sospechan trastornos del sistema nervioso periférico. Las técnicas habituales, con electrodos de superficie para estimular a los nervios, y los registros de los

potenciales provocados, miden la actividad de las fibras nerviosas mielínicas de conducción sensitiva y motora más rápidas y de mayor tamaño ( $A\alpha\beta$ ). Los parámetros más significativos que se miden son la velocidad de conducción máxima (VCM) y la amplitud y la configuración de las señales resultantes, el potencial de acción motor compuesto (PAMC) provocado desde las fibras motoras y el potencial de acción nervioso sensitivo (PANS) provocado desde las fibras sensitivas (Deuschl and Eisen, 1999; Horowitz, 2007).

En el caso de trastornos del sistema nervioso central o de nervios periféricos proximales, pueden ser de gran ayuda los estudios de Potenciales Evocados Somatosensitivos y Magnéticos (Horowitz, 2007). La electromiografía (EMG) consiste en la evaluación, mediante agujas en los músculos, de las actividades de las fibras nerviosas musculares y motoras.

Por desgracia, la actividad de las fibras  $A\delta$  y C no se puede comprobar con estas técnicas. La desaceleración en la VCM o la pérdida de amplitud de los PAMC o PANS, indicativas de una neuropatía periférica focal o general, aparece como consecuencia de una disfunción de fibras grandes. Los rasgos EMG anormales, como la denervación aguda y crónica, indican afectación de las fibras nerviosas motoras grandes, también focales o generales, desde las células del asta anterior distales. Si aparecen en un paciente con dolor neuropático, estas anomalías se pueden utilizar para corroborar la impresión clínica del compromiso de un nervio periférico concreto o la de los nervios periféricos en general, como en una polineuropatía (p. ej., neuropatía diabética o alcohólica). Sin embargo, las polineuropatías o las lesiones nerviosas focales con afectación exclusiva de fibras pequeñas pueden presentar VCM y EMG normales a pesar de que el compromiso nervioso y el dolor neuropático sean notables (Horowitz, 2007).

Los estudios de Potenciales Evocados por Láser son la técnica neurofisiológica más sencilla y fiable para el estudio de la vía nociceptiva (Agostino *et al.*, 2000; García-Larrea *et al.*, 2002; Truini *et al.*, 2003). La Estimulación de Potenciales Evocados por Calor de Contacto (CHEPS) permiten el estudio de la vía nociceptiva y la realización de test sensoriales cuantitativos (Truini *et al.*, 2007).

- **Reflejos nociceptivos. Los reflejos trigeminales** permiten diferenciar la neuralgia del trigémino idiopática (síndrome idiopático) de la sintomática en la clínica, determinando si los síntomas son producidos por un nervio comprimido, o por otra causa (Cruccu *et al.*, 2006).

- **El reflejo de flexión nociceptiva RIII** o RIII reflejo (NFR) es un reflejo de retirada que implica numerosas sinapsis de la médula espinal en respuesta a la activación de nociceptores A-delta (señalización, fibras rápidas nerviosas del dolor). Se mide mediante el uso de un electromiograma para monitorizar la actividad muscular en la pierna superior (bíceps femoral), mientras se aplica la estimulación eléctrica (subiendo la estimulación gradualmente) a la pierna inferior (nervio sural) en el mismo lado del cuerpo. La intensidad del estímulo en el que se evoca la NFR es a menudo la intensidad a la que el sujeto informa de la aparición del dolor, y la fuerza de la NFR se correlaciona con la fuerza del dolor experimentado (Rhudy and France, 2007). Esta prueba permite comprobar la eficacia de tratamientos en investigación (Willer, 1985; García-Larrea *et al.*, 1989).

- **Pruebas sensitivas cuantitativas:** Las pruebas sensitivas cuantitativas (PSC) se utilizan cada vez más, sobre todo en los ensayos terapéuticos clínicos, y miden los umbrales sensitivos para las sensaciones dolorosas, táctiles, vibratorias y de calor o frío. Es posible valorar funciones de fibras específicas: las fibras A $\delta$  con umbrales de

detección de frío, y de frío y dolor, las fibras C con umbrales de detección de calor, y de calor y dolor, y las funciones de las fibras grandes ( $A\alpha\beta$ ) con umbrales de detección de vibración. Los umbrales sensitivos elevados guardan relación con pérdidas sensitivas, mientras que los umbrales disminuidos aparecen en situaciones como la alodinia y la hiperalgesia, lo que permite cuantificar el efecto del tratamiento sobre la hiperalgesia y alodinia en investigación. Sin embargo, hay que tener presente que las PSC no son muy útiles en la práctica clínica por su laboriosidad y por no ser capaces de diferenciar dolor neuropático de dolor no neuropático (Suarez and Dyck, 1999; Boivie, 2003; Cruccu *et al.*, 2004).

- **Pruebas funcionales autónomas:** La evaluación de las funciones autónomas en los pacientes con sospecha de padecer un dolor neuropático puede ser importante, porque existen similitudes anatómicas entre las fibras del dolor y las autónomas fuera del sistema nervioso central (SNC), y porque los trastornos que generan dolor neuropático tienen con frecuencia signos y síntomas de disfunción autónoma (sequedad de ojos o boca, cambios de color y de temperatura de la piel, trastornos de la sudoración, hipotensión ortostática, respuestas de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, edema, etc.). La mayoría de las pruebas autónomas estudia la temperatura de la piel, así como las respuestas sudomotoras, barorreceptoras, vasomotoras y cardiovagales (Horowitz, 2007).

- **Microneurografía:** Se trata de una técnica de investigación, no aplicable a la práctica clínica. Es un método mediante el cual se registran los impulsos de los nervios periféricos introduciendo una aguja en el nervio. Sin embargo, varios argumentos frenaron el desarrollo de esta técnica (Ochoa *et al.*, 2005).

- **Neuroimagen funcional:** La resonancia funcional y tomografía de emisión de positrones son técnicas que permiten ver patrones de activación distintos en dolor nociceptivo y neuropático (Moisset and Bouhassira, 2007), así como en el dolor neuropático crónico espontáneo y provocado (Peyron *et al.*, 2000).

- **Biopsia:** La biopsia de piel sirve para contar el número de terminaciones nerviosas sensitivas y observar anomalías. Se propone cada día más como técnica no sólo diagnóstica de fibra fina sino evolutiva del dolor neuropático. Al repetirse en el tiempo puede comprobarse la pérdida o incluso el aumento de fibras nerviosas sensitivas. Se recomienda la biopsia cutánea frente a la de nervio para investigar el dolor neuropático por neuropatía sensitiva dolorosa (Vlcková-Moravcová *et al.*, 2008).

- **Otras pruebas adicionales** que pueden resultar de gran valor en los pacientes con dolor neuropático, y más concretamente en los síndromes dolorosos focales como el SDRC, son la gammagrafía, la densitometría ósea y los bloqueos nerviosos o del ganglio simpático. La inmunoelectroforesis sérica puede resultar útil en las polineuropatías dolorosas asociadas con las gammapatías monoclonales y en la polineuropatía amiloide adquirida. Las pruebas de anticuerpos séricos específicos son valiosas en las neuropatías dolorosas asociadas con neoplasia, enfermedad celíaca y con el virus de la inmunodeficiencia humana (Mendell and Sahenk, 2003; Horowitz, 2007).

**Tabla 1.** Definición y evaluación de los síntomas sensoriales positivos y negativos y signos en los pacientes con dolor neuropático (Baron *et al.*, 2010)

	Definición	Evaluación sensorial	Respuesta patológica esperada
<b>Síntomas y signos negativos</b>			
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad con estímulos no dolorosos.	Tocar la piel con un pincel, algodón, hisopo o gasa.	Disminución de la sensibilidad, adormecimiento
Hipo/apalestesia	Disminución de la sensibilidad a la vibración.	Aplicar utensilio metálico vibrante en articulación o hueso.	Disminución de la percepción
Hipoalgesia	Disminución de la sensibilidad con estímulos dolorosos.	Pinchar la piel.	Disminución de la sensibilidad, adormecimiento
Hipoestesia térmica	Disminución de la percepción de la temperatura.	Contactar la piel con objetos a 10°C (metal, vaso con agua, acetona); contactar la piel con objetos a 45°C (metal, vaso con agua).	Disminución de la percepción
<b>Sensaciones o dolor espontáneo</b>			
Parestesia	Sensación continua no dolorosa (hormigueo)	Graduar la intensidad 0-10, área en cm <sup>2</sup>	--
Dolor paroxístico	Sensación dolorosa como de electricidad, que dura segundos	Cantidad en tiempo, graduar la intensidad, evaluar si el estímulo la provoca	--
Dolor superficial	Sensación dolorosa continua, generalmente quemante	Graduar la intensidad 0-10, área en cm <sup>2</sup>	--

**Dolor evocado**

Alodinia mecánica dinámica	Dolor con estímulos no dolorosos sobre la piel	Golpear la piel con pincel, algodón, hisopo o gasa	Dolor superficial agudo quemante, presente en el área primaria afectada pero se irradia al área no afectada (zona secundaria)
Hiperalgnesia mecánica estática	Dolor con la presión suave normalmente no dolorosa sobre la piel	Presión suave manual sobre la piel	Dolor sordo, presente en el área de las terminales nerviosas afectadas
Puntada mecánica, hiperalgnesia punzante	Dolor ante estímulo punzante no doloroso	Pinchar la piel con un palito de punta roma o un pelo de von Frey	Dolor superficial agudo, presente en el área primaria afectada pero se irradia al área no afectada (zona secundaria)
Sumación temporal	Aumento de la sensación al dolor ante la aplicación repetida de un mismo estímulo doloroso	Pinchar la piel con objeto roma en intervalos de <3s hasta 30 s	Dolor superficial agudo de intensidad creciente
Hiperalgnesia al frío	Dolor ante estímulo frío no doloroso	Contactar la piel con objetos a 20° C (metal, vaso con agua, acetona); controlar, contactar luego con objetos a la temperatura de la piel	Doloroso, generalmente quemante, presente en el área primaria
Hiperalgnesia al calor	Dolor ante estímulo caliente no doloroso	Contactar la piel con objetos a 45° C (metal, vaso con agua); controlar, contactar luego con objetos a la temperatura de la piel	Doloroso, generalmente quemante, presente en el área primaria
Hiperalgnesia somática mecánica profunda	Dolor ante presión no dolorosa en tejidos somáticos profundos	Aplicar presión manual suave en articulaciones y músculos	Dolor profundo en articulaciones y músculos

#### 1.5.4. Escalas de dolor neuropático.

En los últimos años, se han desarrollado y validado varias herramientas de detección del dolor neuropático basadas en la descripción del dolor verbal, con o sin un examen clínico limitado. Los cuestionarios son un método orientativo para valorar la aparición del componente neuropático en el dolor, pero siempre deben asociarse a una correcta anamnesis y a una exploración neurológica de la zona lesionada en busca de signos sensitivos, motores o autonómicos. Estas herramientas persiguen, como primer objetivo y de un modo sencillo, discernir entre dolor con componente neuropático o dolor nociceptivo, y de modo secundario, medir la intensidad y la respuesta al tratamiento (Haanpää *et al.*, 2011).

Las escalas utilizadas en pacientes con dolor neuropático se pueden dividir en dos tipos: escalas de uso general y escalas discriminativas de dolor neuropático. Las escalas de uso general más utilizadas son la escala verbal simple (EVS) que obliga a elegir entre cinco adjetivos (Melzack and Torgerson, 1971), la escala numérica de 0 a 10, donde el 0 es la ausencia de dolor y el 10 es el peor dolor imaginable, y la escala visual analógica (EVA), en la que se muestra una línea de 10 centímetros en la que el paciente marca su dolor y el examinador la traduce en una escala numérica de 0 a 10 con una regla o teniendo una calificación numérica al dorso (Miller and Ferris, 1993). Son escalas simples, fiables y válidas, siendo la escala EVA la más recomendable para medir la intensidad del dolor (Cruccu *et al.*, 2004).

El dolor neuropático puede ser detectado mediante una serie de descriptores con determinada especificidad (Haanpää *et al.*, 2011). Estos descriptores han sido utilizados para confeccionar diferentes escalas y cuestionarios específicos para dolor neuropático.

Destacan cinco escalas específicas de DN sobre todas las demás: LANSS, DN-4, NPQ, PAIN DETECT y ID-Pain.

- **La Escala de Evaluación de Síntomas Neuropáticos de Leeds (LANSS)** (bien explicada en la Metodología), consta de 5 ítems de síntomas y otros 2 ítems de exámenes clínicos referidos al dolor. Cada ítem puntúa de forma diferente del 1 al 5, según su relevancia. Tras el análisis psicométrico de esta escala, se postula que una puntuación de 12 o más (de un máximo de 24) indica dolor neuropático (Bennett, 2001). Una herramienta de auto-evaluación, el S-LANSS (Bennett *et al.*, 2005), también ha sido validada. Tras el estudio inicial de validación, el LANSS ha sido probado y validado en varios escenarios registrando valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre 70.2% a 85% y 80% a 96%, respectivamente (Potter *et al.*, 2003; Kaki *et al.*, 2005; Santos-Franco *et al.*, 2005; Unal-Cevik *et al.*, 2010). Al castellano fue validada en 2006 (Pérez *et al.*, 2006).

- **El Cuestionario de Diagnóstico de Dolor Neuropático (DN4)** (bien explicada en la Metodología), consta de 7 ítems relacionados con síntomas referenciados al dolor en las últimas 24 horas, y otros 3 relacionados con un examen clínico. El DN4 es fácil para puntuar (cada ítem positivo puntúa 1) y una puntuación total de 4 o más (de un máximo de 10) sugiere la existencia de dolor neuropático. Los 7 descriptores sensoriales se pueden utilizar como un cuestionario de auto-evaluación con resultados similares (Bouhassira *et al.*, 2005). DN4 fue desarrollada y validada en francés y ha sido traducido a 15 idiomas (Van Seventer *et al.*, 2010). Se ha validado en español (Perez *et al.*, 2007). El DN4 se ha utilizado en grandes estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia de dolor neuropático, tanto en la población general (Bouhassira *et al.*, 2008), como en algunas situaciones clínicas específicas como por ejemplo en pacientes con neuropatía diabética (Van Acker *et al.*, 2009).

- **Cuestionario de Dolor Neuropático (NPQ)** consta de doce ítems, de los cuales diez se refieren a las sensaciones y respuestas sensoriales, y dos están relacionados con la esfera emocional del dolor. NPQ ha mostrado una sensibilidad de 66% y una especificidad del 74% frente al diagnóstico clínico. Hay, también, una versión corta que sólo tiene 3 ítems para la misma capacidad discriminatoria (hormigueo, entumecimiento y dolor en aumento en respuesta al tacto) (Krause and Backonja, 2003).

- **La escala de dolor painDETECT**, fue desarrollada y validada inicialmente en alemán. Consta de 9 ítems que no requieren un examen clínico, de los cuales 7 ítems se relacionan con descriptores sensoriales y 2 ítems con las características espaciales (radiante) y temporales del patrón de dolor. El dolor es referido, tanto al momento presente, como a las últimas 4 semanas (Freyhagen *et al.*, 2006). La escala Pain DETECT ha sido traducida a 22 idiomas (Haanpää *et al.*, 2011; Timmerman *et al.*, 2013); recientemente ha sido validada en español (De Andrés *et al.*, 2012).

- **El cuestionario de screening de dolor neuropático ID-pain**. ID-Pain consta de 5 ítems descriptores sensoriales y 1 ítem relativo a si el dolor se encuentra en las articulaciones (utilizado para identificar el dolor nociceptivo), y no requiere un examen clínico. Cada ítem puntúa con 1 punto, excepto si el dolor está localizado en las articulaciones, en cuyo caso puntúa con -1. Fue diseñado para la detección de la presencia probable de un componente neuropático en el dolor del paciente. En el estudio de validación, el 22% del grupo nociceptivo, el 39% del grupo mixto, y el 58% del grupo neuropático anotaron por encima de 3 puntos, la puntuación de corte recomendada (Portenoy, 2006). Fue validada al castellano por Gálvez *et al.*, en 2008.

Aunque todas estas escalas han sido avaladas por los distintos autores como válidas para discernir el dolor neuropático del nociceptivo, se recomiendan aquéllas que están validadas y adaptadas lingüísticamente al castellano y que son de fácil utilidad en la

práctica clínica para su uso por todos los profesionales , a saber, las escalas LANSS, DN4, ID-Pain y painDETECT (Pérez *et al.*, 2006; Perez *et al.*, 2007; Gálvez *et al.*, 2008; De Andrés *et al.*, 2012).

En la Tabla 2 se refieren las principales características, incluyendo las propiedades psicométricas, de los cuestionarios utilizados para la detección del dolor neuropático.

Tabla 2. Descripción de los cuestionarios de screening de dolor neuropático (Bouhassira and Attal, 2011).

<b>Cuestionarios</b>	<b>LANSS</b>	<b>DN4</b>	<b>NPQ</b>	<b>painDETECT</b>	<b>ID-pain</b>
Autores	Bennett, 2001	Bouhassira <i>et al.</i> , 2005	Krause and Backonja, 2003	Freyenhagen <i>et al.</i> , 2006	Portenoy, 2006
Tipo de administración	-Administración por el clínico -S-LANSS: autoevaluación (Bennett <i>et al.</i> , 2005)	-Administración por el clínico -Versión de 7 ítems: autoevaluación	Auto-administrado	Auto-administrado	Auto-administrado
Preguntas (relacionadas con el área del dolor)	5 ítems compuestos (sí / no) - Sensaciones extrañas y desagradables (escozor, pinchazos, hormigueo). - Piel con aspecto diferente de lo normal (moteada, enrojecida o rosada). - Piel anormalmente sensible al tacto (sensaciones desagradables al acariciar, dolor al usar ropa ajustada). - Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos - Calor, quemazón	7 ítems (sí / no) - Quemazón - Sensación de frío doloroso - Electricidad - Hormigueo - Pinchazos - Entumecimiento - Escozor	12 elementos cuantificados (0: no dolor a 100, el peor dolor imaginable) - Dolor ardiente - Demasiado sensible al tacto - Dolor súbito - Entumecimiento - Dolor eléctrico - Hormigueo - Sensación de apretamiento - Dolor de congelación - Desagradable - Aplastante - Aumento del dolor debido al roce - Aumento del dolor debido a los cambios climáticos	Gradación del dolor: 7 ítems cuantificados compuestos (0: apenas se nota a 5: muy fuerte) - Quemazón (por ejemplo, ortigas) - Hormigueo o comezón (hormigas, hormigueo eléctrico) - ¿Es doloroso al tacto ligero (ropa, una manta)? - ¿Hay ataques súbitos de dolor como los choques eléctricos - ¿El frío o calor (baño de agua) son en ocasiones es doloroso? - Entumecimiento - ¿Una ligera presión, por ejemplo, con un dedo, desencadenan el dolor? - Patrón del dolor: 4 patrones * El dolor persistente, con ligeras fluctuaciones * Dolor persistente con leves ataques * Los ataques de dolor sin dolor entre ellos * Los ataques de dolor con dolor entre ellos - Dolor irradiado (sí / no)	6 ítems dicotómicos (sí / no) - Alfileres y agujas - Caliente/ardor - Adormecimiento - Descargas eléctricas - ¿El dolor empeora con el tacto de la ropa o sábanas? - ¿Le duelen sus articulaciones?, este ultimo ítem se valora con: Si = -1. No = 0 El resto de los ítems Si = 1 No = 0
Ítems de la exploración física (en el área del dolor)	2 ítems (sí / no) - Alodinia: dolor o sensaciones desagradables (hormigueo, náuseas), al	3 ítems (sí / no) - Hipoestesia al tacto - Hipoestesia al pinchazo - Alodinia al roce	Ninguno	Ninguno	Ninguno

	roce - Alteración del umbral de percepción al pinchazo				
Valoración	Los ítems tienen coeficientes variables (0: no, 1 a 5: sí) puntuación total 24 - Puntuación $\geq 12$ : mecanismos neuropáticos probables - Puntuación $< 12$ : mecanismos neuropáticos improbables	Cada ítem, 1 (sí) o 0 (no) Puntuación total: suma de los 10 ítems Valor de corte $\geq 4$	Ítems con coeficiente variable Valor de cada ítem $\times$ coeficiente (-0,008 a 0,020) Puntuación total $\times -1.408$ función discriminante Puntuación de 0 ó $> 0$ : predice dolor neuropático Puntuación $< 0$ : no predice dolor neuropático.	- Ítems de gradación del dolor de 0 a 5 - Ítems de patrón supuesto del dolor: -1, 0, +1 - Dolor irradiante: 0 (no) a +2 (si) Puntuación total: $\geq 19$ : componente neuropático probable $\leq 12$ : componente neuropático improbable Entre estas: inseguro	Puntuación de -1 a 5, la puntuación más alta indica componente neuropático * 4 o 5= muy probable * 2 o 3= probable 0 o 1= Posible -1= improbable
Sensibilidad	83% (estudio 1)	83%	66.6%	85%	No evaluado
Especificidad	87% (estudio 1)	90%	74.4%	80%	No evaluado
ROC	No se muestra	AUC: 0.92	No se muestra	AUC: 0.91	C: 0.69

AUC, área bajo la curva ROC; C, índice de concordancia (una medida de la exactitud discriminatoria en general)

### 1.5.5. Algoritmo diagnóstico y graduación del dolor neuropático

Ante una sospecha del dolor neuropático

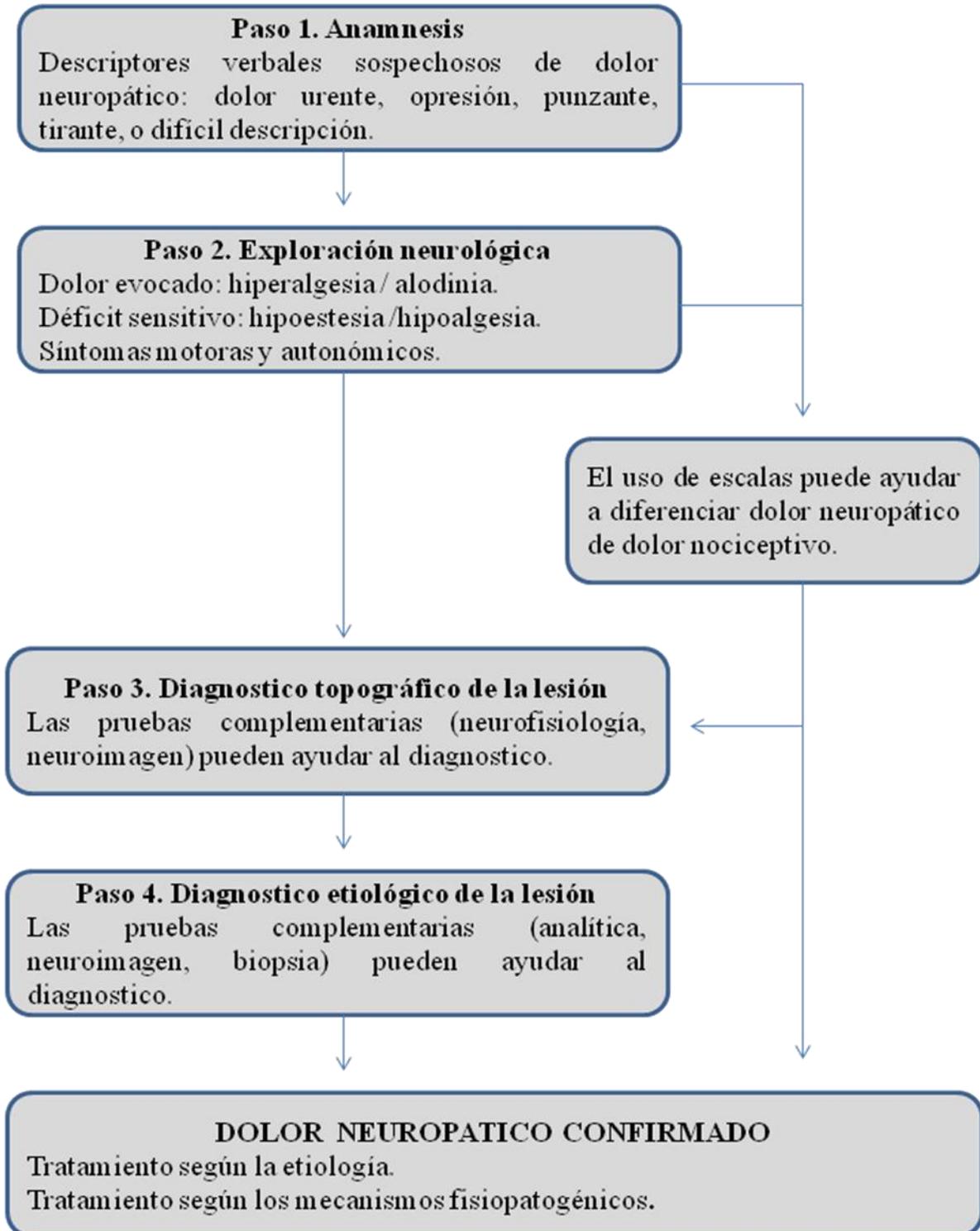


Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto por Martínez-Salio *et al.*, (2009).

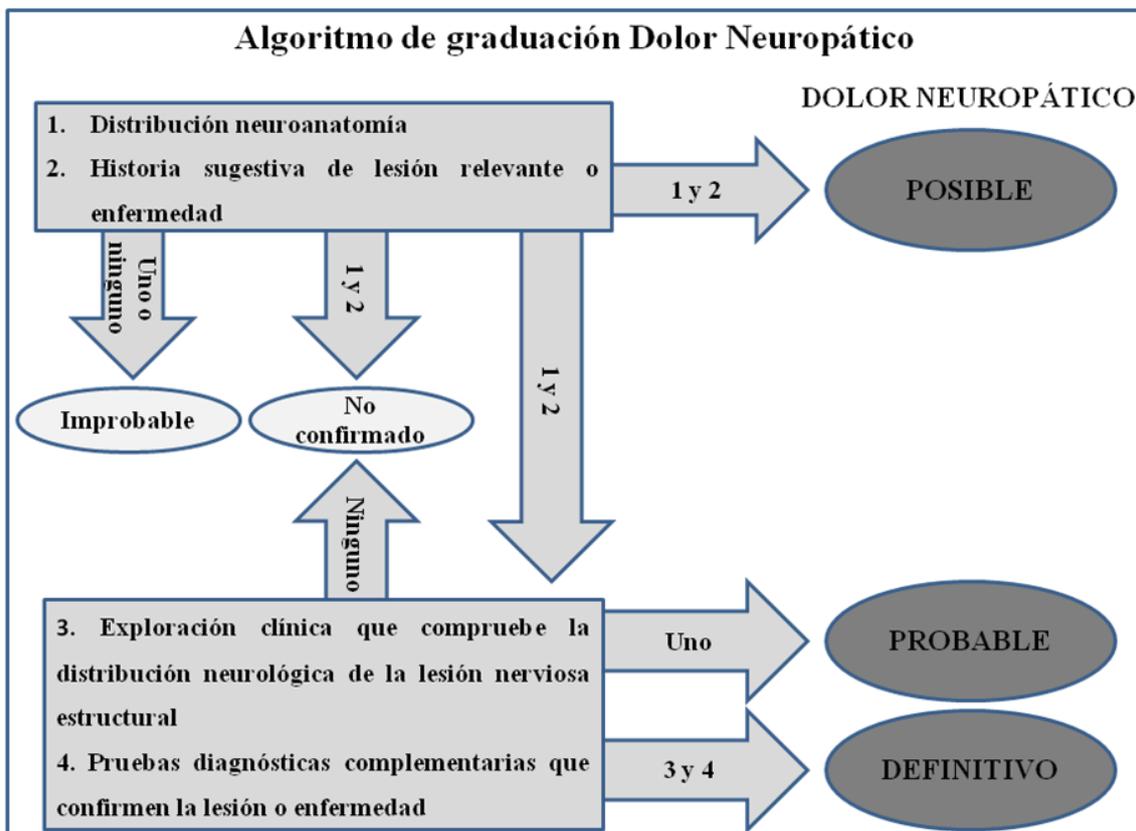
Un grupo de neurólogos, neurocientíficos, neurofisiólogos y neurocirujanos en colaboración con miembros de la IASP (Treede *et al.*, 2008) establecieron un sistema de graduación de la probabilidad de que el dolor sea neuropático.

El sistema de graduación del dolor neuropático define el grado de certeza con el cual la presencia o ausencia de este dolor puede estar presente en un paciente determinado. Estos grados ayudan en la definición y la probabilidad de la presencia de dolor neuropático en el sujeto. Las preguntas que se plantean para arribar al diagnóstico neurológico son dos: por un lado, ¿en qué sitio se ubica la lesión? y ¿de qué tipo de lesión se trata?

El sistema de graduación incluye cuatro criterios: dolor con distribución neuroanatómica plausible, antecedente presuntivo de lesión relevante o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo periférico o central, demostración de la distribución neuroanatómica plausible con al menos una prueba positiva para dolor neuropático y demostración de la lesión o enfermedad pertinente con al menos una prueba confirmatoria positiva.

A continuación, la (Figura 3) muestra el Algoritmo de gradación Dolor Neuropático según los criterios mencionados anteriormente.

Figura 3. Algoritmo de graduación Dolor Neuropático



### 1.6. Dolor neuropático y calidad de vida.

Independientemente del método de estudio o estimación de la prevalencia, los estudios coinciden en que el dolor neuropático está asociado con mala salud en general en todas las dimensiones en las que se evalúa la salud (física, psicológica y social) (Schmader, 2002; Attal *et al.*, 2011).

En un estudio reciente de 4,554 participantes en la población general francesa los encuestados que tuvieron dolor de características neuropáticas tenían un mayor grado de deterioro en todas las dimensiones relacionadas con la calidad de vida y el sueño, y tenían mayor ansiedad y depresión en comparación con los participantes que tenían dolor sin características neuropáticas, y con los que no sufrían ningún dolor

(Attal *et al.*, 2011). Las personas con dolor neuropático también hacían un mayor uso de los servicios de salud y de servicios especializados, como la consulta de neurología o de un especialista en dolor. Se encontró que este efecto perjudicial en la calidad de vida está relacionado con las características neuropáticas del dolor, independientemente de su gravedad y duración.

En el Reino Unido, otro estudio de la población mediante el Short Form (SF)-36 Cuestionario General de Salud encontró que la calidad de vida relacionada con la salud se afecta mucho en presencia de dolor neuropático, así como en la depresión clínica, la enfermedad arterial coronaria, el infarto de miocardio reciente o la diabetes mal controlada (Smith *et al.*, 2007). Del mismo modo, el estudio también encontró que la salud y la funcionalidad son peores en presencia de dolor neuropático que cuando el paciente presenta dolor no neuropático de la misma gravedad.

Una revisión sistemática reciente de los servicios de salud en el dolor neuropático confirmó que era la intensidad del dolor neuropático, y no su causa, lo más importante para determinar el grado de su impacto en la salud (Doth *et al.*, 2010)

Attal *et al.*, (2011) sugieren que se trata de las características particulares de los signos y síntomas extraños y desagradables de este tipo de dolor, así como la angustia y naturaleza desagradable de los síntomas en sí, lo que impacta más negativamente en la calidad de vida. Además, los pacientes con dolor neuropático a menudo responden mal a la farmacoterapia (Finnerup *et al.*, 2010).

Además, aunque tradicionalmente la mayoría de los ensayos terapéuticos en estos pacientes se han centrado en la reducción del dolor (Kingery, 1997), cada vez más se recomienda evaluar también los síntomas de ansiedad y depresión, la presencia de trastornos del sueño, la capacidad funcional y la calidad de vida en general (Cruccu *et*

*al.*, 2004). Se han diseñado varios cuestionarios genéricos para medir la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedades crónicas, que han sido validados para pacientes con dolor, y que permiten la comparación con una población de referencia y con otros grupos de pacientes (Patrick and Deyo, 1989). Estas escalas son la 36-item Short-Form health survey (SF-36) (Ware and Sherbourne, 1992), el Nottingham Health Profile (NHP) (Hunt *et al.*, 1980) y el cuestionario de calidad de vida de la OMS (WHOQOL) (Group WHOQOL, 1994), los tres validados al castellano (Alonso *et al.*, 1998). Además se ha publicado una versión del SF-36 adaptado a las clínicas del dolor denominado “Treatment Outcomes of Pain Survey” (TOPS) (Rogers *et al.*, 2000) y el “Neuropathic Pain Impact on Quality-of-Life questionnaire” (NePIQoL) específico para medir la calidad de vida en los pacientes con dolor neuropático (Poole *et al.*, 2009).

De igual manera, se han utilizado en pacientes con dolor neuropático diversas escalas de sueño (como la escala de Likert de 11 ítems para la interrupción del sueño o el Pittsburg Sleep Quality Index (Buysse *et al.*, 1989) O la escala MOS, una de las más utilizadas para valorar la interferencia del dolor en el sueño) (Stewart *et al.*, 1994), depresión (como el inventario de depresión de Beck (BECK *et al.*, 1961) o la escala de depresión autoadministrada de Zung (ZUNG, 1965), ansiedad, como la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, HAD (Zigmond and Snaith, 1983) o la escala de síntomas de ansiedad en el dolor (Spielberg, 1975) y capacidad funcional (como la Sickness Impact Profile) (Follick *et al.*, 1985).

**El Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI)** es un cuestionario auto administrado y de fácil comprensión. Fue desarrollado por Daut en 1983 (Daut *et al.*, 1983). El BPI es un instrumento construido por dos dimensiones básicas: la intensidad del dolor y la interferencia del dolor en las actividades diarias del

paciente. La primera, está formada por cuatro niveles de intensidad del dolor (máxima, mínima, media y actual) y la segunda está formada por siete preguntas para conocer los efectos del dolor en diferentes dimensiones del individuo (la actividad general, el estado de ánimo, la capacidad para caminar, el trabajo habitual, las relaciones con otras personas, el sueño y disfrute de la vida). Además de las dos dimensiones reseñadas, el cuestionario consta de otras quince preguntas que evalúan el nivel de alivio que el tratamiento del dolor proporciona al paciente, la localización, y descripción de las causas del dolor.

La versión española fue validada por Badia en pacientes oncológicos en 2002 (Badia *et al.*, 2003). Evalúa únicamente las dos primeras dimensiones reseñadas. Esta adaptación ha demostrado adecuada validez para medir la intensidad del dolor de causa neoplásica, y su impacto en las actividades de la vida diaria

Existe una versión abreviada de sólo 11 ítems que puede ser más adecuada para pacientes de cuidados paliativos. En la práctica clínica diaria muchas veces basta una evaluación rápida y unidimensional del dolor. Sin embargo, cuando el dolor sea el problema principal del paciente y por tanto, la evaluación multidimensional imprescindible, el BPI puede ser el instrumento adecuado a utilizar. Además, en las situaciones complejas, el BPI permite presentar resultados de un modo científicamente aceptado (Chopitea *et al.*, 2006).

### 1.7. Abordaje terapéutico

El dolor neuropático es un síntoma complejo, que responde mal a los analgésicos convencionales (tales como los antiinflamatorios no esteroideos), y que, a pesar del desarrollo de fármacos para este síntoma, son escasos los pacientes que experimentan alivio suficiente del dolor con el tratamiento farmacológico. Ello se debe, entre otras razones, a la heterogeneidad de los mecanismos del dolor neuropático y a los aspectos psicológicos y emocionales que con frecuencia coexisten con el dolor crónico. (Dworkin, Backonja, *et al.*, 2003; Jensen *et al.*, 2007). El tratamiento ha de ser individualizado en cada caso (Jensen and Finnerup, 2007; Quijano *et al.*, 2010), teniendo siempre en cuenta un enfoque multidisciplinar no limitado exclusivamente al tratamiento farmacológico, sino abierto al posible beneficio de la fisioterapia, soporte psicológico, y otras medidas terapéuticas que puedan resultar de utilidad en un caso concreto (acupuntura, TENS, infiltraciones de nervio periférico u otras técnicas quirúrgicas) (Quijano *et al.*, 2010; Busquets and Faulí, 2012).

#### - **Escala analgésica de la OMS.**

La versión 1986 de la escalera analgésica de la OMS propone que el tratamiento del dolor debe comenzar con un medicamento no opioide (Figura 4) (WHO, 1987). Si el dolor no se controla adecuadamente, se debe entonces introducir un opioide débil. Si el uso de este medicamento no es suficiente para tratar el dolor, se puede comenzar con un opioide más potente. Nunca se deben utilizar 2 productos pertenecientes a la misma categoría simultáneamente. La escalera analgésica también incluye la posibilidad de añadir tratamientos adyuvantes para el dolor neuropático o para los síntomas asociados con el cáncer (WHO, 1987; WHO, 1997).

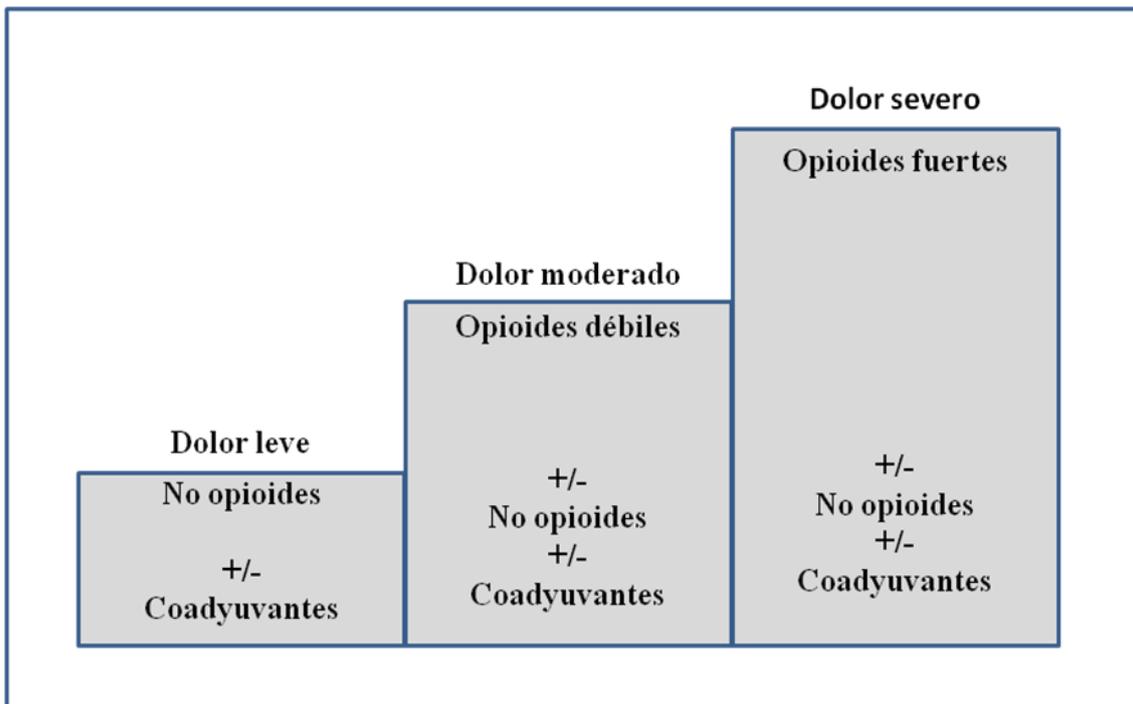


Figura 4. Escala analgésica de la OMS

Este diagrama, que es muy simple y claro, ha sido objeto de numerosas debates. Se han hecho varias propuestas de modificación del esquema de la OMS; en una de ellas incluso se propone la eliminación del segundo nivel (Eisenberg *et al.*, 2005; Vadalouca *et al.*, 2008). Otros recomiendan modificaciones y adaptaciones de la escala analgésica para otros tipos de dolor, como el dolor agudo y el dolor crónico no oncológico (Lema, 1998; Vargas-Schaffer, 1999; Gómez-Cortéz and Rodríguez-Huertas, 2000; Araujo *et al.*, 2004). En 2010, se ha hecho una nueva adaptación de la escalera analgésica para el dolor agudo, el dolor crónico no oncológico y el dolor por cáncer (Vargas-Schaffer, 2010), la cual se basa en los mismos principios que la escalera original (Figura 5).

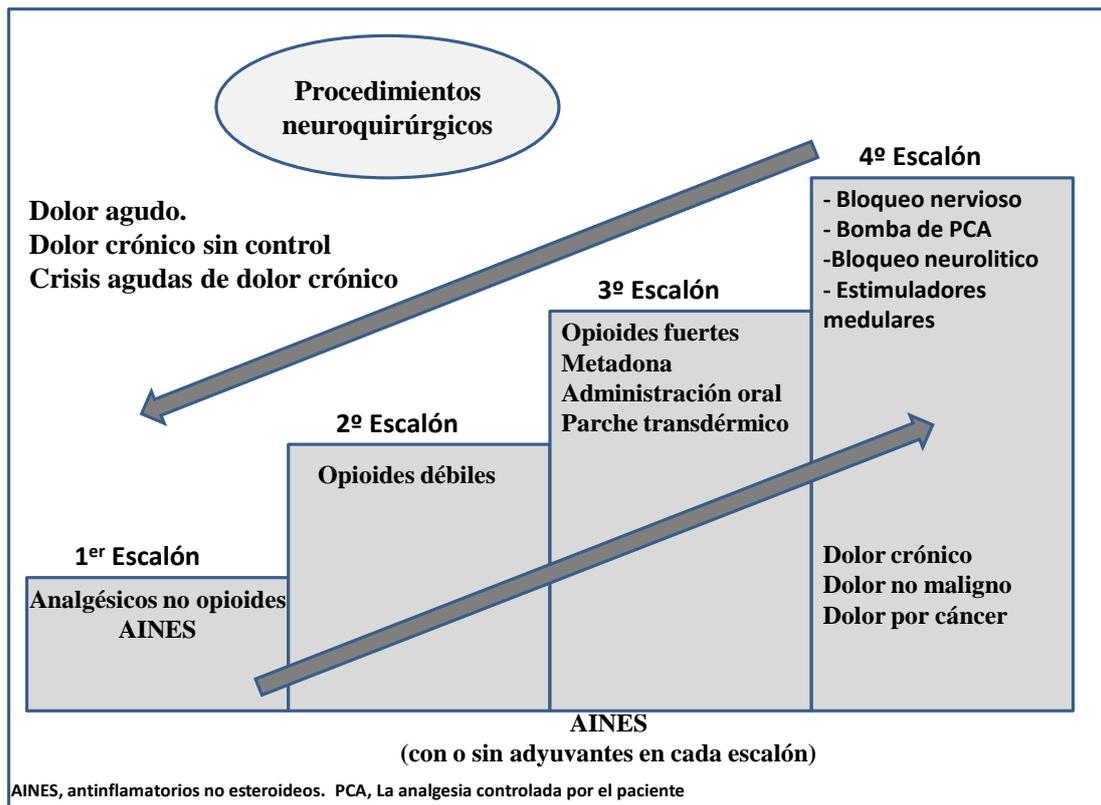


Figura 5. Nueva adaptación de la escalera analgésica para el dolor agudo, el dolor crónico no oncológico y el dolor por cáncer (Vargas-Schaffer, 2010).

Esta adaptación integra una cuarta etapa que incluye los procedimientos neuroquirúrgicos tales como estimuladores cerebrales, técnicas invasivas como los bloqueos nerviosos y neurolisis (por ejemplo, fenolización, alcoholización, termocoagulación) y radiofrecuencia.

Esta nueva adaptación de la escalera analgésica añade nuevos opioides tales como tramadol, oxicodona, hidromorfona y buprenorfina, y también nuevas vías de administración de los mismos, tales como por parche transdérmico, que no existía en 1986.

Los medicamentos adyuvantes incluyen los esteroides, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos, anticonvulsivos, antiepilépticos gabapentinoides (como gabapentina y pregabalina), estabilizantes de membrana, bloqueadores de los canales de

sodio, y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato para el tratamiento del dolor neuropático y los cannabinoides (Vargas-Schaffer, 2010).

La ventaja de esta propuesta es que uno puede ascender lentamente un paso a la vez en el caso del dolor crónico y, si es necesario, aumentar el régimen de ascenso de acuerdo con la intensidad del dolor. Sin embargo, se puede empezar directamente en el cuarto paso, en casos extremos, para controlar el dolor de alta intensidad, el uso de bombas de analgesia controlada por el paciente para la administración intravenosa, epidural, subdural o continua. Cuando se controla el dolor, se puede "reducir" los medicamentos desde el paso 3.

Esta adaptación puede ser utilizada para el dolor nociceptivo y para el dolor mixto (nociceptivo y neuropático), pero no para el dolor neuropático puro. En el dolor neuropático, el algoritmo de tratamiento es completamente diferente, y los AINEs deben considerarse medicamentos adyuvantes (Vargas-Schaffer, 2010)

En 2006 Gálvez *et al.*, publicaron una propuesta de nueva escalera analgésica para el dolor neuropático (Figura 6).

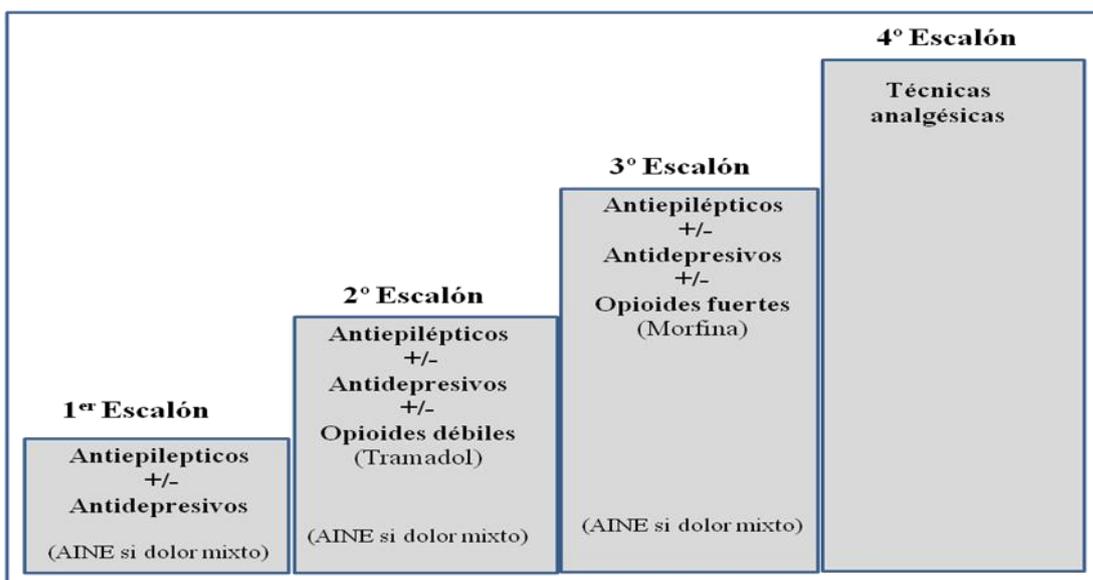


Figura 6. Escalera analgésica para el dolor neuropático

En el primer escalón se sitúan los antiepilépticos y/o antidepresivos, solos o combinados entre ellos. Únicamente en el caso de un dolor mixto y asociación de un componente nociceptivo al neuropático existente, estaría indicado añadir un AINE. En el segundo escalón se usarían los antiepilépticos y/o antidepresivos, asociados a los opioides menores, como tramadol o codeína. Al igual que sucedía anteriormente, los AINE en el segundo escalón se añadirán si hay un componente de dolor nociceptivo asociado. En un tercer escalón de dolor neuropático intenso se mantendrían los antiepilépticos y/o antidepresivos, asociados o no a los opioides mayores, como la morfina, oxicodona, fentanilo transdérmico o la buprenorfina transdérmica. Los AINE, de igual forma, se añadirán durante el tercer escalón en los casos de dolor mixto. En el cuarto y último escalón estarían las diferentes técnicas invasivas selectivas contra el dolor neuropático. Algunos autores sitúan al tramadol como fármaco específico del primer escalón, por su doble mecanismo intrínseco de acción. Esta nueva escalera analgésica para el dolor neuropático puede ayudar a los clínicos en la correcta selección de la estrategia terapéutica a seguir en estos pacientes, conduciendo a mejorar la efectividad de los tratamientos y, por tanto, beneficiando a una gran cantidad de pacientes aquejados de dolor neuropático, que actualmente lo sufren de manera innecesaria (Gálvez *et al.*, 2006)

En los últimos años se ha intentado realizar un enfoque terapéutico basado en los síntomas y signos, y en los posibles mecanismos del dolor subyacentes. El enfoque convencional ha sido analizar los pacientes basándose en etiologías comunes o enfermedades suponiendo que una enfermedad actuará para producir el dolor por un solo mecanismo o mecanismos comunes. Este enfoque agrupa a los pacientes en categorías, tales como la neuralgia postherpética, dolor postquirúrgico, dolor artrósico.

Aunque este enfoque tiene utilidad, ignora la posibilidad de que un único factor etiológico pueda producir dolor por diversos mecanismos, que pueden ocurrir por separado, secuencialmente, o conjuntamente. Los pacientes pueden tener múltiples mecanismos que operan tanto en paralelo como en serie (en una secuencia temporal en función de la historia natural de la enfermedad etiológico y la reacción del sistema nervioso a la misma) en una sola entidad de la enfermedad (por ejemplo, neuralgia postherpética), y también en un solo paciente. Distintos mecanismos fisiopatológicos conducen a síntomas sensoriales específicos (por ejemplo, la alodinia mecánica dinámica, hiperalgesia al frío). Por lo tanto, un análisis exhaustivo de los síntomas sensoriales podría revelar los mecanismos subyacentes que son principalmente activos en un paciente en particular. Ello permitiría desarrollar nuevos fármacos dirigidos al mecanismo fisiopatológico de base (Baron, 2000; Woolf and Max, 2001; Iglesias *et al.*, 2011). Sin embargo, esta aproximación es muy difícil de aplicar en la práctica clínica, por el desconocimiento de muchos de los mecanismos implicados en este tipo de dolor y la falta de tratamientos ensayados con esta estrategia (García-Escrivá *et al.*, 2012).

### **1.7.1. Tratamiento farmacológico.**

Debido a la pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos se han utilizado numerosos fármacos de modo no controlado, siendo los ensayos clínicos escasos y restringidos fundamentalmente a polineuropatías dolorosas y neuralgia postherpética, (principales modelos exigidos por la FDA y EMA, para la indicación analgésica de un fármaco en dolor neuropático periférico) y en menor grado, a neuralgia del trigémino y dolor central (lesión medular, dolor central postictus, dolor por esclerosis múltiple). El tratamiento del dolor neuropático debe iniciarse en forma de monoterapia, pero frente a la respuesta parcial a la monoterapia se pueden proponer tratamientos combinados,

siendo importante utilizar fármacos con mecanismos de acción complementarios (Attal *et al.*, 2006; Dworkin *et al.*, 2007).

#### 1.7.1.1. Fármacos tópicos

**Lidocaína:** Se asume que su mecanismo de actuación se relaciona con el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, reduciendo la transmisión de las señales ectópicas (Argoff, 2000). La lidocaína tópica es particularmente adecuada para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático periférico localizado y no ha demostrado eficacia en el dolor neuropático central (Dworkin *et al.*, 2007). La lidocaína tópica al 5% en parches se ha demostrado eficaz en pacientes con neuralgia postherpética y alodinia (Galer *et al.*, 1999; Dworkin *et al.*, 2007) y también en otras condiciones de dolor neuropático periférico que cursan con alodinia (Dworkin *et al.*, 2007). La aplicación tópica sin absorción sistémica ofrece una buena relación riesgo beneficio con reacciones locales leves (por ejemplo, eritema o rash).

**Capsaicina:** Se deriva de los pimientos o ajés, y ha sido utilizada durante más de 100 años en Medicina veterinaria (Rey, 2012). La capsaicina es un agonista del receptor de potencial transitorio vanilloide subtipo 1 (TRPV1) y activa la conductancia de calcio de los canales de TRPV1 en las fibras nociceptivas (Caterina *et al.*, 1997; Attal *et al.*, 2010). Esta activación, a su vez, causa la despolarización, la iniciación de un potencial de acción y la transmisión de señales de dolor a la médula espinal (Wong and Gavva, 2009), lo que genera a su vez dolor y escozor. Después de varios días de aplicación de la capsaicina, se desensibilizan los axones sensoriales que contienen TRPV1 y por ello produce su efecto analgésico (Attal *et al.*, 2010).

En algunos países se encuentra disponible en forma de parches con gel al 0,025 y al 0,075%, con una duración breve de su efecto analgésico (Rey, 2012). Para evitar las molestias de aplicación y mejorar el potencial terapéutico, se ha desarrollado un parche de capsaicina de alta concentración (8%) para ser utilizado en el tratamiento del dolor neuropático (Xu *et al.*, 2012). La capsaicina al 8% ha mostrado proporcionar y sostener un rápido alivio del dolor entre la segunda y la décima semana después de su aplicación en 402 pacientes con neuralgia post-herpética; el alivio en el dolor se observó al utilizarlo solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor neuropático (anticonvulsivo, un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina, un antidepresivo o un opioide). Además, fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes y no se asoció con efectos adversos sistémicos (Backonja *et al.*, 2008). También ha proporcionado efecto analgésico significativo en pacientes con polineuropatía sensorial distal dolorosa asociada al VIH (Simpson *et al.*, 2008)

### 1.7.1.2. Antiepilépticos

Vamos a considerar los fármacos que actúen a nivel espinal y los que lo hacen a nivel periférico

- **Fármacos con acción sobre la sensibilización espinal** (bloqueantes de la subunidad alfa<sub>2</sub>,delta<sub>1</sub> de los canales del calcio dependientes de voltaje)

La **gabapentina** y la **pregabalina** son antiepilépticos que han sido recomendados como fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Se unen selectivamente a la subunidad alfa<sub>2</sub>, delta<sub>1</sub> de canales de calcio en diversas regiones del cerebro y el asta dorsal superficial de la médula espinal. Como

resultado inhiben la liberación de glutamato y sustancia P, entre otros neurotransmisores (Stahl, 2004). Se ha encontrado que ambos fármacos proporcionan un alivio eficaz del dolor en la neuralgia postherpética (PHN), neuropatía diabética periférica dolorosa (PDN), así como en el dolor central (Dworkin *et al.*, 2007). La pregabalina y gabapentina tienen similares ventajas y desventajas, diferenciándose fundamentalmente en potencia y farmacocinética. Son bien toleradas y no tienen interacciones con otros medicamentos, siendo el mareo y la somnolencia sus principales efectos adversos comunes. La afinidad de unión de la pregabalina para la subunidad alfa<sub>2</sub>,delta<sub>1</sub> de los canales de calcio es 6 veces mayor que la de la gabapentina, que puede explicar porqué la pregabalina es clínicamente más eficaz a dosis más bajas (Gajraj, 2007). Debido a la corta vida media, la administración de gabapentina debe ser frecuente y se debe efectuar una cuidadosa titulación, debido a la absorción no lineal de la gabapentina (McLean, 1994). Comparativamente, la pregabalina es bien tolerada, y tiene la absorción predecible a través del tracto gastrointestinal y una farmacocinética lineal (Stacey and Swift, 2006).

- **Fármacos con acción sobre fibras nerviosas periféricas** (bloqueantes de los canales de sodio)

**Carbamazepina.** La carbamazepina (CBZ) es un antiepiléptico utilizado inicialmente desde 1962 para la neuralgia del trigémino. No hay ensayos modernos ni exhaustivos para justificar su indicación como primera opción en el dolor neuropático en general, pero CBZ continúa siendo considerada una herramienta de gran utilidad en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (Rey, 2012).

**Oxcarbazepina** Se trata de una molécula similar a CBZ, pero con cambios que le otorgan ventajas farmacocinéticas, con mayor tolerancia y menor potencial de

interacciones, ya que no se metaboliza a epóxido y se evitan así varios de los efectos adversos de la CBZ. La efectividad en la neuralgia del trigémino parece ser similar a CBZ (Rey, 2012). En una revisión sistemática se documenta que la oxcarbazepina es eficaz para reducir el dolor de la neuropatía diabética periférica con evidencia moderada; sin embargo, no se mostró una eficacia significativa de oxcarbazepina en pacientes con dolor neuropático debido a radiculopatía. A pesar de que la revisión indica que la mayoría de los efectos secundarios fueron de intensidad leve a moderada, la proporción de eventos que conducen a retirada fue significativamente mayor en el grupo de oxcarbazepina que en el grupo placebo, en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y radiculopatía (Zhou *et al.*, 2013).

**Lamotrigina.** Se comporta como un bloqueante de los canales de sodio voltaje-dependientes, mecanismo por el que reduce la liberación del aminoácido excitador NMDA. La efectividad de esta sustancia en los ensayos controlados en pacientes con dolor neuropático resultó escasa y su potencial toxicidad cutánea hace que se la sitúe en el tercer nivel de elección (Attal *et al.*, 2006).

**Ácido valproico.** Su mecanismo de acción en el alivio del dolor aún no está completamente definido. Hay evidencia experimental de que se suprime la inflamación neurogénica y atenúa directamente la neurotransmisión nociceptiva (Chong *et al.*, 2002; Kochar *et al.*, 2004). El valproato de sodio actúa probablemente al potenciar el transmisor inhibitorio (GABA), y se ha demostrado que impide su degradación y absorción neuronal, sin alterar la respuesta a GABA aplicado exógenamente. Valproato de sodio aumenta los niveles de GABA en el cerebro (Cutrer *et al.*, 1997; Kochar *et al.*, 2004). Además, disminuye los niveles de los neurotransmisores excitadores y ejerce un efecto directo sobre las membranas neuronales *in vitro* (Chong *et al.*, 2002; Kochar *et al.*, 2004). El valproato de sodio ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la

neuralgia del trigémino, de la neuropatía diabética y neuralgia psoterpética (McQuay *et al.*, 1995; Kochar *et al.*, 2004; Gill *et al.*, 2011). Es bien tolerado por los pacientes, aunque puede producir hepatitis tóxica y teratogenia. Se considera agente de una tercera elección en dolor neuropático por neuropatía diabética (level B). (Bril *et al.*, 2011). Sin embargo, en algunos estudios de calidad escasa, no se ha hallado una efectividad superior al placebo (Otto *et al.*, 2004; NICE, 2010).

**Topiramato.** En general es un fármaco bien tolerado Como en el resto de los antiepilépticos, no se conoce del todo cómo actúa en el dolor neuropático, se ha hipotetizado que la función principal del topiramato para tratar el dolor neuropático vidad gabaérgica y bloqueando las vías glutamatérgicas a través de los receptores AMPA. También inhibe canales de sodio y de calcio voltaje-dependientes (Chong and Libretto, 2003). Se ha evaluado en la neuropatía diabética, con resultados contradictorios (Raskin *et al.*, 2004; Thienel *et al.*, 2004; Boyd *et al.*, 2010) y en la neuralgia del trigémino, donde no muestra resultados superiores a los de carbamazepina (Wang and Bai, 2011).

**La lacosamida.** Es un nuevo fármaco antiepiléptico con un mecanismo de acción novedoso al favorecer, de forma selectiva, la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje, sin actuar sobre la inactivación rápida (Errington *et al.*, 2008). Aunque aún no se dispone de suficiente evidencia científica de calidad, algunos estudios sugieren que este agente podría ser de utilidad en el tratamiento de la neuropatía diabética (Hearn *et al.*, 2012).

### **1.7.1.3. Antidepresivos**

#### **Fármacos con acción moduladora central**

##### **Antidepresivos tricíclicos**

La eficacia de los antidepresivos tricíclicos (ATC) se ha establecido principalmente en la polineuropatía diabética y neuralgia postherpética (Dworkin *et al.*, 2010; Finnerup *et al.*, 2010). Los efectos secundarios más comunes son la sequedad de boca, estreñimiento, sudoración, mareos, visión borrosa, somnolencia, palpitaciones, hipotensión ortostática, sedación y retención urinaria. Los ATC también pueden causar trastornos cognitivos o confusión, trastornos de la marcha y caídas, especialmente en pacientes de edad avanzada (Dworkin *et al.*, 2010). Dentro de las complicaciones del uso de estos medicamentos están las arritmias cardíacas, muy infrecuentes en pacientes sin riesgo cardiovascular pero con riesgo en pacientes ancianos. Por todo ello, se recomienda no utilizarlos en mayores de 60 años (Saarto and Wiffen, 2007), pero tampoco en pacientes con glaucoma. La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico considerado actualmente de primera línea para el tratamiento del DN. Su efectividad ha sido comprobada en múltiples estudios sobre DN, salvo en aquellos por DN causado por quimioterápicos y HIV. Se considera que su efecto analgésico es independiente de su efectividad como antidepresivo, pero no se conoce exactamente el mecanismo de su acción analgésica en dolor neuropático, aunque se vincula en parte a su acción estabilizante en canales de sodio dependientes de voltaje (O'Connor and Dworkin, 2009).

##### **Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.**

Estos fármacos, de generación más reciente que los antidepresivos tricíclicos, son efectivos como antidepresivos y mejor tolerados que los ATC. Sin embargo, a

diferencia de los anteriores, el peso de la evidencia no los posiciona como medicamentos de primera línea en el manejo del DN, ya que su eficacia para ello es inferior a la de los otros antidepresivos (Rey, 2012).

#### **Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina.**

Estos fármacos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina de forma selectiva y carecen de efectos significativos sobre otros receptores. Su efecto beneficioso reside en esta doble acción, similar a los antidepresivos tricíclicos, pero con mayor selectividad, por lo tanto, con mayor tolerancia. Han sido estudiados principalmente en polineuropatía diabética dolorosa y han sido aprobados especialmente para el tratamiento del dolor neuropático en esta instancia (Rey, 2012).

**Duloxetina** ha sido situado en primer lugar por varias guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático de la polineuropatía diabética dolorosa, pero no para todos los tipos de dolor neuropático, para los cuales ocupa un segundo lugar. No se debe indicar en pacientes con insuficiencia renal ni glaucoma (Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005; Wernicke *et al.*, 2006; Galvez, 2008; Bader *et al.*, 2010).

**Venlafaxina** es un antidepresivo «dual» que demostró efectividad con mejoría global y alivio del dolor neuropático. Su asociación con la hipertensión arterial ha limitado su uso, y se debe mantener un estricto control de la misma (Quijano *et al.*, 2010; Rey, 2012).

#### **1.7.1.4. Opioides y analgésicos similares a los opioides**

Durante mucho tiempo se ha considerado que el dolor neuropático era resistente al tratamiento con opioides y que si se producía una mejoría subjetiva inicial del dolor,

dicha mejoría se perdería pronto a causa del desarrollo de tolerancia y que además, podría ocurrir una alta incidencia de adicción por parte de los pacientes (Catafau, 2007). Actualmente no se duda de su eficacia en el tratamiento de esta entidad dolorosa

Los opioides actúan a través de su unión a los receptores de opioides, distribuidos a varios niveles en el sistema de transmisión nociceptivo, tanto a nivel central como periférico. En el dolor neuropático se considera que tienen una acción moduladora de las vías descendentes inhibitorias. Los tres receptores mayores de los opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) están unidos a la proteína G, por lo tanto pueden afectar los canales iónicos, la disponibilidad del calcio intracelular y la fosforilación proteica. A nivel presináptico, la activación de los receptores opioides produce un cierre de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  dependientes de voltaje; de ese modo se reduce la liberación de neurotransmisores, incluyendo noradrenalina, glutamato, serotonina, sustancia P y acetilcolina. A nivel postsináptico, los opioides hiperpolarizan la célula por activación de determinados tipos de canales de potasio. (Foley, 2003; Smith, 2012)

Ha habido un largo debate sobre la eficacia de los opioides en el dolor neuropático crónico (Eisenberg *et al.*, 2005), pero se ha establecido que los opioides fuertes tienen eficacia en el dolor neuropático periférico. La evidencia se basa en varios ensayos controlados aleatorios positivos en PDN y PHN utilizando dosis de oxicodona, el fármaco opiáceo mejor estudiado en el dolor neuropático (Eisenberg *et al.*, 2005; Attal *et al.*, 2010; Finnerup *et al.*, 2010). Otros opioides utilizados con éxito para tratar el dolor neuropático, son la morfina (Raja *et al.*, 2002), metadona (Raja *et al.*, 2002), hidromorfona (Moulin *et al.*, 2010), levorfanol (Rowbotham *et al.*, 2003), y el fentanilo transdérmico (Agarwal *et al.*, 2007). Aunque no hay evidencia definitiva, es concebible que algunos opiáceos (o agentes analgésicos similares a los opioides) puedan ser relativamente más eficaces para proporcionar analgesia para los pacientes con dolor

neuropático que otros, y ello se ha vinculado con una acción diferencial en canales de sodio dependientes de voltaje (Smith, 2012)

No obstante, los opioides no se recomiendan como tratamiento de primera línea para los pacientes con dolor neuropático debido a que los efectos secundarios (mal uso, estreñimiento, somnolencia y adicción) son difíciles de evitar. Se deben considerar los factores de riesgo para el abuso cuando los pacientes tienen que tomar los opioides. Además, los opioides algunas veces pueden inducir hiperalgesia después de su administración (Chou *et al.*, 2009). En casos de DN crónico no se recomienda comenzar el tratamiento con estos agentes fuera del marco de una institución especializada para el tratamiento del dolor, y en caso de requerirse utilización por tiempo prolongado, ésta debe estar bajo el asesoramiento de un especialista en dolor (Rey, 2012)

**Tramadol** es un fármaco considerado como un opioide «dual» debido a su mecanismo de acción sobre los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Los ensayos publicados sobre tramadol son considerados de calidad moderada por el National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Puede inducir, aunque en menor medida que la morfina, cuadros de farmacodependencia. Este fármaco es utilizado por no especialistas con menor necesidad de controles que la morfina, y es considerado dentro de la segunda (Dworkin *et al.*, 2010) o tercera línea de elección para el tratamiento del dolor neuropático (Attal *et al.*, 2006; Moulin *et al.*, 2007; Bril *et al.*, 2011; Rey *et al.*, 2011), pero en situaciones de dolor neuropático agudo o recaídas del dolor neuropático crónico, no controlable con fármacos de primera elección, puede considerarse como primera opción. Su dosificación deberá ser controlada, informando al paciente sobre los riesgos del aumento de dosis (Rey, 2012).

**Tapentadol** es un fármaco analgésico opioide de acción central, cuya potencia se sitúa entre la morfina y el tramadol. Produce potentes efectos analgésicos a través de su mecanismo de acción dual, es decir, agonismo del receptor opioide mu y la inhibición de la recaptación de norepinefrina (Vadivelu et al., 2011). Aunque existe evidencia clínica para apoyar la eficacia de tapentadol para el alivio de dolor neuropático en la neuropatía diabética (Schwartz et al., 2011), este agente no ha demostrado ser mejor que cualquier otro opioide como analgésicos en el alivio de dolor neuropático. (Smith, 2012).

#### **1.7.1.5. Cannabinoides**

Los cannabinoides son alcaloides naturales o productos de síntesis derivados de la Cannabis Sativa, o Cáñamo de la India, más conocida como marihuana. Han sido utilizados con fines recreacionales, rituales y probablemente medicinales por distintas culturas. Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos a través de la activación de al menos dos tipos de receptores distintos, los receptores CB1 y CB2 que se distribuyen en SNC y tejidos periféricos de manera diferenciada. Así, los receptores CB1 se expresan en gran cantidad en el sistema nervioso central de una manera ubicua, mientras que los receptores CB2 se localiza principalmente en las células inmunes en el nivel periférico incluyendo la microgía, aunque también se expresa en las neuronas del cerebro. Tienen ligandos endógenos, siendo los más relevantes la anandamida y el 2-AG. Estos receptores están implicados en la modulación del dolor y la inflamación (Pertwee, 2001). En las vías nociceptivas, los receptores CB1 se encuentran en el sistema nervioso periférico en fibras nerviosas aferentes primarias mielinizadas A $\beta$  y también en nociceptivas de pequeño tamaño (A $\delta$  y C) donde inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en la transmisión nociceptiva. También se localizan en

sistema nervioso central; a nivel espinal participan en la modulación de la nocicepción y a nivel supraespinal regulan la transmisión ascendente a nivel talámico y modifican la interpretación subjetiva del dolor a nivel límbico (Nadal *et al.*, 2013). Estos mecanismos de acción de los cannabinoides constituyen un potencial terapéutico para el dolor neuropático y, más específicamente, para la alodinia (Martin, 1999; Pertwee, 2001).

El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático se basa en los resultados de estudios clínicos, algunos de ellos de escaso tamaño de muestra, en los cuales se ha evaluado la eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple (EM), lesiones medulares, miembro fantasma, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales (Maurer *et al.*, 1990; Berman *et al.*, 2004; Notcutt *et al.*, 2004; Svendsen *et al.*, 2004). El Tetrahidrocannabinol (THC) y un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y Cannabidiol (CBD), ambos administrados en forma de spray sublingual y añadidos al tratamiento analgésico de base, mostraron una eficacia analgésica, y mejoría de la calidad del sueño superior a placebo en dos ensayos clínicos con pacientes con dolor secundario a lesión del plexo braquial, lumbalgia y ciática posquirúrgica (Berman *et al.*, 2004; Notcutt *et al.*, 2004).

Además, en dos ensayos clínicos tanto el THC administrado por vía oral, como un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD administrados en forma de spray sublingua (Sativex), mostraron una eficacia analgésica superior a placebo en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM (Svendsen *et al.*, 2004; Dur and Capell, 2005). Sobre la base de estos resultados se ha aprobado el Sativex en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM. En Europa, se encuentra aprobado en Inglaterra y Alemania (Romanelli *et al.*, 2004) y en

España para la indicación de mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM).

Por otro lado, el uso de cannabis fumado por pacientes con neuropatía periférica asociada el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), produce que una proporción significativamente mayor de individuos experimenten una reducción del dolor del 30% o superior (Abrams *et al.*, 2007; Ellis *et al.*, 2009). Los cannabinoides son considerados por algunos autores como agentes de cuarta línea de elección en el tratamiento del dolor neuropático (Attal *et al.*, 2010; Rey, 2012).

### 1.7.1.6. Guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático.

A continuación se presenta un resumen de las guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático.

Tabla 3. Guías y recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático.

Año	2006	2007	2010	2010	2011	2012
Organismo	EFNS	CPS*	NICE	IASP	AAN	RLDN
País/región	Europa	Canadá	UK	Global	EE.UU.	Latinoamerica
Autor	Attal <i>et al.</i> , 2006	Moulin <i>et al.</i> , 2007	NICE, 2010	Dworkin <i>et al.</i> , 2010	Bril <i>et al.</i> , 2011	Rey <i>et al.</i> , 2011
1ª. Elección	TCA GBP PGB	TCA GBP PGB	TCA GBP PGB	TCA DXT GBP PGB LID	PGB	TCA GBP PGB
2ª. Elección	DXT VFX	DXT VFX LID	TCA GBP PGB	OP TRA	TCA DXT/GBP OP TR/ CPS VPA	DXT
3ª. Elección	OP TRA LMT	OP TRA	TRA LID DXT	CBZ OXC LMT GPS		OP TRA LID

AAN: American Academy of Neurology; CPS\*: Canadian Pain Society; CPS: capsaicina; DXT: duloxetina; EFNS: Federación Europea de Sociedades Neurológicas; GBP: gabapentina; IASP: International Association for the Study of Pain; LID: lidocaína tópica; LMT: lamotrigina; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; OP: opioides; PGB: pregabalina; RLDN: Red latinoamericana de dolor neuropático; TCA: antidepresivos tricíclicos; TRA: tramadol; VFX: venlafaxina; VPA: ácido valproico.

### **1.7.2. Tratamiento invasivo del dolor neuropático.**

El tratamiento intervencionista está indicado cuando el tratamiento farmacológico no es efectivo o el paciente no puede seguirlo por intolerancia, alergia, toxicidad o patología previa que lo contraindique. Pero puede también considerarse en aquellos pacientes en los que el dolor sí se controla con la medicación, pero necesita dosis altas y tratamiento continuado, por lo que el paciente puede preferir una opción invasiva o quirúrgica (Molet *et al.*, 2002; Cruccu *et al.*, 2007). Siempre se deben seleccionar los pacientes, buscando organicidad, datos objetivos de lesión neurológica (de ahí que se requiera una valoración neurológica previa) y ausencia de complicaciones psiquiátricas (Serra, 1999; Tunks *et al.*, 2008).

#### **1.7.2.1. Bloqueos nerviosos.**

Los bloqueos nerviosos con anestésicos locales u opioides se han usado tradicionalmente en el tratamiento de cuadros de dolor neuropático como: el síndrome de dolor regional complejo, el miembro fantasma y el muñón doloroso, herpes zóster agudo y neuralgia postherpética, y el dolor neuropático en el paciente oncológico. Las técnicas más empleadas son: el bloqueo simpático cérico-torácico o bloqueo del ganglio estrellado, el bloqueo del plexo celiaco, el bloqueo del simpático paravertebral lumbar, los bloqueos espinales en espacio subaracnoideo (poco usado) y sobre todo epidural y/o caudal, el bloqueo regional intravenoso con guanetidina o con fentolamina, y el uso de anestésicos locales por vía endovenosa (Cousins and Bridenbaugh's, 2008). Tanto el bloqueo epidural o perineural (Fredman *et al.*, 1999), como las técnicas de

bloqueo en el síndrome de dolor regional complejo tienen una fuerza de recomendación C (Forouzanfar *et al.*, 2002).

### 1.7.2.2. Tratamientos ablativos.

Los procedimientos ablativos, tradicionales en el tratamiento del dolor, han ido perdiendo importancia por la mejora de los tratamientos no intervencionistas, el resultado impredecible en cada paciente, los resultados irreversibles y, a veces, con secuelas neurológicas, y el auge de los tratamientos neuromoduladores (Romanelli *et al.*, 2004). Técnicas como la neurolisis química (p.e. plexo celiaco por vía endoscópica) (Gress *et al.*, 1999) o la cirugía abierta o por radiofrecuencia (p.e. cordotomía cervical anterolateral (Crul *et al.*, 2005) prácticamente están restringidas a pacientes oncológicos en los que el dolor del paciente se ha mostrado refractario a todos los tratamientos médicos e intervencionistas conservadores indicados y existe una corta esperanza de vida.

La técnica DREZ (lesión en la zona de entrada de la raíz dorsal al asta posterior de la médula espinal), realizada por termocoagulación mediante radiofrecuencia, está restringida a pacientes con dolor neuropático por avulsión del plexo braquial o miembro fantasma doloroso (Sindou *et al.*, 2005), así como en lesionados medulares a otros niveles con dolor en la zona de transición (Spaić *et al.*, 2002), con fuerza de recomendación C (Cetas *et al.*, 2008). Realmente hoy en día, la técnica DREZ ha quedado prácticamente relegada a situaciones muy desesperadas. La simpatectomía, lesión de los ganglios simpáticos en diversas localizaciones, mediante cirugía abierta o por radiofrecuencia, se utiliza en dolores neuropáticos mediados por el simpático, en los que se ha demostrado un alivio previo con bloqueos nerviosos, en especial en el

síndrome de dolor regional complejo (Nelson and Stacey, 2006). De nuevo el nivel de recomendación es C (Cetas *et al.*, 2008).

En el tratamiento de la neuralgia del trigémino, el abordaje quirúrgico está aconsejado cuando los pacientes sean refractarios al tratamiento médico, y preferiblemente de modo precoz (Cruccu *et al.*, 2008). En pacientes menores de 70-75 años, sin contraindicación para cirugía con anestesia general, el procedimiento de elección es la micro-descompresión vascular de la zona de entrada del quinto par en la protuberancia (Técnica de Jannetta), por la mayor duración de su efecto analgésico. En pacientes de más edad o que presenten patología que contraindique un procedimiento abierto, la opción de elección para tratar el dolor de la segunda o tercera rama es la termocoagulación percutánea del ganglio de Gasser. Para dolor en la primera rama o en pacientes poco colaboradores está indicada la compresión percutánea del ganglio de Gasser (Técnica de Mullan). Únicamente en pacientes con mal estado general, a los que no se puede practicar ningún tipo de anestesia, se puede recurrir a la inyección de glicerol en el ganglio de Gasser. Ello tiene una fuerza de recomendación C. Otras alternativas, como la radiocirugía, no han sido evaluadas (Molet, 1999; Cruccu *et al.*, 2008).

### **1.7.2.3. Tratamientos neuromoduladores**

Los tratamientos neuromoduladores buscan la intervención sobre el dolor con técnicas mínimamente invasivas, reversibles y que se pueden modular ante los cambios en la sintomatología del paciente. Actualmente se han posicionado por encima de los métodos ablativos. Son los sistemas implantables de infusión, la radiofrecuencia pulsada y las técnicas de neuroestimulación.

Los sistemas implantables consisten en la infusión intratecal de opioides (morfina), ziconotide, anestésicos locales (bupivacaína), clonidina y otros (Deer *et al.*, 2007), en pacientes con dolor de difícil control, en especial en dolor mixto por síndrome postlaminectomía, pero también en cuadros de dolor neuropático como síndromes de dolor regional complejo o miembro fantasma doloroso (Markman and Philip, 2007). Esta técnica se ha evaluado con estudios no-analíticos y la fuerza de recomendación es C (Cohen and Dragovich, 2007).

La radiofrecuencia pulsada busca bloquear, pero no lesionar como la radiofrecuencia convencional, la transmisión nociceptiva. Se han publicado varios estudios en pacientes con dolor radicular (Van Boxem *et al.*, 2008) con resultados positivos en neuralgias faciales, dolor regional complejo y en dolores originados por un nervio (supraescapular, cutáneo femoral lateral). Salvo en dolores radiculares y neuralgia del trigémino (fuerza C), se trata de series de casos, que arrojan una fuerza de recomendación D (Malik and Benzon, 2007).

Los tratamientos neuroestimuladores son técnicas instrumentales reversibles y modulables empleadas para el tratamiento del dolor. La estimulación eléctrica transcutánea de alta frecuencia de nervio periférico (TENS) ha sido empleada en mononeuropatías dolorosas, polineuropatía diabética, neuralgia postherpética y radiculopatía, mostrando una leve eficacia (Nnoaham and Kumbang, 2008). La estimulación de los cordones posteriores de la médula espinal, la técnica más estudiada, es eficaz en el síndrome postlaminectomía (Kumar *et al.*, 2007) (fuerza B), con resultados positivos en su uso en síndrome regional complejo de tipo 2, lesión de nervio periférico, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, lesión de plexo braquial, amputación de miembro y lesión medular parcial, con series de casos. La estimulación cortical profunda ha sido favorable en series de casos de dolor neuropático periférico, en

especial facial (Owen *et al.*, 2007). La estimulación de la corteza motora ha sido eficaz en el dolor central post-ictus y en dolor neuropático facial (Lima and Fregni, 2008). Por último, la estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia sobre corteza motora alivia, aunque de manera temporal, el dolor en el síndrome de dolor regional complejo de tipo 1 y en otros cuadros (lesión medular, dolor trigeminal, plexo braquial y síndrome de dolor regional complejo tipo 2) (Freynhagen *et al.*, 2006; Lefaucheur, 2008).

#### **1.7.2.4. Tratamiento quirúrgico**

Está indicado el tratamiento quirúrgico en aquellos casos de radiculopatía con patología estructural en los que haya pérdida de fuerza, atrofia o signos de mielopatía, un síndrome de cola de caballo y/o no se obtenga respuesta al tratamiento farmacológico y rehabilitador (Mirza and Deyo, 2007). Sin embargo, en esta última indicación, aunque la mejoría es más rápida con la cirugía, no está clara su superioridad a largo plazo (Gibson and Waddell, 2007). La técnica de elección no ha sido bien evaluada, siendo lo más aconsejado recurrir a una descompresión quirúrgica o discectomía total asociada a artrodesis para la estabilización vertebral o parcial, mediante las tradicionales quimionucleolisis con papaína y discectomía percutánea. La microdiscectomía tiene unos resultados similares a la discectomía. Técnicas más modernas de microdiscectomía percutánea con terapia por laser, radiofrecuencia (Wetzel and McNally, 2003), endoscopia transforaminal (Mathews and Long, 2002), reemplazo del núcleo pulposo (Di Martino *et al.*, 2005) o utilización de prótesis discales (Delamarter *et al.*, 2003), no han sido evaluadas en la literatura (Gibson and Waddell, 2007). En los pacientes sin patología estructural se discute tanto la indicación como la técnica (Don and Carragee, 2007).

El síndrome postlaminectomía, en el cual la cirugía no obtiene las expectativas esperadas, ocurre entre un 20-40% de los pacientes operados, normalmente por fibrosis epidural (Bundschuh *et al.*, 1988) provocando una tasa de reintervenciones tras cirugía del dolor lumbar de un 15 %, de las cuales sólo obtiene mejoría el 50% (Villanueva, 1998). Se aconseja tratamiento conservador o neuroestimulación (Taylor, 2006) y sólo recurrir a la cirugía si hay hernia discal recurrente, estenosis del canal raquídeo e inestabilidad (Ragab and Deshazo, 2008).

En las neuropatías por atrapamiento, cuyo ejemplo más frecuente es el síndrome del túnel del carpo, está indicado el tratamiento quirúrgico en aquellos casos con anomalías anatómicas del canal, debilidad o atrofia, o dolor intratable en concordancia con estudios electromiográficos (Katz *et al.*, 1998). En este caso, el tratamiento quirúrgico obtiene mejores resultados en la reducción de la sintomatología que el tratamiento conservador (Verdugo *et al.*, 2003).

El tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino ya se ha descrito previamente (1.7.2.2.)

### **1.7.3. Tratamiento de medicina física y rehabilitación.**

Los pacientes con dolor neuropático, además de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos descritos, se benefician de los tratamientos de medicina física y rehabilitación, que son fundamentales en el tratamiento de algunos cuadros, como es el caso del síndrome de dolor regional complejo (Harden *et al.*, 2006). Los procedimientos aplicados a diario en la práctica rehabilitadora que pueden aliviar al paciente y mejorar su independencia funcional, son el ejercicio físico general regulado, las diversas técnicas de cinesiterapia específica y la terapia ocupacional, aplicadas no

sólo en función de la etiología, sino también de las limitaciones de cada paciente (Boswell *et al.*, 2007; Guastella *et al.*, 2008). En sentido contrario, cuando convenga proporcionar reposo local o descarga a una parte del cuerpo en la que el dolor aumente notablemente por el movimiento excesivo o por el peso gravitacional, se indica el uso de ortesis de inmovilización en postura funcional en el miembro superior, y de ayudas de marcha, para descargar y estabilizar el miembro inferior (Myerson and Edwards, 1999). Por último, la aplicación de diversas formas de termoterapia (calor o frío), o ambos simultaneados en baños de contraste, muy empleados en el síndrome de dolor regional complejo (Lehmann *et al.*, 1974), y el masaje actúan como maniobras de contraestimulación, actuando además sobre el dolor nociceptivo asociado. Las técnicas de neuroestimulación eléctrica periférica (TENS) y la estimulación magnética transcraneal ya han sido tratadas previamente.

#### **1.7.4. El tratamiento psicológico**

El tratamiento psicológico también es importante, ya que el dolor neuropático comúnmente coexiste con depresión, ansiedad y mala calidad de vida (Dworkin *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2012). Las intervenciones psicológicas tratan de cambiar los pensamientos del paciente y mejorar las respuestas de comportamiento agresivo al dolor. El objetivo es intentar eliminar estas condiciones comórbidas inducidos por el dolor neuropático y aliviar el síndrome de dolor indirectamente. Las técnicas cognitivas y conductuales, terapia conductual operante y la capacitación de auto-hipnosis son las formas primarias (Jensen *et al.*, 2005).

### **1.7.5. Tratamiento de los síndromes de dolor neuropático**

Los ensayos clínicos sobre el tratamiento del dolor neuropático se restringen fundamentalmente a polineuropatías dolorosas y neuralgia postherpética, y en menor medida, a neuralgia del trigémino, dolor central y síndrome de dolor regional complejo.

#### **1.7.5.1. Polineuropatías dolorosas (PND)**

Las polineuropatías dolorosas son la causa más frecuente de dolor neuropático, siendo la diabética el ejemplo más clásico de este grupo (Torrance *et al.*, 2006). Todas las neuropatías dolorosas, diabéticas o no, son similares en sintomatología y tratamiento (Sindrup and Jensen, 2000), salvo la neuropatía por VIH (Kieburz *et al.*, 1998; Hahn *et al.*, 2004) y la inducida por quimioterapia (Hammack *et al.*, 2002). Los fármacos más efectivos para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa (salvo la asociada a VIH y quimioterapia) son los antidepresivos tricíclicos, de los cuales el más ensayado es la amitriptilina (Sindrup *et al.*, 2005; Saarto and Wiffen, 2007), la gabapentina (Backonja *et al.*, 1998; Gorson *et al.*, 1999; Wiffen *et al.*, 2005), la pregabalina (Lesser *et al.*, 2004; Rosenstock *et al.*, 2004; Richter *et al.*, 2005; Tölle *et al.*, 2008), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (Sindrup *et al.*, 2003; Rowbotham *et al.*, 2004), los opioides y el tramadol (Harati *et al.*, 1998; Sindrup *et al.*, 1999; Gimbel *et al.*, 2003; Watson *et al.*, 2003). Como analgésicos tópicos se puede utilizar la capsaicina en gel y la lidocaína en parches (Attal *et al.*, 2006; American Diabetes Association, 2007; Finnerup *et al.*, 2007).

### **1.7.5.2. Neuralgia postherpética (NPH)**

La NPH es la complicación más frecuente del herpes zoster (HZ) y los pacientes presentan dolor continuo o intermitente de intensidad variable (a menudo lo describen como insoportable), quemante, con paroxismos lancinantes como descargas y con alodinia y disestesias en la zona afectada (Dubinsky *et al.*, 2004; Gilron *et al.*, 2006).

Los fármacos más efectivos para el tratamiento de la neuralgia postherpética son los antidepresivos tricíclicos (Dubinsky *et al.*, 2004; Hempenstall *et al.*, 2005; Fernández, 2007), la gabapentina (Rowbotham *et al.*, 1998; Rice and Maton, 2001), la pregabalina (Dworkin *et al.*, 2003; Sabatowski *et al.*, 2004) y los opioides (Watson and Babul, 1998; Raja *et al.*, 2002; Dubinsky *et al.*, 2004). Como fármaco tópico la capsaicina al 0,075% (Bernstein *et al.*, 1989; Watson *et al.*, 1993) y al 8% en forma de parche (Backonja *et al.*, 2008; Jensen *et al.*, 2009). La lidocaína tópica al 5% puede ser una buena alternativa por su excelente tolerabilidad, sobre todo si hay alodinia (Wasner *et al.*, 2005).

### **1.7.5.3. Neuralgia del trigémino**

La neuralgia del trigémino es una entidad clínica caracterizada por crisis de dolor paroxístico, fulgurante, de aparición brusca y de corta duración. El dolor puede ser espontáneo o provocado por el roce en zonas gatillo faciales (Santos-Franco *et al.*, 2005). El fármaco más efectivo para el tratamiento de la neuralgia del trigémino es la carbamazepina (Wiffen *et al.*, 2005), siendo las alternativas la oxcarbazepina (Beydoun, 2000), con mejor perfil de efectos secundarios, y el baclofen (Fromm *et al.*, 1984). Otros fármacos que han demostrado cierta eficacia y que pueden sustituir o asociarse a los agentes anteriores en algunos pacientes son la lamotrigina (Zakrzewska *et al.*, 1997),

la difenilhidantoína (Finnerup *et al.*, 2002), la gabapentina, el topiramato, el clonazepam, el pimozide y el ácido valproico (Krafft, 2008). En los pacientes con falta de respuesta al tratamiento farmacológico está recomendado el tratamiento quirúrgico (Attal *et al.*, 2006; Cruccu *et al.*, 2008).

#### **1.7.5.4. El síndrome de dolor regional complejo**

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) se caracteriza por dolor severo y discapacitante de distribución regional, que se puede acompañar de algunas de las siguientes anomalías: edemas, cambios de temperatura, sensibilidad de la piel, actividad sudomotora anormal y problemas motores, pudiéndose producir posteriormente cambios tróficos y osteoporosis (Votrubec and Thong, 2013).

Mientras que el síndrome de dolor regional complejo de tipo I (CRPS-I) puede ser causado por fracturas, esguinces o después de la cirugía y ya no se considera dolor neuropático por la IASP, el tipo II (CRPS-II) se puede desarrollar después de una gran lesión en el nervio periférico y es uno de los síndromes de dolor neuropático.

El tratamiento actual de CRPS se dirige hacia la restauración de la función mediante el uso de terapias farmacológicas, psicológicas y físicas. En la práctica, la primera línea de agentes farmacológicos a considerar son los opiáceos, antidepresivos y gabapentinoides, aunque el nivel de evidencia es bajo (Jensen *et al.*, 2009; Birklein *et al.*, 2012). Se ha mostrado algún beneficio con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), baclofeno, calcitonina, bifosfonatos, dimetilsulfóxido, la terapia de inmunoglobulina IV, la lidocaína intravenosa produce reducción temporal. En algún caso aislado se ha reportado beneficio con el uso de anticuerpos anti-TNF (infliximab) (Bernateck *et al.*, 2007). Hay poca evidencia de procedimientos invasivos; así, la

simpatectomía no proporciona analgesia duradera y puede empeorar el dolor. La estimulación de la médula espinal produce una mejoría a corto plazo en casos refractarios y podría considerarse en combinación con las terapias conductuales y físicos.

Se ha sugerido que más de 60% de los pacientes con CRPS-II tienen un curso prolongado, incluso con terapia intensiva (Votrubec and Thong, 2013).

#### **1.7.5.5. Dolor central**

El dolor central es definido como aquel que es provocado por una lesión del sistema nervioso central, ya sea medular, donde la etiología más frecuente es la traumática, como cerebral, donde la causa más prevalente es el ictus (dolor central postictus) (Boivie, 2006) El dolor neuropático central parece responder a los mismos tratamientos farmacológicos que el dolor neuropático periférico (Attal *et al.*, 2010); así, los fármacos recomendados para el tratamiento del dolor central son la pregabalina (Siddall *et al.*, 2006; Vranken *et al.*, 2008), amitriptilina (Leijon and Boivie, 1989; Cardenas *et al.*, 2002), gabapentina (Levendoglu *et al.*, 2004) y lamotrigina (Vestergaard *et al.*, 2001; Finnerup *et al.*, 2002). Ante la falta de estudios se recomienda individualizar el tratamiento y usar fármacos con eficacia en el dolor neuropático periférico (Attal *et al.*, 2006; Boivie, 2006). Los cannabinoides son útiles en el tratamiento del dolor asociado a la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple (Rog *et al.*, 2005; Wissel *et al.*, 2006).

#### **1.7.6. Recomendaciones en poblaciones especiales**

Vamos a repasar las recomendaciones en poblaciones especiales de ancianos, polimedicados y pacientes con enfermedades sistémicas. En los ancianos, la valoración del dolor neuropático debe tener en cuenta los déficit sensoriales y cognitivos, así como

las barreras culturales que dificultan su expresión (AGS Panel on Persistent Pain in Older, 2002). Se deben prescribir presentaciones con las dosificaciones más adecuadas y que se manejen más fácilmente para los pacientes, utilizar las dosis más bajas y ajustar según la respuesta clínica y en función de la comorbilidad y no por la edad cronológica. Si es posible, se debe prescribir una única dosis diaria, especificar siempre la duración del tratamiento y determinar los criterios para suspenderlo. Se debe revisar la prescripción periódicamente, procurando simplificar el esquema terapéutico (Bressler and Bahl, 2003; Hadjistavropoulos *et al.*, 2007).

Se debe tener en cuenta en las poblaciones especiales la comorbilidad y el perfil de efectos secundarios (Argoff, 2005; Hadjistavropoulos *et al.*, 2007). Así los antidepresivos tricíclicos causan efectos anticolinérgicos, sedación y arritmias, por lo que no estarían recomendados en ancianos, y estarían contraindicados en pacientes con hipertrofia benigna de próstata, glaucoma y riesgo cardiovascular (Sindrup *et al.*, 2005), siendo en estos casos preferibles los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, que originan efectos adversos gastrointestinales, somnolencia (Rowbotham *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005), y, en el caso de venlafaxina, cuando se usan dosis eficaces para el dolor neuropático (150 mg/d), puede descontrolar una hipertensión (Degner *et al.*, 2004). Los antiepilépticos gabapentina y pregabalina causan vértigo, somnolencia, edema periférico y sequedad de boca, son de elección en pacientes con patología hepática, pero deben ser administrados con mucha precaución en pacientes con insuficiencia renal (Wiffen *et al.*, 2005). La carbamazepina causa sedación, vértigo y alteración de la marcha, debiéndose controlar la función hepática, hemograma y natremia (Wiffen *et al.*, 2005), la oxcarbazepina parece tener mejor tolerancia, produce menos inducción enzimática, pero origina mayor hiponatremia en ancianos (Kutluay *et al.*, 2003). Los opioides originan sedación, náuseas y vómitos, y

sobre todo estreñimiento en ancianos, que puede ser causa de intolerancia (Watson and Babul, 1998; Gimbel *et al.*, 2003; Watson *et al.*, 2003) y debido a los riesgos de tolerancia y dependencia, los hacen ser fármacos de segunda línea (Kalso *et al.*, 2003). El tramadol debería ser administrado con mucha precaución en pacientes epilépticos, dado que disminuye el umbral para las convulsiones y no debería ser combinado con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina por el riesgo de un síndrome serotoninérgico (Sindrup *et al.*, 1999; Rowbotham *et al.*, 2003). La capsaicina al 0,075% por su inocuidad, aunque mediana efectividad, puede tener buena indicación en estos grupos de pacientes (Boletín Terapéutica Andaluz (CADIME), 2007; Osakidetza (Servicio Vasco de Salud), 2007). Los parches de lidocaína al 5% parecen ser una buena opción para el tratamiento de ancianos con neuralgia postherpética, dado que sólo causa reacciones locales (Galer *et al.*, 1999, 2002).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **2.1. Justificación**

A pesar de la gran frecuencia del dolor de tipo neuropático en la práctica clínica (Bennett, 1998; Serra, 1999; Gálvez *et al.*, 2005; Torrance *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2007; Bouhassira *et al.*, 2008), sobre todo el de carácter mixto donde se asocia el dolor neuropático al nociceptivo, su complejidad y las circunstancias que lo rodean hacen que su diagnóstico a menudo sea erróneo y tardío, de forma que el éxito en su tratamiento permanece aún distante en muchas ocasiones, hasta el punto de obtenerse un alivio raramente superior al 60% en los casos tratados adecuadamente; pero si el dolor es mal diagnosticado y no es detectado a tiempo el correcto enfoque a su tratamiento no se llevará a cabo, y la mejoría del dolor no alcanzará en tal situación más del 20-30% del total (Nicholson, 2006). Por ello es importante diagnosticar y tratar adecuadamente el dolor neuropático, porque esta entidad nosológica requiere un tratamiento analgésico diferente (Crump *et al.*, 2005; Attal *et al.*, 2006; Guevara-López *et al.*, 2006; Finnerup *et al.*, 2007; Moulin *et al.*, 2007; Dworkin, O'Connor, *et al.*, 2010; NICE, 2010; Bril *et al.*, 2011; Rey *et al.*, 2011)

Hasta hace poco años, el dolor ha sido evaluado en su intensidad y otros fenómenos acompañantes con cuestionarios generales de dolor, los cuales no permiten hacer una clara diferenciación entre dolor nociceptivo y neuropático, por lo que se plantea la necesidad de desarrollar y utilizar cuestionarios específicos de dolor neuropático (Bouhassira *et al.*, 2005). Existen unas pocas escalas validadas al castellano para la detección del dolor neuropático. La primera validada al castellano fue la escala LANSS (Pérez *et al.*, 2006), y posteriormente la DN4 (Perez *et al.*, 2007), una escala reciente para dolor neuropático, de gran utilidad según la mayoría de los autores. Aunque estos instrumentos de evaluación han sido comparados en otros idiomas y países (Bisaga *et*

*al.*, 2010; Unal-Cevik *et al.*, 2010), no se ha realizado ningún estudio de estas características en España, por lo que hay necesidad de estudios comparativos de los diferentes cuestionarios de dolor neuropático validados al castellano, para definir si son intercambiables en la práctica clínica y/o qué grado de validez aportan las diferentes escalas. Además, no disponemos de información sobre estudios que midan la precisión diagnóstica de cada ítem de esos cuestionarios, por lo que analizar esta cuestión merece la pena.

Tradicionalmente la mayoría de los ensayos terapéuticos con pacientes con dolor crónico se han centrado en la evaluación de la reducción del dolor (Kingery, 1997). Cada vez más se recomienda evaluar también la presencia de trastornos del sueño, la capacidad funcional y la calidad de vida en general (Cruccu *et al.*, 2004). Se han diseñado varios cuestionarios genéricos para medir la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedades crónicas, que han sido validados para pacientes con dolor, y que permiten la comparación con una población de referencia y con otros grupos de pacientes (Patrick and Deyo, 1989)

En la práctica clínica, se recomienda evaluar la calidad de vida de los pacientes con dolor con una escala general validada al castellano, siendo de elección la SF-36 (MOS 36-item short-form health survey) (Alonso *et al.*, 1998), la NHP (Nottingham Health Profile) (Alonso *et al.*, 1990) y el cuestionario breve del dolor (BPI, del acrónimo inglés Brief Pain Inventoy) (Badia *et al.*, 2003). Se recomienda que si en las escalas no está incluido el estado de ánimo, sueño o capacidad funcional, éstos se deben evaluar por separado (Cruccu *et al.*, 2004; Martínez-Salio *et al.*, 2009).

La versión adaptada al español del cuestionario breve del dolor ha demostrado ser un instrumento válido para su aplicación en la práctica clínica (Daut *et al.*, 1983;

Cleeland and Ryan, 1994; Badia *et al.*, 2003). Se trata de un cuestionario simple, breve e incluye las preguntas antes mencionadas. En el análisis de validación al español de esta versión (Badia *et al.*, 2003) se han incluido únicamente los ítems de las dimensiones «intensidad del dolor» e «interferencia en las actividades de la vida diaria». La administración del cuestionario completo permite obtener información más precisa sobre las características del dolor; sin embargo, cuando el objetivo es obtener una valoración más rápida y adecuada sobre la intensidad del dolor y su impacto en las actividades de la vida diaria para la posterior comparación de grupos o para la evaluación de los cambios en los pacientes, es suficiente administrar los 11 ítems que constituyen las dos dimensiones. (Badia *et al.*, 2003).

Aunque el cuestionario breve del dolor ha sido utilizado en pacientes con dolor neuropático diabético (Zelman *et al.*, 2005), no se han realizado estudios que analicen el impacto de variables socio-demográficas, clínicas y farmacológicas con las dos dimensiones, la intensidad del dolor y la interferencia de éste con las actividades de la vida diaria, medidas con dicho cuestionario, en los pacientes con dolor neuropático en la población española. Merece especialmente la pena estudiar si la existencia de dolor neuropático, detectado mediante el diagnóstico clínico realizado por los especialistas o tras el examen de las puntuaciones obtenidas con los cuestionarios específicos de dolor neuropático, LANSS y DN4, se asocia con las variables promedios obtenidas tras administrar el cuestionario BPI. Ello arrojará información sobre si las escalas LANSS y DN4, además de facilitar la detección de dolor neuropático, también permiten evaluar el grado de dolor y la distorsión que éste produce en las actividades diarias

## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1. Objetivos principales**

- Comparar la precisión diagnóstica de los cuestionarios LANSS y DN4 para la detección y evaluación del dolor neuropático periférico en la población española.
- Analizar con detalle la calidad diagnóstica de los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4.
- Determinar variables de tipo socio-demográfico, clínicas, farmacológicas y, especialmente de diagnóstico de dolor neuropático, que se puedan asociar con la intensidad del dolor e interferencia de éste en las actividades de la vida diaria, ambas evaluadas mediante el cuestionario breve del dolor (BPI)

### **2.2.2. Objetivos secundarios**

- Evaluar las características e intensidad del dolor, así como la calidad de vida de los pacientes con dolor periférico crónico mediante los cuestionarios LANSS, DN4 y BPI.
- Analizar la posible asociación entre los descriptores del dolor neuropático de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems del cuestionario breve de dolor (BPI).

### **3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1. Diseño de estudio**

Se trata de un estudio observacional y transversal. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas habituales de atención en cada centro participante y en cumplimiento de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. Fue aprobado por Comité de Ética de Investigaciones Biomédicas de la Provincia de Granada (Andalucía, España) (Anexo 1). Una hoja de información al paciente ha sido preparada (Anexo 2). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado (Anexo 3) para participar en esta investigación antes de que se incluyeran en el estudio.

### **3.2. Población de estudio**

Se incluyeron de manera consecutiva a 192 pacientes con dolor crónico con diagnóstico conocido de dolor periférico crónico, o pacientes en los que este diagnóstico fue realizado en el momento de la visita, reclutados entre los pacientes externos que asisten a la Unidad de Manejo del Dolor en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) y a la Unidad del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada) en Andalucía, España, durante el período entre febrero y diciembre de 2012, y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### **3.2.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad  $\geq 18$  años
- Pacientes que entiendan el idioma español
- Con dolor crónico neuropático o nociceptivo cuya evolución sea  $\geq 3$  meses.

- Sujetos que presenten dolor en el momento de la entrevista clínica con intensidad  $\geq 4$ , valorada en la escala análoga visual (EVA) de 10 cm.
- Sujetos cuyo dolor haya sido de intensidad mayor de 0 durante la última semana (mínimo: 0, máximo: 10)

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes que no entiendan el idioma español
- Pacientes que en el momento de la entrevista tengan analgesia o alivio completo del dolor.
- Sujetos con gran deterioro físico o psíquico
- Los pacientes cuyo diagnóstico se encuentre en estudio en el momento de la entrevista
- Los pacientes que no presenten dolor durante la última semana.
- Los pacientes con dolor central.
- Los pacientes con fibromialgia como patología principal o secundaria.
- Los sujetos diagnosticados de síndrome de dolor regional complejo de tipo I

### **3.3. Justificación del tamaño muestral**

Basándose en la literatura se calculó un tamaño de muestra para detectar una diferencia de 0,09 entre las dos áreas bajo la curva de ROC, suponiendo que esas áreas eran de valores 0,97 y 0,88 respectivamente (tal y como habían sido descritas en la literatura); además se supuso que el coeficiente de correlación entre los dos cuestionarios tanto en el dolor neuropático como en el dolor nociceptivo era de 0,4. Aplicando el método de (Hanley and McNeil, 1983), con un error alfa de un 5% y una potencia del 80%, se obtuvo un tamaño de muestra en cada uno de los grupos de 73

personas (146 en total). Sin embargo conforme se fueron captando los pacientes, el desequilibrio entre los tamaños de los grupos se hizo patente, por lo que se decidió mantenerlo pero llegando en la muestra menos frecuente al valor más cercano a 73 que pudiéramos. Finalmente el tamaño de muestra resultante fue de 192, que asegura la potencia con lo que se hizo el cálculo, y de hecho arroja más potencia puesto que nos permitió detectar una diferencia menor entre ambas áreas.

### **3.4. Obtención de los datos**

El diagnóstico de dolor fue realizado por el especialista basándose en la historia clínica, el examen físico, y en cualquier procedimiento (pruebas de laboratorio, electrofisiología, imágenes, etc.) considerado apropiado por el especialista del dolor. El dolor fue clasificado inicialmente como neuropático puro, no neuropático y mixto. El diagnóstico del especialista fue considerado el diagnóstico de referencia.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos (Anexo 4) especialmente preparado para registrar la información de las diferentes variables, y los cuestionarios del dolor LANSS, DN4 y el cuestionario breve del dolor (BPI). Los cuestionarios fueron administrados a los pacientes de forma ciega por el investigador principal, después de una formación adecuada. Todas las entrevistas fueran realizadas por el mismo investigador en el curso de una sola sesión para cada participante. La administración de los cuestionarios consistió en una parte verbal mediante la realización de preguntas y, por otro lado, en la exploración física del paciente.

### **3.5. Definición operativa de las variables**

Para todos los participantes, se registró la información relativa a los datos socio-demográficos, tipo de sesión (primera o de revisión), el tipo de dolor y su localización,

así como la etiología, duración e intensidad del dolor. La intensidad del dolor se midió con una Escala Visual Análoga (EVA) de 10 cm anclados en 0 (no dolor en absoluto) y 10 (el peor dolor imaginable). También se registró la enfermedad basal, su diagnóstico y los tratamientos del dolor y de la enfermedad asociada o causal. Además, a cada paciente se le administró los cuestionarios LANSS, DN4 y BPI.

La escala de dolor LANSS consta de 7 ítems agrupados en 2 secciones. La primera sección (5 ítems) se refiere a los síntomas asociados al dolor. La segunda sección (2 ítems) investiga signos clínicos en la zona dolorida para explorar la alodinia y el umbral alterado al pinchazo. Cada ítem requiere una respuesta binaria. Las respuestas positivas se califican de manera diferente como 1, 2, 3 ó 5 puntos en función del ítem y las respuestas negativas se puntúan siempre como 0. La puntuación máxima es de 24, y un punto de corte de  $\geq 12$  indica dolor neuropático (Bennett, 2001).

El cuestionario DN4 consta de un total de 10 ítems de respuestas binarias agrupados en 4 secciones. La primera sección consta de 3 ítems relacionados con el tipo de dolor (quemazón, sensación de frío doloroso, electricidad), la segunda sección se compone de 4 ítems relacionados con la asociación de dolor con sensaciones anormales como hormigueo, pinchazos, entumecimiento y escozor. Las otras dos secciones (3 ítems) están relacionados con los signos clínicos en el área del dolor de hipoestesia al tacto, hipoestesia al pinchazo y alodinia al roce. Cada ítem positivo se puntúa con 1, siendo la puntuación total la suma de los 10 ítems. El valor de corte para el diagnóstico del dolor neuropático es una puntuación total de  $\geq 4$  sobre 10 (Bouhassira *et al.*, 2005).

También se calcula el tiempo necesario para pasar los cuestionarios LANSS y DN4.

El cuestionario breve del dolor (BPI, Brief Pain Inventory) se trata de una escala de calificación numérica del dolor auto-administrado. Consta de dos dimensiones: (A)

dimensión «intensidad del dolor», con 4 ítems, relativos a la intensidad máxima, mínima, y media del durante la última semana, y al dolor en el momento de la entrevista y (B) dimensión «interferencia en las actividades», con 7 ítems, para la interferencia con las actividades en general, el estado de ánimo, la capacidad de caminar, el trabajo habitual, las relaciones con otras personas, el sueño y la capacidad de disfrutar de la vida. Cada uno de los ítems se puntúa desde 0 (ausencia de dolor/interferencia en la vida diaria) hasta 10 (peor dolor imaginable/afectación máxima en la vida diaria). De esta manera, estos 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen, una para cada dimensión (Cleeland, 2009).

### **3.6. Manejo y análisis de los datos**

Con fines estadísticos se constituyeron 2 grupos de pacientes: Grupo A, que incluye a pacientes con dolor neuropático puro o mixto, y Grupo B, que incluye a pacientes con dolor nociceptivo, compuesto por pacientes cuyo dolor era de tipo no neuropático.

Para el análisis estadístico, se utilizó Stata 11.5. Se realizó un análisis descriptivo inicial para las principales variables estudiadas, de distribución de frecuencias para el caso de los caracteres cualitativos, añadiéndose medidas básicas de resumen (media, mediana, desviación típica, etc...) en el caso de los caracteres cuantitativos., en esta situación, con objeto de ahorrar espacio, los datos se expresan en medias  $\pm$  SEM cuando sea necesario. Para llevar a cabo las comparaciones entre los grupos del dolor (neuropático y nociceptivo) con cada una de las variables referentes a las características sociodemográficas del paciente, características antropométricas, características del dolor, localizaciones del dolor y fármacos, igualmente para los descriptores del dolor neuropático existentes en los cuestionarios LANSS y DN4, también para las características de la vida diaria, se llevaron a cabo dos análisis distintos: cuando la variable era numérica, se llevo a cabo un test de comparación de medias con el test t Student y cuando la variable era categórica, se llevo a cabo el análisis de la tabla de contingencia

correspondiente usando el test de la chi cuadrado y cuando no se cumplieron sus condiciones se empleó el test exacto de Fisher.

Para la comparación de los cuestionarios LANSS y DN4 se realizó un estudio de precisión diagnóstica para los ítems de los dos cuestionarios para comparar los ítems dentro de cada cuestionario.

Para la validación de los cuestionarios LANSS y DN4 se ha utilizado como esquema, una tabla en la que se cruzan los posibles resultados tanto positivos como negativos de los dos cuestionarios que se evalúan frente al diagnóstico clínico del tipo del dolor como criterio de referencia (Tabla 4).

Tabla 4. Posibles resultados tras administrar los cuestionarios LANSS y DN4.

<b>Diagnostico según LANSS o DN4.</b>	<b>Con componente neuropático</b>	<b>Sin componente neuropático</b>	<b>Total</b>
Respuesta Positiva	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total de positivos
Respuesta Negativa	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total de negativos
Total	Total con C. neuropático	Total sin C. neuropático	Total

Respuesta positiva: una respuesta de  $\geq 4$  en DN4 o  $\geq 12$  en LANSS indicaría la presencia de componente neuropático

Respuesta negativa: una respuesta de  $< 4$  en DN4 o  $< 12$  en LANSS indicaría la ausencia de componente neuropático

En dicha Tabla 4, pues, se entiende por:

Verdaderos positivos: proporción de pacientes con componente neuropático detectada correctamente por LANSS o DN4.

Verdaderos negativos: proporción de pacientes sin componente neuropático detectada correctamente por LANSS o DN4.

Falsos positivos: Proporción de pacientes sin componente neuropático detectada, erróneamente, por LANSS o DN4.

Falsos negativos: Proporción de pacientes con componente neuropático no detectado, erróneamente, por LANSS o DN4.

Los parámetros de calidad diagnóstica que se emplearon, en cada uno de los puntos de corte de los cuestionarios LANSS y DN4, fueron la **sensibilidad**, probabilidad de una puntuación de LANSS o del DN4 superior o igual al punto de corte cuando el paciente padece dolor con componente neuropático, y la **especificidad**, que representa la probabilidad de una puntuación en el LANSS o DN4 inferior al punto de corte cuando el paciente padece dolor sin componente neuropático

Luego, se relacionan sensibilidades y especificidades para cada posible puntuación de los cuestionarios. En el proceso de valoración de estos puntos de corte, no buscamos determinar el mejor punto de corte, sino medir la calidad diagnóstica del punto de corte clásico de los dos cuestionarios para luego compararlos.

También, para valorar si los cuestionarios LANSS y DN4 son buenos y apropiados para el diagnóstico del dolor neuropático calculamos la razón de probabilidades del positivo, que representa la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes con dolor neuropático frente a la probabilidad de un resultado positivo en el grupo de pacientes con dolor nociceptivo, es decir, es la sensibilidad / 1 – especificidad. También se estimó la razón de probabilidades del negativo como el cociente entre los falsos negativos (1-sensibilidad) y verdaderos negativos (especificidad). Estos parámetros miden cuánto más probable es un resultado positivo o negativo según la presencia o ausencia del componente neuropático. .

En el análisis de la validez de los cuestionarios LANSS y DN4 para cada nivel de decisión, para los puntos de corte clásicos en el cuestionario LANSS y DN4, se considera la suma de un 0,5 a todas las casillas cuando se registra un cero en verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos (Martín Andrés and Luna del Castillo, 2013).

Para resumir las informaciones obtenidas de los valores de la sensibilidad y especificidad que resultan de establecer distintos puntos de cortes, se representa la relación entre sensibilidad y 1-especificidad gráficamente en curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) en la cual la sensibilidad se representa en el eje de ordenadas y el complementario de la especificidad (1-especificidad) en el de abscisas. Por lo tanto, con el área bajo la curva ROC (area under the curve, AUC) se puede estimar la capacidad de discriminación de los cuestionarios, ya que el área bajo la curva ROC mide la probabilidad de aciertos con el test diagnóstico en una pareja de pacientes, uno con componente neuropático y otro sin tal componente.

Para comparar la validez de los cuestionarios (LANSS y DN4), se comparó el AUC de la curva ROC con la prueba de DeLong utilizando un intervalo de confianza asintótico y su test correspondiente para determinar si una tiene un AUC significativamente superior a la otra

A continuación se realiza un análisis de precisión de la calidad diagnóstica de cada ítem de cada cuestionario, calculando la sensibilidad y especificidad y el área bajo la curva ROC de los distintos ítems de los dos cuestionarios. La comparación de los ítems se realizó con el test de DeLong. Ello se hace reproduciendo el esquema anteriormente descrito.

Para comparar la intensidad del dolor entre los grupos del dolor, en el cuestionario breve del dolor (BPI), en la dimensión intensidad del dolor, se considera que la intensidad del dolor se divide en tres grados, sin dolor o dolor leve (0-3), moderada (4-6) e intensa ( $\geq 7$ ) (Daut et al. 1983; Badia et al. 2003; Zelman et al. 2005; Gálvez et al. 2008). Para la dimensión de interferencia del dolor en las actividades diarias, se considera que el dolor se interfiere

sustancialmente en las actividades diarias cuando se registra una puntuación de  $\geq 5$  (Galer *et al.*, 2000).

Para determinar los factores que pueden afectar a la intensidad del dolor y la calidad de vida del paciente, según el cuestionario breve del dolor (BPI) se han realizado diferentes análisis de regresión para los diferentes ítems del cuestionario breve del dolor (BPI). Se consideran las variables dependientes: (1) intensidad del dolor en BPI (cada uno de sus cuatro ítems y la media global), e (2) interferencia con las actividades de la vida diaria evaluadas en BPI (también cada uno de sus siete ítems y la media global) ajustada por el dolor medio durante la última semana (ítem 3) de la dimensión de intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI). Las variables independientes fueron las características socio demográficas, antropométricas, características del dolor, localizaciones del dolor, fármacos utilizados y puntuaciones obtenidas en LANSS y DN4

En primer lugar, se ajusta, aplicando la técnica de la regresión lineal simple, un modelo bruto tomando una única variable independiente (cada una de las covariables citadas tomas de una en una) y la variable dependiente correspondiente. En segundo lugar, se ajustaron los modelos multivariantes, mediante la técnica de la regresión lineal múltiple, en la que para cada una de las variables dependientes se incluyeron en el modelo todas las variables independientes antes citadas. Como las variables independientes “componente neuropático”, “puntuación en el LANSS” y “puntuación DN4” muestran una fuerte asociación entre ellas, se realizan diferentes modelos ajustados por cada una de ellas por separado. También se han realizado los modelos excluyendo los fármacos utilizado, ya que el consumo de fármacos puede considerarse un efecto de la patología que se sufre y el modelo con ellos podría estar sobre ajustado por el efecto de la patología subyacente.

Por último, para analizar la asociación de la intensidad del dolor y la calidad de vida diaria de los pacientes por los descriptores del dolor neuropático, hemos realizado, además del análisis crudo, un análisis de regresión paso a paso hacia delante (stepwise forward regression),

considerando como variables dependientes los dos dimensiones del cuestionario del breve del dolor (BPI) con todos sus ítems y una media global para cada dimensión, y como variables independientes , los descriptores del dolor neuropático representados por los ítems de los cuestionarios de detección del dolor neuropático LANSS y DN4. Se ha fijado el límite superior de significación para incluir la variable independiente en el modelo paso a paso en  $P < 0,20$ , con el objeto de no despreciar variables potencialmente relevantes.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. Descripción de la población de estudio

Se presentan a continuación los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de la población de estudio según las siguientes variables: tipo de dolor, sexo, edad, talla, peso, índice de masa corporal, nivel de estudios de los pacientes, intensidad del dolor valorada mediante la escala EVA, tipo de sesión, duración, localización y etiología de dolor, y por último, tratamientos utilizados.

##### 4.1.1. Tipo de dolor

El diagnóstico de dolor de los participantes en el estudio fue realizado por los profesionales de las unidades del dolor. Según el tipo del dolor, hubo 39 pacientes (20,3%) con dolor neuropático puro, 71 pacientes (37%) con dolor nociceptivo mientras que 82 pacientes (43%) presentaron dolor mixto. Así pues, la mayoría de los pacientes (63%) presentaron dolor con componente neuropático (Tabla 5). Por todo ello, los pacientes fueron agrupados en pacientes con dolor neuropático (que incluye aquéllos con dolor neuropático puro y mixto), y pacientes con dolor nociceptivo puro (que incluye aquéllos que no presentan ningún componente de dolor neuropático).

Tabla 5. Frecuencias y porcentajes de los tipos de dolor en la muestra de estudio

Tipo del Dolor		Frecuencia	Porcentaje	Suma
Dolor neuropático	Puro	39	20,31	20,31
	Mixto	82	42,71	63,02
Dolor nociceptivo		71	36,98	100,00
Total		192	100,00	

#### 4.1.2. Sexo

La distribución en función del sexo de nuestra población nos indica que en el estudio participaron 30,2% de hombres y un 69,8% de mujeres (Tabla 6). De los 121 pacientes que experimentaban dolor con componente neuropático se registraron 39 hombres (32,2%) y 82 mujeres (67,8%). En el grupo del dolor nociceptivo se registraron 19 hombres (26,8%) y 52 mujeres (73,2%). No existe asociación entre el sexo de los pacientes y la presencia de componente neuropático en el dolor ( $p = 0,425$ ) (Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de hombres y mujeres en los grupos de la muestra de estudio.

	Hombre	Mujer	Total
Dolor nociceptivo	19 (26,8%)	52 (73,2%)	71 (100%)
Dolor neuropático	39 (32,2%)	82 (67,8%)	121 (100%)
Total	58 (30,2%)	134 (69,8%)	192 (100%)

#### 4.1.3. Edad

La edad media de los participantes en el estudio se situó en torno a los 62,2 años con EEM de 1 (Tabla 7). La edad media ( $\pm$  EEM) de los pacientes con dolor neuropático es de  $58,1 \pm 1,2$ ; el rango varía entre 18 a 88 años. La edad media de los pacientes con dolor nociceptivo es de  $69,3 \pm 1,3$  y el rango de 40 a 86 años. La edad de los pacientes fue significativamente inferior en el grupo de sujetos con dolor con componente neuropático ( $p < 0,05$ ) (test  $t$  de Student para muestras independientes).

Tabla 7. Edad (años) de los grupos de la muestra de estudio.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>EEM</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Dolor Nociceptivo	71	69,3	1,3	11	40	86
Dolor Neuropático	121	58,1*	1,2	13,5	18	88
Total	192	62,2	1	13,7	18	88

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar.

Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: test *t* de Student para muestras independientes, \*  $p < 0,05$

#### 4.1.4. Talla

La talla media de la muestra del estudio presenta un valor de  $162,9 \pm 0,6$  cm (Tabla 8). Los pacientes con componente neuropático registraron una talla media de  $163,7 \pm 0,7$ , que es cercana a la talla media encontrado en los pacientes con dolor nociceptivo  $161,4 \pm 1$ , no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos para esta variable ( $p = 0,067$ ) (test *t* de Student para muestras independientes).

Tabla 8. Talla (cm) de los subgrupos de pacientes de la muestra de estudio

	<b>N</b>	<b>Talla Media</b>	<b>EEM</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Dolor nociceptivo	71	161,4	1	8,1	145	185
Dolor neuropático	121	163,7	0,7	8,2	145	182
Total	192	162,9	0,6	8,2	145	185

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar.

#### 4.1.5. Peso

El peso medio de los participantes en el estudio fue de  $75,8 \pm 1$  kg. Las medias del peso son semejantes para los pacientes con dolor nociceptivo y los pacientes con

componente neuropático ( $75,7 \pm 1,7$  y  $75,9 \pm 1,3$  kg, respectivamente), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos para esta variable ( $p = 0,9$ ) (test t de Student para muestras independientes) (Tabla 9).

Tabla 9. Peso (kg) de los grupos de la muestra de estudio.

	<b>N</b>	<b>Peso Medio</b>	<b>EEM</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Dolor nociceptivo	71	75,7	1,7	14,5	49	113
Dolor neuropático	121	75,9	1,3	13,9	52	118
Total	192	75,8	1	14,1	49	118

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar.

#### 4.1.6. Índice de Masa Corporal

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) para los participantes en el estudio fue de  $28,7 \pm 0,4$ . Las medias de IMC son parecidas para los pacientes con dolor con componente neuropático y nociceptivo  $29,1 \pm 0,6$  y  $28,4 \pm 0,5$ , respectivamente (Tabla 10). Por lo tanto, el IMC no se asocia significativamente con la existencia de dolor neuropático ( $p = 0,444$ ) (test t de Student para muestras independientes).

Tabla 10. Índice de Masa Corporal de los grupos de la muestra de estudio.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>EEM</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Dolor nociceptivo	71	29,1	0,6	5,3	20,2	45
Dolor neuropático	121	28,4	0,5	5,4	18,9	47,6
Total	192	28,7	0,4	5,4	18,9	47,6

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar.

#### 4.1.7. Nivel de estudios

La distribución de los participantes según el nivel de estudios fue la siguiente: 55 pacientes (28,7%) no tenían estudios o éstos eran básicos, 79 (41,2%) habían cursado estudios primarios, 28 (14,6%) estudios secundarios, 16 (8,3%) habían realizado formación profesional y 14 (7,3%) tenían estudios superiores (Tabla 11). El análisis muestra que el porcentaje de los pacientes con estudios es ligeramente superior en el grupo de pacientes que padecen dolor con componente neuropático que en el grupo de pacientes con dolor nociceptivo, en cambio, en los pacientes sin estudios ocurre al contrario. El análisis estadístico muestra que la existencia del componente neuropático se asocia positiva y significativamente con el nivel de estudios ( $p = 0,011$ ) (Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 11. Nivel de estudios de los grupos de la muestra de estudio.

	<b>Ninguno</b>	<b>E. P.</b>	<b>E. S.</b>	<b>F. P.</b>	<b>E. Sup.</b>	<b>Total</b>
Dolor nociceptivo	29 (40,9%)	29 (40,9%)	6 (8,5%)	2 (2,8%)	5 (7%)	71 (100 %)
Dolor neuropático	26 (21,5%)	50 (41,3%)	22 (18,2%)	14 (11,6%)	9 (7,4%)	121 (100 %)
Total	55 (28,7%)	79 (41,2%)	28 (14,6%)	16 (8,3%)	14 (7,3%)	192 (100 %)

E. P.: Estudios Primarios; E.S.: Estudios Secundarios, F.P.: Formación Profesional; E. Sup.: Estudios Superiores.

#### 4.1.8. Intensidad del dolor (EVA)

La intensidad de dolor durante la sesión de los participantes en el estudio medida mediante la Escala Visual Analógica (EVA) fue de  $6,2 \pm 0,1$  (Tabla 12). La intensidad media del dolor en los pacientes que padecen dolor con componente neuropático fue de

$6,4 \pm 0,1$ ; en los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de  $5,9 \pm 0,2$ . El análisis muestra una asociación significativa entre la intensidad del dolor durante la sesión y la existencia de dolor con componente neuropático ( $p = 0,018$ ) (test  $t$  de Student para muestras independientes).

Tabla 12. Intensidad del dolor (EVA) en la muestra de estudio.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>EEM</b>	<b>DE</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Dolor nociceptivo	71	5,9	0,2	1,6	4	10
Dolor neuropático	121	6,4 *	0,1	1,6	4	10
Total	192	6,2	0,1	1,6	4	10

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar

Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: test  $t$  de Student para muestras independientes, \*  $p < 0,05$

#### 4.1.9. Tipo de sesión

Los pacientes de primera visita representan cerca del 30%, mientras que los de revisiones representan el 69.8% de la población muestral. La

Tabla 13 muestra que los porcentajes de los participantes en cada tipo de sesión son casi iguales para los dos tipos de dolor, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos, atendiendo a esta variable ( $p = 0,613$ ) (Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 13. Tipo de sesión en la que fueron evaluados los pacientes de la muestra.

	<b>1ª visita</b>	<b>Revisión</b>	<b>Total</b>
Dolor nociceptivo	23 (32,4%)	48 (67,6%)	71 (100 %)
Dolor neuropático	35 (28,9%)	86 (71,1%)	121 (100 %)
Total	58 (30,2%)	134 (69,8%)	192 (100 %)

#### 4.1.10. Duración del dolor

A continuación se presenta el tiempo de evolución del dolor en meses. El tiempo medio fue de 86,4 meses con EEM de 8 para la población muestral total (Tabla 14). Los pacientes con dolor nociceptivo mostraron una duración media del dolor notablemente más alta que los pacientes que padecen dolor con componente neuropático: 121,5 meses con EEM de 15,8 y 65,9 meses con EEM de 8,2, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas,  $p < 0,001$  (test  $t$  de Student para muestras independientes).

Tabla 14. Duración del dolor (meses) de los pacientes de la muestra.

	N	Periodo Medio	EEM	DE	Min	Max
Dolor nociceptivo	71	121,5 **	15,8	132,8	7	600
Dolor neuropático	121	65,9	8,2	90,3	6	480
Total	192	86,4	8	110,9	6	600

EEM: Error Estándar de la Media; DE: Desviación Estándar

Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: test  $t$  de Student para muestras independientes, \*\*  $p < 0,001$

#### 4.1.11. Localización del dolor

Atendiendo al criterio de localización del dolor, un 4,2% de la población muestral (8 pacientes) registraron dolor en la zona craneofacial, 10% (21 pacientes) presentaron dolor cervical, 13% (25 pacientes) experimentaron dolor en extremidades superiores, 5,2% (10 pacientes) tuvieron dolor dorsal, hubo un 57,8% (111 pacientes) con dolor lumbosacro, 6,3% (12 pacientes) presentaron dolor en el tórax, 2,1% (4

pacientes) presentaron dolor en zona abdominal, 4,7% (9 pacientes) con dolor pélvico y el 50% de los pacientes tuvieron dolor en extremidades inferiores (Figura 7).

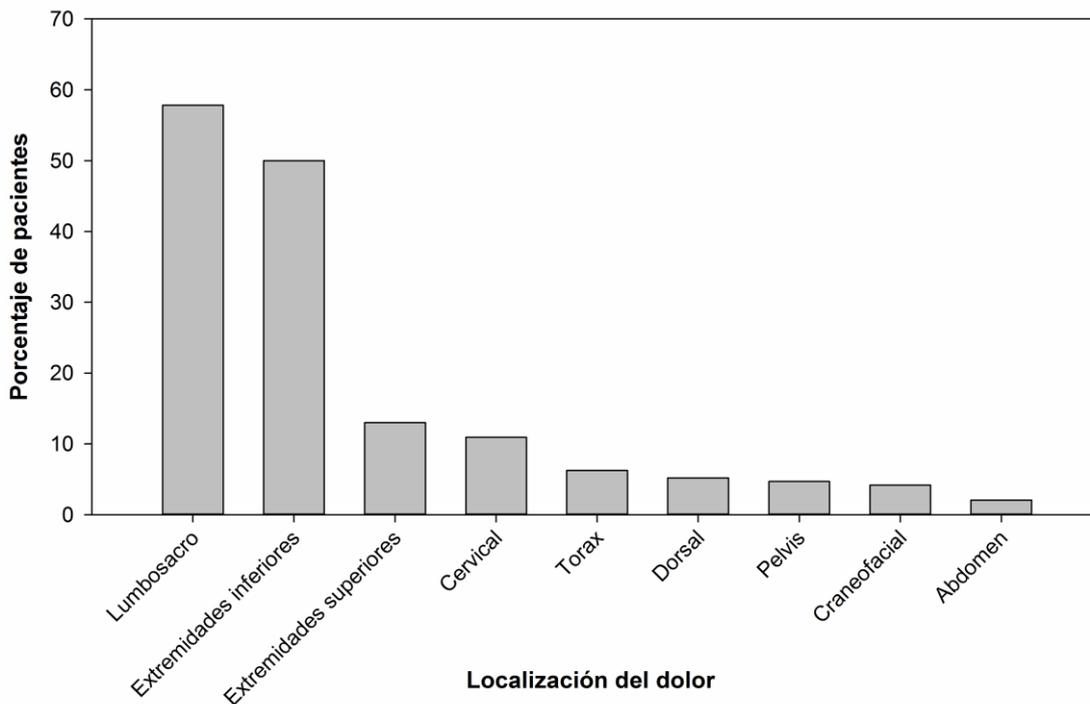


Figura 7. Distribución de los pacientes de la muestra según la localización del dolor.

A continuación, se muestra el análisis de asociación entre la localización dolor y el tipo del dolor (Tabla 15; Figura 8)

#### 4.1.11.1. Craneofacial

Se muestra que todos los pacientes que sufrieron dolor en la zona craneofacial fueron diagnosticados de tener dolor neuropático y representan el 6,6% (8 pacientes) de este grupo. El análisis muestra que el dolor con componente neuropático se asocia significativamente con la presencia del dolor a nivel craneofacial ( $p = 0,027$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.2. Cervical**

De los pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo, el 5,6% (4 pacientes) tuvieron dolor cervical mientras en los pacientes diagnosticados de tener componente neuropático el porcentaje fue del 14,1% (17 pacientes). Estadísticamente, no existe asociación significativa entre la existencia de dolor con componente neuropático y el dolor en la zona cervical ( $p = 0,071$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15)

#### **4.1.11.3. Extremidad superior**

El dolor en los extremidades superiores fue registrado en el 5,6% (4 pacientes) del grupo de dolor nociceptivo y en el 17,4% (21 pacientes) en los que padecieron dolor con componente neuropático. El análisis muestra que el componente neuropático se asocia significativamente con la existencia del dolor en los extremidades superiores con ( $p < 0,02$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.4. Dorsal**

La distribución de los pacientes que padecieron dolor en la zona dorsal fue del 4,2% (3 pacientes) y 5,8% (7 pacientes) en los grupos de dolor nociceptivo y neuropático, respectivamente, no existiendo asociación entre el dolor en la zona dorsal y la existencia de dolor con componente neuropático ( $p = 0,639$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.5. Lumbosacro**

Los pacientes que padecieron dolor lumbosacro representan el 57% en los dos grupos del dolor; 41 y 70 pacientes, de los grupos de dolor nociceptivo y neuropático, respectivamente; no se muestra una asociación significativa entre la localización lumbosacra y la existencia de dolor con componente neuropático ( $p = 0,989$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.6. Tórax**

El dolor en el tórax fue registrado en el 9,1% (11 pacientes) del grupo de dolor neuropático, mientras que en los pacientes del grupo de dolor nociceptivo fue del 1,4% (1 paciente). Se muestra una asociación significativa entre el componente neuropático y la existencia de dolor en el tórax ( $p = 0,034$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.7. Abdomen**

Los pacientes con dolor en la zona abdominal representan el 3,3% (4 pacientes) del grupo con componente neuropático, mientras que ningún paciente con dolor nociceptivo experimentó dolor en abdomen. El análisis no muestra una asociación significativa entre el componente neuropático y el dolor en el abdomen ( $p = 0,122$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### **4.1.11.8. Pelvis**

El dolor en la pelvis se registró en el 2,8% (2 sujetos) de los pacientes con dolor nociceptivo y en el 5,8% (7 sujetos) del grupo de pacientes con componente

neuropático. No existen diferencias significativas entre los grupos atendiendo a esta localización del dolor ( $p = 0,348$ ; Chi cuadrado de Pearson) (Tabla 15).

#### 4.1.11.9. Extremidad inferior

De los pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo, el 31% (22 pacientes) tuvieron dolor en las extremidades inferiores mientras que en los pacientes diagnosticados de tener componente neuropático en el dolor, el porcentaje fue del 61,2% (74 pacientes) (Tabla 15). Estadísticamente, existe asociación significativa entre la existencia del componente neuropático y el dolor en las extremidades inferiores ( $p < 0,001$ ; Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 15. Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con dolor en diferentes localizaciones en los grupos de dolor nociceptivo y neuropático.

	<b>Dolor Nociceptivo</b>	<b>Dolor Neuropático</b>	<b>P</b>
Craneofacial	0 (0%)	8 (6,6%)	0,027
Cervical	4 (5,6%)	17(14,1%)	0,071
Extremidades superiores	4 (5,6%)	21 (17,4%)	0,020
Dorsal	3 (4,2%)	7 (5,8%)	0,639
Lumbosacro	41 (57,8%)	70 (57,9%)	0,989
Tórax	1 (1,4%)	11 (9,1%)	0,034
Abdomen	0 (0%)	4 (3,3%)	0,122
Pelvis	2 (2,8%)	7 (5,8%)	0,348
Extremidades inferiores	22(31%)	74 (61,2%)	0,000

El análisis de la asociación entre la localización del dolor y el tipo de dolor fue realizado mediante el test de Chi cuadrado de Pearson.

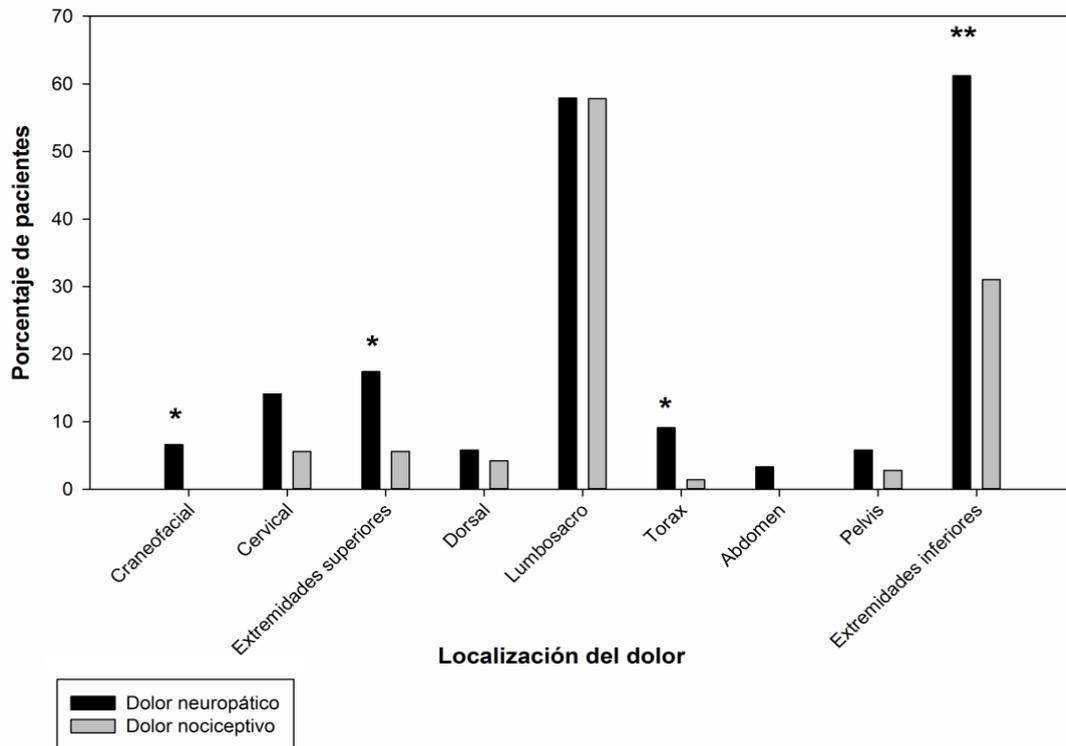


Figura 8. Distribución de la localización del dolor en los pacientes con dolor nociceptivo y con componente neuropático.

Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,001$  (Chi cuadrado de Pearson).

#### 4.1.12. Etiología del dolor

A continuación se representa la distribución de los pacientes en los diferentes grupos según la etiología del dolor. Se puede comprobar que las radiculopatías y osteoartritis representan las principales causas de dolor en nuestro estudio, seguidas por el dolor crónico postquirúrgico y las neuralgias (Figura 9).

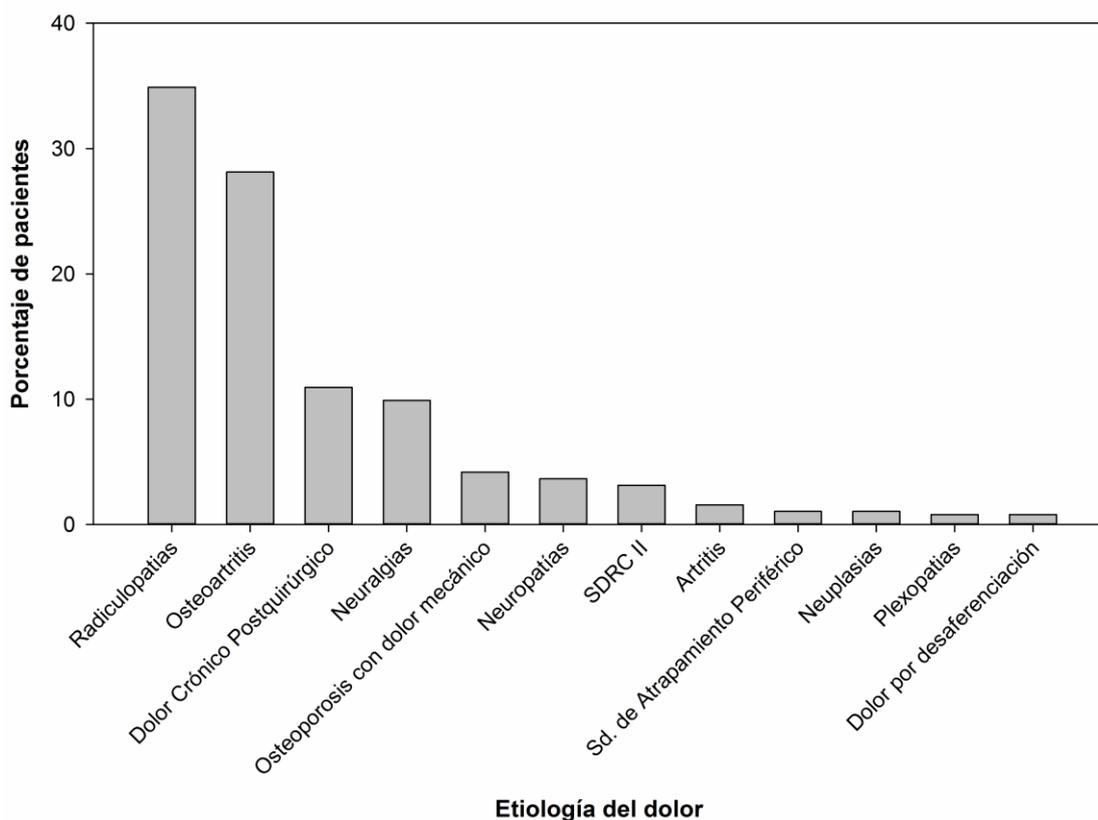


Figura 9. Distribución de los pacientes de la muestra según la etiología del dolor.

A continuación se describen las frecuencias y porcentajes correspondientes a los pacientes en los grupos de dolor con componente neuropático y dolor nociceptivo atendiendo a las causas que produjeron el dolor.

Se muestra que todos los pacientes que padecieron dolor causado por neuropatías, neuralgias, radiculopatías, plexopatías, dolor por desaferenciación, SDRC tipo II y síndrome de atrapamiento periférico fueron diagnosticados de tener dolor con componente neuropático. El análisis muestra que el componente neuropático en el dolor se asocia significativamente con las etiologías de neuropatías, neuralgias y radiculopatías, mientras que no se muestra asociación significativa con las etiologías plexopatías, dolor por desaferenciación, SDRC tipo II y síndrome de atrapamiento periférico

Tabla 16, Figura 10).

El dolor por neoplasias fue registrado en el 0,8% (1 pacientes) de los pacientes con dolor nociceptivo y 1,4% (1 paciente) en los pacientes con componente neuropático en el dolor, y no existiendo asociación entre el dolor neuropático y el origen neoplásico ( $p=0,701$ ; Chi cuadrado de Pearson).

El dolor por artritis fue registrado en el 2,8% (2 pacientes) del grupo de pacientes con dolor nociceptivo y en el 0,8% (1 paciente) del grupo de pacientes con componente neuropático. Estadísticamente no se muestra una asociación significativa entre la artrosis y el componente neuropático ( $p=0,283$ ; Chi cuadrado de Pearson).

Los pacientes con dolor crónico postquirúrgico representan el 7% (8 pacientes) de los pacientes con dolor nociceptivo y 13,2% (16 pacientes) del grupo con componente neuropático. El análisis no muestra diferencias significativas ( $p=0,185$ ; Chi cuadrado de Pearson).

Los pacientes que tuvieron dolor por osteoartritis y por osteoporosis fueron todos diagnosticados con dolor nociceptivo y representaron el 76,1% y 11,3% respectivamente de este grupo de pacientes. El análisis muestra que ambas etiologías se asocian significativamente con la existencia de dolor de tipo nociceptivo con  $p<0,001$  (Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 16. Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo según la etiología del dolor.

Etiología de dolor	Dolor Nociceptivo	Dolor Neuropático	<i>p</i>
Neuropatías	0 (0,0%)	7 (5,8%)	0,039
Neuralgias	0 (0,0%)	19 (15,7%)	<0,001
Radiculopatías	0 (0,0%)	67 (55,4%)	<0,001
Plexopatías	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,442
Dolor por desaferenciación	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,442
SDRC II	0 (0,0%)	6 (5,0%)	0,057
Sd. atrapamiento periférico	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,276
Neoplasias	1 (1,4%)	1 (0,8%)	0,701
Artritis	2 (2,8%)	1 (0,8%)	0,283
Osteoporosis con dolor mecánico	8 (11,3%)	0 (0,0%)	0,000
Dolor postquirúrgico	5 (7,0%)	16 (13,2%)	0,185
Osteoartritis	55 (77,5%)	0 (0,0%)	1,10E-29
TOTAL	71 (100%)	121 (100%)	

El análisis de la asociación entre la etiología del dolor y la existencia o no de dolor neuropático fue realizada mediante el test de Chi cuadrado de Pearson. Se resaltan los valores estadísticamente significativos:  $p < 0,05$

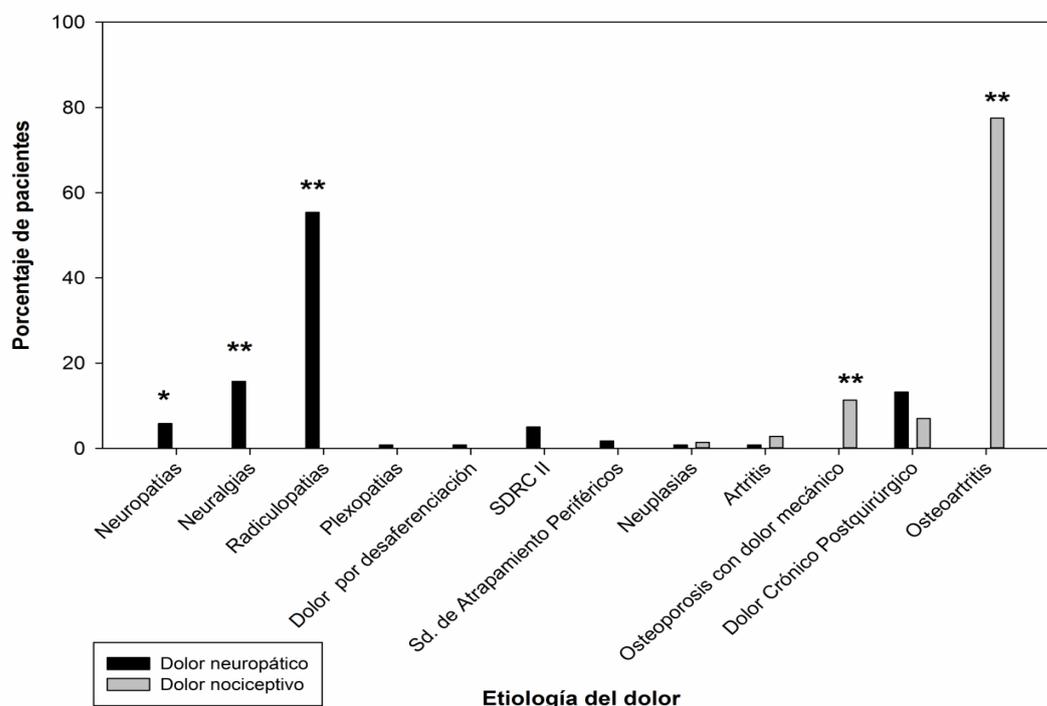


Figura 10. Distribución de los pacientes de los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático según la localización del dolor. Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

### 4.1.13. Tratamiento

#### 4.1.13.1. Medicamentos y/o técnicas

A continuación se presentan los tratamientos para el dolor en la muestra total. Los fármacos más utilizados fueron los anticonvulsivantes (62%), seguidos por los AINEs no selectivos e inhibidores selectivos de la cox-2 (56,8%), analgésicos opioides menores (52,6%), analgésicos opioides mayores (32,8%), antidepresivos (29,2%), técnicas analgésicas (8,9%) y analgésicos tópicos (6,3%). Un 38,5% de los pacientes utilizaron otros medicamentos para el dolor (benzodiacepinas, corticoides y otros) (Figura 11).

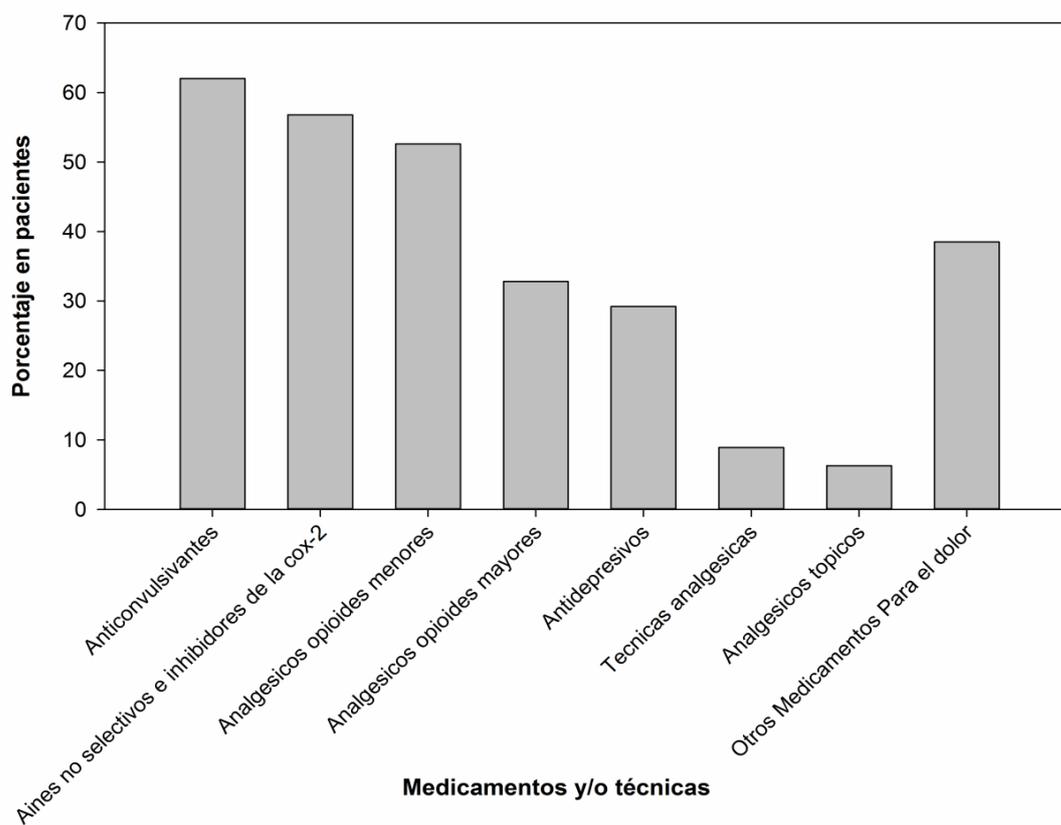


Figura 11. Distribución de los diferentes tratamientos en la muestra total.

El uso de medicamentos y/o técnicas para el dolor en ambos grupos de pacientes con dolor nociceptivo y los pacientes con componente neuropático se muestra en la Tabla 17 y Figura 12.

Los anticonvulsivantes fueron utilizados por el 50,7% de los pacientes con dolor nociceptivo y 68,6% de los pacientes con componente neuropático; el uso de los anticonvulsivantes se asoció significativamente con la existencia de dolor con componente neuropático,  $p = 0,014$ .

Los AINEs no selectivos e inhibidores de la cox-2 fueron utilizados por el 62% y el 53,7% de los pacientes con dolor nociceptivo y de los pacientes con componente neuropático, respectivamente. El análisis no muestra una asociación significativa entre el componente neuropático y el uso de estos fármacos,  $p = 0,265$ .

Los analgésicos opioides menores fueron utilizados por el 54,9% de los pacientes con dolor nociceptivo y 51,2% de los pacientes con componente neuropático. No se muestra una asociación significativa entre el uso de estos fármacos y el componente neuropático,  $p = 0,621$ .

Los analgésicos opioides mayores fueron utilizados por el 35,2% de los pacientes con dolor nociceptivo y 31,4% de los pacientes con componente neuropático, no existiendo diferencias significativas entre los grupos de pacientes atendiendo al uso de estos fármacos,  $p = 0,588$ .

Los antidepresivos fueron utilizados por el 18,3% y el 35,5% de los pacientes con dolor nociceptivo y con componente neuropático, respectivamente. El análisis muestra una asociación significativa entre el componente neuropático y el uso de los antidepresivos con  $p = 0,011$ .

Las técnicas analgésicas fueron más utilizadas en los pacientes con dolor con componente neuropático (13,2%), mientras que en el grupo de dolor nociceptivo fue del 1,4%. Se muestra una asociación significativa entre el uso de estas técnicas y el componente neuropático del dolor, con  $p = 0,005$ .

El uso de los analgésicos tópicos fue superior en los pacientes con dolor nociceptivo que en los de componente neuropático, y fue del 8,5% y 5% respectivamente. Se mostro una relación inversa entre el componente neuropático y el uso de los analgésicos tópicos con  $p = 0,005$ .

Para la utilización de otros medicamentos para el dolor se registraron porcentajes cercanas entre los paciente del grupo de dolor nociceptivo y los del grupo de dolor con componente neuropático y fueron del 38% y 39% respectivamente,  $p = 0,911$ .

Tabla 17. Distribución de frecuencias y porcentajes de diferentes tratamientos en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo.

<b>Tratamientos concomitantes</b>	<b>Dolor Nociceptivo</b>	<b>Dolor Neuropático</b>	<b><i>p</i></b>
Anticonvulsivantes	36 (50,7%)	83 (68,6%)	0,014
AINEs no selectivos e ICOX-2	44 (62,0%)	65 (53,7%)	0,265
Analgésicos opioides menores	39 (54,9%)	62 (51,2%)	0,621
Analgésicos opioides mayores	25 (35,2%)	38 (31,4%)	0,588
Antidepresivos	13 (18,3%)	43 (35,5%)	0,011
Técnicas analgésicas	1 (1,4%)	16 (13,2%)	0,005
Analgésicos tópicos (parches)	6 (8,5%)	6 (5,0%)	0,005
Otros medicamentos para el dolor	27 (38 %)	47 (39 %)	0,911

El análisis de la asociación entre los tratamientos concomitantes para el dolor y la existencia o no de dolor neuropático fue realizada mediante el test de Chi cuadrado de Pearson. Se resaltan los valores estadísticamente significativos:  $p < 0,05$

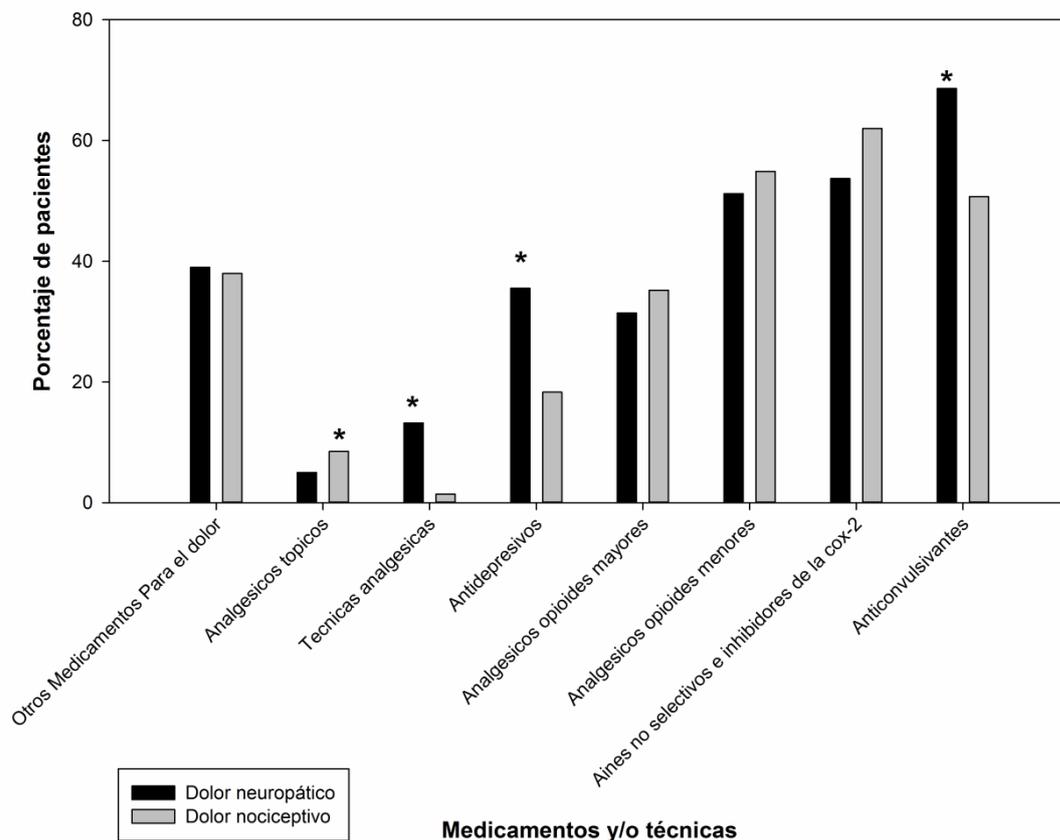


Figura 12. Distribución de los diferentes tratamientos en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo.

Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson, \*  $p < 0,05$

#### 4.1.13.2. Numero de medicamentos utilizados para el dolor.

El número de medicamentos y/o técnicas para el dolor en la población muestral fue de 1 a 7 tratamientos. La media de tratamientos recibidos fue de 3,1 (Tabla 18). La media recibida por los pacientes con dolor nociceptivo fue de  $3 \pm 0,2$  medicamentos y/o técnicas, mientras que en los pacientes del componente neuropático la media fue de  $3,2 \pm 0,1$ . Las medias de numero de medicamentos y/o técnicas utilizados para el dolor son iguales para los dos grupos del dolor con  $p=0,304$  (Test  $t$  de Student para muestras independientes).

Tabla 18. Numero de medicamentos utilizados en la muestra de estudio.

	F.	Media	EEM.	DE	min	Max
Nociceptivo	71	3,0	0,2	1,3	1	7
Neuropático	121	3,2	0,1	1,2	1	6
Muestra total	192	3,1	0,1	1,2	1	7

EEM: Error Estándar de la Media, DE: Desviación Estándar. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de dolor (test *t* de Student para muestras independientes).

## **4.2. El cuestionario LANSS**

A continuación se describen los resultados obtenidos tras la administración del cuestionario LANSS en el conjunto de la muestra y en cada uno de los grupos de pacientes

La puntuación media de la muestra para el cuestionario LANSS fue de  $11,9 \pm 6,4$  (media  $\pm$  E.E). En los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de  $5,34 \pm 0,4$ , mientras que en los pacientes con componente neuropático la media fue  $15,7 \pm 0,4$ . Las diferencias de las puntuaciones medias entre los grupos fueron estadísticamente significativas, con  $p < 0,001$ .

En el conjunto de la muestra, el cuestionario LANSS registró la existencia del componente neuropático en el 50,5% (97 pacientes). El componente del cuestionario que se expresó con más frecuencia fue la “existencia de sensaciones extrañas y desagradables como el escozor, pinchazos o hormigueo” (ítem 1), que dio positivo en el 80,2% de los casos, seguido por el “calor o quemazón” (ítem 5), que se expresó en el 67,2% del total de los pacientes, la “alteración del umbral de percepción al pinchazo” (ítem 7) en el 67,2% de los pacientes, las “descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos repentinamente a modo de sacudidas sin razón aparente cuando está quieto” (ítem 4) ocurrió en el 59,4% de los casos, la “sensibilidad anormal al tacto o sensación desagradable cuando se roza ligeramente la piel o dolor cuando se usa ropa ajustada” (ítem 3) en el 51,6%, la “alodinia”(ítem 6) en el 34,9%, y por último, el “aspecto diferente al normal en la zona dolorosa” (ítem 2) que se expresó sólo en el 15,1% de los pacientes (Tabla 19).

Tabla 19. Distribución de los diferentes ítems del cuestionario LANSS en la muestra total, y en los grupos de pacientes con dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático

Ítems de LANSS	Muestra total	Dolor nociceptivo	Dolor neuropático	<i>p</i>
1. escozor, pinchazos u hormigueo	154 (80,2%)	36 (50,7%)	118 (97,5%)	<0.001
2. Aspecto diferente	29 (15,1%)	0 (0,0%)	29 (24,0%)	<0.001
3. Sensibilidad anormal al tacto	99 (51,6%)	7 (9,9%)	92 (76,0%)	<0.001
4. Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos	114 (59,4%)	28 (39,4%)	86 (71,1%)	<0.001
5. Calor y quemazón	129 (67,2%)	31 (43,7%)	98 (81,0%)	<0.001
6. Alodinia	67 (34,9%)	8 (11,3%)	59 (48,8%)	<0.001
7. Alteración del umbral de percepción al pinchazo	129 (67,2%)	18 (25,4%)	111 (91,7%)	<0.001

El análisis de la asociación entre los ítems del cuestionario LANSS y la existencia o no de dolor neuropático fue realizada mediante el test de Chi cuadrado de Pearson.

A continuación se analiza pormenorizadamente la frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario LANSS en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo.

#### 4.2.1. Sensaciones extrañas y desagradables como el escozor, pinchazos u hormigueo (Ítem 1)

Como ya se ha mencionado previamente, las “sensaciones extrañas y desagradables como el escozor, pinchazos u hormigueo” (ítem 1) se registraron en el 80,2% (154 pacientes) de la muestra total. Cuando analizamos la existencia de este componente en los diferentes grupos considerados, nos encontramos que el 50,7% (36 pacientes) del grupo de dolor nociceptivo presentaron sensaciones extrañas y desagradables, mientras que este porcentaje ascendió hasta el 97,5% (118 pacientes) en el grupo con dolor neuropático (Figura 13); de ellos, 38 pacientes presentaban dolor

neuropático puro, y 80 tenían dolor mixto. Estadísticamente se encontró una asociación significativa entre la existencia de sensaciones extrañas y desagradables como el escozor, pinchazos u hormigueo y el componente neuropático con  $p < 0,001$  (Figura 13).

#### **4.2.2. Aspecto diferente de la piel en la zona dolorosa (Ítem 2)**

El “aspecto diferente en la zona dolorosa” (ítem 2) fue registrado en 29 pacientes que representan el 15,1% de la muestra total (Tabla 19). Aunque representan un porcentaje bajo, todos estos pacientes fueron diagnosticados de dolor con componente neuropático, de los cuales 21 pacientes fueron diagnosticados con dolor neuropático y 8 con dolor mixto. De los pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo no se registró ninguno con aspecto diferente en la zona dolorosa. Se encontró que la existencia del aspecto diferente se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p = 0,003$  (Figura 13).

#### **4.2.3. Sensibilidad anormal al tacto o sensación desagradable cuando se roza ligeramente la piel o dolor cuando se usa ropa ajustada (Ítem 3)**

De los pacientes entrevistados, un porcentaje de 51,6% (99 pacientes) tuvieron “sensibilidad anormal al tacto o sensación desagradable cuando se roza ligeramente la piel o dolor cuando se usa ropa ajustada” (Tabla 19). El 9,9% (7 pacientes) de los 71 diagnosticados con dolor nociceptivo padecieron esas sensaciones, mientras que en los pacientes diagnosticados con dolor con componente neuropático, esas sensaciones fueron registradas en 76% (92 pacientes), de los cuales, 37 pacientes fueron diagnosticados de dolor neuropático y 55 de dolor mixto. El análisis muestra una

asociación significativa entre esas sensaciones y la existencia del componente neuropático con  $p < 0,001$  (Tabla 19; Figura 13).

#### **4.2.4. Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos repentinamente a modo de sacudidas sin razón aparente (Ítem 4)**

La “aparición repentina de descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos a modo de sacudidas sin razón aparente cuando el paciente está quieto” (ítem 4) fue registrado en 59,4% (114 pacientes) de la población muestral (Tabla 19). Entre los pacientes con dolor nociceptivo un porcentaje del 39,4% (28 pacientes) dieron positivo en este ítem, mientras que en los pacientes diagnosticados con componente neuropático el 71,1% (86 pacientes) tuvieron esas sensaciones, de los cuales 22 fueron diagnosticados con dolor neuropático y 64 con dolor mixto. La aparición repentina de descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos se relaciona significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 13).

#### **4.2.5. Calor y quemazón (Ítem 5)**

La “sensación del calor y/o la quemazón” fueron registrados en el 67,2% (129 pacientes) de la muestra total (Tabla 19). De los pacientes diagnosticados de dolor nociceptivo, el 43,7% (31 pacientes) padecieron calor y o quemazón. De los pacientes con dolor con componente neuropático, un porcentaje de 81% (98 pacientes) experimentaron estas sensaciones, de ellos 34 pacientes fueron diagnosticados con dolor neuropático puro y 64 con dolor mixto. Estadísticamente se muestra una asociación significativa entre la existencia de la sensación del calor y/o quemazón, y el componente neuropático del dolor ( $p < 0,001$ ) (Figura 13).

#### **4.2.6. Alodinia (Ítem 6)**

De la muestra total, un porcentaje de 34,9% (67 pacientes) padecieron “dolor o sensaciones desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorosa cuando se aplica roce suave”. En los pacientes con dolor nociceptivo se registró alodinia en un porcentaje del 9,9% (7 pacientes), mientras que en el grupo de pacientes con dolor neuropático hubo un 48,8% (59 pacientes) que sufrieron alodinia; de éstos, 32 pacientes fueron diagnosticados con dolor neuropático y 27 con dolor mixto. La presencia de alodinia se asoció significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 13).

#### **4.2.7. Alteración del umbral de percepción al pinchazo (Ítem 7)**

La “alteración del umbral de percepción al pinchazo” fue registrado en 67,2% (129 pacientes) de la población muestral (Tabla 19). En el grupo de los pacientes con dolor nociceptivo, el 25,4% (18 pacientes) padecieron alteración del umbral de percepción al pinchazo, mientras que en el grupo de pacientes con dolor con componente neuropático el porcentaje fue mucho más alto, del 91,7% (111 pacientes), 28 de estos pacientes fueron diagnosticados con dolor neuropático puro y 26 con dolor mixto. El análisis muestra que este síntoma se correlaciona significativamente con la existencia del componente neuropático del dolor con valor de  $p < 0,001$  (Figura 13).

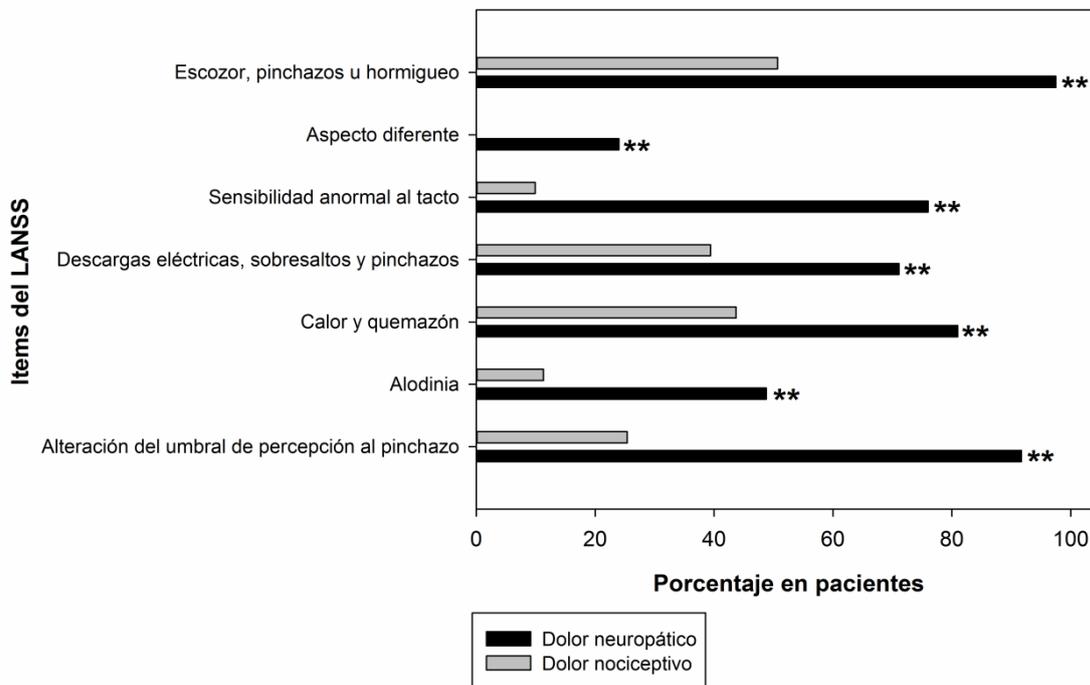


Figura 13. Distribución de frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario LANSS en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo.

Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson,

\*\*  $p < 0,01$

#### 4.2.8. Puntuación positiva en el cuestionario (LANSS)

En el cuestionario LANSS, se considera que un paciente padece dolor con componente neuropático cuando responde de forma afirmativa a ítems del cuestionario LANSS resultando una puntuación de 12 o más, siendo la máxima puntuación total de 24. Se muestra en la Figura 14 que un 50,5% (97 pacientes) de la muestra total dieron respuestas afirmativas. Según las categorías del dolor, los pacientes con dolor nociceptivo no registraron ninguna respuesta afirmativa mientras que de los pacientes diagnosticados con componente neuropático registraron un 80,2% (97 pacientes). El análisis muestra que la respuesta positiva en el cuestionario LANSS (puntuación mayor

o igual a 12) se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor,  $p < 0,001$  (Figura 14).

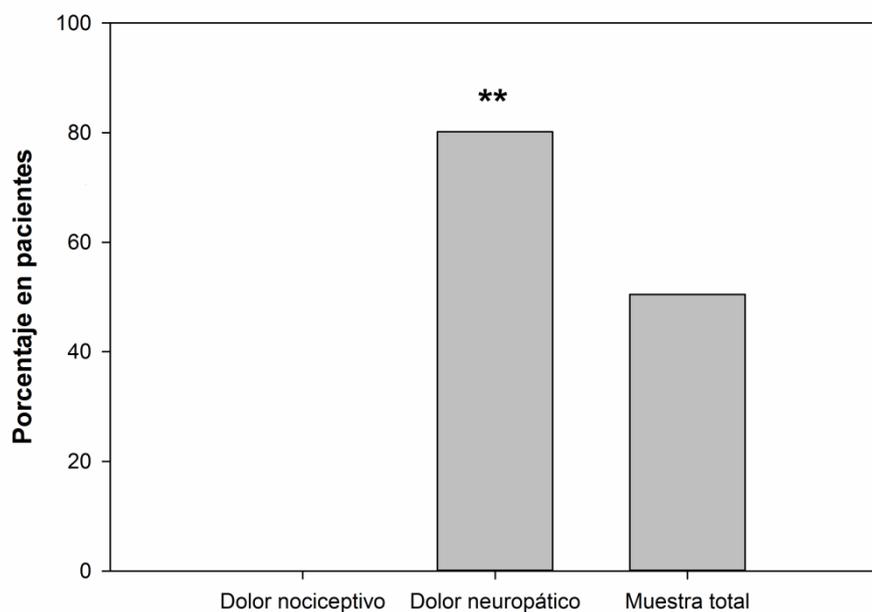


Figura 14. Porcentajes de pacientes en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo que presentan una valoración positiva cuando se les administra el cuestionario LANSS (puntuación igual o mayor de 12).

Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson,

\*\*  $p < 0,001$

#### 4.2.9. Tiempo de administración del cuestionario LANSS

El tiempo medio necesario para pasar el cuestionario era de 5 ( $5,3 \pm 0,11$ ) min con un rango de 2 a 10 minutos.

### 4.3. El cuestionario DN4.

A continuación se describen los resultados obtenidos tras la administración del cuestionario DN4 en el conjunto de la muestra y en cada uno de los grupos de pacientes

En el cuestionario DN4, la puntuación media para la muestra total fue de  $3,95 \pm 2,37$  (media  $\pm$  E.E.). En los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de  $1,4 \pm 0,12$ , mientras que en los pacientes con componente neuropático la media fue de  $5,5 \pm 0,13$ , existiendo diferencias estadísticamente muy significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ).

En el conjunto de la muestra, el cuestionario DN4 registró la existencia del componente neuropático en el 60,9% (117 pacientes). La frecuencia de ítems positivos en orden decreciente sigue el siguiente esquema: la hipostesia al tacto (ítem 8) fue registrada en el 69,8% de los casos, seguida por el quemazón (ítem 1) en 57,8%, el pinchazo (ítem 5) en 55,2%, el entumecimiento (ítem 6) en 50%, el hormigueo (ítem 4) en 47,9%, las descargas eléctricas (ítem 3) en el 42,7%, en el 34,4% de los casos el dolor se provoca o se intensifica por el roce (ítem 10), hubo escozor (ítem 7) en 31,3% de los pacientes, la hipostesia al pinchazo (ítem 9) ocurrió en 30,7%, y la sensación del frío doloroso (ítem 2) se presentó en 12% de los pacientes (Tabla 20).

Tabla 20. Distribución de los diferentes ítems del cuestionario DN4 en la muestra total, y en los grupos de pacientes con dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático

Ítems de DN4	Muestra total	Dolor nociceptivo	Dolor neuropático	<i>p</i>
1. Quemazón	111 (57,8%)	22 (31,0%)	89 (73,6%)	<0,001
2. Frio doloroso	23 (12,0%)	2 (2,8%)	21 (17,4%)	<0,003
3. Descargas eléctricas	82 (42,7%)	14 (19,7%)	68 (56,2%)	<0,001
4. Hormigueo	92 (47,9%)	2 (2,8%)	90 (74,4%)	<0,001
5. Pinchazos	106 (55,2%)	23 (32,4%)	83 (68,6%)	<0,001
6. Entumecimiento	96 (50,0%)	7 (9,9%)	89 (73,6%)	<0,001
7. Escozor	60 (31,3%)	6 (8,5%)	54 (44,6%)	<0,001
8. Hipostesia al tacto	58 (30,2%)	5 (7,0%)	53 (43,8%)	<0,001
9. Hipostesia al pinchazo	59 (30,7%)	6 (8,5%)	53 (43,8%)	<0,001
10. Dolor al roce	66 (34,4%)	9 (12,7%)	57 (47,7%)	<0,001

El análisis de la asociación entre los ítems del cuestionario DN4 y la existencia o no de dolor neuropático fue realizada mediante el test de Chi cuadrado de Pearson

A continuación se analiza la frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario DN4 en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo.

#### 4.3.1. Quemazón (Ítem 1)

La sensación de quemazón se registró en el 31% (22 pacientes) de los pacientes con dolor nociceptivo. De los 121 pacientes con componente neuropático, la quemazón fue registrada en 73,6% (89 pacientes). Estadísticamente se encontró una correlación significativa entre la existencia de la quemazón y el componente neuropático con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.2. Frio doloroso (Ítem 2)**

El frio doloroso fue registrado en 23 pacientes que representan el 12% de la muestra total, la mayoría de estos (21 pacientes) fueron diagnosticados con dolor de componente neuropático. Sin embargo, sólo se registró en el 2,8% (2 pacientes) del grupo con diagnóstico de dolor nociceptivo. La sensación de frio doloroso se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p = 0,003$  (Figura 15).

#### **4.3.3. Descargas eléctricas (Ítem 3)**

De los 71 pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo, el 19,7% (14 pacientes) padecieron descargas eléctricas, mientras que en los pacientes diagnosticados con dolor con componente neuropático, las descargas eléctricas fueron registrados en 56,2% (68 pacientes). El análisis muestra una asociación significativa entre las descargas eléctricas y la existencia del componente neuropático con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.4. Hormigueo (Ítem 4)**

Entre los pacientes con dolor nociceptivo, un porcentaje del 2,8% (2 pacientes) tuvieron hormigueo mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados con dolor con componente neuropático el 74,4% (92 pacientes) tuvieron esa sensación. El hormigueo se relaciona significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.5. Pinchazos (Ítem 5)**

De los pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo, el 32,4% (23 pacientes) padecieron pinchazos, y de los pacientes con componente neuropático un porcentaje de 68,6% (83 pacientes) experimentaron este síntoma. Los pinchazos se relacionan significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.6. Entumecimiento (Ítem 6)**

En los pacientes con dolor nociceptivo se registró que el 9,9% (7 pacientes) tuvieron dolor acompañado con sensación de entumecimiento mientras que de los 121 pacientes que según el diagnóstico padecieron dolor con componente neuropático hubo 89 (73%) que sufrieron la sensación de entumecimiento. La sensación del entumecimiento se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.7. Escozor (Ítem 7)**

El escozor fue registrado en 60 pacientes de la población muestral. En el grupo de pacientes con dolor nociceptivo se registró un porcentaje del 8,5% (6 pacientes), mientras que en los casos de dolor con componente neuropático, el 44,6% (54 pacientes) padecieron sensación de escozor. Se encontró que el escozor se correlaciona significativamente con la existencia del componente neuropático con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.8. Hipostesia al tacto (Ítem 8)**

La hipostesia al tacto fue registrada en 58 pacientes, se registró en el 7% (5 pacientes) del grupo de pacientes diagnosticados con dolor nociceptivo, mientras que en los pacientes con componente neuropático fue del 43,8% (53 pacientes). El análisis muestra una asociación significativa entre el componente neuropático y la hipostesia al tacto con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.9. Hipostesia al pinchazo (Ítem 9)**

De la muestra total, 59 pacientes padecieron dolor acompañado con hipostesia al pinchazo. En los pacientes con dolor nociceptivo se registró un porcentaje del 8,5% (6 pacientes) que tuvieron hipostesia al pinchazo, mientras que de los 121 pacientes que según el diagnóstico padecieron dolor con componente neuropático el porcentaje fue del 43,8% (53 pacientes). La hipostesia al pinchazo se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 15).

#### **4.3.10. ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce? (Ítem 10)**

De la muestra total, se encontró que el dolor se provoca o intensifica por el roce en 66 pacientes. En los pacientes con dolor nociceptivo se encontró que el dolor se provoca o intensifica por el roce en el 12,7% (9 pacientes) mientras que en los que padecieron dolor con componente neuropático el porcentaje fue del 47,1% (57 pacientes). El análisis muestra que la correlación entre la provocación o intensificación del dolor por el roce y la existencia del componente neuropático en el dolor es significativa con  $p < 0,001$  (Figura 15).

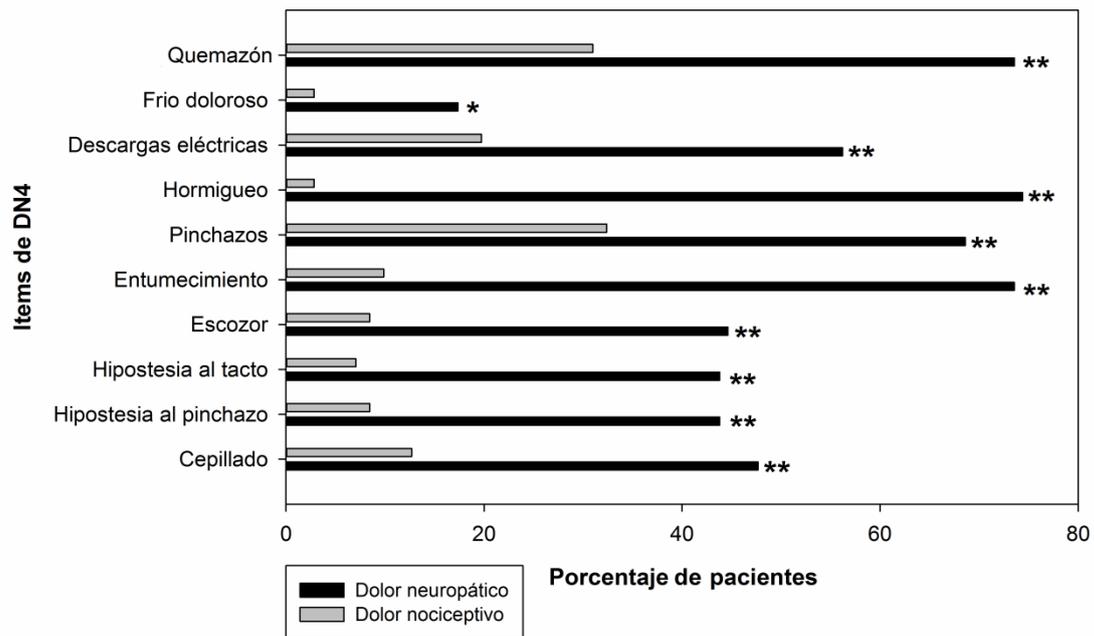


Figura 15: Distribución de frecuencia de presentación de cada uno de los ítems del cuestionario DN4 en los grupos de pacientes con dolor neuropático y nociceptivo.

Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

#### 4.3.11. Puntuación positiva en el cuestionario DN4

Se considera que un paciente padece dolor con componente neuropático cuando responde de forma afirmativa a 4 o más ítems del cuestionario DN4. En este trabajo se muestra que un 60,9% (117 pacientes) de la muestra total cumplieron este requisito. Según las categorías del dolor, los pacientes con dolor nociceptivo registraron respuesta afirmativa de componente neuropático en 2,8% (2 pacientes) mientras que un 95% (115) de pacientes diagnosticados con dolor con componente neuropático dieron positivo para este ítem. Estadísticamente, se muestra que la respuesta afirmativa se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p < 0,001$  (Figura 16).

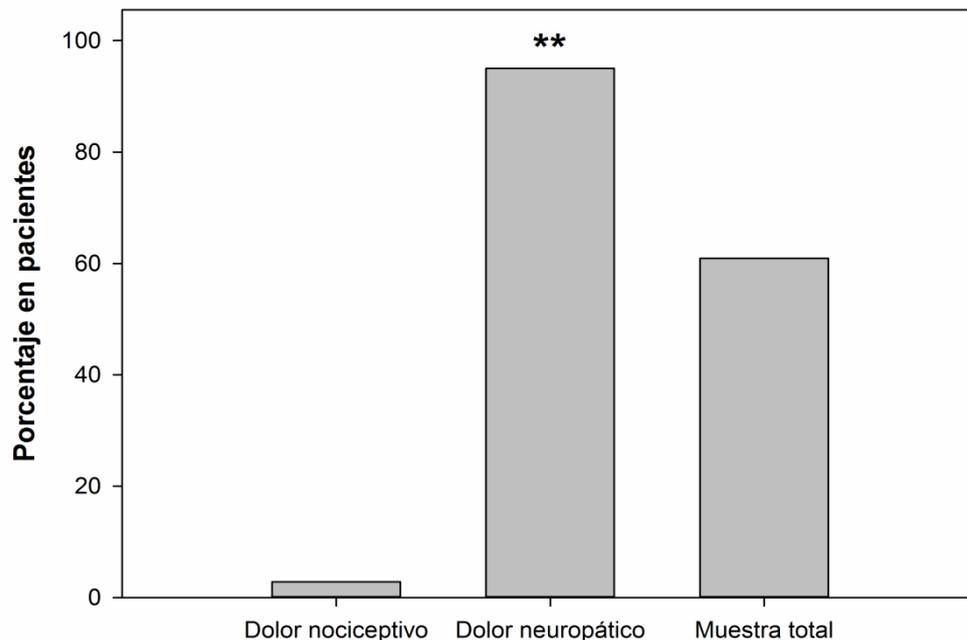


Figura 16. Porcentajes de pacientes en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo que presentan una valoración positiva cuando se les administra el cuestionario DN4 (puntuación igual o mayor de 4).

Diferencias estadísticamente significativas: test de Chi cuadrado de Pearson,

\*\*  $p < 0,001$

#### 4.3.12. El tiempo necesario para pasar el cuestionario DN4

El tiempo medio necesario para pasar el cuestionario fue de 2,5 ( $2,5 \pm 1,1$ ) min con un rango de 1 a 7 minutos.

#### 4.4. Valor discriminativo ó validez de los cuestionarios LANSS y DN4

A continuación se analiza y se compara la validez interna (precisión diagnóstica o capacidad discriminativa) de los cuestionarios LANSS y DN4.

##### 4.4.1. Estudio de la validez interna del cuestionario LANSS

En primer lugar, se analiza la distribución de las puntuaciones obtenidas tras administrar el cuestionario LANSS en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo. Se observa un fuerte desplazamiento hacia valores altos de puntuaciones del LANSS en el grupo de dolor neuropático (Tabla 21).

Tabla 21: distribución de las puntuaciones obtenidas tras administrar el cuestionario LANSS en los grupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo.

<b>Puntuación</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Dolor Nociceptivo	7	4	5	8	2	12	6	5	10	3	4	5	0	71
Dolor Neuropático	0	0	0	0	0	1	1	0	3	5	5	9	7	121
Total	7	4	5	8	2	13	7	5	13	8	9	14	7	192

<b>Puntuación</b>	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	Total
Dolor Nociceptivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	71
Dolor Neuropático	7	20	2	8	10	3	21	1	10	1	7	121
Total	7	20	2	8	10	3	21	1	10	1	7	192

Posteriormente, a partir de la Tabla 21, se obtienen los valores de sensibilidad y especificidad para cada frecuencia de puntuación, así como las razones de verosimilitudes del positivo y del negativo (Tabla 22; Figura 17).

Tabla 22: Validez del cuestionario LANSS para cada nivel de decisión.

Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificado correctamente	RV+	RV-
(>= 0)	100,0%	0,0%	63,0%	1	
(>= 1)	100,0%	9,9%	66,7%	1,109	0
(>= 2)	100,0%	15,5%	68,8%	1,183	0
(>= 3)	100,0%	22,5%	71,4%	1,291	0
(>= 4)	100,0%	33,8%	75,5%	1,511	0
(>= 5)	100,0%	36,6%	76,6%	1,578	0
(>= 6)	99,2%	53,5%	82,3%	2,134	0,015
(>= 7)	98,4%	62,0%	84,9%	2,586	0,027
(>= 8)	98,4%	69,0%	87,5%	3,174	0,024
(>= 9)	95,9%	83,1%	91,2%	5,672	0,050
(>= 10)	91,7%	87,3%	90,1%	7,237	0,095
(>= 11)	87,6%	93,0%	89,6%	12,44	0,133
(>= 12)	80,2%	100,0%	87,5%	115,4	0,198
(>= 13)	74,4%	100,0%	83,9%		0,256
(>= 14)	68,6%	100,0%	80,2%		0,314
(>= 15)	52,1%	100,0%	69,8%		0,479
(>= 16)	50,4%	100,0%	68,8%		0,496
(>= 17)	43,8%	100,0%	64,6%		0,562
(>= 18)	35,5%	100,0%	59,4%		0,645
(>= 19)	33,1%	100,0%	57,8%		0,669
(>= 21)	15,7%	100,0%	46,9%		0,843
(>= 22)	1,9%	100,0%	46,4%		0,851
(>= 23)	6,6%	100,0%	41,2%		0,934
(>= 24)	5,8%	100,0%	40,6%		0,942
(> 24)	0,0%	100,0%	37,0%		1

RV+, Razón de Verosimilitud del Positivo; RV-, Razón de Verosimilitud del Negativo

Se observa que en el punto de corte clásico de la escala para detectar dolor neuropático, 12, se tiene una sensibilidad de un 80,2%, y una especificidad de un 100% lo que da una razón de verosimilitudes del positivo de 115,4 (ver los intervalos de confianza en la Tabla 25) y una razón de verosimilitudes del negativo de 0,2, las dos bastantes alejadas del valor 1 pero mucho más la del positivo que la del negativo. Es decir que la respuesta afirmativa del cuestionario LANSS con un punto de corte  $\geq 12$  es 115,4 veces más probable en un paciente diagnosticado con dolor neuropático que un paciente diagnosticado con dolor nociceptivo.

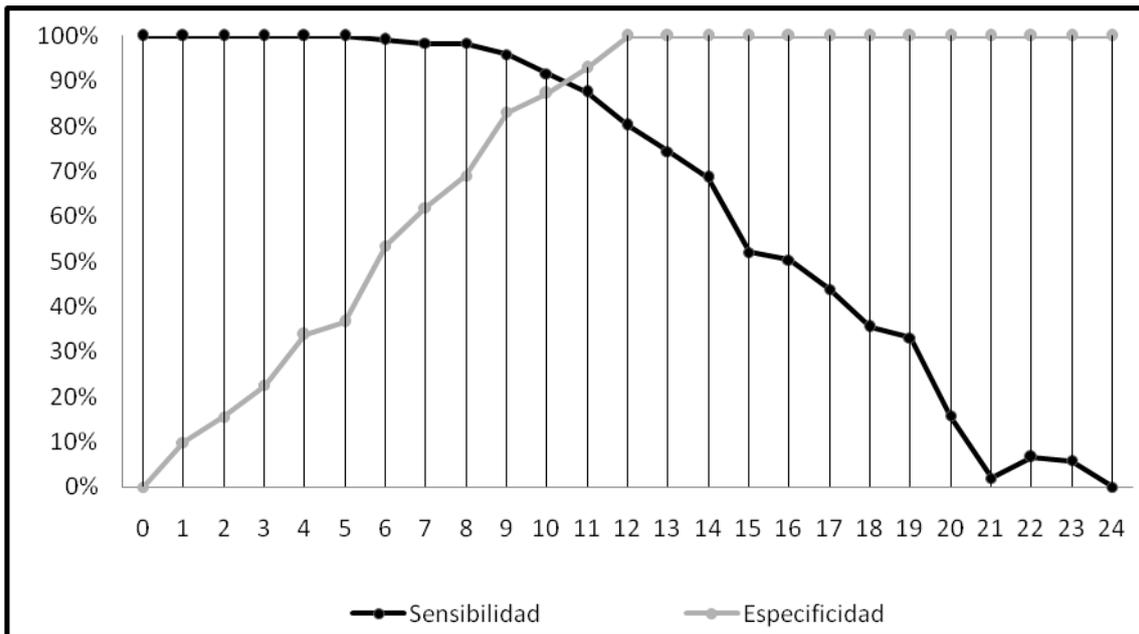


Figura 17. Relación entre sensibilidad y especificidad para el cuestionario LANSS, para cada nivel de decisión o punto de corte, en la muestra del estudio.

Estos resultados indican una buena relación entre el diagnóstico clínico y las puntuaciones en el cuestionarios LANSS  $\geq 12$ .

Mediante la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) representamos todos los pares de sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los diferentes puntos de corte o niveles de decisión en el rango de resultados observados (sección de metodología). Se representa en el eje de ordenadas la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos, y en abscisas la fracción de falsos positivos ó 1-especificidad (Figura 18).

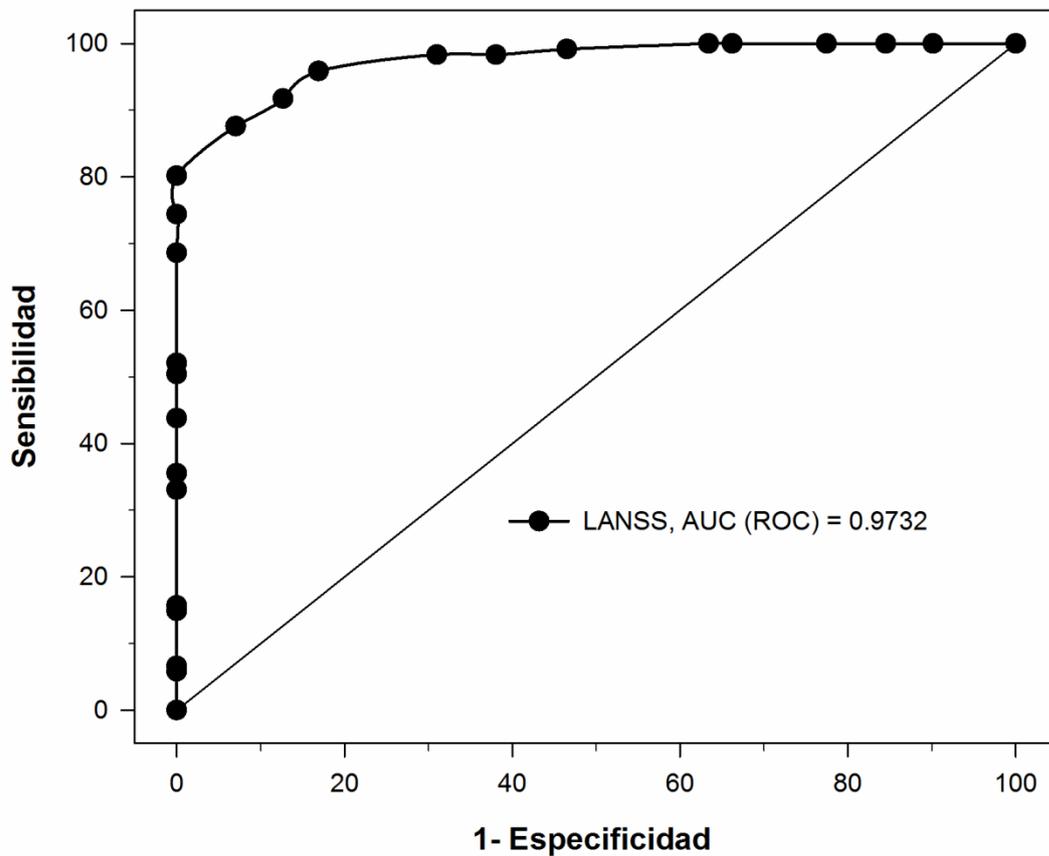


Figura 18. Curva ROC para el cuestionario LANSS.

Se puede comprobar que la curva ROC está situada muy a la izquierda de la diagonal, lo cual indica que el cuestionario LANSS constituye un método diagnóstico muy discriminativo. Cuando calculamos el área bajo la curva ROC, nos encontramos con un valor estimado de  $\hat{A}=0,97$ , con un intervalo de confianza al 95% entre 0,95 y 0,99. Este valor está muy próximo a la unidad, por lo que podemos decir que la escala LANSS tiene un alto valor discriminativo para la identificación del dolor neuropático.

#### 4.4.2. Estudio de la validez interna del cuestionario DN4

Tal y como se refirió anteriormente, a continuación se analiza la distribución de las puntuaciones obtenidas al administrar el cuestionario DN4 en el conjunto de la muestra y en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo (Tabla 23) . También se observa un fuerte desplazamiento hacia valores altos de puntuaciones de la escala DN4 en el grupo de dolor neuropático (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de las puntuaciones obtenidas al administrar el cuestionario DN4 en el conjunto de la muestra y en los grupos de dolor neuropático y nociceptivo.

Puntuación	Puntuación de DN4										Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Dolor Nociceptivo	17	23	22	7	2	0	0	0	0	0	71
Dolor Neuropático	0	1	0	5	26	35	26	18	7	3	121
Total	17	24	22	12	28	35	26	18	7	3	192

Con dicha distribución (Tabla 23) se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad para cada frecuencia de puntuación, así como las razones de verosimilitudes del positivo y del negativo (Tabla 24; Figura 19).

Tabla 24. Validez del cuestionario DN4 para cada nivel de decisión.

Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificado correctamente	RV+	RV-
( $\geq 0$ )	100,0%	0,0%	63,0%	1	
( $\geq 1$ )	100,0%	23,9%	71,9%	1,315	0
( $\geq 2$ )	99,2%	56,3%	83,3%	2,271	0,015
( $\geq 3$ )	99,2%	87,3%	94,8%	7,824	0,010
( $\geq 4$ )	95,0%	97,2%	95,8%	33,740	0,051
( $\geq 5$ )	73,6%	100,0%	83,3%		0,265
( $\geq 6$ )	44,6%	100,0%	65,1%		0,554
( $\geq 7$ )	23,1%	100,0%	51,6%		0,769
( $\geq 8$ )	8,3%	100,0%	42,2%		0,917
( $\geq 9$ )	2,5%	100,0%	38,5%		0,975
(10)	0,0%	100,0%	37,0%		1

RV+, Razón de Verosimilitud del Positivo; RV-, Razón de Verosimilitud del Negativo.

En la Tabla 24 y en la Figura 19 se observa que en el punto de corte clásico de esta escala para la detección de dolor neuropático, el punto  $\geq 4$ , se obtiene una sensibilidad de un 95,04% y una especificidad de un 97,18% lo que da una razón de verosimilitudes del positivo de 33,74 (ver los intervalos de confianza en la Tabla 25) y una razón de verosimilitudes del negativo de 0,051, las dos bastantes alejadas del valor 1 pero algo más la del positivo que la del negativo, es decir que la respuesta afirmativa del DN4 con un punto de corte  $\geq 4$  es 33,74 veces más probable en un paciente diagnosticado con dolor neuropático que un paciente diagnosticado con dolor nociceptivo.

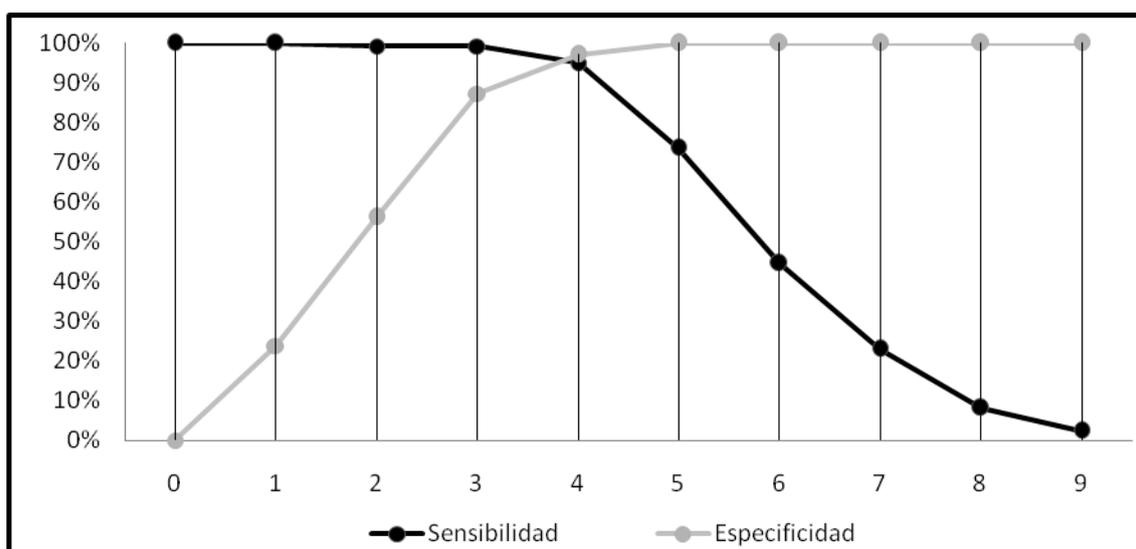


Figura 19. Relación entre sensibilidad y especificidad para el cuestionario DN4, para cada nivel de decisión o punto de corte, en la muestra del estudio.

Estos resultados indican una relación muy buena entre el diagnóstico clínico y la puntuación positiva en el cuestionario  $\text{DN4} \geq 4$ .

Cuando realizamos el análisis de la curva ROC para el cuestionario DN4 se obtiene la siguiente gráfica (Figura 20)

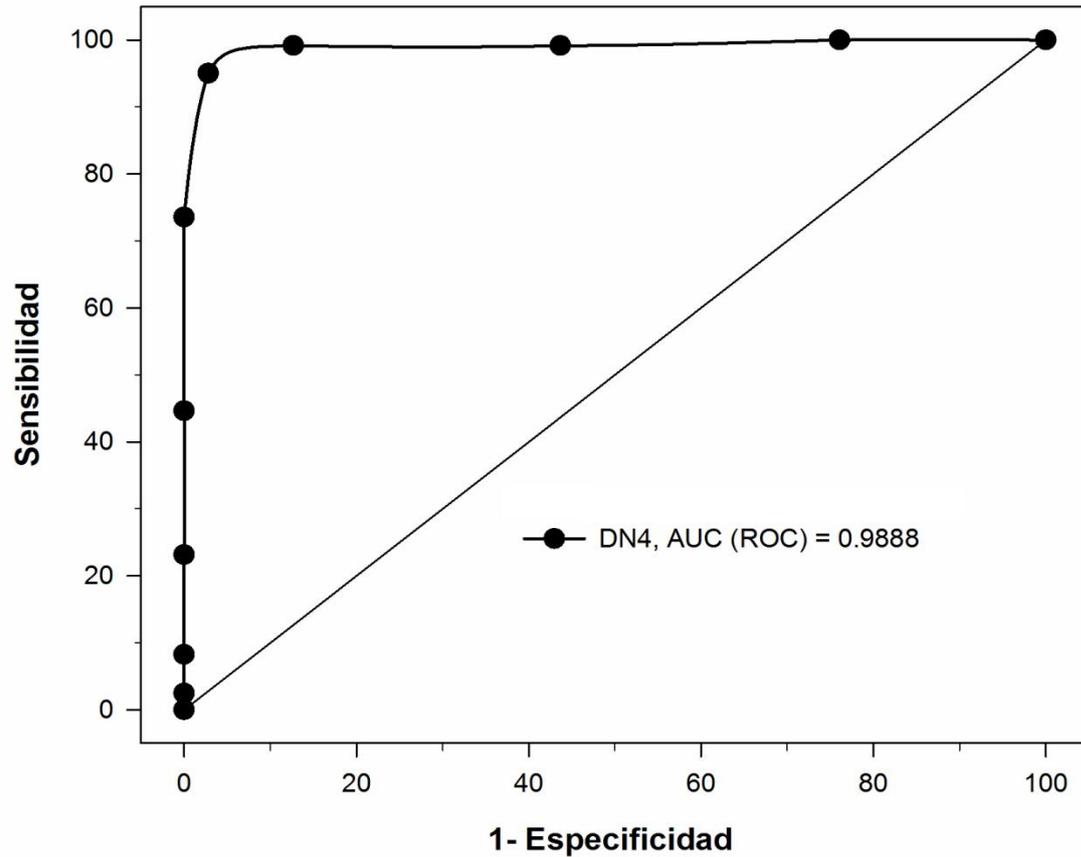


Figura 20. Curva ROC para el cuestionario DN4.

El área bajo la curva ROC estimada vale  $\hat{A}=0,99$ , con un intervalo de confianza al 95% de 0,98-1,00. Como se ve el valor del área bajo la curva ROC es muy alto e incluso con el extremo superior el intervalo de confianza adquiere el valor de 1. Por tanto podemos decir que la escala DN4 parece ser una muy buena escala para la identificación del dolor neuropático.

#### 4.4.3. Comparación de la validez interna de los cuestionarios LANSS y DN4

Con objeto de establecer cuál de las dos escalas, LANSS y DN4, predecía de manera más precisa el dolor neuropático se llevó a cabo un análisis de comparación del área bajo la curva ROC de ambas escalas (Figura 21 y Tabla 25).

En la Tabla 25 se resume la información de las dos curvas ROC antes expuestas. Cuando se comparan las áreas bajo la curva de las curvas ROC de ambas escalas, encontramos un valor  $\chi^2_{\text{exp}} = 3,90$  (1g.l.), con un nivel de significación de  $p = 0,048$ . Ello indica que, asumiendo un error de un 5%, hay diferencias significativas entre ambas escalas en el sentido de que la escala DN4 tiene un área bajo la curva ROC significativamente superior a la de la escala LANSS.

Tabla 25. Valores centrales y sus dispersiones del área bajo la curva de las curvas ROC para los cuestionarios LANSS y DN4.

	n	Área ROC	E.E.	I.C. (95%)
LANSS	192	0,97	0,009	0,96 – 0,99
DN4	192	0,99	0,006	0,98 – 1,00

E.E., error estándar; I.C., Intervalo de Confianza

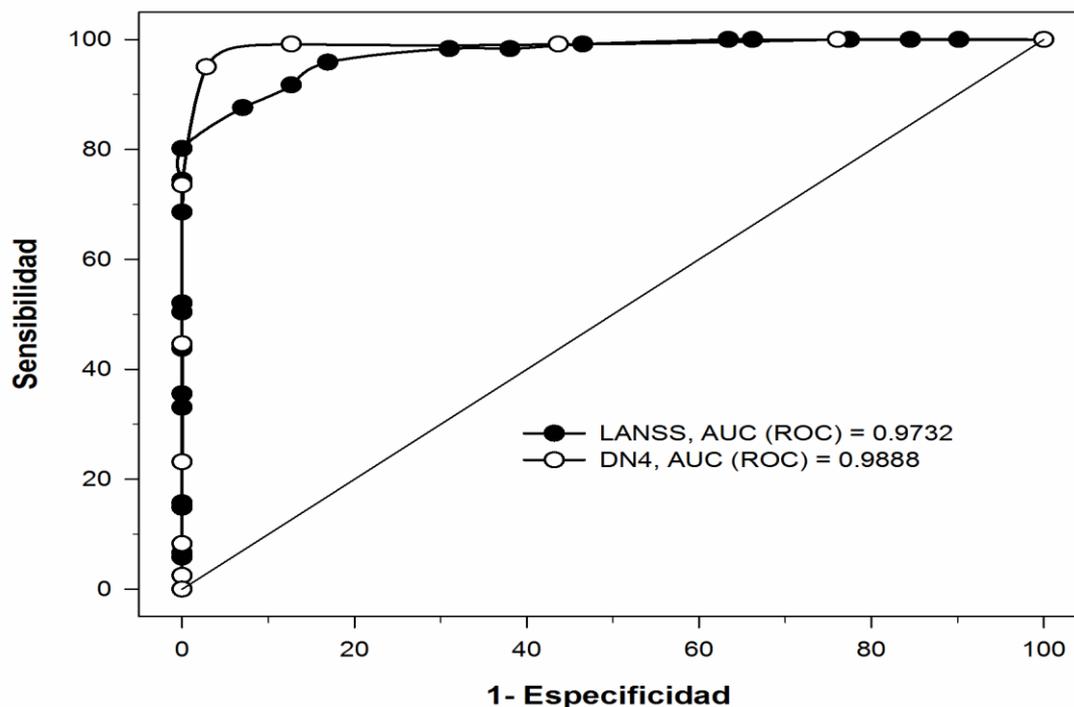


Figura 21. Comparación de las curvas ROC de los cuestionarios LANSS y DN4.

#### 4.4.4. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4

A continuación se realiza un análisis de la calidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de cada uno de los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4

##### 4.4.4.1. Análisis de los distintos ítems del cuestionario LANSS

En primer lugar se muestran los resultados del análisis de calidad diagnóstica, es decir, los valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC, de los distintos ítems de la escala LANSS (Tabla 26)

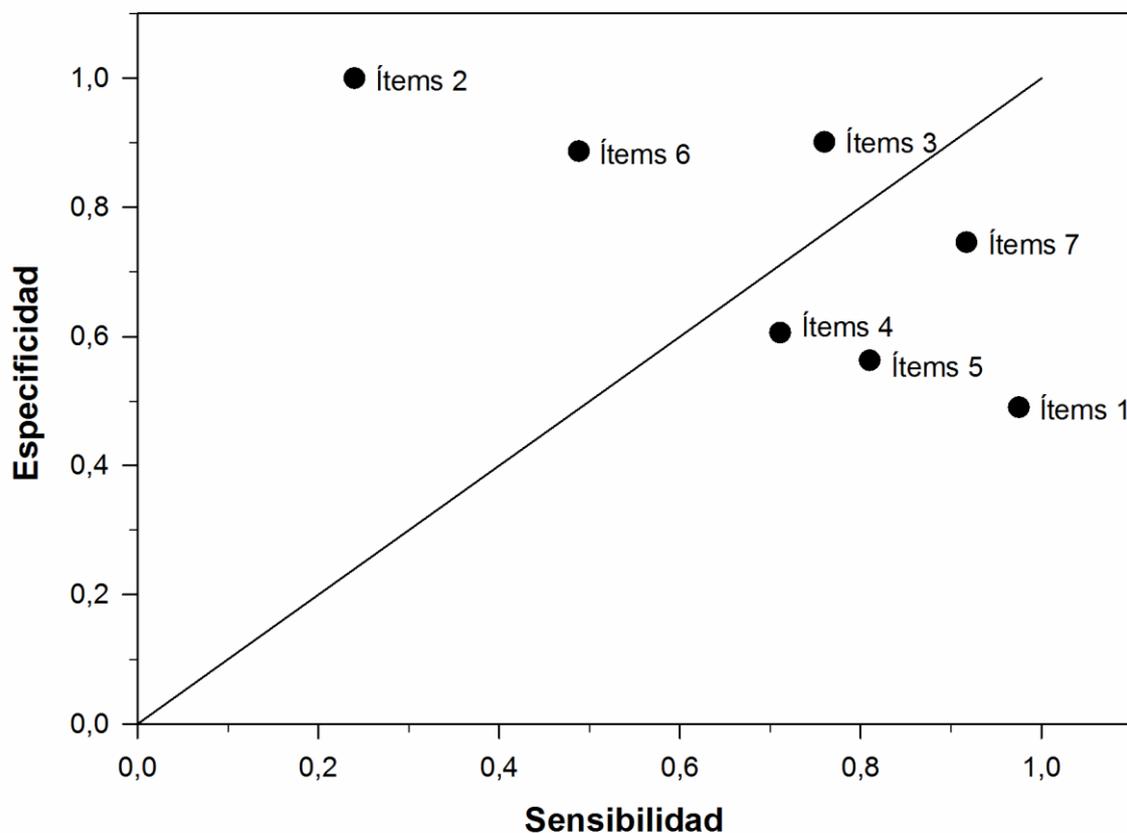
Tabla 26. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de la escala LANSS.

<b>Ítems de la Escala LANSS</b>			
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>ABC- ROC</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
1- Escozor, pinchazos u hormigueo	97,5% (92,9%-99,5%)	49,3% (37,2%-61,4%)	73,4% (67,4%-79,4%)
2- Aspecto diferente	24,0% (16,7%-32,6%)	100,0% (94,9%-100,0%)	62,0% (58,2%-65,8%)
3- Sensibilidad anormal al tacto	76,0% (67,4%-83,3%)	90,1% (80,7%-95,9%)	83,1% (77,9%-88,3%)
4- D. Eléctricas, sobresaltos y pinchazos	71,1% (62,1%-79,0%)	60,6% (48,3%-72,0%)	65,8% (58,8%-72,8%)
5- Calor y quemazón	81,0% (72,9%-87,6%)	56,3% (44,0%-68,1%)	68,7% (61,9%-75,5%)
6- Alodinia	48,8% (39,6%-58,0%)	88,7% (79,0%-95,0%)	68,7% (62,9%-74,6%)
7- Alteración del umbral de percepción al pinchazo.	91,7% (85,3%-96,0%)	74,6% (62,9%-84,2%)	83,2% (77,5%-88,9%)

I.C., Intervalo de Confianza; ABC- ROC, Area bajo la curva (ROC)

Se puede observar que la calidad diagnóstica de los diferentes ítems de la escala es variable. Si comparamos simultáneamente sensibilidad y especificidad a través del área bajo la curva ROC podemos agrupar los ítems en tres grupos: 1º) los ítems 3 y 7 que tienen un área bajo la curva ROC significativamente más elevada ( $p < 0.05$ ) que la de los demás; 2º) los ítems 1, 4, 5 y 6 que tienen un área bajo la curva ROC significativamente inferior a los del grupo anterior y significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) que los del grupo tercero; y 3º) el ítem 2 que tiene un área significativamente inferior a la de los otros grupos de ítems (Figura 22)

Figura 22. El análisis de validez de los ítems en la versión en español del cuestionario (LANSS) con un valor de corte de  $\geq 12$ .



La especificidad para cada ítem se representó frente a su sensibilidad. Ítems del LANSS: Ítem 1- Escozor, pinchazos u hormigueo, Ítem 2- Aspecto diferente, Ítem 3- Sensibilidad anormal al tacto, Ítem 4- D. Eléctricas, sobresaltos y pinchazos, Ítem 5- Calor y quemazón, Ítem 6- Alodinia, Ítem 7- Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

#### 4.4.4.2. Análisis de los distintos ítems del cuestionario DN4

A continuación se muestran los resultados del análisis de calidad diagnóstica de los distintos ítems de la escala DN4 (

Tabla 27)

Tabla 27. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems de la escala DN4.

<b>Ítems de la Escala DN4</b>			
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>ABC- ROC</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
1- Quemazón	73,6% (64,8%-81,2%)	69,0% (56,9%-79,5%)	71,3% (64,6%-78,0%)
2- Frio doloroso	17,4% (11,1%-25,3%)	97,2% (90,2%-99,7%)	57,3% (53,4%-61,2%)
3- Descargas eléctricas	56,2% (46,9%-65,2%)	80,3% (69,1%-88,8%)	68,2% (61,8%-74,7%)
4- Hormigueo	74,4% (65,6%-81,9%)	97,2% (90,2%-99,7%)	85,8% (81,4%-90,1%)
5- Pinchazos	68,6% (59,5%-76,7%)	67,6% (55,5%-78,2%)	68,1% (61,2%-75,0%)
6- Entumecimiento	73,6% (64,8%-81,2%)	90,1% (80,7%-95,9%)	81,8% (76,6%-87,1%)
7- Escozor	44,6% (35,6%-53,9%)	91,5% (82,5%-96,8%)	68,1% (62,6%-73,6%)
8- Hipostesia al tacto	43,8% (34,8%-53,1%)	93,0% (84,3%-97,7%)	68,4% (63,0%-73,7%)
9- Hipostesia al pinchazo	43,8% (34,8%-53,1%)	91,5% (82,5%-96,8%)	67,7% (62,2%-73,2%)
10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?	47,1% (38,0%-56,4%)	87,3% (77,3%-94,0%)	67,2% (61,3%-73,1%)

En este caso, también se observan fuertes variaciones entre los diferentes ítems de la escala. Si comparamos simultáneamente sensibilidad y especificidad a través del área bajo la curva ROC nos encontramos con tres grupos de ítems: 1º) los ítems 4 y 6 que tienen un área bajo la curva ROC significativamente más elevada que la de los demás; 2º) los ítems 1, 3, 5, 7, 8, 9 y 10 que tienen un área bajo la curva ROC significativamente inferior a las del grupo primero ( $p < 0.05$ ) y significativamente mayor que los del grupo tercero ( $p < 0.05$ ) y 3º) el ítem 2 que tiene un área significativamente inferior a la de los otros grupos de ítems. Además, en la Figura 23 se

puede observar que salvo dos ítems que tiene valores muy equilibrados de sensibilidad y especificidad, los demás ítems de la escala tienen mayor especificidad que sensibilidad.

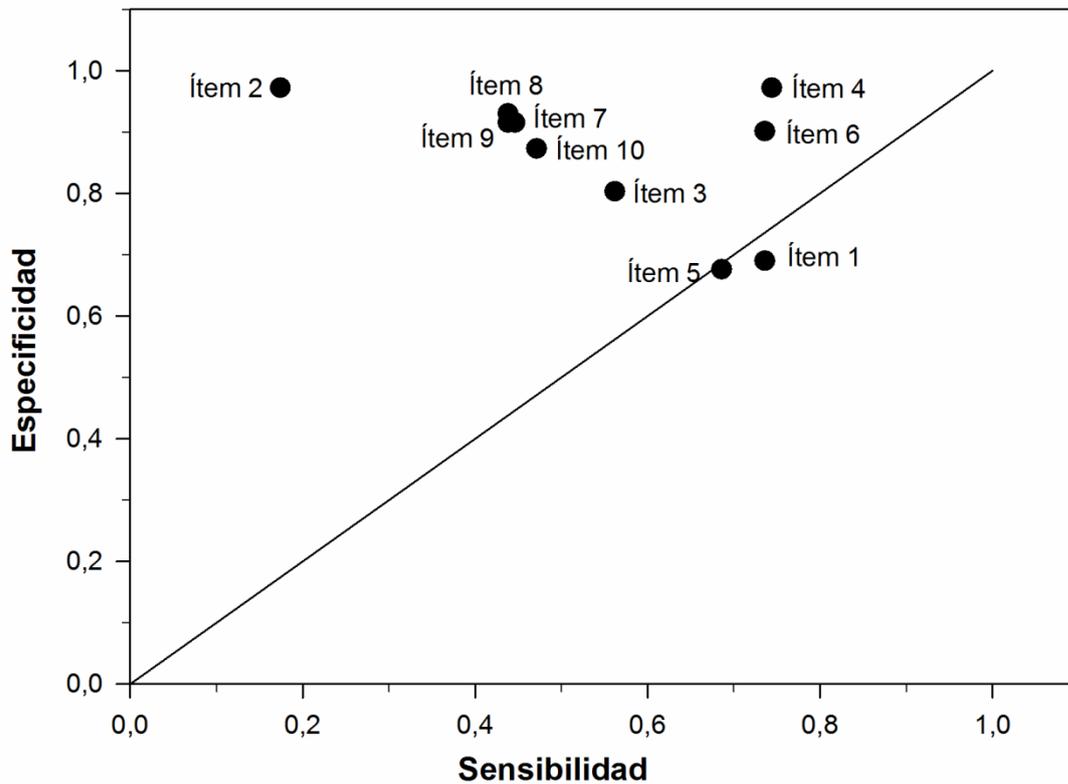


Figura 23. El análisis de validez de los ítems en la versión en español del cuestionario (DN4) con un valor de corte de  $\geq 4$ .

La especificidad para cada ítem se representó frente a su sensibilidad. Ítem 1- Quemazón, Ítem 2- Frio doloroso, Ítem 3- Descargas, eléctricas, Ítem 4- Hormigueo, Ítem 5- Pinchazos, Ítem 6- Entumecimiento, Ítem 7- Escozor, Ítem 8- Hipostesia al tacto, Ítem 9- Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?

#### **4.5. El Cuestionario Breve del Dolor (BPI)**

A continuación se muestra el análisis del cuestionario breve del dolor. En primer lugar se muestra los resultados del análisis descriptivo de los ítems correspondientes a las dos dimensiones del mismo. Posteriormente, los resultados de los análisis de correlación y de regresión efectuados.

##### **4.5.1. Análisis descriptivo del Cuestionario Breve del Dolor (BPI).**

A continuación se muestran los resultados del análisis descriptivo de las dos dimensiones del cuestionario breve del dolor: (1) intensidad del dolor (en la última semana) e (2) interferencia del dolor con las actividades diarias

###### **4.5.1.1. Dimensión intensidad del dolor en la última semana**

La consistencia de los diferentes ítems utilizados para evaluar la intensidad del dolor se midió mediante el análisis del coeficiente alfa de Cronbach, el cual arrojó un valor de 0,808, que refleja que son bastante concordantes, dando lugar a una escala con una fuerte consistencia interna. Además, el coeficiente alfa de Cronbach en la muestra de pacientes con dolor nociceptivo fue de 0,794, mientras que en la de dolor con componente neuropático fue de 0,797, lo que indica la importancia de la consistencia de la escala en las dos poblaciones de pacientes

###### **4.5.1.1.1. Dolor máximo en la última semana**

La intensidad máxima del dolor durante la última semana para la población muestral registró una media de 8,5 con EEM de 0,1. En los pacientes con dolor

nociceptivo la media fue de 8,2 con EEM de 0,2 y con un rango de 4 a 10 mientras que en los pacientes con componente neuropático en el dolor la media fue de 8,7 con EEM de 0,1 y con un rango de 5 a 10. Se muestra una asociación significativa entre la intensidad máxima del dolor durante la última semana y la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p = 0,044$ , es decir, los pacientes inicialmente clasificados en el grupo de componente neuropático tuvieron significativamente más dolor que los clasificados según el diagnóstico del clínico en el grupo de dolor nociceptivo (Figura 25).

#### **4.5.1.1.2. Dolor mínimo en la última semana**

La media de la intensidad mínima del dolor durante la última semana para la muestra total fue de 3,7 con EEM de 0,2. Los pacientes con dolor nociceptivo registraron una media de 2,8 con EEM de 0,3 y con un rango de 0 a 8 mientras que la media en los pacientes con componente neuropático fue de 4,3 con EEM de 0,2 y con un rango de 0 a 10. El análisis muestra que la intensidad mínima del dolor durante la última semana fue significativamente superior en el grupo con componente neuropático en el dolor, en relación con el grupo con dolor nociceptivo,  $p < 0,001$  (Figura 25).

#### **4.5.1.1.3. Dolor medio en la última semana**

La intensidad media del dolor en la muestra total registró una media de 5,8 con EEM de 0,1. La media en los pacientes con dolor nociceptivo fue de 5,1 con EEM de 0,2 y con un rango de 1 a 8 mientras en los pacientes con componente neuropático la media fue de 6,2 con EEM de 0,1 y con un rango de 4 a 10. El análisis muestra que la intensidad media del dolor durante la última semana fue significativamente superior en

el grupo con dolor con componente neuropático, en relación con el grupo con dolor nociceptivo,  $p < 0,001$  (Figura 25). La Figura 24 muestra la distribución de las puntuaciones medias en la intensidad del dolor entre los grupos del dolor nociceptivo y de dolor neuropático.

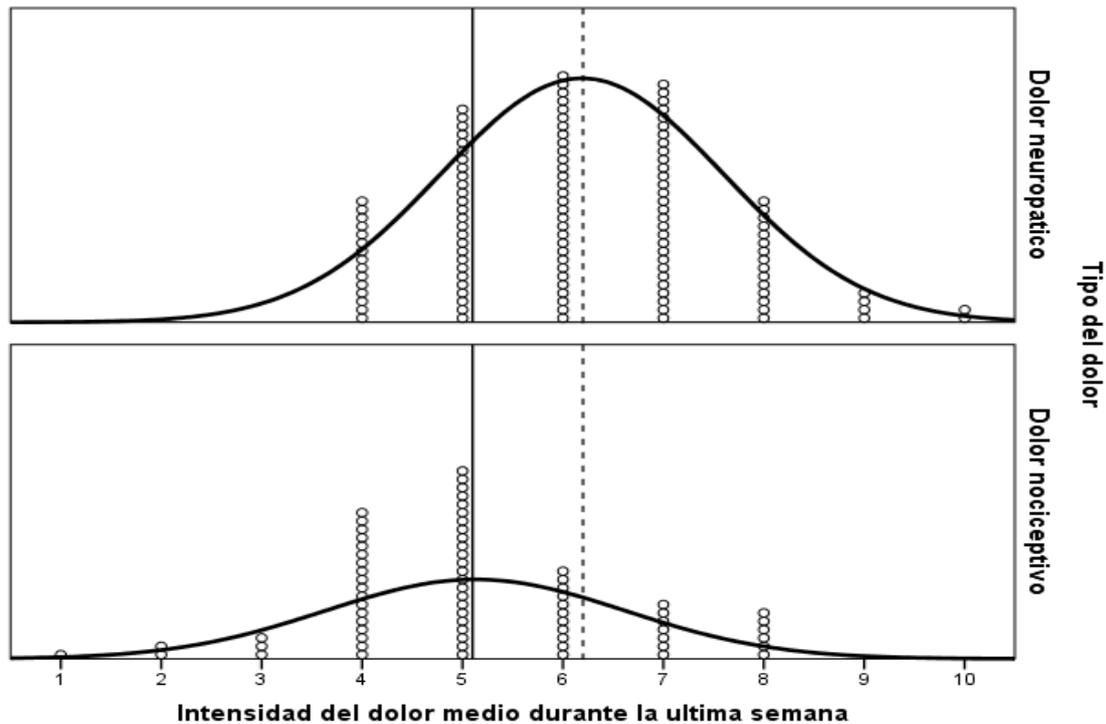


Figura 24. Distribución de los pacientes en función de la intensidad el dolor (dolor medio durante la última semana (ítem 3 de dimensión intensidad del dolor de BPI)) para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático

- Media global de la intensidad del dolor para el grupo del dolor nociceptivo
- Media global de la intensidad del dolor para el grupo del dolor neuropático

#### 4.5.1.1.4. Dolor durante la sesión

La intensidad de dolor durante la sesión de los participantes en el estudio fue de 6,2 con EEM de 0,1, con un rango de 4 a 10. La intensidad media del dolor en los pacientes que padecen dolor con componente neuropático es 6,4 con EEM de 0,1, mientras en los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de 5,9 con EEM de 0,2. Se

registró un mínimo de 4 y un máximo de 10 para los dos grupos, el análisis estadístico muestra que la intensidad del dolor durante la sesión fue significativamente superior en el grupo de pacientes con dolor neuropático con  $p = 0,018$  (Figura 25).

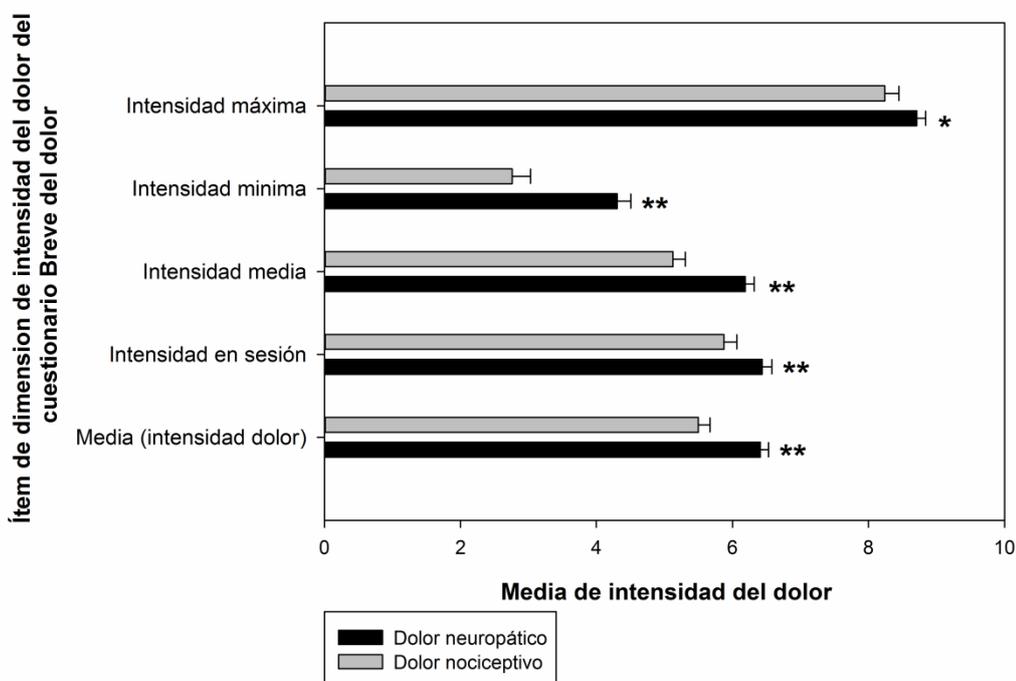


Figura 25. Intensidad del dolor valorada mediante el cuestionario breve del dolor (BPI) para los grupos de dolor nociceptivo y de dolor con componente neuropático. Se representan los valores medios  $\pm$  error estándar de la media (EEM) de las puntuaciones de los diferentes ítems del cuestionario BPI.

Diferencias estadísticamente significativas: test  $t$  Student para muestras independientes y test de Bonferroni, \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,001$ .

#### 4.5.1.1.5. Media de la intensidad del dolor

La media de las intensidades del dolor en la población muestral fue de 6,1 con EEM de 0,1. La media de intensidades en los pacientes con dolor nociceptivo fue de 5,5 con EEM de 0,2, mientras que en los pacientes con dolor con componente neuropático la media fue de 6,4 con EEM de 0,1. En este parámetro también la media fue significativamente superior en el grupo de dolor con componente neuropático en

relación con el grupo de pacientes con dolor nociceptivo,  $p < 0,001$  (Figura 25, Figura 26), la Figura 26 muestra la distribución de las puntuaciones medias en la intensidad del dolor entre los grupos del dolor nociceptivo y de dolor neuropático.

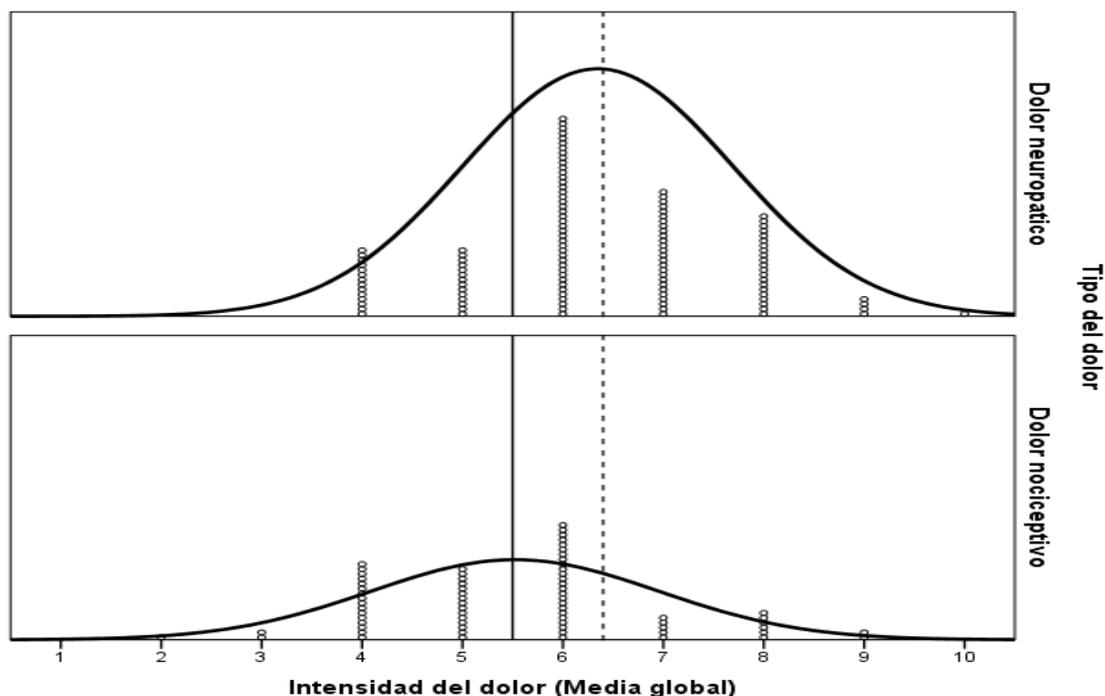


Figura 26. Distribución de los pacientes en función de la intensidad el dolor (media global) para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático

— Media global de la intensidad del dolor para el grupo del dolor nociceptivo  
 - - - - Media global de la intensidad del dolor para el grupo del dolor neuropático

#### 4.5.1.1.6. Graduación del dolor

La distribución en función de la intensidad el dolor de nuestra población (ver metodología) nos indica que en el estudio participaron 11 pacientes (5,7%) con dolor leve, 125 pacientes (65,1%) con dolor moderado y 56 pacientes (29,2%) con dolor intenso (Tabla 28). De los 121 pacientes que experimentaban dolor con componente neuropático se registraron 4 pacientes (3,3%) con dolor leve, 73 pacientes (60,3%) con dolor moderado y 44 pacientes (36%) con dolor intenso. En el grupo del dolor nociceptivo se registraron 7 pacientes (9,9%) con dolor leve, 52 pacientes (73%) con

dolor moderado y 12 (16,9%) con dolor intenso. El análisis muestra diferencias significativas entre los tipos del dolor (neuropático o nociceptivo) según las categorías de intensidad del dolor (Tabla 28, Figura 27). Globalmente hubo diferencias estadísticamente significativas, con valor de  $p = 0,006$  (significación global, test de Chi cuadrado de Pearson). Mientras que el dolor moderado fue significativamente más frecuente en el grupo de dolor nociceptivo, el dolor intenso lo fue en el grupo con componente neuropático en su dolor

Tabla 28. Distribución de los pacientes en función de la graduación de la intensidad media intensidad del dolor.

	<b>Dolor nociceptivo</b>	<b>Dolor neuropático</b>	<b>Total</b>
Dolor leve	7 (9,9%)	4 (3,3%)	11 (5,7)
Dolor moderado	52 (73%)	73 (60,3%)	125 (65,1%)
Dolor severo	12 (16,9%)	44 (36%)	56 (29,2%)
Total	71 (100%)	121 (100%)	192 (100%)

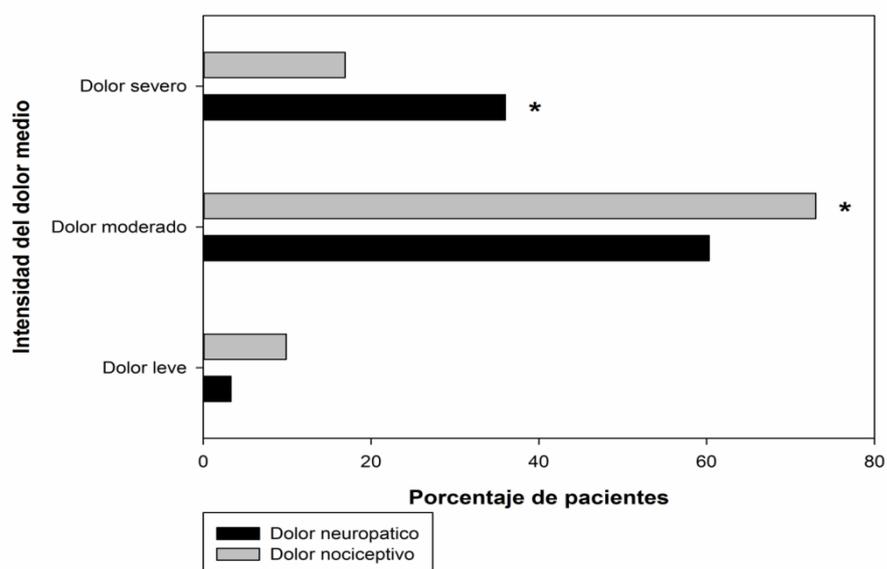


Figura 27. Distribución en función de la graduación de la intensidad media el dolor para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático.

Diferencias estadísticamente significativas: \*  $p \leq 0,05$ , test de Chi cuadrado de Pearson.

#### **4.5.1.2. Dimensión interferencia del dolor con las actividades diarias**

La consistencia de los diferentes ítems utilizados para evaluar la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria fue evaluada mediante el coeficiente alfa de Cronbach, el cual arrojó un valor de 0,789, que refleja que la escala es bastante consistente. Además, el coeficiente alfa de Cronbach en la muestra de pacientes con dolor nociceptivo fue de 0,802, mientras que en la de dolor con componente neuropático fue de 0,779, lo que indica la importancia de la consistencia de la escala en las dos poblaciones de pacientes.

##### **4.5.1.2.1. Actividad general**

La interferencia del dolor en la actividad general en la población muestral registró una media de 7,3 con EEM de 0,2. En los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de 6,8 con EEM de 0,3 y con un rango de 1 a 10, mientras que en los pacientes con componente neuropático la media fue de 7,6 con EEM de 0,2 y con un rango de 0 a 10. Se muestra que la interferencia con la actividad general se asocia significativamente con la existencia de dolor con componente neuropático, puesto que los valores medios para este ítem fueron estadísticamente superiores que los del grupo de pacientes con dolor nociceptivo, con un valor de  $p = 0,017$  (Figura 28).

##### **4.5.1.2.2. Estado de ánimo**

La media registrada en la interferencia del dolor en el estado de ánimo para la muestra total fue de 6,2 con EEM de 0,2. La media en los pacientes con dolor nociceptivo fue de 5,3 con EEM de 0,4, mientras que la media para los pacientes con

componente neuropático fue de 6,8 con EEM de 0,3; se registró un rango de 0 a 10 para los dos grupos. El análisis estadístico muestra que la interferencia del dolor con el estado de ánimo del paciente fue superior en el grupo con componente neuropático, con  $p = 0,002$  (Figura 28).

#### **4.5.1.2.3. Capacidad de caminar**

En la población muestral, la interferencia del dolor en la capacidad de caminar registró una media de 6,4 con EEM de 0,2. Las medias de este ítem fueron ligeramente superiores en los pacientes dolor nociceptivo y fueron de 6,9 con EEM de 0,3 y 6,1 con EEM de 0,3 (nociceptivo y neuropático, respectivamente). Se registró un rango de 0 a 10 en los dos grupos. El análisis estadístico no muestra diferencias significativas entre ambos grupos para este ítem,  $p = 0,081$  (Figura 28).

#### **4.5.1.2.4. Trabajo habitual**

La interferencia del dolor en el trabajo habitual del paciente registró una puntuación media de 7,7 con EEM de 0,2 para la muestra total. La media registrada en los pacientes con dolor nociceptivo fue de 7,2 con EEM de 0,3 y con un rango de 0 a 10, mientras en los pacientes con componente neuropático fue de 8,1 con EEM de 0,2 y con un rango de 2 a 10. Se muestra que la interferencia con el trabajo habitual se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con  $p = 0,012$  (Figura 28).

#### 4.5.1.2.5. Relaciones con otras personas

La media encontrada en la muestra total para la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas fue de 4,3 con EEM de 0,3. Para los pacientes con dolor nociceptivo la media fue de 3,9 con EEM de 0,4 mientras que para los pacientes con componente neuropático fue de 4,6 con EEM de 0,3; se registró un rango de 0 a 10 para los dos grupos. Estadísticamente no existe una diferencia significativa para esta variable entre los dos grupos de estudio,  $p = 0,195$  (Figura 28).

#### 4.5.1.2.6. Sueño

La interferencia del dolor con el sueño de los pacientes registró una puntuación media de 4,8 con EEM de 0,2. En los pacientes con dolor nociceptivo la media registrada fue de 4,2 con EEM de 0,3 y con un rango de 0 a 8, mientras en los pacientes diagnosticados de dolor con componente neuropático, la media fue de 5,1 con EEM de 0,3 y con un rango de 0 a 10. Se muestra que la interferencia del dolor en el sueño del paciente es significativamente superior en el grupo de pacientes con componente neuropático en el dolor, con  $p = 0,038$  (Figura 28).

#### 4.5.1.2.7. Disfrutar de la vida

En la población muestral, la interferencia del dolor con la capacidad de disfrutar de la vida registró una puntuación media de 6,8 con EEM de 0,2. La media para esta variable en los pacientes con dolor nociceptivo fue de 6,5 con EEM de 0,3 y para los pacientes con componente neuropático fue de 7,1 con EEM de 0,2; se registró un rango de 0 a 10 para los dos grupos. Estadísticamente, no existe asociación significativa entre

la existencia del componente neuropático en el dolor y la alteración en el disfrute de la vida, siendo el valor de  $p = 0,148$  (Figura 28).

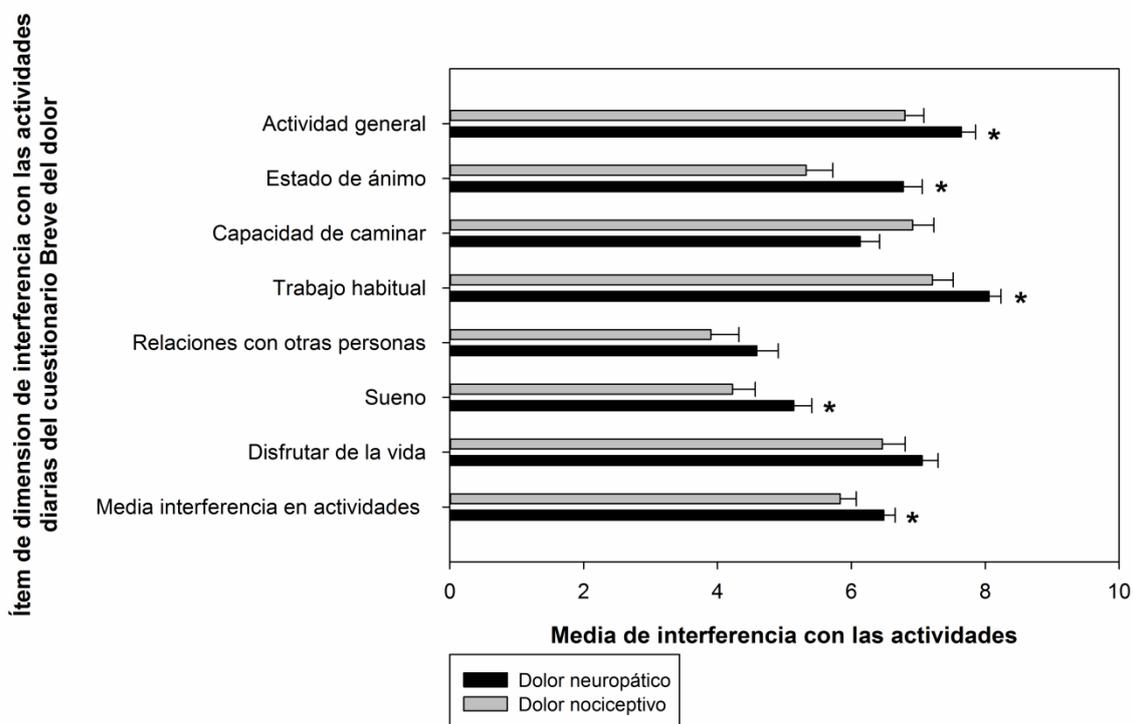


Figura 28. Interferencia del dolor con diferentes actividades diarias, evaluadas mediante el cuestionario breve del dolor (BPI). Se representa el valor medio ( $\pm$  EEM) de las puntuaciones obtenidas en los diferentes ítems de este cuestionario, en su dimensión de “interferencia del dolor con las actividades diarias”, para los grupos del dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático.

Diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: \*  $p \leq 0,05$ , test  $t$  de Student para muestras independientes y el test de Bonferroni.

#### 4.5.1.2.8. Media interferencia en actividades

La media de interferencia global en las actividades diarias fue de 6,2 con EEM de 0,1. Los pacientes con dolor nociceptivo registraron una media 5,8 con EEM de 0,2 mientras en los pacientes con componente neuropático fue de 6,5 con EEM de 0,2. El análisis muestra que la media de la interferencia en las actividades diarias se asocia significativamente con la existencia del componente neuropático en el dolor con

$p = 0,038$  (Figura 28). En la Figura 29 se muestra la distribución de los valores medios de la interferencia del dolor en las actividades diarias para los grupos de dolor con componente neuropático y con dolor nociceptivo. Se observa que las puntuaciones de los pacientes con dolor neuropático están más agrupadas hacia la media que en el caso del dolor nociceptivo.

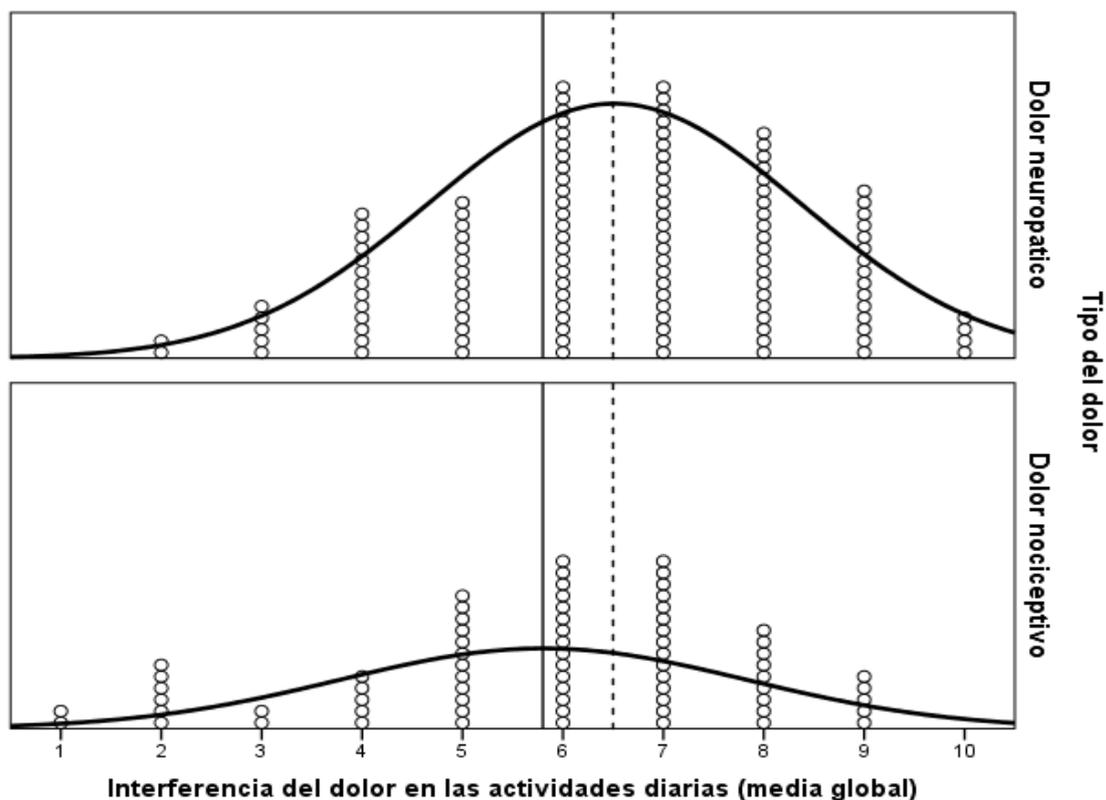


Figura 29. Distribución de los pacientes en función de la puntuación media de interferencia con las actividades diarias para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático.

— Media de la Interferencia global del dolor en las actividades diarias para el grupo del dolor nociceptivo

----- Media de la Interferencia global del dolor en las actividades diarias para el grupo del dolor neuropático

#### 4.5.1.2.9. Distribución de pacientes en función de la interferencia con las actividades diarias.

A continuación se muestra la proporción de pacientes cuyo dolor interfiere sustancialmente con distintas actividades de la vida, evaluadas mediante el BPI,

entendiendo por tal, el que la puntuación en cada ítem sea  $\geq 5$ . Se comprueba que, salvo para la capacidad de caminar, que es afectada en mayor número de pacientes con dolor nociceptivo, el resto de los ítems son afectados por una proporción ligeramente superior de pacientes con dolor neuropático. Se muestra una asociación significativa entre el componente neuropático del dolor y el porcentaje de pacientes cuyo dolor interfiere con el sueño y el trabajo habitual (Figura 30)

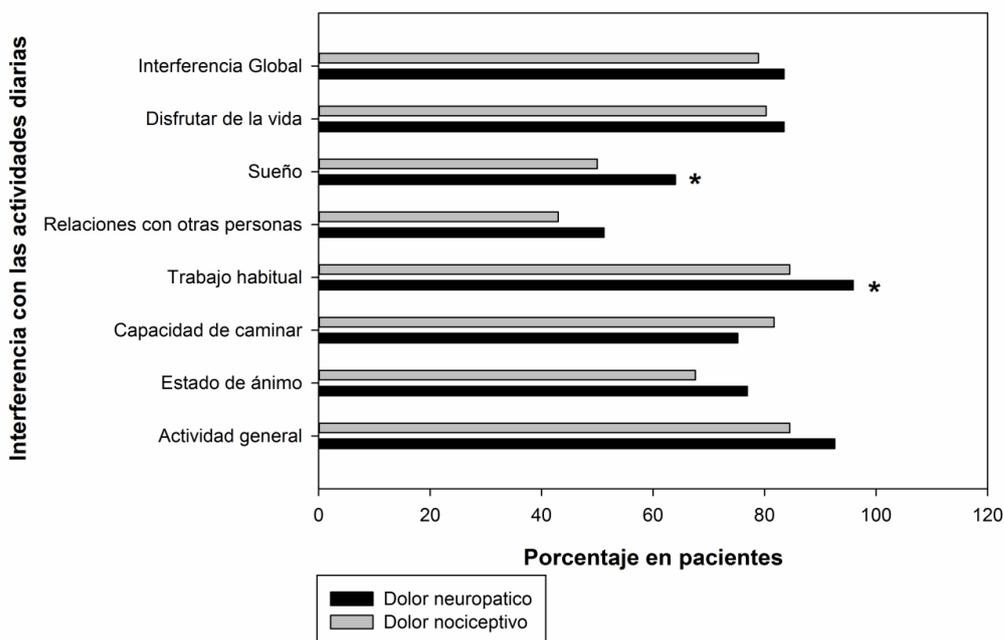


Figura 30. Distribución de pacientes en función de afirmación en la interferencia sustancial con las actividades diarias, para los grupos de dolor nociceptivo y dolor con componente neuropático

Diferencias estadísticamente significativas: \*  $p \leq 0,05$ , test de Chi cuadrado de Pearson.

#### 4.5.2. Análisis de regresión multivariante para el cuestionario breve del dolor (BPI)

Con el objetivo de determinar qué factores predicen mejor la intensidad del dolor y calidad de vida, ambas medidas con el cuestionario BPI, se realizaron análisis de

regresión entre los diferentes ítems de dicho cuestionario, y las variables registradas en este estudio

A continuación se muestran los resultados de los análisis de regresión para los diferentes ítems el cuestionario breve del dolor (BPI). Se consideran las variables dependientes: (1) intensidad del dolor en BPI (cada uno de sus cuatro ítems y la media global) e (2) interferencia con las actividades de la vida diaria evaluadas en BPI (también cada uno de sus siete ítems y la media global). Las variables independientes fueron las características socio demográficas, antropométricas, tipo y localización del dolor, fármacos utilizados y puntuaciones obtenidas en los cuestionarios LANSS y DN4

En primer lugar, se ajusta un modelo bruto tomando una única variable independiente (cada una de las covariables citadas tomadas de una en una) y la variable dependiente correspondiente. En segundo lugar, se ajustaron los modelos multivariantes en los que para cada una de las variables dependientes se incluyeron en el modelo todas las variables independientes antes citadas. Como las variables independientes “componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” muestran una fuerte asociación entre ellas, se realizan diferentes modelos ajustados por cada una de ellas por separado. También se han realizado los modelos excluyendo los fármacos utilizados para evitar problemas de colinealidad (ver sección de metodología).

A continuación se describen las asociaciones encontradas para cada uno de las variables dependientes consideradas

#### **4.5.2.1. Análisis de asociación para la dimensión de la intensidad del dolor**

##### **4.5.2.1.1. Ítem 1: El dolor máximo durante la última semana**

El modelo bruto muestra que la intensidad del dolor máximo durante la última semana se asocia de manera positiva con la existencia de componente neuropático ( $p = 0,044$ ), con la puntuación recogida en el cuestionario LANSS ( $p = 0,006$ ), y también con el uso de los antidepresivos ( $p = 0,020$ ) y, de manera negativa, con la utilización de parches y analgésicos tópicos ( $p = 0,018$ ) y el uso de los antidepresivos ( $p = 0,020$ ). Sin embargo, no se demostró asociación con la puntuación recogida en el cuestionario DN4 (Tabla 29).

Mediante el modelo ajustado por todas las variables y dolor de tipo neuropático (excluyendo las variables puntuación LANSS y DN4, por las razones expuestas anteriormente), se muestra que el dolor lumbosacro ( $p = 0,029$ ) y el dolor cervical y en las extremidades superiores ( $p = 0,074$ ) se asocian con el dolor máximo durante la última semana. El uso de los parches y analgésicos tópicos ( $p = 0,010$ ) muestran una asociación negativa (Tabla 29).

Cuando se considera la variable puntuación en el LANSS, pero no se incluyen en el modelo la puntuación DN4 ni la existencia de dolor con componente neuropático, se muestra que el dolor máximo durante la última semana se asocia de manera positiva con la puntuación LANSS ( $p = 0,031$ ), es decir conforme es mayor la puntuación LANSS mayor es la puntuación del dolor máximo en la última semana. También se asocia, pero de manera negativa, con el uso de los parches y analgésicos tópicos ( $p = 0,010$ ) y se muestran indicios de significación en la asociación positiva con el dolor

en las localizaciones lumbosacro ( $p = 0,082$ ) y cervical y extremidades superiores ( $p = 0,077$ ).

Sorprendentemente, en el modelo en el que la variable relativa al componente neuropático se valora mediante la puntuación en DN4, no se muestra una asociación significativa entre esta variable y la variable resultado, es decir, la puntuación en el cuestionario DN4 no se asocia con la intensidad máxima del dolor durante la última semana, aunque sí se asocia con las variables localización del dolor lumbosacro ( $p = 0,048$ ) y con el uso de los parches y analgésicos tópicos (asociación negativa,  $p = 0,008$ ) (Tabla 29).

En los modelos ajustados en los que las variables que representan el consumo de los fármacos no se han considerado se muestra una relación positiva en el dolor de tipo neuropático (indicios de significación,  $p = 0,067$ ) y con la variable puntuación del cuestionario LANSS ( $p = 0,015$ ). Estos modelos son menos explicativos que los anteriores ya que los coeficientes de determinación ( $R^2$ ) para los modelos ajustados sin fármacos son inferiores a los de los modelos ajustados con fármacos para todos los ítems.

Se puede resumir este apartado postulando que las variables independientes que más claramente se asocian con la intensidad máxima del dolor durante la semana anterior a la evaluación (ítem 1 del cuestionario BPI) son la puntuación obtenida en el cuestionario LANSS, la localización lumbosacra del dolor, y, de manera negativa, el tratamiento con parches y medicación tópica. Sin embargo, la puntuación obtenida en el cuestionario DN4 no se asocia con la intensidad máxima del dolor durante la semana previa (Tabla 30).

Tabla 29. Asociación de diferentes variables predictoras con la variable “intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)			Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)					
			b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p				
Componente neuropático	No	Si	0,471	0,013	0,930	0,044	0,536	-0,164	1,236	0,133								
Puntuación LANSS	-	-	0,048	0,014	0,082	0,006					0,052	0,005	0,098	0,031				
Puntuación DN4			0,059	-0,035	0,153	0,218												
Edad	-	-	-0,006	-0,022	0,011	0,488	-0,003	-0,024	0,019	0,806	-0,001	-0,022	0,020	0,897	-0,005	-0,026	0,016	0,629
Índice de masa corporal.	-	-	-0,001	-0,042	0,041	0,973	-0,007	-0,051	0,038	0,768	-0,007	-0,052	0,037	0,747	-0,005	-0,050	0,040	0,825
Tiempo del dolor	-	-	-0,001	-0,003	0,001	0,430	0,000	-0,002	0,002	0,972	0,000	-0,002	0,002	0,946	0,000	-0,002	0,002	0,973
Numero de medicamentos	-	-	0,124	-0,059	0,307	0,183	0,156	-0,249	0,560	0,449	0,132	-0,270	0,535	0,517	0,188	-0,218	0,594	0,363
Sexo	H	M	0,077	-0,410	0,564	0,756	0,104	-0,399	0,607	0,685	0,119	-0,380	0,619	0,638	0,097	-0,409	0,603	0,705
Nivel de Estudios	≤Pri	≥Sec	-0,324	-0,809	0,161	0,189	-0,435	-1,020	0,151	0,145	-0,430	-1,008	0,149	0,145	-0,435	-1,034	0,163	0,153
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	0,028	-0,460	0,515	0,911	0,035	-0,511	0,581	0,899	0,039	-0,501	0,580	0,886	0,060	-0,487	0,607	0,828
Craneofacial	No	Si	0,614	-0,503	1,731	0,279	-0,984	-2,603	0,634	0,232	-0,989	-2,520	0,541	0,204	-0,707	-2,294	0,881	0,381
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,269	-0,868	0,331	0,378	-0,977	-2,048	0,095	0,074	-0,862	-1,819	0,094	0,077	-0,761	-1,804	0,281	0,151
Dorsal y tórax	No	Si	-0,201	-0,989	0,586	0,615	-0,557	-1,820	0,706	0,385	-0,373	-1,575	0,828	0,540	-0,457	-1,747	0,832	0,485
Lumbosacro	No	Si	-0,140	-0,593	0,313	0,543	-0,837	-1,585	-0,089	0,029	-0,631	-1,343	0,082	0,082	-0,751	-1,494	-0,008	0,048
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,002	-0,889	0,893	0,996	-0,187	-1,124	0,750	0,694	-0,305	-1,247	0,638	0,524	-0,085	-1,015	0,845	0,857
Extremidades inferiores	No	Si	0,344	-0,101	0,789	0,129	-0,056	-0,825	0,713	0,886	0,061	-0,574	0,696	0,850	0,155	-0,555	0,865	0,667
Anticonvulsivantes	No	Si	0,114	-0,347	0,575	0,626	-0,134	-0,775	0,507	0,680	-0,192	-0,833	0,448	0,554	-0,152	-0,822	0,519	0,656
Opioides Mayores	No	Si	-0,208	-0,684	0,268	0,390	-0,580	-1,430	0,269	0,179	-0,548	-1,389	0,293	0,200	-0,678	-1,519	0,164	0,114
Opioides Menores	No	Si	0,101	-0,347	0,549	0,658	-0,383	-1,109	0,343	0,299	-0,387	-1,104	0,329	0,287	-0,460	-1,181	0,261	0,210
AINEs no selectivos e ICOX-2	No	Si	-0,074	-0,525	0,378	0,748	-0,265	-0,912	0,382	0,420	-0,251	-0,894	0,391	0,441	-0,309	-0,960	0,341	0,349
Antidepresivos	No	Si	0,579	0,093	1,064	0,020	0,498	-0,181	1,176	0,149	0,467	-0,208	1,141	0,174	0,497	-0,186	1,181	0,153
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-1,106	-2,017	-0,194	0,018	-1,419	-2,500	-0,337	0,010	-1,420	-2,493	-0,346	0,010	-1,473	-2,561	-0,385	0,008
Técnicas analgésicas	No	Si	0,444	-0,341	1,229	0,266	0,041	-0,913	0,995	0,933	0,010	-0,938	0,958	0,983	0,016	-0,945	0,977	0,974
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,292	-0,166	0,750	0,209	0,201	-0,404	0,806	0,513	0,209	-0,392	0,810	0,493	0,148	-0,463	0,758	0,633
Cons.							9,378	7,224	11,532	0,000	8,923	6,721	11,124	0,000	9,405	7,227	11,584	0,000
								R <sup>2</sup> =0,1462					R <sup>2</sup> =0,1583					R <sup>2</sup> =0,1383

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R2, Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Tabla 30. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		<i>p</i>	B	IC (95%)		<i>P</i>	b	IC (95%)		<i>p</i>
Componente neuropático	No	Si	0,634	-0,044	1,313	0,067								
Puntuación LANSS	-	-					0,056	0,011	0,101	0,015				
Puntuación DN4											0,064	-0,067	0,194	0,336
Edad	-	-	-0,006	-0,027	0,015	0,578	-0,005	-0,025	0,016	0,659	-0,009	0,378	0,378	0,378
Índice de masa corporal.	-	-	-0,002	-0,047	0,042	0,923	-0,003	-0,047	0,041	0,890	0,001	0,979	0,979	0,979
Tiempo del dolor	-	-	-0,001	-0,003	0,001	0,405	-0,001	-0,003	0,001	0,446	-0,001	0,338	0,338	0,338
Numero de medicamentos	-	-	0,112	-0,082	0,305	0,256	0,076	-0,120	0,272	0,446	0,116	-0,081	0,312	0,247
Sexo	H	M	0,010	-0,490	0,510	0,970	0,032	-0,465	0,528	0,900	0,007	-0,497	0,511	0,978
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,521	-1,102	0,060	0,079	-0,509	-1,083	0,066	0,082	-0,525	-1,122	0,072	0,084
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,086	-0,608	0,435	0,745	-0,081	-0,598	0,435	0,756	-0,058	-0,582	0,466	0,827
Craneofacial	No	Si	-0,502	-2,065	1,061	0,527	-0,492	-1,965	0,981	0,511	-0,130	-1,662	1,402	0,867
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,855	-1,900	0,190	0,108	-0,683	-1,617	0,252	0,151	-0,593	-1,615	0,429	0,254
Dorsal y tórax	No	Si	-0,361	-1,613	0,891	0,570	-0,136	-1,325	1,054	0,822	-0,226	-1,507	1,055	0,728
Lumbosacro	No	Si	-0,532	-1,256	0,193	0,150	-0,299	-0,983	0,384	0,389	-0,418	-1,140	0,304	0,255
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,407	-1,343	0,528	0,391	-0,529	-1,469	0,411	0,269	-0,286	-1,217	0,645	0,545
Extremidades inferiores	No	Si	-0,112	-0,851	0,627	0,765	0,051	-0,560	0,663	0,868	0,141	-0,544	0,827	0,685
Cons.			9,116	7,058	11,174	0,000	8,626	6,528	10,724	0,000	9,103	7,015	11,190	0,000
			$R^2=0,077$				$R^2=0,091$				$R^2=0,064$			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

#### 4.5.2.1.2. Ítem 2: El dolor mínimo durante la última semana

En el modelo crudo, sin ajustar, se muestra que las variables que predicen de una manera significativa la intensidad mínima del dolor durante la última semana son la existencia de dolor de tipo neuropático ( $p = 0,000$ ), la puntuación en la escala LANSS ( $p = 0,000$ ) y la puntuación del cuestionario DN4 ( $p = 0,000$ ). Además, también la edad se asocia de manera significativa pero negativa con esta variable ( $p = 0,001$ ) (Tabla 31).

El modelo ajustado por todas las variables predictoras consideradas, y la existencia de componente neuropático según el juicio diagnóstico del clínico, muestra que el dolor neuropático se asocia de manera positiva con la intensidad mínima del dolor ( $p = 0,013$ ); cuando se considera la variable puntuación en la escala LANSS, existe una asociación significativa entre ambas variables ( $p = 0,002$ ) e indicios de una asociación significativa con la variable puntuación de DN4 ( $p = 0,077$ ). Todos los modelos considerados muestran una asociación significativa pero negativa entre la intensidad mínima del dolor y la edad (Tabla 31).

En el modelo multivariante más simplificado, en el que se suprimen las diferentes categorías de fármacos, se comprueba que las variables edad, tipo de dolor neuropático ( $p = 0,005$ ), puntuaciones obtenidas en los cuestionario LANSS ( $p = 0,001$ ) y DN4 ( $p = 0,066$ ) significativamente predicen la intensidad del dolor mínimo durante la última semana (Tabla 31). La asociación con la edad es negativa, es decir, a igualdad del resto de las variables, los sujetos de menor edad tienen significativamente un dolor mínimo de mayor intensidad.

Tabla 31. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	1,545	0,883	2,208	0,000	1,306	0,282	2,330	0,013								
Puntuación LANSS	-	-	0,116	0,066	0,166	0,000					0,107	0,039	0,176	0,002				
Puntuación DN4			0,265	0,128	0,402	0,000									0,181	-0,020	0,382	0,077
Edad	-	-	-0,043	-0,067	-0,019	0,001	-0,029	-0,060	0,002	0,068	-0,028	-0,059	0,003	0,073	-0,034	-0,065	-0,003	0,034
Índice de masa corporal.	-	-	-0,036	-0,099	0,026	0,252	-0,021	-0,086	0,045	0,530	-0,022	-0,087	0,043	0,500	-0,016	-0,082	0,051	0,645
Tiempo del dolor	-	-	-0,002	-0,005	0,001	0,117	0,000	-0,004	0,003	0,971	0,000	-0,003	0,003	0,995	0,000	-0,004	0,003	0,879
Numero de medicamentos	-	-	0,202	-0,074	0,478	0,150	0,411	-0,181	1,003	0,172	0,371	-0,217	0,959	0,215	0,496	-0,100	1,093	0,102
Sexo	H	M	0,064	-0,670	0,798	0,863	0,227	-0,509	0,962	0,543	0,261	-0,468	0,990	0,480	0,203	-0,540	0,946	0,590
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,232	-0,501	0,966	0,533	-0,482	-1,338	0,375	0,268	-0,452	-1,296	0,393	0,293	-0,522	-1,400	0,357	0,243
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	0,039	-0,695	0,774	0,916	-0,088	-0,887	0,710	0,828	-0,065	-0,854	0,724	0,872	-0,038	-0,842	0,766	0,925
Craneofacial	No	Si	-0,636	-2,320	1,049	0,457	-1,758	-4,125	0,609	0,144	-1,577	-3,811	0,657	0,165	-1,260	-3,592	1,073	0,288
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,056	-0,961	0,848	0,902	-0,260	-1,827	1,308	0,744	0,127	-1,269	1,524	0,858	0,126	-1,406	1,657	0,872
Dorsal y tórax	No	Si	0,808	-0,373	1,989	0,179	0,919	-0,928	2,766	0,327	1,403	-0,350	3,156	0,116	1,033	-0,861	2,928	0,283
Lumbosacro	No	Si	0,288	-0,393	0,969	0,406	0,275	-0,819	1,369	0,620	0,762	-0,278	1,802	0,150	0,431	-0,661	1,522	0,437
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,945	-0,390	2,280	0,164	-0,051	-1,422	1,320	0,942	-0,254	-1,630	1,122	0,716	0,188	-1,178	1,554	0,786
Extremidades inferiores	No	Si	0,427	-0,244	1,099	0,211	0,055	-1,070	1,179	0,924	0,430	-0,496	1,357	0,360	0,456	-0,587	1,499	0,390
Anticonvulsivantes	No	Si	0,411	-0,281	1,103	0,242	-0,275	-1,213	0,663	0,563	-0,370	-1,306	0,565	0,435	-0,379	-1,364	0,606	0,449
Opioides Mayores	No	Si	-0,526	-1,240	0,188	0,148	-0,637	-1,879	0,606	0,313	-0,610	-1,837	0,618	0,328	-0,862	-2,098	0,374	0,170
Opioides Menores	No	Si	0,581	-0,089	1,251	0,089	0,175	-0,887	1,236	0,746	0,136	-0,910	1,182	0,798	-0,008	-1,068	1,052	0,988
AINEs no selectivos e ICOX-2	No	Si	-0,107	-0,787	0,573	0,756	-0,223	-1,169	0,724	0,643	-0,204	-1,142	0,734	0,668	-0,344	-1,300	0,611	0,478
Antidepresivos	No	Si	0,577	-0,160	1,314	0,124	0,016	-0,976	1,008	0,974	-0,038	-1,023	0,946	0,939	-0,004	-1,008	1,000	0,994
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,428	-1,819	0,964	0,545	-0,600	-2,182	0,981	0,455	-0,612	-2,178	0,955	0,442	-0,754	-2,352	0,845	0,353
Técnicas analgésicas	No	Si	0,808	-0,373	1,989	0,179	0,010	-1,385	1,406	0,988	-0,053	-1,436	1,331	0,940	-0,068	-1,479	1,343	0,924
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	-0,183	-0,876	0,509	0,602	-0,686	-1,571	0,199	0,128	-0,678	-1,555	0,199	0,129	-0,835	-1,732	0,062	0,068
Cons.							4,662	1,513	7,812	0,004	3,778	0,565	6,991	0,021	4,630	1,429	7,830	0,005
							R <sup>2</sup> =0,195				R <sup>2</sup> =0,210				R <sup>2</sup> =0,180			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Tabla 32. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	B	IC (95%)	P		b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	1,413	0,442	2,384	0,005								
Puntuación LANSS	-	-					0,114	0,050	0,178	0,001				
Puntuación DN4											0,176	-0,011	0,364	0,066
Edad	-	-	-0,035	-0,065	-0,005	0,024	-0,033	-0,063	-0,004	0,028	-0,041	-0,071	-0,011	0,008
Índice de masa corporal.	-	-	-0,017	-0,081	0,047	0,600	-0,019	-0,082	0,044	0,561	-0,010	-0,075	0,055	0,762
Tiempo del dolor	-	-	0,000	-0,004	0,003	0,765	0,000	-0,004	0,003	0,828	-0,001	-0,004	0,002	0,632
Numero de medicamentos	-	-	0,206	-0,071	0,483	0,144	0,137	-0,142	0,417	0,334	0,207	-0,076	0,489	0,151
Sexo	H	M	0,201	-0,515	0,916	0,581	0,248	-0,460	0,955	0,491	0,188	-0,538	0,914	0,610
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,677	-1,508	0,155	0,110	-0,639	-1,458	0,180	0,125	-0,720	-1,580	0,139	0,100
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,149	-0,895	0,597	0,694	-0,130	-0,867	0,606	0,728	-0,096	-0,850	0,658	0,802
Craneofacial	No	Si	-1,775	-4,012	0,462	0,119	-1,617	-3,718	0,484	0,131	-1,117	-3,323	1,088	0,319
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,538	-2,034	0,958	0,479	-0,091	-1,424	1,241	0,893	-0,075	-1,546	1,396	0,920
Dorsal y tórax	No	Si	0,561	-1,230	2,352	0,537	1,088	-0,609	2,784	0,207	0,745	-1,100	2,589	0,427
Lumbosacro	No	Si	0,170	-0,867	1,207	0,747	0,683	-0,292	1,658	0,169	0,370	-0,669	1,409	0,483
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,012	-1,350	1,327	0,986	-0,231	-1,572	1,110	0,734	0,250	-1,091	1,590	0,713
Extremidades inferiores	No	Si	-0,176	-1,233	0,882	0,743	0,242	-0,630	1,114	0,584	0,293	-0,695	1,280	0,559
Cons.			5,161	2,216	8,106	0,001	4,192	1,201	7,183	0,006	5,054	2,047	8,060	0,001
			R <sup>2</sup> =0,167				R <sup>2</sup> =0,120				R <sup>2</sup> =0,145			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

#### **4.5.2.1.3. Ítem 3: Intensidad media del dolor durante la última semana**

El modelo de regresión bruto muestra que el dolor medio durante la última semana se asocia con la presencia del componente neuropático y la puntuación obtenida en los cuestionarios LANSS y DN4 ( $p = 0,000$ ). También (aunque de manera negativa) con la edad y con el uso de los parches y analgésicos tópicos ( $p = 0,000$  y  $0,014$ , respectivamente) (Tabla 33).

En los modelos ajustados (considerando la variable de los tipos de fármacos), el “dolor medio durante la última semana” se asocia de manera significativa con el dolor de tipo neuropático ( $p = 0,016$ ), puntuación LANSS ( $p = 0,002$ ) y puntuación en el cuestionario DN4 ( $p = 0,081$ ). En todos estos modelos, el uso de los parches y analgésicos tópicos, la edad y el nivel de estudios bajo se asocian con la intensidad media del dolor durante la última semana (Tabla 33).

Igualmente, en los modelos ajustados que no incluyen la variable correspondiente al tipo de fármacos, la intensidad media del dolor durante la última semana se asocia de manera muy significativa con la presencia de dolor neuropático ( $p = 0,010$ ) y con la puntuación LANSS ( $p = 0,001$ ), y en menor medida, con la puntuación DN4 ( $p = 0,074$ ). Las variables edad, nivel de estudios bajo y uso de parches cutáneos se asocian de manera significativa, aunque negativa (Tabla 34).

En resumen, tanto el diagnóstico clínico del paciente con dolor, como la puntuación LANSS, predicen de manera consistente y significativa la intensidad media del dolor durante la última semana; la puntuación del cuestionario DN4 predice dicho dolor en menor medida. La edad se comporta como un factor predictor negativo.



Tabla 34. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad media del dolor durante la última semana” (Ítem 3), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)				
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	
Componente neuropático	No	Si	0,823	0,201	1,444	0,010									
Puntuación LANSS	-	-					0,070	0,029	0,111	0,001					
Puntuación DN4											0,109	-0,011	0,229	0,074	
Edad	-	-	-0,024	0,013	0,013	0,013	-0,023	-0,042	-0,004	0,016	-0,028	-0,047	-0,009	0,004	
Índice de masa corporal.	-	-	0,017	0,400	0,400	0,400	0,016	-0,024	0,057	0,424	0,022	-0,020	0,063	0,301	
Tiempo del dolor	-	-	0,000	0,655	0,655	0,655	0,000	-0,002	0,002	0,721	-0,001	-0,003	0,001	0,545	
Numero de medicamentos	-	-	0,143	-0,035	0,320	0,114	0,099	-0,080	0,278	0,276	0,141	-0,039	0,321	0,124	
Sexo	H	M	0,023	-0,435	0,480	0,923	0,051	-0,402	0,503	0,825	0,014	-0,449	0,477	0,953	
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,591	-1,123	-0,059	0,030	-0,572	-1,095	-0,049	0,032	-0,623	-1,171	-0,075	0,026	
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,429	-0,906	0,048	0,078	-0,421	-0,891	0,050	0,079	-0,400	-0,881	0,081	0,103	
Craneofacial	No	Si	-0,042	-1,473	1,390	0,954	0,006	-1,336	1,349	0,992	0,309	-1,097	1,716	0,665	
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,027	-0,984	0,930	0,956	0,213	-0,639	1,064	0,623	0,220	-0,718	1,158	0,645	
Dorsal y tórax	No	Si	0,770	-0,376	1,916	0,186	1,068	-0,015	2,152	0,053	0,855	-0,322	2,031	0,153	
Lumbosacro	No	Si	0,316	-0,347	0,980	0,348	0,616	-0,007	1,239	0,053	0,423	-0,240	1,085	0,210	
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,251	-1,107	0,605	0,564	-0,395	-1,252	0,461	0,364	-0,100	-0,955	0,755	0,817	
Extremidades inferiores	No	Si	0,146	-0,531	0,822	0,671	0,372	-0,185	0,929	0,190	0,400	-0,229	1,030	0,211	
Cons.			6,073	4,189	7,957	0,000	5,469	3,557	7,380	0,000	5,996	4,079	7,913	0,000	
			R <sup>2</sup> =0,184				R <sup>2</sup> =0,203				R <sup>2</sup> =0,167				

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

#### **4.5.2.1.4. Ítem 4. Intensidad del dolor durante la sesión**

En el modelo bruto se muestra que las variables correspondientes a la presencia del componente neuropático en el dolor y a los valores de las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios LANSS Y DN4 predicen de manera significativa la intensidad del dolor durante la sesión ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,002$  y  $p = 0,011$ , respectivamente). Por otro lado, se constatan asociaciones negativas de la variable dependiente con la edad y con el tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,001$  y  $0,065$ , respectivamente) (Tabla 35).

En los modelos ajustados, con o sin tipo de fármacos, se muestra que el dolor durante la sesión no se asocia de manera significativa con el diagnóstico de dolor neuropático ni con la puntuación de la escala DN4, pero sí con la puntuación LANSS. En todos los modelos, la intensidad del dolor durante la sesión se asoció de manera significativa y negativa con la edad (Tabla 35).

Tabla 35. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,565	0,097	1,032	0,018	0,234	-0,501	0,968	0,531								
Puntuación LANSS	-	-	0,056	0,021	0,090	0,002					0,047	-0,002	0,096	0,060				
Puntuación DN4			0,123	0,028	0,219	0,011									0,076	-0,066	0,219	0,293
Edad	-	-	-0,028	-0,045	-0,012	0,001	-0,024	-0,046	-0,001	0,037	-0,021	-0,043	0,002	0,068	-0,023	-0,045	-0,001	0,040
Índice de masa corporal.	-	-	-0,018	-0,060	0,025	0,411	-0,005	-0,052	0,041	0,819	-0,006	-0,052	0,041	0,806	-0,003	-0,050	0,044	0,901
Tiempo del dolor	-	-	-0,002	-0,004	0,000	0,065	-0,001	-0,003	0,002	0,590	-0,001	-0,003	0,002	0,626	-0,001	-0,045	-0,001	0,566
Numero de medicamentos	-	-	0,090	-0,098	0,277	0,349	0,134	-0,291	0,558	0,534	0,102	-0,319	0,524	0,632	0,157	-0,266	0,580	0,466
Sexo	H	M	-0,289	-0,786	0,208	0,253	-0,191	-0,718	0,336	0,476	-0,179	-0,702	0,344	0,500	-0,204	-0,731	0,323	0,446
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,388	-0,108	0,884	0,124	-0,050	-0,664	0,564	0,871	-0,072	-0,677	0,534	0,816	-0,099	-0,722	0,524	0,753
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,116	-0,615	0,382	0,646	-0,093	-0,666	0,479	0,748	-0,109	-0,674	0,457	0,705	-0,096	-0,666	0,474	0,739
Craneofacial	No	Si	0,283	-0,863	1,428	0,627	-0,490	-2,187	1,208	0,570	-0,747	-2,349	0,855	0,359	-0,594	-2,248	1,059	0,479
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,163	-0,777	0,452	0,602	-0,470	-1,594	0,654	0,410	-0,563	-1,564	0,438	0,269	-0,553	-1,639	0,533	0,316
Dorsal y tórax	No	Si	-0,251	-1,057	0,554	0,539	-0,389	-1,714	0,935	0,563	-0,358	-1,615	0,900	0,575	-0,510	-1,853	0,833	0,455
Lumbosacro	No	Si	0,140	-0,323	0,604	0,552	-0,265	-1,050	0,519	0,505	-0,155	-0,901	0,590	0,681	-0,296	-1,070	0,478	0,451
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,167	-0,745	1,078	0,719	-0,062	-1,044	0,921	0,902	-0,223	-1,210	0,763	0,656	-0,029	-0,998	0,940	0,953
Extremidades inferiores	No	Si	0,250	-0,207	0,707	0,282	0,053	-0,753	0,860	0,896	-0,017	-0,681	0,648	0,960	0,003	-0,737	0,742	0,994
Anticonvulsivantes	No	Si	0,171	-0,300	0,642	0,475	0,054	-0,618	0,727	0,874	-0,032	-0,703	0,638	0,925	-0,031	-0,730	0,667	0,930
Opioides Mayores	No	Si	-0,176	-0,663	0,311	0,478	-0,258	-1,149	0,634	0,569	-0,174	-1,054	0,706	0,697	-0,285	-1,162	0,591	0,521
Opioides Menores	No	Si	0,060	-0,399	0,518	0,798	-0,336	-1,097	0,426	0,386	-0,300	-1,050	0,450	0,431	-0,363	-1,115	0,388	0,341
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	-0,021	-0,483	0,442	0,929	0,004	-0,675	0,683	0,991	0,029	-0,644	0,701	0,933	-0,032	-0,709	0,646	0,927
Antidepresivos	No	Si	0,332	-0,170	0,834	0,193	0,125	-0,586	0,837	0,728	0,085	-0,621	0,791	0,813	0,101	-0,611	0,813	0,779
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,778	-1,717	0,162	0,104	-0,754	-1,888	0,381	0,191	-0,742	-1,866	0,381	0,194	-0,803	-1,936	0,331	0,164
Técnicas analgésicas	No	Si	0,523	-0,280	1,326	0,200	0,025	-0,976	1,025	0,961	-0,004	-0,996	0,988	0,994	-0,009	-1,010	0,991	0,985
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,243	-0,227	0,712	0,309	0,044	-0,591	0,678	0,892	0,063	-0,566	0,691	0,844	-0,005	-0,641	0,632	0,989
Cons.							8,063	5,804	10,322	0,000	7,568	5,264	9,872	0,000	7,949	5,679	10,218	0,000
							$R^2=0,103$				$R^2=0,120$				$R^2=0,107$			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

AINes, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Tabla 36. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

		Modelo Bruto			Modelo Ajustado (Componente neuropático)			Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)			Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
		b	IC (95%)	P	b	IC (95%)	P	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	
Componente neuropático	No	Si	0,315	-0,376	1,006	0,369								
Puntuación LANSS	-	-					0,048	0,002	0,094	0,039				
Puntuación DN4										0,080	-0,052	0,212	0,231	
Edad	-	-	-0,024	-0,045	-0,002	0,030	-0,020	-0,041	0,001	0,056	-0,024	-0,044	-0,003	0,028
Índice de masa corporal.	-	-	-0,001	-0,046	0,045	0,976	-0,002	-0,047	0,043	0,932	0,002	-0,043	0,047	0,935
Tiempo del dolor	-	-	-0,001	-0,003	0,001	0,384	-0,001	-0,003	0,001	0,452	-0,001	-0,003	0,001	0,366
Numero de medicamentos	-	-	0,103	-0,094	0,300	0,301	0,066	-0,133	0,265	0,514	0,094	-0,104	0,292	0,351
Sexo	H	M	-0,194	-0,703	0,315	0,453	-0,179	-0,683	0,325	0,485	-0,205	-0,714	0,303	0,427
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,086	-0,677	0,506	0,775	-0,098	-0,681	0,486	0,741	-0,138	-0,740	0,464	0,652
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,136	-0,667	0,395	0,613	-0,149	-0,673	0,376	0,577	-0,136	-0,664	0,393	0,613
Craneofacial	No	Si	-0,304	-1,894	1,287	0,707	-0,542	-2,037	0,954	0,476	-0,358	-1,904	1,187	0,648
Cervical-Ext. superior	No	Si	-0,377	-1,441	0,687	0,485	-0,404	-1,353	0,544	0,402	-0,417	-1,448	0,614	0,426
Dorsal y tórax	No	Si	-0,327	-1,600	0,947	0,614	-0,260	-1,468	0,947	0,671	-0,424	-1,717	0,869	0,518
Lumbosacro	No	Si	-0,114	-0,851	0,624	0,762	0,009	-0,685	0,703	0,979	-0,131	-0,859	0,597	0,722
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,163	-1,114	0,789	0,737	-0,315	-1,270	0,639	0,515	-0,113	-1,053	0,826	0,812
Extremidades inferiores	No	Si	0,018	-0,734	0,770	0,962	0,003	-0,618	0,624	0,993	0,008	-0,683	0,700	0,981
Cons.			7,723	5,628	9,817	0,000	7,257	5,127	9,386	0,000	7,608	5,502	9,715	0,000
			R <sup>2</sup> =0,087			R <sup>2</sup> =0,105			R <sup>2</sup> =0,090					

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

#### **4.5.2.1.5. Media global de la intensidad del dolor**

En el modelo de regresión no – ajustado o bruto se muestra que las variables que mejor predicen la media global de la intensidad del dolor son la presencia del componente neuropático en el dolor, las puntuaciones de los cuestionarios LANSS y DN4, y la edad, aunque en este último caso, la asociación es negativa ( $p = 0,000$ ). Se asocia de manera positiva al uso de los antidepresivos, y parches y fármacos tópicos ( $p = 0,036$  y  $p = 0,045$ , respectivamente) (Tabla 37).

En los modelos ajustados, la intensidad media del dolor se asocia de manera significativa ( $p < 0,05$ ) con la presencia del componente neuropático en el dolor y con la puntuación del cuestionario LANSS. El cuestionario DN4 predice con menor significatividad la variable resultado. En todos los modelos hay una relación significativa, aunque negativa, con la edad y con el uso de parches y fármacos tópicos (Tabla 37 y Tabla 38).

Tabla 37. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “media global de la intensidad del dolor”, (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad de dolor (Cleeland, 2009)). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,911	0,508	1,314	0,000	0,719	0,094	1,344	0,024								
Puntuación LANSS	-	-	0,075	0,045	0,105	0,000					0,069	0,027	0,110	0,001				
Puntuación DN4			0,158	0,074	0,241	0,000									0,107	-0,015	0,229	0,085
Edad	-	-	-0,026	-0,041	-0,012	0,000	-0,019	-0,038	0,000	0,050	-0,017	0,067	0,067	0,067	-0,021	-0,040	-0,002	0,027
Índice de masa corporal.	-	-	-0,014	-0,052	0,024	0,466	-0,004	-0,044	0,036	0,837	-0,005	0,803	0,803	0,803	-0,001	-0,041	0,039	0,962
Tiempo del dolor	-	-	-0,002	-0,004	0,000	0,072	0,000	-0,002	0,002	0,897	0,000	0,933	0,933	0,933	0,000	-0,002	0,002	0,815
Numero de medicamentos	-	-	0,134	-0,033	0,301	0,116	0,224	-0,137	0,585	0,222	0,194	-0,163	0,550	0,285	0,273	-0,091	0,636	0,140
Sexo	H	M	-0,042	-0,487	0,404	0,853	0,055	-0,394	0,504	0,809	0,076	-0,366	0,518	0,734	0,041	-0,412	0,493	0,860
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,079	-0,366	0,524	0,727	-0,364	-0,886	0,159	0,171	-0,356	-0,868	0,155	0,171	-0,393	-0,928	0,142	0,149
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,073	-0,518	0,373	0,748	-0,123	-0,611	0,364	0,618	-0,117	-0,596	0,361	0,629	-0,098	-0,587	0,391	0,693
Craneofacial	No	Si	0,151	-0,873	1,174	0,772	-0,883	-2,327	0,562	0,229	-0,885	-2,239	0,469	0,199	-0,641	-2,060	0,778	0,374
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,136	-0,684	0,413	0,626	-0,452	-1,408	0,505	0,353	-0,296	-1,142	0,551	0,491	-0,265	-1,197	0,666	0,575
Dorsal y tórax	No	Si	0,209	-0,510	0,928	0,567	0,188	-0,939	1,315	0,742	0,435	-0,628	1,498	0,420	0,227	-0,926	1,379	0,698
Lumbosacro	No	Si	0,091	-0,323	0,505	0,665	-0,167	-0,834	0,501	0,623	0,110	-0,521	0,740	0,732	-0,091	-0,755	0,573	0,787
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,312	-0,501	1,125	0,449	-0,112	-0,949	0,724	0,792	-0,268	-1,102	0,566	0,526	0,018	-0,813	0,849	0,966
Extremidades inferiores	No	Si	0,346	-0,060	0,752	0,094	0,060	-0,626	0,746	0,864	0,218	-0,343	0,780	0,444	0,260	-0,375	0,894	0,420
Anticonvulsivantes	No	Si	0,225	-0,195	0,645	0,293	-0,123	-0,695	0,449	0,672	-0,200	-0,767	0,367	0,487	-0,192	-0,791	0,408	0,529
Opioides Mayores	No	Si	-0,305	-0,739	0,128	0,166	-0,438	-1,196	0,320	0,256	-0,396	-1,140	0,349	0,296	-0,560	-1,312	0,192	0,143
Opioides Menores	No	Si	0,266	-0,141	0,674	0,199	-0,124	-0,772	0,524	0,706	-0,130	-0,764	0,504	0,686	-0,224	-0,868	0,421	0,495
AINEs no selectivos e ICOX-2	No	Si	-0,076	-0,489	0,337	0,716	-0,156	-0,733	0,422	0,595	-0,138	-0,706	0,430	0,632	-0,225	-0,807	0,356	0,446
Antidepresivos	No	Si	0,475	0,030	0,920	0,036	0,190	-0,415	0,796	0,536	0,149	-0,447	0,746	0,622	0,176	-0,435	0,787	0,571
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,857	-1,693	-0,021	0,045	-0,963	-1,928	0,002	0,050	-0,964	-1,914	-0,015	0,047	-1,051	-2,024	-0,079	0,034
Técnicas analgésicas	No	Si	0,612	-0,102	1,327	0,093	0,047	-0,804	0,899	0,913	0,007	-0,832	0,845	0,988	0,001	-0,858	0,859	0,999
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,149	-0,271	0,568	0,486	-0,121	-0,661	0,419	0,660	-0,110	-0,642	0,421	0,683	-0,207	-0,753	0,339	0,456
Cons.							6,995	5,073	8,918	0,000	6,390	4,442	8,338	0,000	6,959	5,012	8,906	0,000
							R <sup>2</sup> =0,186				R <sup>2</sup> =0,211				R <sup>2</sup> =0,175			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Tabla 38. Asociación de diferentes variables independientes con la variable “media global de la intensidad del dolor”, (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad de dolor (Cleeland, 2009)). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		P	b	IC (95%)		P	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,796	0,203	1,390	0,009								
Puntuación LANSS	-	-					0,072	0,033	0,111	0,000				
Puntuación DN4											0,107	-0,007	0,222	0,066
Edad	-	-	-0,022	-0,040	-0,004	0,018	-0,020	-0,038	-0,002	0,026	-0,025	-0,044	-0,007	0,006
Índice de masa corporal.	-	-	-0,001	-0,040	0,038	0,976	-0,002	-0,040	0,036	0,925	0,004	-0,036	0,043	0,859
Tiempo del dolor	-	-	-0,001	-0,003	0,001	0,465	-0,001	-0,003	0,001	0,533	-0,001	-0,003	0,001	0,374
Numero de medicamentos	-	-	0,141	-0,028	0,310	0,102	0,094	-0,075	0,264	0,274	0,139	-0,033	0,311	0,112
Sexo	H	M	0,010	-0,427	0,447	0,965	0,038	-0,392	0,468	0,862	0,001	-0,441	0,443	0,997
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,469	-0,977	0,040	0,071	-0,454	-0,952	0,043	0,073	-0,501	-1,025	0,022	0,060
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,200	-0,656	0,256	0,388	-0,195	-0,642	0,252	0,390	-0,172	-0,632	0,287	0,460
Craneofacial	No	Si	-0,656	-2,022	0,711	0,345	-0,661	-1,937	0,615	0,308	-0,324	-1,667	1,019	0,635
Cervical-Ext. superior	No	Si	-0,449	-1,363	0,465	0,333	-0,241	-1,051	0,568	0,557	-0,216	-1,112	0,680	0,634
Dorsal y tórax	No	Si	0,161	-0,934	1,255	0,772	0,440	-0,590	1,470	0,400	0,237	-0,886	1,361	0,677
Lumbosacro	No	Si	-0,040	-0,673	0,594	0,902	0,252	-0,340	0,845	0,402	0,061	-0,572	0,694	0,850
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,208	-1,026	0,610	0,616	-0,368	-1,182	0,447	0,374	-0,062	-0,879	0,754	0,880
Extremidades inferiores	No	Si	-0,031	-0,677	0,615	0,925	0,167	-0,363	0,697	0,534	0,211	-0,391	0,812	0,490
Cons.			7,018	5,219	8,818	0,000	6,386	4,569	8,203	0,000	6,940	5,109	8,771	0,000
			R <sup>2</sup> =0,155				R <sup>2</sup> =0,183				R <sup>2</sup> =0,138			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

Tabla 39. Relación de asociación entre las variables predictoras “dolor con componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” con cada ítem de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI), según los respectivos modelos multivariantes. Los respectivos modelos ajustan por todas las variables predictoras, incluido el tipo de medicamentos.

	Intensidad máxima del dolor en la última semana	Intensidad mínima del dolor en la última semana	Intensidad media del dolor en la última semana	Intensidad del dolor durante la sesión	Media
Componente neuropático	$0,05 < p \leq 0,10$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,10$	$p < 0,01$
Puntuación de LANSS	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Puntuación de DN4	$p > 0,10$	$0,05 < p \leq 0,10$	$0,05 < p \leq 0,10$	$p > 0,10$	$0,05 < p \leq 0,10$

En resumen, la intensidad del dolor mediante el cuestionario BPI (máxima, mínima y media) está claramente asociada a la puntuación LANSS. El diagnóstico clínico de dolor neuropático se asocia con la intensidad mínima y media del dolor en la última semana. La puntuación DN4 no se asocia de una manera estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ , en todos los casos).

#### **4.5.2.2. Análisis de asociación para la dimensión de interferencia del dolor en las actividades diarias**

##### **4.5.2.2.1. Ítem 1. Interferencia del dolor en la actividad general**

A continuación se muestran los diferentes análisis de asociación, considerando como variable dependiente “la interferencia del dolor en la actividad general durante la última semana”. Las variables independientes analizadas son las mismas que en la sección anterior más la variable extraída de la primera parte del cuestionario CBD “intensidad media del dolor”

En el modelo bruto, se muestra que la interferencia del dolor con las actividades diarias se asocia significativamente y de manera positiva con la presencia del componente neuropático, con las puntuaciones de los cuestionarios LANSS y DN4, con la intensidad media del dolor, el dolor localizado en las extremidades inferiores y con el uso de técnicas analgésicas; por otro lado, se muestra una asociación negativa con el uso de los opioides menores (Tabla 40).

Tal y como se describió anteriormente, las variables dependientes “existencia de componente neuropático según diagnóstico del clínico”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” están fuertemente asociadas y existen indicios de co-linealidad. Por ello, se ajustan modelos diferentes para cada una de estas variables. En todos ellos se han considerado el tipo de fármacos, ya que los modelos resultantes son más explicativos a los modelos obtenidos sin esta variable.

En el modelo ajustado con la presencia del componente neuropático se muestra que la interferencia del dolor en la actividad general se asocia de manera positiva y muy

significativa ( $p = 0,001$ ) con la intensidad media del dolor, mientras que se muestran indicios de significación en la asociación negativa con el dolor en las localizaciones craneofacial, y dorsal y tórax ( $p = 0,076$ ) (Tabla 40).

En el modelo ajustado con la puntuación en el LANSS se muestra que la interferencia del dolor en la actividad general también se asocia positivamente con la intensidad medio del dolor ( $p = 0,003$ ). También se asocia con la puntuación obtenida en el cuestionario LANSS ( $p = 0,053$ ) (Tabla 40).

En el modelo ajustado con la puntuación del cuestionario DN4 se muestra que la interferencia del dolor en la actividad general también se asocia muy positivamente con la intensidad media del dolor ( $p = 0,001$ ), pero no con la puntuación del cuestionario DN4. Se muestran indicios de significación estadística en la asociación negativa entre la interferencia del dolor en la actividad general y la localización a nivel craneofacial ( $p = 0,088$ ), dorsal y tórax ( $p = 0,066$ ) y con el uso de los opioides menores ( $p = 0,085$ ) (Tabla 40).

En esta sección no se consideran los modelos ajustados excluyendo el tipo de fármacos utilizados ya que el valor de  $R^2$  fue inferior al de los modelos ajustados considerando esta variable. En cualquier caso, se puede comprobar en las tablas respectivas en la sección de anexos que, en todos los modelos, la variable que se asocia con una significación mayor con la interferencia en la actividad general fue la intensidad media del dolor.

**En resumen**, en todos los modelos, la intensidad media del dolor obtenida en el cuestionario breve del dolor (BPI) se asocia positivamente con la interferencia del dolor en la actividad general. En relación con los cuestionarios de dolor neuropático, el que mejor predice esta interferencia es el cuestionario LANSS (Tabla 47)

Tabla 40. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la actividad general” (Ítem 1 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,842	0,154	1,530	0,017	0,489	-0,560	1,538	0,358								
Puntuación LANSS	-	-	0,079	0,028	0,130	0,003					0,070	-0,001	0,141	0,053				
Puntuación DN4			0,156	0,015	0,297	0,030									0,108	-0,094	0,310	0,292
Edad	-	-	0,017	-0,041	0,008	0,181	-0,012	-0,044	0,019	0,442	-0,010	-0,041	0,022	0,545	-0,013	-0,044	0,019	0,430
Índice de masa corporal.	-	-	0,002	-0,065	0,061	0,954	-0,011	-0,077	0,055	0,743	-0,011	-0,076	0,054	0,739	-0,008	-0,074	0,059	0,821
Tiempo del dolor	-	-	0,001	-0,002	0,004	0,694	0,002	-0,002	0,005	0,348	0,002	-0,002	0,005	0,320	0,002	-0,002	0,005	0,372
Numero de medicamentos	-	-	0,107	-0,170	0,384	0,448	-0,157	-0,755	0,440	0,604	-0,190	-0,784	0,403	0,528	-0,119	-0,717	0,479	0,694
Intensidad media del dolor según el paciente			0,443	0,230	0,655	0,000	0,403	0,164	0,643	0,001	0,368	0,127	0,608	0,003	0,407	0,169	0,644	0,001
Sexo	H	M	0,387	-1,120	0,345	0,299	-0,507	-1,248	0,234	0,179	-0,484	-1,219	0,250	0,195	-0,524	-1,265	0,217	0,165
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,016	-0,718	0,751	0,965	-0,451	-1,321	0,419	0,307	-0,483	-1,342	0,375	0,268	-0,503	-1,388	0,381	0,263
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	0,387	-1,120	0,345	0,299	-0,492	-1,300	0,316	0,231	-0,514	-1,313	0,285	0,205	-0,483	-1,288	0,322	0,238
Craneofacial	No	Si	0,478	-2,165	1,208	0,577	-2,029	-4,414	0,356	0,095	-2,255	-4,506	-0,004	0,050	-2,023	-4,348	0,302	0,088
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,175	-1,080	0,730	0,703	-0,908	-2,487	0,670	0,258	-0,920	-2,327	0,488	0,199	-0,906	-2,433	0,621	0,243
Dorsal y tórax	No	Si	0,237	-1,423	0,950	0,695	-1,691	-3,560	0,179	0,076	-1,526	-3,311	0,259	0,093	-1,782	-3,681	0,117	0,066
Lumbosacro	No	Si	0,043	-0,640	0,726	0,902	-0,877	-1,979	0,225	0,118	-0,656	-1,709	0,398	0,221	-0,874	-1,964	0,216	0,115
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,715	-0,624	2,054	0,293	0,515	-0,866	1,895	0,463	0,305	-1,083	1,692	0,665	0,595	-0,767	1,957	0,390
Extremidades inferiores	No	Si	0,667	-0,001	1,334	0,050	-0,259	-1,392	0,874	0,652	-0,240	-1,179	0,699	0,614	-0,225	-1,269	0,820	0,672
Anticonvulsivantes	No	Si	0,228	-0,466	0,922	0,517	0,482	-0,463	1,427	0,316	0,370	-0,573	1,314	0,439	0,381	-0,602	1,365	0,445
Opioides Mayores	No	Si	0,520	-0,195	1,234	0,153	0,270	-0,983	1,523	0,671	0,349	-0,890	1,587	0,579	0,198	-1,038	1,435	0,752
Opioides Menores	No	Si	0,766	-1,433	-0,099	0,025	-0,863	-1,932	0,206	0,113	-0,834	-1,888	0,219	0,120	-0,927	-1,983	0,130	0,085
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,134	-0,815	0,546	0,697	0,112	-0,842	1,065	0,817	0,135	-0,810	1,081	0,778	0,054	-0,900	1,008	0,911
Antidepresivos	No	Si	0,387	-0,353	1,127	0,304	0,435	-0,564	1,435	0,391	0,388	-0,604	1,380	0,442	0,408	-0,593	1,410	0,422
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	0,356	-1,748	1,037	0,615	0,086	-1,527	1,700	0,916	0,057	-1,543	1,657	0,944	0,013	-1,605	1,631	0,988
Técnicas analgésicas	No	Si	1,183	0,008	2,358	0,048	1,025	-0,380	2,431	0,152	0,987	-0,407	2,381	0,164	0,977	-0,430	2,384	0,172
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,293	-0,399	0,985	0,404	0,550	-0,341	1,441	0,225	0,569	-0,314	1,453	0,205	0,475	-0,420	1,370	0,297
Cons.							7,488	4,017	10,959	0,000	7,013	3,535	10,491	0,000	7,355	3,874	10,836	0,000
							$R^2 = 0,1895$				$R^2 = 0,2034$				$R^2 = 0,1907$			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### 4.5.2.2.2. Ítem 2. Interferencia del dolor en el estado de ánimo

A continuación en la Tabla 41, se muestra el análisis de asociación entre la “interferencia del dolor en el estado de ánimo durante la última semana” y las diferentes variables independientes.

En el modelo bruto, se muestra que la interferencia del dolor en el estado de ánimo se asocia significativamente y de manera positiva con la presencia del componente neuropático ( $p = 0,002$ ) con la puntuación de LANSS ( $p = 0,001$ ), puntuación de DN4 ( $p = 0,005$ ), la intensidad media del dolor en BPI ( $p = 0,000$ ), el uso de los antidepresivos ( $p = 0,028$ ), y el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,052$ ). Por otro lado, se muestra una asociación negativa con la edad ( $p = 0,007$ ) y el tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,032$ ) (Tabla 41).

En los modelos ajustados, se muestra que la interferencia del dolor en el estado de ánimo se asocia positivamente con la intensidad media del dolor en el cuestionario BPI ( $p < 0,05$ ) en todos los modelos, pero no con el diagnóstico clínico de dolor con componente neuropático, ni con las puntuaciones de los cuestionarios LANSS y DN4 ( $p > 0,05$ ) (Tabla 41 y Tabla 48).

Tabla 41. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el estado de ánimo” (Ítem 2 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados

			Modelo Bruto			Modelo Ajustado (Componente neuropático)			Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)			Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)						
			b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p				
Componente neuropático	No	Si	1,453	0,523	2,383	0,002	0,160	-1,290	1,609	0,828								
Puntuación LANSS	-	-	0,118	0,048	0,187	0,001					0,016	-0,083	0,114	0,754				
Puntuación DN4			0,275	0,085	0,466	0,005									0,054	-0,225	0,333	0,704
Edad	-	-	-0,045	-0,078	-0,012	0,007	-0,028	-0,072	0,016	0,212	-0,028	-0,071	0,016	0,212	-0,027	-0,071	0,016	0,217
Índice de masa corporal.	-	-	-0,020	-0,105	0,066	0,654	-0,004	-0,095	0,087	0,932	-0,004	-0,095	0,087	0,931	-0,002	-0,094	0,090	0,963
Tiempo del dolor	-	-	-0,005	-0,009	0,000	0,032	-0,002	-0,006	0,003	0,510	-0,002	-0,006	0,003	0,514	-0,002	-0,006	0,003	0,503
Numero de medicamentos	-	-	0,339	-0,036	0,714	0,076	0,047	-0,779	0,873	0,911	0,041	-0,786	0,868	0,922	0,063	-0,763	0,889	0,880
Intensidad media del dolor según el paciente	-	-	0,536	0,243	0,828	0,000	0,398	0,067	0,729	0,019	0,392	0,057	0,727	0,022	0,396	0,068	0,725	0,018
Sexo	H	M	-0,571	-1,570	0,428	0,261	-0,538	-1,561	0,486	0,301	-0,533	-1,556	0,491	0,306	-0,547	-1,571	0,478	0,293
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,126	-0,876	1,128	0,804	-0,568	-1,770	0,633	0,352	-0,570	-1,766	0,626	0,348	-0,604	-1,827	0,618	0,331
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	0,022	-0,980	1,024	0,965	0,091	-1,026	1,207	0,873	0,090	-1,023	1,203	0,873	0,088	-1,025	1,200	0,877
Craneofacial	No	Si	1,446	-0,848	3,739	0,215	0,318	-2,976	3,612	0,849	0,316	-2,820	3,452	0,843	0,240	-2,974	3,453	0,883
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,650	-0,581	1,881	0,299	0,597	-1,584	2,777	0,590	0,632	-1,329	2,592	0,526	0,534	-1,576	2,645	0,618
Dorsal y tórax	No	Si	-0,392	-2,011	1,227	0,633	-1,713	-4,295	0,869	0,192	-1,652	-4,139	0,835	0,192	-1,799	-4,424	0,826	0,178
Lumbosacro	No	Si	-0,162	-1,094	0,769	0,732	-0,333	-1,856	1,189	0,666	-0,269	-1,737	1,198	0,717	-0,356	-1,863	1,150	0,641
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,733	-1,095	2,561	0,430	1,173	-0,734	3,081	0,226	1,137	-0,796	3,070	0,247	1,195	-0,687	3,078	0,212
Extremidades inferiores	No	Si	0,229	-0,690	1,149	0,624	0,308	-1,258	1,873	0,698	0,345	-0,963	1,653	0,603	0,269	-1,175	1,713	0,713
Anticonvulsivantes	No	Si	0,497	-0,448	1,442	0,301	0,554	-0,751	1,859	0,403	0,536	-0,779	1,850	0,422	0,493	-0,866	1,852	0,475
Opioides Mayores	No	Si	-0,404	-1,382	0,574	0,416	-0,688	-2,419	1,043	0,434	-0,680	-2,405	1,045	0,438	-0,707	-2,416	1,001	0,415
Opioides Menores	No	Si	-0,067	-0,988	0,855	0,886	-0,930	-2,407	0,547	0,216	-0,931	-2,399	0,537	0,212	-0,949	-2,409	0,512	0,201
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,082	-0,846	1,011	0,861	0,166	-1,151	1,483	0,804	0,169	-1,148	1,486	0,800	0,141	-1,178	1,460	0,833
Antidepresivos	No	Si	1,124	0,125	2,123	0,028	0,853	-0,528	2,233	0,224	0,844	-0,538	2,226	0,230	0,836	-0,548	2,220	0,235
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,522	-2,422	1,377	0,588	0,505	-1,724	2,734	0,655	0,498	-1,731	2,727	0,660	0,468	-1,768	2,704	0,680
Técnicas analgésicas	No	Si	1,222	-0,389	2,832	0,136	0,390	-1,551	2,332	0,692	0,381	-1,560	2,323	0,699	0,366	-1,578	2,311	0,711
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,929	-0,007	1,865	0,052	1,000	-0,231	2,231	0,111	1,002	-0,229	2,232	0,110	0,966	-0,271	2,203	0,125
Cons.							5,686	0,892	10,480	0,020	5,582	0,737	10,428	0,024	5,614	0,804	10,425	0,022

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

AINes, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### 4.5.2.2.3. Ítem 3. Interferencia del dolor en la capacidad de caminar

A continuación, la Tabla 42 muestra el análisis de asociación entre las distintas variables independientes y la “interferencia del dolor en la capacidad de caminar durante la última semana”.

En el modelo bruto se muestra que la interferencia del dolor en la capacidad de andar se asocia positivamente con la edad ( $p = 0,000$ ), con el tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,002$ ), la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,036$ ), el dolor lumbosacro ( $p = 0,000$ ), el dolor localizado en la extremidades inferiores ( $p = 0,000$ ) y el uso de los opioides mayores ( $p = 0,010$ ), por otro lado se muestra una asociación negativa con la puntuación obtenida en el cuestionario LANSS ( $p = 0,009$ ) y en el cuestionario DN4 ( $p = 0,034$ ), el dolor en las localizaciones craneofacial ( $p = 0,000$ ), cervical y extremidades superiores ( $p = 0,000$ ) y el dolor en la localización dorsal y tórax ( $p = 0,041$ ) también se muestra indicios de significación de la asociación negativa con la presencia del componente neuropático ( $p = 0,081$ ) (Tabla 42).

En el modelo ajustado con la presencia del componente neuropático, se muestra que la interferencia del dolor en la capacidad de andar se relaciona positivamente con la edad ( $p = 0,025$ ), con el tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,051$ ), la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,002$ ) y con la localización del dolor en las extremidades inferiores ( $p = 0,001$ ), por otro lado se muestra una asociación negativa con el dolor craneofacial ( $p = 0,018$ ) (Tabla 42).

En el modelo ajustado con la variable puntuación de LANSS, se muestra que la interferencia del dolor en la capacidad de andar se asocia positivamente con la edad

( $p = 0,010$ ), con Tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,047$ ), la intensidad del dolor durante la última semana ( $p = 0,003$ ) y con la el dolor localizado en las extremidades inferiores ( $p = 0,003$ ). Por otro lado se muestra una asociación negativa con el dolor craneofacial ( $p = 0,002$ ) y cervical y en las extremidades superiores ( $p = 0,016$ ) (Tabla 42).

Cuando se considera la variable puntuación en el cuestionario DN4, se repiten las asociaciones igual que en el caso del LANSS, siendo la asociación positiva con muestra que la edad ( $p = 0,015$ ), con Tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,042$ ), la intensidad del dolor durante la última semana ( $p = 0,002$ ) y con la el dolor localizado en las extremidades inferiores ( $p = 0,001$ ) y negativa con el dolor craneofacial ( $p = 0,007$ ) (Tabla 42).

**En resumen**, en los diferentes modelos ajustados, la interferencia en la capacidad de caminar no se asocia de manera significativa con la puntuación LANSS o DN4, pero sí con la intensidad media del dolor en la última semana (Tabla 47), con la edad, tiempo de evolución del dolor, y con la localización del dolor en las extremidades inferiores

Tabla 42. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la capacidad de andar” (Ítem 3 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)				
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	
Componente neuropático	No	Si	-0,783	-1,664	0,098	0,081	-1,040	-2,136	0,055	0,063									
Puntuación LANSS	-	-	-0,087	-0,153	-0,022	0,009					-0,024	-0,099	0,052	0,539					
Puntuación DN4			-0,194	-0,373	-0,015	0,034									-0,151	-0,363	0,061	0,162	
Edad	-	-	0,062	0,032	0,092	0,000	0,038	0,005	0,071	0,025	0,044	0,010	0,077	0,010	0,041	0,008	0,074	0,015	
Índice de masa corporal.	-	-	0,058	-0,021	0,138	0,150	0,004	-0,065	0,073	0,906	0,005	-0,064	0,075	0,879	0,000	-0,070	0,070	0,999	
Tiempo del dolor	-	-	0,006	0,002	0,010	0,002	0,004	0,000	0,007	0,051	0,004	0,000	0,007	0,047	0,004	0,000	0,007	0,042	
Numero de medicamentos	-	-	0,249	-0,102	0,599	0,164	0,288	-0,336	0,912	0,364	0,271	-0,360	0,902	0,398	0,223	-0,404	0,851	0,484	
Intensidad media del dolor según el paciente			0,298	0,019	0,576	0,036	0,409	0,158	0,659	0,002	0,384	0,128	0,640	0,003	0,389	0,139	0,638	0,002	
Sexo	H	M	0,160	-0,773	1,093	0,736	-0,126	-0,900	0,648	0,748	-0,138	-0,919	0,643	0,728	-0,104	-0,882	0,674	0,793	
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,654	-1,583	0,275	0,167	-0,002	-0,911	0,906	0,996	-0,095	-1,008	0,817	0,837	0,028	-0,901	0,957	0,952	
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,087	-1,021	0,846	0,854	0,075	-0,769	0,919	0,861	0,006	-0,844	0,855	0,989	0,032	-0,814	0,877	0,941	
Craneofacial	No	Si	-4,875	-6,904	-2,846	0,000	-3,012	-5,503	-0,522	0,018	-3,790	-6,183	-1,397	0,002	-3,369	-5,810	-0,928	0,007	
Cervical y extremidades superior	No	Si	-2,831	-3,908	-1,755	0,000	-1,192	-2,840	0,456	0,155	-1,850	-3,346	-0,354	0,016	-1,464	-3,067	0,139	0,073	
Dorsal y tórax	No	Si	-1,560	-3,052	-0,068	0,041	-0,519	-2,471	1,432	0,600	-0,998	-2,896	0,900	0,301	-0,564	-2,558	1,430	0,577	
Lumbosacro	No	Si	1,840	1,013	2,667	0,000	0,379	-0,772	1,529	0,517	0,052	-1,068	1,171	0,928	0,272	-0,872	1,416	0,639	
Abdomen y Pelvis	No	Si	1,198	-0,500	2,895	0,166	1,077	-0,365	2,518	0,142	0,959	-0,516	2,435	0,201	0,888	-0,542	2,318	0,222	
Extremidades inferiores	No	Si	2,781	2,022	3,541	0,000	2,121	0,938	3,304	0,001	1,533	0,535	2,531	0,003	1,836	0,739	2,933	0,001	
Anticonvulsivantes	No	Si	0,040	-0,843	0,923	0,929	-0,189	-1,175	0,798	0,706	-0,268	-1,271	0,735	0,599	-0,096	-1,129	0,936	0,854	
Opioides Mayores	No	Si	1,191	0,294	2,088	0,010	-0,152	-1,460	1,157	0,819	-0,009	-1,325	1,308	0,989	0,017	-1,281	1,315	0,980	
Opioides Menores	No	Si	-0,326	-1,183	0,531	0,454	-0,161	-1,278	0,956	0,776	-0,037	-1,157	1,083	0,948	-0,018	-1,127	1,092	0,975	
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,000	-0,865	0,866	0,999	0,100	-0,895	1,096	0,843	0,129	-0,876	1,134	0,801	0,196	-0,806	1,198	0,700	
Antidepresivos	No	Si	-0,243	-1,185	0,700	0,612	-0,340	-1,384	0,703	0,521	-0,362	-1,417	0,693	0,499	-0,318	-1,369	0,733	0,551	
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,450	-2,220	1,320	0,617	-0,768	-2,453	0,916	0,369	-0,758	-2,458	0,943	0,380	-0,665	-2,364	1,033	0,441	
Técnicas analgésicas	No	Si	-0,076	-1,585	1,433	0,921	0,182	-1,285	1,650	0,807	0,197	-1,285	1,679	0,794	0,250	-1,227	1,727	0,738	
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,347	-0,532	1,226	0,437	0,427	-0,503	1,358	0,366	0,459	-0,480	1,398	0,336	0,548	-0,391	1,488	0,251	
Cons.							0,183	-3,441	3,808	0,921	0,289	-3,409	3,987	0,878	0,348	-3,306	4,002	0,851	
							R <sup>2</sup> = 0.4528				R <sup>2</sup> = 0.4426				R <sup>2</sup> = 0.4478				

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

AINes, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### 4.5.2.2.4. Ítem 4. Interferencia del dolor en el trabajo habitual

A continuación, en la Tabla 43 se muestra el análisis de asociación entre las variables independientes con la interferencia del dolor en el trabajo habitual del paciente durante la última semana.

En el modelo bruto se muestra que la interferencia del dolor en el trabajo habitual se asocia positivamente con la presencia del componente neuropático ( $p = 0,012$ ), con la puntuación obtenida en el LANSS ( $p = 0,019$ ), la puntuación de DN4 ( $p = 0,042$ ), la intensidad del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ), y el dolor localizado en las extremidades inferiores ( $p = 0,031$ ), y negativamente con el sexo femenino ( $p = 0,031$ ) y el uso de los opioides menores ( $p = 0,028$ ) (Tabla 43).

Ajustando el modelo con la presencia del componente neuropático, se muestra que la interferencia del dolor en el trabajo habitual se asocia positivamente con el tiempo de evolución del dolor ( $p = 0,015$ ) y la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ) y negativamente con el sexo femenino ( $p = 0,008$ ). Estas asociaciones también se muestran en el modelo ajustado con la puntuación en el LANSS ( $p = 0,015$ ,  $p = 0,000$  y  $p = 0,008$  respectivamente) y el modelo ajustado con la puntuación en el DN4 ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,000$  y  $p = 0,007$  respectivamente). También se muestra una asociación negativa entre el uso de los opioides menores y la interferencia del dolor en el trabajo habitual del paciente durante la última semana en el modelo ajustado con la puntuación de LANSS ( $p = 0,047$ ) y el modelo ajustado con la puntuación de DN4 ( $p = 0,040$ ) (Tabla 43).

En resumen, en estos modelos ajustados (Tabla 47) se comprueba que ni el diagnóstico de dolor neuropático, ni la puntuación LANSS o DN4 se asocian de manera

significativa con la interferencia en el trabajo habitual y queda claro que la asociación más significativa es la que se establece con la intensidad del dolor

Tabla 43. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el trabajo habitual” (Ítem 4 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,847	0,192	1,501	0,012	0,292	-0,686	1,270	0,556								
Puntuación LANSS	-	-	0,059	0,010	0,109	0,019					0,023	-0,043	0,090	0,493				
Puntuación DN4			0,139	0,005	0,274	0,042									0,071	-0,117	0,259	0,457
Edad	-	-	-0,006	-0,029	0,018	0,639	0,007	-0,023	0,036	0,653	0,007	-0,023	0,036	0,652	0,007	-0,023	0,036	0,645
Índice de masa corporal.	-	-	0,024	-0,036	0,084	0,425	0,001	-0,061	0,063	0,974	0,001	-0,061	0,062	0,979	0,003	-0,059	0,065	0,918
Tiempo del dolor	-	-	0,002	-0,001	0,005	0,133	0,004	0,001	0,007	0,015	0,004	0,001	0,007	0,015	0,004	0,001	0,007	0,016
Numero de medicamentos	-	-	0,000	-0,264	0,265	0,998	-0,079	-0,636	0,478	0,779	-0,086	-0,644	0,472	0,762	-0,055	-0,612	0,502	0,846
Intensidad media del dolor según el paciente			0,425	0,223	0,627	0,000	0,420	0,197	0,644	0,000	0,414	0,188	0,640	0,000	0,421	0,200	0,643	0,000
Sexo	H	M	-0,761	-1,452	-0,069	0,031	-0,945	-1,635	-0,254	0,008	-0,937	-1,627	-0,246	0,008	-0,956	-1,647	-0,265	0,007
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,020	-0,680	0,720	0,956	0,031	-0,780	0,842	0,939	0,036	-0,771	0,843	0,930	-0,007	-0,831	0,818	0,987
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,316	-1,015	0,382	0,373	-0,156	-0,910	0,597	0,683	-0,152	-0,903	0,599	0,690	-0,153	-0,904	0,598	0,688
Craneofacial	No	Si	0,266	-1,342	1,874	0,744	-0,046	-2,269	2,177	0,967	0,006	-2,110	2,122	0,996	-0,071	-2,239	2,097	0,948
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,156	-0,706	1,018	0,721	0,223	-1,248	1,695	0,765	0,318	-1,005	1,641	0,636	0,202	-1,222	1,626	0,780
Dorsal y tórax	No	Si	-0,236	-1,367	0,895	0,681	-1,108	-2,850	0,635	0,211	-0,990	-2,668	0,688	0,246	-1,182	-2,953	0,588	0,189
Lumbosacro	No	Si	-0,228	-0,878	0,422	0,490	-0,572	-1,599	0,456	0,274	-0,461	-1,451	0,529	0,360	-0,578	-1,595	0,438	0,263
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,769	-0,506	2,043	0,236	0,628	-0,659	1,915	0,337	0,586	-0,718	1,891	0,376	0,674	-0,596	1,944	0,296
Extremidades inferiores	No	Si	0,698	0,063	1,333	0,031	0,468	-0,588	1,524	0,383	0,561	-0,321	1,443	0,211	0,471	-0,503	1,445	0,341
Anticonvulsivantes	No	Si	-0,191	-0,852	0,471	0,570	-0,040	-0,921	0,841	0,929	-0,059	-0,946	0,827	0,895	-0,110	-1,027	0,807	0,813
Opioides Mayores	No	Si	0,238	-0,446	0,922	0,493	-0,497	-1,665	0,671	0,402	-0,496	-1,660	0,668	0,401	-0,538	-1,691	0,615	0,358
Opioides Menores	No	Si	-0,715	-1,350	-0,079	0,028	-0,994	-1,991	0,002	0,051	-1,005	-1,995	-0,015	0,047	-1,032	-2,017	-0,046	0,040
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,060	-0,589	0,709	0,856	0,004	-0,884	0,893	0,992	0,007	-0,882	0,895	0,988	-0,032	-0,922	0,857	0,943
Antidepresivos	No	Si	0,411	-0,294	1,115	0,252	0,377	-0,555	1,309	0,425	0,367	-0,566	1,299	0,439	0,358	-0,576	1,292	0,450
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,261	-1,588	1,066	0,698	-0,041	-1,546	1,463	0,957	-0,051	-1,555	1,452	0,946	-0,090	-1,598	1,419	0,906
Técnicas analgésicas	No	Si	0,925	-0,198	2,049	0,106	0,735	-0,575	2,045	0,270	0,722	-0,588	2,032	0,278	0,703	-0,609	2,015	0,291
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,129	-0,531	0,790	0,699	0,373	-0,458	1,203	0,377	0,373	-0,457	1,204	0,376	0,324	-0,510	1,159	0,444
Cons.							5,813	2,577	9,048	0,001	5,663	2,394	8,933	0,001	5,723	2,477	8,968	0,001
							R <sup>2</sup> = 0,2243				R <sup>2</sup> = 0,2249				R <sup>2</sup> = 0,2253			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

AINes, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### **4.5.2.2.5. Ítem 5. Interferencia del dolor en las relaciones con otras personas**

A continuación, en la Tabla 44 se muestra el análisis de asociación entre las variables independientes y la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas.

En el modelo bruto se muestra que la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas se asocia positivamente con la puntuación de la escala LANSS ( $p = 0,018$ ), con el número de medicamentos ( $p = 0,026$ ), la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,021$ ), el dolor craneofacial ( $p = 0,009$ ), el uso de los anticonvulsivantes ( $p = 0,019$ ) y con el uso de los antidepresivos ( $p = 0,006$ ) también se muestra indicios de la asociación negativa con el sexo ( $p = 0,052$ ) (Tabla 44).

En el modelo ajustado con el componente neuropático, se muestra que la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas se asocia positivamente con la intensidad media del dolor ( $p = 0,020$ ), el uso de los anticonvulsivantes ( $p = 0,031$ ), y el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,047$ ) también se muestra indicios de significación en la asociación positiva con el uso de los antidepresivos ( $p = 0,096$ ). Por otro lado se asocia negativamente con el sexo femenino ( $p = 0,042$ ) y el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,046$ ) (Tabla 44).

Estas asociaciones se repiten en el modelo ajustado con la puntuación de LANSS, que muestra una asociación positiva entre la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas con la intensidad media del dolor ( $p = 0,024$ ), el uso de los anticonvulsivantes ( $p = 0,035$ ), y el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,046$ ) también se muestra indicios de significación de la asociación positiva con el

uso de los antidepresivos ( $p = 0,100$ ) por otro lado se asocia negativamente con el sexo femenino ( $p = 0,043$ ) y el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,046$ ) (Tabla 44).

Cuando se considera la variable puntuación de DN4, se muestra que la interferencia del dolor en las relaciones con otras personas se asocia positivamente con la intensidad media del dolor ( $p = 0,019$ ) y el uso de los anticonvulsivantes ( $p = 0,050$ ), también se muestra indicios de significación de la asociación positiva con el uso de el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,057$ ). Por otro lado se asocia negativamente con el sexo femenino ( $p = 0,040$ ) y el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,041$ ) (Tabla 44).

Por lo tanto podemos decir que es la intensidad del dolor en el BPI, y no la existencia de componente neuropático lo que mejor predice las alteraciones con las relaciones con otras personas (Tabla 47). Otros factores que influyen son el hecho de consumir anticonvulsivantes y antidepresivos. El sexo femenino y el dolor torácico y dorsal se asocian de manera negativa.



#### **4.5.2.2.6. Ítem 6. Interferencia del dolor en el sueño**

A continuación, en la Tabla 45 se muestra la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente “interferencia del dolor en el sueño durante la última semana”.

El modelo bruto muestra que la interferencia del dolor en el sueño se asocia positivamente con la presencia del componente neuropático ( $p = 0,038$ ), con la puntuación obtenida en el LANSS ( $p = 0,001$ ), la puntuación de DN4 ( $p = 0,004$ ) y con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ) (Tabla 45).

En todos los modelos ajustados, se muestra que la interferencia del dolor en el sueño se asocia positivamente con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p < 0,01$ ), y que no hay asociación ( $p > 0,10$ ) con la presencia de componente neuropático, la puntuación LANSS ni con la DN4 (Tabla 45 y Tabla 48).

Por lo tanto, también comprobamos que lo que mejor predice las alteraciones en el sueño es la intensidad del dolor, más que la existencia de dolor neuropático

Tabla 45. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el sueño” (Ítem 6 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,915	0,052	1,778	0,038	-0,082	-1,398	1,234	0,903								
Puntuación LANSS	-	-	0,106	0,042	0,170	0,001					0,068	-0,021	0,157	0,132				
Puntuación DN4			0,257	0,083	0,431	0,004									0,192	-0,060	0,444	0,135
Edad	-	-	-0,046	-0,076	-0,016	0,003	-0,016	-0,056	0,024	0,443	-0,009	-0,048	0,031	0,664	-0,009	-0,048	0,030	0,658
Índice de masa corporal.	-	-	-0,013	-0,091	0,066	0,749	-0,021	-0,104	0,062	0,613	-0,021	-0,103	0,062	0,622	-0,014	-0,097	0,069	0,738
Tiempo del dolor	-	-	-0,004	-0,007	0,000	0,064	-0,001	-0,005	0,003	0,688	-0,001	-0,005	0,004	0,742	-0,001	-0,005	0,003	0,683
Numero de medicamentos	-	-	0,039	-0,308	0,385	0,826	0,106	-0,644	0,856	0,781	0,056	-0,690	0,802	0,883	0,143	-0,602	0,889	0,705
Intensidad media del dolor según el paciente			0,603	0,340	0,866	0,000	0,542	0,241	0,843	0,000	0,484	0,182	0,786	0,002	0,508	0,212	0,805	0,001
Sexo	H	M	-0,481	-1,396	0,434	0,301	-0,426	-1,356	0,503	0,367	-0,407	-1,331	0,516	0,385	-0,462	-1,386	0,463	0,326
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,728	-0,183	1,640	0,117	0,582	-0,509	1,674	0,294	0,485	-0,594	1,564	0,376	0,377	-0,726	1,481	0,500
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,333	-1,249	0,583	0,474	0,245	-0,769	1,259	0,634	0,174	-0,830	1,179	0,732	0,177	-0,827	1,181	0,728
Craneofacial	No	Si	-0,315	-2,423	1,793	0,768	-1,511	-4,502	1,480	0,320	-2,275	-5,105	0,554	0,114	-2,426	-5,326	0,474	0,101
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,463	-0,666	1,591	0,420	-0,145	-2,125	1,836	0,886	-0,578	-2,346	1,191	0,520	-0,858	-2,763	1,046	0,375
Dorsal y tórax	No	Si	-0,364	-1,846	1,119	0,629	-0,891	-3,235	1,454	0,454	-1,000	-3,244	1,244	0,380	-1,512	-3,880	0,857	0,209
Lumbosacro	No	Si	-0,278	-1,131	0,574	0,520	-0,923	-2,305	0,460	0,189	-0,868	-2,192	0,456	0,197	-1,192	-2,551	0,167	0,085
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,377	-1,299	2,053	0,658	-0,273	-2,005	1,459	0,756	-0,598	-2,342	1,147	0,500	-0,335	-2,033	1,364	0,698
Extremidades inferiores	No	Si	0,396	-0,445	1,237	0,354	0,398	-1,024	1,819	0,581	0,046	-1,134	1,225	0,939	-0,172	-1,475	1,131	0,795
Anticonvulsivantes	No	Si	-0,098	-0,966	0,770	0,823	-0,019	-1,204	1,166	0,975	-0,202	-1,388	0,984	0,737	-0,323	-1,550	0,903	0,603
Opioides Mayores	No	Si	-1,076	-1,960	-0,192	0,017	-1,197	-2,769	0,375	0,135	-1,012	-2,569	0,544	0,201	-1,140	-2,682	0,402	0,146
Opioides Menores	No	Si	0,334	-0,508	1,176	0,435	-0,618	-1,960	0,723	0,364	-0,505	-1,829	0,819	0,453	-0,586	-1,904	0,732	0,381
AINEs no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,564	-0,283	1,411	0,190	0,501	-0,695	1,697	0,410	0,547	-0,641	1,735	0,365	0,438	-0,752	1,628	0,469
Antidepresivos	No	Si	0,103	-0,824	1,030	0,827	0,050	-1,203	1,304	0,937	-0,020	-1,267	1,227	0,975	-0,038	-1,287	1,211	0,952
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-1,211	-2,943	0,521	0,169	-0,681	-2,704	1,343	0,508	-0,709	-2,719	1,302	0,487	-0,810	-2,828	1,208	0,429
Técnicas analgésicas	No	Si	0,798	-0,681	2,277	0,288	0,268	-1,495	2,031	0,765	0,232	-1,520	1,984	0,794	0,184	-1,571	1,939	0,836
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,476	-0,387	1,339	0,278	0,209	-0,909	1,327	0,713	0,252	-0,859	1,362	0,655	0,116	-1,000	1,232	0,838
Cons.							3,888	-0,466	8,242	0,080	3,391	-0,981	7,762	0,128	3,593	-0,748	7,934	0,104
							$R^2 = 0.1827$				$R^2 = 0.1936$				$R^2 = 0.1935$			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### 4.5.2.2.7. Ítem 7. Interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida

A continuación, en la Tabla 46 se muestra el análisis de asociación entre las variables independientes y la “interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida”.

En el modelo bruto se muestra que la interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar la vida se asocia positivamente con la puntuación obtenida en el LANSS ( $p = 0,006$ ), con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ), el dolor craneofacial ( $p = 0,022$ ) y el uso de los antidepresivos ( $p = 0,042$ ), mientras que se muestra indicios de significación en la asociación negativa con el uso de los parches ( $p = 0,081$ ) (Tabla 46).

En los diferentes modelos ajustados se muestra que la interferencia del dolor con el disfrute de la vida se asocia con la intensidad media del dolor en la última semana ( $p=0,000$ ), pero no con la existencia de dolor neuropático valorada por el clínico o mediante los cuestionarios LANSS o DN4 (Tabla 46).

Tabla 46. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “interferencia del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida” (Ítem 7 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Bruto				Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,593	-0,213	1,399	0,148	0,123	-1,081	1,327	0,841								
Puntuación LANSS	-	-	0,085	0,025	0,144	<b>0,006</b>					0,045	-0,037	0,127	0,279				
Puntuación DN4			0,125	-0,040	0,289	0,136									0,088	-0,144	0,319	0,456
Edad	-	-	-0,010	-0,038	0,019	0,501	0,001	-0,035	0,038	0,951	0,004	-0,032	0,041	0,811	0,003	-0,033	0,039	0,869
Índice de masa corporal.	-	-	0,008	-0,064	0,081	0,818	-0,008	-0,084	0,068	0,838	-0,008	-0,083	0,068	0,842	-0,005	-0,081	0,071	0,902
Tiempo del dolor	-	-	0,001	-0,003	0,004	0,665	0,002	-0,002	0,006	0,221	0,003	-0,001	0,007	0,204	0,002	-0,002	0,006	0,225
Numero de medicamentos	-	-	0,163	-0,158	0,484	0,318	-0,093	-0,780	0,593	0,788	-0,121	-0,806	0,564	0,728	-0,071	-0,757	0,614	0,838
Intensidad media del dolor según el paciente			0,597	0,355	0,839	<b>0,000</b>	0,599	0,324	0,874	<b>0,000</b>	0,568	0,291	0,846	<b>0,000</b>	0,591	0,318	0,863	<b>0,000</b>
Sexo	H	M	-0,231	-1,083	0,620	0,593	-0,362	-1,212	0,488	0,402	-0,349	-1,196	0,499	0,418	-0,377	-1,227	0,473	0,382
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,436	-1,286	0,414	0,313	-0,380	-1,379	0,618	0,453	-0,424	-1,414	0,567	0,400	-0,455	-1,470	0,559	0,377
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,231	-1,083	0,620	0,593	-0,066	-0,994	0,861	0,888	-0,098	-1,019	0,824	0,835	-0,083	-1,007	0,840	0,859
Craneofacial	No	Si	2,255	0,324	4,187	<b>0,022</b>	0,414	-2,323	3,151	0,765	0,082	-2,515	2,679	0,950	0,152	-2,515	2,819	0,910
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,156	-0,894	1,206	0,769	-0,789	-2,601	1,023	0,391	-0,941	-2,565	0,683	0,254	-0,994	-2,746	0,757	0,264
Dorsal y tórax	No	Si	-0,468	-1,844	0,908	0,503	-1,974	-4,119	0,171	<b>0,071</b>	-1,961	-4,020	0,099	0,062	-2,180	-4,359	-0,002	<b>0,050</b>
Lumbosacro	No	Si	-0,557	-1,345	0,232	0,165	-1,307	-2,572	-0,042	0,043	-1,220	-2,436	-0,004	0,049	-1,384	-2,634	-0,134	<b>0,030</b>
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,091	-1,467	1,648	0,909	0,341	-1,243	1,926	0,671	0,165	-1,436	1,766	0,839	0,348	-1,214	1,910	0,661
Extremidades inferiores	No	Si	0,052	-0,731	0,835	0,896	-0,432	-1,733	0,869	0,513	-0,547	-1,630	0,536	0,320	-0,586	-1,784	0,612	0,336
Anticonvulsivantes	No	Si	0,137	-0,669	0,943	0,737	0,200	-0,884	1,285	0,716	0,103	-0,985	1,192	0,852	0,083	-1,045	1,211	0,885
Opioides Mayores	No	Si	-0,043	-0,877	0,790	0,919	-0,353	-1,791	1,085	0,629	-0,265	-1,694	1,164	0,714	-0,358	-1,776	1,060	0,619
Opioides Menores	No	Si	-0,244	-1,027	0,539	0,539	-0,877	-2,104	0,351	0,160	-0,829	-2,044	0,387	0,180	-0,886	-2,098	0,326	0,151
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,013	-0,777	0,803	0,975	-0,116	-1,210	0,979	0,835	-0,093	-1,183	0,998	0,867	-0,151	-1,246	0,943	0,785
Antidepresivos	No	Si	0,883	0,032	1,735	<b>0,042</b>	0,807	-0,340	1,954	0,167	0,768	-0,377	1,913	0,187	0,773	-0,375	1,922	0,186
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-1,428	-3,032	0,176	0,081	-0,998	-2,850	0,854	0,289	-1,017	-2,863	0,829	0,278	-1,057	-2,913	0,798	0,262
Técnicas analgésicas	No	Si	0,629	-0,746	2,004	0,368	0,138	-1,476	1,751	0,866	0,113	-1,495	1,722	0,889	0,099	-1,515	1,713	0,904
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,549	-0,252	1,349	0,178	0,727	-0,296	1,749	0,163	0,747	-0,272	1,766	0,150	0,677	-0,349	1,704	0,194
Cons.							5,206	1,223	9,190	0,011	4,889	0,876	8,902	0,017	5,081	1,089	9,073	0,013
								R <sup>2</sup> = 0.2069				R <sup>2</sup> = 0.2123				R <sup>2</sup> = 0.2094		

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%; R<sup>2</sup>, Coeficiente de determinación

AINes, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

#### **4.5.2.2.8. Ítem 8. Promedio de la interferencia del dolor con las actividades diarias**

A continuación, en la Tabla 47 se muestra el análisis de asociación en función de la intensidad del dolor entre las variables independientes y la media global de la interferencia en las actividades diarias.

En el modelo bruto, se muestra que la interferencia media del dolor con las actividades diarias se asocia de manera positiva con la presencia del componente neuropático ( $p = 0,023$ ), con la puntuación obtenida en el LANSS ( $p = 0,003$ ), la puntuación en el DN4 ( $p = 0,023$ ), la intensidad media del dolor ( $p = 0,000$ ), el dolor en las extremidades inferiores ( $p = 0,033$ ) y el uso de los antidepresivos ( $p = 0,050$ ) (Tabla 47).

En el modelo ajustado con la presencia del componente neuropático se muestra que la interferencia promedio del dolor en las actividades diarias se asocia positivamente con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ), también se muestra indicios de significación de la asociación positiva con el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,065$ ). Por otro lado se muestra una asociación negativa con el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,041$ ) e indicios de significación de la asociación negativa con el sexo femenino ( $p = 0,052$ ) y el uso de los opioides menores ( $p = 0,090$ ) (Tabla 47).

Cuando se ajusta el modelo considerando la puntuación en el cuestionario LANSS, se muestra que la interferencia del dolor en las actividades diarias se asocia de manera positiva con la intensidad media del dolor ( $p = 0,000$ ), también se muestra indicios de significación en la asociación positiva con el uso de otros medicamentos

para el dolor ( $p = 0,057$ ). Por otra lado se muestra una asociación negativa con el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,032$ ), también se muestra indicios de significación en la asociación negativa con el sexo femenino ( $p = 0,055$ ) (Tabla 47).

En el modelo ajustado con la puntuación obtenida en el cuestionario DN4, se muestra que la interferencia del dolor en las actividades diarias se asocia de manera positiva con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,000$ ), también se muestra indicios de significación de la asociación positiva con el uso de otros medicamentos para el dolor ( $p = 0,080$ ) (Tabla 47).

Por otro lado se muestra que la interferencia del dolor en las actividades diarias se asocia de manera negativa con el sexo femenino ( $p = 0,048$ ) y con el dolor dorsal y torácico ( $p = 0,025$ ) (Tabla 47).

**En resumen**, el factor que mejor predice el promedio de la interferencia en las actividades diarias del sujeto es la intensidad del dolor mediante el BPI (Tabla 47). El sexo femenino y la localización dorsal y torácica del dolor se comportan como predictores negativos de esta variable.

Tabla 47. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “promedio de la interferencia en las actividades diarias” (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), En estos modelos se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Bruto			Modelo Ajustado (Componente neuropático)			Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)			Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)						
			b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p				
Componente neuropático	No	Si	0,650	0,089	1,212	0,023	0,033	-0,795	0,860	0,938								
Puntuación LANSS	-	-	0,065	0,023	0,106	0,003					0,032	-0,024	0,088	0,262				
Puntuación DN4			0,133	0,019	0,248	0,023									0,063	-0,096	0,222	0,434
Edad	-	-	-0,011	-0,031	0,009	0,300	0,000	-0,025	0,025	0,980	0,002	-0,022	0,027	0,849	0,001	-0,023	0,026	0,908
Índice de masa corporal.	-	-	0,005	-0,046	0,056	0,850	-0,009	-0,061	0,043	0,741	-0,009	-0,060	0,043	0,747	-0,006	-0,059	0,046	0,808
Tiempo del dolor	-	-	0,000	-0,003	0,002	0,905	0,001	-0,002	0,004	0,417	0,001	-0,002	0,004	0,388	0,001	-0,002	0,004	0,420
Numero de medicamentos	-	-	0,195	-0,030	0,419	0,089	-0,025	-0,497	0,446	0,916	-0,047	-0,517	0,424	0,845	-0,011	-0,482	0,460	0,963
Intensidad media del dolor según el paciente			0,469	0,302	0,637	0,000	0,457	0,268	0,646	0,000	0,432	0,242	0,623	0,000	0,448	0,261	0,635	0,000
Sexo	H	M	-0,479	-1,073	0,116	0,114	-0,579	-1,164	0,005	0,052	-0,570	-1,153	0,013	0,055	-0,591	-1,175	-0,006	0,048
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,002	-0,596	0,601	0,994	-0,113	-0,800	0,573	0,745	-0,151	-0,831	0,530	0,663	-0,174	-0,871	0,523	0,623
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,147	-0,745	0,451	0,629	-0,010	-0,648	0,628	0,975	-0,037	-0,671	0,596	0,907	-0,027	-0,662	0,607	0,932
Craneofacial	No	Si	0,229	-1,146	1,604	0,743	-0,665	-2,546	1,217	0,487	-0,955	-2,740	0,830	0,293	-0,908	-2,741	0,925	0,329
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,197	-0,934	0,539	0,598	-0,464	-1,709	0,782	0,463	-0,614	-1,730	0,502	0,279	-0,654	-1,858	0,550	0,285
Dorsal y tórax	No	Si	-0,573	-1,537	0,391	0,243	-1,535	-3,010	-0,060	0,041	-1,552	-2,968	-0,137	0,032	-1,711	-3,209	-0,214	0,025
Lumbosacro	No	Si	0,066	-0,490	0,623	0,814	-0,664	-1,534	0,205	0,133	-0,618	-1,454	0,217	0,146	-0,736	-1,595	0,123	0,093
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,539	-0,552	1,630	0,331	0,623	-0,466	1,713	0,260	0,486	-0,614	1,586	0,384	0,616	-0,458	1,689	0,259
Extremidades inferiores	No	Si	0,591	0,048	1,134	0,033	0,196	-0,698	1,090	0,666	0,077	-0,667	0,822	0,838	0,048	-0,776	0,871	0,909
Anticonvulsivantes	No	Si	0,262	-0,302	0,827	0,361	0,364	-0,382	1,109	0,337	0,287	-0,461	1,035	0,450	0,271	-0,504	1,046	0,491
Opioides Mayores	No	Si	0,064	-0,521	0,649	0,829	-0,332	-1,320	0,657	0,509	-0,258	-1,240	0,724	0,604	-0,324	-1,299	0,650	0,512
Opioides Menores	No	Si	-0,278	-0,827	0,271	0,319	-0,728	-1,572	0,115	0,090	-0,686	-1,521	0,149	0,107	-0,727	-1,560	0,106	0,087
AINes no selectivos e ICOX-2	No	Si	0,134	-0,420	0,688	0,634	0,240	-0,512	0,993	0,529	0,259	-0,490	1,009	0,496	0,217	-0,535	0,969	0,570
Antidepresivos	No	Si	0,598	0,000	1,196	0,050	0,493	-0,296	1,281	0,219	0,462	-0,324	1,249	0,248	0,466	-0,324	1,255	0,246
Parches y analgésicos tópicos	No	Si	-0,693	-1,824	0,438	0,228	-0,195	-1,468	1,078	0,763	-0,208	-1,477	1,060	0,746	-0,238	-1,513	1,037	0,713
Técnicas analgésicas	No	Si	0,635	-0,328	1,598	0,195	0,307	-0,802	1,417	0,585	0,290	-0,815	1,396	0,605	0,280	-0,829	1,389	0,619
Otros medicamentos para el dolor	No	Si	0,509	-0,050	1,069	0,074	0,662	-0,041	1,365	0,065	0,679	-0,021	1,380	0,057	0,629	-0,076	1,335	0,080
Cons.							4,449	1,710	7,187	0,002	4,219	1,461	6,977	0,003	4,355	1,611	7,099	0,002

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$

b, Coeficiente de regresión; IC (95%), Intervalo de confianza al 95%;  $R^2$ , Coeficiente de determinación

AINEs, Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; ICOX-2, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Tabla 48. Relación de asociación entre las variables predictoras “intensidad media del dolor (BPI)”, “dolor con componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” y “puntuación en el cuestionario DN4” con cada ítem de la dimensión “interferencia en las actividades diarias del cuestionario breve del dolor (BPI)”, según los respectivos modelos multivariantes. Los respectivos modelos se ajustan por todas las variables predictoras, incluido el tipo de medicamentos.

	1. Actividad general	2. Ánimo	3. Caminar	4. Trabajo	5. Relaciones	6. Sueño	7. Disfrute	8. Promedio
Intensidad media del dolor (BPI)	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Componente neuropático	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$0,05 < p \leq 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$
Puntuación LANSS	$p = 0,053$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$
Puntuación DN4	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$

En esta tabla se comprueba que la variable que mejor predice los diferentes ítems de calidad de vida del cuestionario BPI es la intensidad media del dolor (según BPI), más que la calidad del mismo, ya que no se muestra relación con las variables “diagnóstico de dolor con componente neuropático”, “puntuación en el cuestionario LANSS” ni con la “puntuación del cuestionario DN4”.

#### **4.5.3. Análisis de asociación entre los ítems del cuestionario breve del dolor con los diferentes ítems de los cuestionarios del dolor LANSS y DN4**

A continuación se muestran los resultados de los análisis de regresión para los diferentes ítems del cuestionario breve del dolor. Se analiza la predicción (como variables dependientes) de la dimensión de intensidad del dolor (con sus cuatro ítems y una media global) y la dimensión de interferencia con las actividades diarias (7 ítems y una media global) por los distintos ítems de los cuestionarios LANSS y DN4.

En primer lugar, se hace un modelo bruto ítem a ítem (análisis bivariante). En segundo lugar, se realiza un modelo ajustado (análisis multivariante), con todos los ítems estén o no asociados significativamente con el modelo y finalmente se realiza un análisis de regresión lineal paso a paso ascendente (forward stepwise linear regression) en el que se incluyen las variables con un nivel de significación  $P < 0.20$  con objeto de no despreciar ninguna variable que pudiera estar asociada aunque su asociación fuera débil. A partir de los tres análisis estadísticos se pretende determinar las variables influyentes que pueden asociarse a la intensidad del dolor y la interferencia del mismo en las actividades diarias, nuestro comentario irá ligado al modelo final obtenido en el paso a paso.

#### **4.5.3.1. Dimensión de la intensidad del dolor mediante el cuestionario BPI**

Previamente se ha constatado que la puntuación en el cuestionario LANSS se asocia de manera muy significativa con los diferentes ítems de la dimensión “intensidad del dolor” medida mediante el cuestionario BPI (Tabla 39). Por ello nos planteamos evaluar, mediante análisis de regresión, la capacidad de los diferentes ítems del cuestionario LANSS para predecir los diferentes variables resultados que analiza el cuestionario BPI en su dimensión “intensidad de dolor”.

Por otro lado, y a pesar del escaso valor predictivo de la puntuación DN4 en estas variables resultado (Tabla 39), también consideramos que era interesante analizar la posible asociación de los diferentes ítems que componen este cuestionario con la puntuación de los diversos ítems que configuran la dimensión “intensidad del dolor” del cuestionario BPI.

##### **4.5.3.1.1. Ítem 1: El dolor máximo durante la última semana**

En la Tabla 49 figuran los resultados del análisis de la asociación de cada uno de los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la intensidad máxima del dolor en la semana anterior a la consulta.

En esta situación podríamos afirmar que de los ítems del cuestionario LANSS, el ítem 3 (sensibilidad anormal al tacto) muestra una asociación clara y significativa con la intensidad máxima del dolor ( $p = 0,001$ ), lo cual se confirma en el modelo stepwise. En dicho modelo, considerando un nivel de  $p < 0,20$ , los dos otros ítems que sin dar

significativos al nivel clásico de error muestran un efecto que no es despreciable, son el ítem 4 (descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos) y el ítem 5 (calor y quemazón), ( $p = 0,109$  y  $0,179$ , respectivamente); para el ítem 4 el efecto sería en el sentido de que conforme aumente la puntuación del ítem aumentaría la puntuación de la intensidad máxima del dolor, mientras que en el caso del ítem 5 la asociación es inversa.

En relación con los ítems del cuestionario DN4, el ítem 2 (frio doloroso) se asocia significativamente con la intensidad máxima del dolor durante la última semana ( $p = 0,031$ ). En el modelo paso a paso, también hay asociación positiva con el ítem 5 (pinchazos) ( $p = 0,129$ ) y negativa con el ítem 1 (quemazón) ( $p = 0,144$ ).

Tabla 49. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad máxima del dolor durante la última semana” (Ítem 1 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-.

	Modelo Bruto				Modelo Ajustado				Modelo stepwise $p < 0,20$			
	B	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,406	-0,152	0,965	0,153	0,027	-0,584	0,638	0,931				
Ítem 2	0,343	-0,280	0,966	0,279	0,138	-0,540	0,816	0,688				
Ítem 3	0,728	0,292	1,163	0,001	0,687	0,093	1,281	0,024	0,781	0,326	1,237	0,001
Ítem 4	0,407	-0,045	0,859	0,077	0,366	-0,104	0,835	0,126	0,365	-0,082	0,812	0,109
Ítem 5	-0,028	-0,505	0,448	0,906	-0,367	-0,872	0,138	0,153	-0,333	-0,819	0,154	0,179
Ítem 6	0,345	-0,122	0,812	0,146	-0,026	-0,609	0,557	0,930				
Ítem 7	0,491	0,020	0,963	0,041	0,152	-0,437	0,740	0,612				
cons					8,077	7,490	8,663	0,000	8,140	7,687	8,594	0,000
						$R^2=0,0757$				$R^2=0,0735$		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	-0,289	-0,741	0,162	0,208	-0,497	-1,015	0,020	0,060	-0,334	-0,784	0,116	0,144
Ítem 2	0,774	0,093	1,454	0,026	0,611	-0,112	1,334	0,097	0,746	0,069	1,424	0,031
Ítem 3	-0,085	-0,537	0,367	0,712	-0,096	-0,592	0,401	0,705				
Ítem 4	0,118	-0,330	0,566	0,604	-0,013	-0,578	0,552	0,963				
Ítem 5	0,319	-0,129	0,767	0,162	0,296	-0,179	0,770	0,221	0,346	-0,101	0,793	0,129
Ítem 6	0,219	-0,228	0,665	0,335	0,226	-0,355	0,806	0,444				
Ítem 7	0,286	-0,195	0,768	0,242	0,193	-0,345	0,731	0,481				
Ítem 8	0,096	-0,391	0,583	0,698	-0,532	-2,385	1,321	0,572				
Ítem 9	0,131	-0,354	0,616	0,595	0,605	-1,213	2,423	0,512				
Ítem 10	0,198	-0,272	0,669	0,406	0,236	-0,359	0,832	0,435				
cons					8,355	7,898	8,812	0,000	8,449	8,044	8,854	0,000
						$R^2=0,0616$				$R^2=0,0457$		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

**4.5.3.1.2. Ítem 2: El dolor mínimo durante la última semana**

Cuando se considera como variable dependiente la intensidad mínima del dolor durante la última semana (Tabla 50), los ítems del cuestionario LANSS que se comportan como variables influyentes en el modelo stepwise, son los ítems 1 (escozor, pinchazos u hormigueo;  $p = 0,068$ ), también el ítem 3, sensibilidad anormal al tacto ( $p = 0,15$ ) y el ítem 7, alteración del umbral de percepción al pinchazo ( $p=0,068$ ). En el modelo crudo, son factores predictores muy significativos ( $p < 0,01$ ) los ítems 1, 3, 6 (alodinia) y 7

De los ítems del cuestionario DN4, el ítem 7, el escozor, se asocia muy significativamente con la intensidad mínima del dolor durante la última semana ( $p = 0,006$ ). Los ítems 4, hormigueo y 5, pinchazos, aunque no son significativos al nivel clásico, si se demuestra con el modelo paso a paso que existe una asociación positiva ( $p = 0,074$  y  $p = 0,179$ , respectivamente). En el modelo crudo, son factores predictores significativos ( $p < 0,05$ ) los ítems 4, 5, 6 (entumecimiento), 7 y 10 (dolor provocado por el roce)

Tabla 50. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad mínima del dolor durante la última semana” (Ítem 2 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-.

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	1,276	0,450	2,103	0,003	0,845	-0,061	1,750	0,067	0,806	-0,060	1,671	0,068
Ítem 2	0,882	-0,051	1,814	0,064	0,219	-0,785	1,224	0,667				
Ítem 3	1,195	0,542	1,847	0,000	0,385	-0,495	1,266	0,389	0,577	-0,221	1,376	0,155
Ítem 4	0,244	-0,442	0,929	0,484	0,005	-0,691	0,701	0,990				
Ítem 5	0,597	-0,116	1,310	0,100	-0,001	-0,750	0,748	0,997				
Ítem 6	1,004	0,312	1,697	0,005	0,372	-0,493	1,237	0,398				
Ítem 7	1,258	0,563	1,953	0,000	0,661	-0,212	1,533	0,137	0,762	-0,056	1,580	0,068
cons					2,249	1,381	3,118	0,000	2,278	1,487	3,070	0,000
					R <sup>2</sup> =0,1044				R <sup>2</sup> =0,0986			
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,373	-0,307	1,054	0,280	-0,315	-1,070	0,440	0,412				
Ítem 2	0,895	-0,136	1,925	0,088	0,466	-0,588	1,520	0,384				
Ítem 3	0,293	-0,387	0,974	0,396	-0,080	-0,805	0,644	0,828				
Ítem 4	0,948	0,287	1,609	0,005	0,428	-0,396	1,252	0,307	0,614	-0,060	1,287	0,074
Ítem 5	0,825	0,157	1,492	0,016	0,462	-0,231	1,154	0,190	0,493	-0,179	1,165	0,149
Ítem 6	0,823	0,159	1,487	0,015	0,261	-0,585	1,107	0,544				
Ítem 7	1,308	0,605	2,010	0,000	0,824	0,040	1,609	0,040	1,022	0,291	1,753	0,006
Ítem 8	0,282	-0,451	1,015	0,449	1,486	-1,216	4,188	0,279				
Ítem 9	0,139	-0,592	0,869	0,708	-1,273	-3,924	1,378	0,345				
Ítem 10	0,913	0,215	1,610	0,011	0,620	-0,249	1,488	0,161				
cons					2,776	2,110	3,442	0,000	2,849	2,301	3,396	0,000
					R <sup>2</sup> =0,1205				R <sup>2</sup> =0,0960			

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.1.3. Ítem 3: Intensidad media del dolor durante la última semana

A continuación en la Tabla 51 figuran los resultados de análisis de asociación de los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la intensidad media del dolor durante la última semana. Para el cuestionario LANSS, el análisis muestra que el ítem 1 (escozor, pinchazos u hormigueo) se asocia significativamente con la intensidad media del dolor durante la última semana ( $p = 0,009$ ). Los ítems 6 (alodinia) y el ítem 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo) se asocian positivamente con la variable resultado ( $p = 0,059$ ;  $p = 0,058$ , respectivamente). En el modelo crudo, además se asocian de manera significativa ( $p < 0,05$ ) los ítems 2 (aspecto diferente de la zona), 3 (sensibilidad anormal al tacto) y 5 (calor y quemazón)

Para el cuestionario DN4, se observa que el ítem 7 (escozor) se asocia significativamente con el dolor medio durante la última semana ( $p = 0,047$ ). Otras variables influyentes son el ítem 3 (descargas, eléctricas;  $p = 0,081$ ), ítem 4 (hormigueo;  $p = 0,195$ ), ítem 5 (pinchazos,  $p = 0,112$ ), ítem 6 (entumecimiento;  $p = 0,054$ ) y el ítem 10 (¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?  $p = 0,182$ ). Todas estas asociaciones son positivas, excepto la del ítem 3 que muestra un coeficiente  $b$  negativo. En el modelo crudo, los ítems que se asocian de manera muy significativa son los ítems 4, 5, 6, 7, y 10.

Tabla 51. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad media del dolor durante la última semana” (Ítem 3 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-.

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,895	0,363	1,427	0,001	0,609	0,029	1,188	0,040	0,707	0,176	1,239	0,009
Ítem 2	0,686	0,086	1,287	0,025	0,221	-0,422	0,863	0,499				
Ítem 3	0,795	0,374	1,216	0,000	0,166	-0,398	0,729	0,563				
Ítem 4	0,176	-0,267	0,619	0,434	0,022	-0,423	0,467	0,921				
Ítem 5	0,477	0,018	0,936	0,042	0,070	-0,409	0,549	0,772				
Ítem 6	0,748	0,303	1,192	0,001	0,346	-0,207	0,899	0,219	0,470	-0,018	0,958	0,059
Ítem 7	0,855	0,408	1,303	0,000	0,420	-0,138	0,978	0,140	0,491	-0,017	0,999	0,058
cons					4,727	4,171	5,282	0,000	4,736	4,231	5,241	0,000
						$R^2=0,1230$				$R^2=0,1177$		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,375	-0,063	0,813	0,093	-0,128	-0,606	0,350	0,598				
Ítem 2	0,626	-0,039	1,291	0,065	0,284	-0,382	0,951	0,401				
Ítem 3	-0,092	-0,533	0,348	0,679	-0,356	-0,815	0,102	0,127	-0,391	-0,832	0,049	0,081
Ítem 4	0,724	0,300	1,148	0,001	0,361	-0,160	0,883	0,173	0,334	-0,173	0,840	0,195
Ítem 5	0,538	0,106	0,969	0,015	0,350	-0,088	0,788	0,116	0,352	-0,083	0,786	0,112
Ítem 6	0,802	0,382	1,222	0,000	0,513	-0,023	1,048	0,061	0,481	-0,008	0,969	0,054
Ítem 7	0,902	0,450	1,354	0,000	0,493	-0,004	0,989	0,052	0,494	0,007	0,981	0,047
Ítem 8	0,069	-0,406	0,543	0,775	0,259	-1,451	1,969	0,765				
Ítem 9	0,024	-0,448	0,496	0,920	-0,380	-2,058	1,298	0,655				
Ítem 10	0,587	0,136	1,038	0,011	0,276	-0,273	0,826	0,323	0,313	-0,148	0,774	0,182
cons					5,156	4,734	5,577	0,000	5,108	4,726	5,489	0,000
						$R^2=0,1568$				$R^2=0,1507$		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### **4.5.3.1.4. Ítem 4. Intensidad del dolor durante la sesión**

En la Tabla 52 figuran los resultados del análisis de asociación entre el dolor durante la sesión con los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4. Para el cuestionario LANSS se muestra una asociación clara y significativa con el ítem 3 (sensibilidad anormal al tacto con el dolor durante la sesión;  $p = 0,003$ ). Para el cuestionario DN4, se muestra que tanto el ítem 2 (frio doloroso;  $p = 0,020$ ), como el ítem 7 (escozor;  $p = 0,000$ ) se asocian de manera significativa con la intensidad del dolor durante la sesión. En el modelo crudo, se comportaron como variables predictoras significativas los ítems 1 (escozor, pinchazos u hormigueo), 3, 6 (alodinia) y 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo) del cuestionario LANSS y los ítems 2, 6 (entumecimiento) y 7 del cuestionario DN4

Tabla 52. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “Intensidad del dolor durante la sesión” (Ítem 4 de la dimensión intensidad del dolor), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor –BPI-.

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$		
	B	IC (95%)	<i>p</i>	b	IC (95%)	<i>p</i>	b	IC (95%)	<i>p</i>
<b>LANSS</b>									
Ítem 1	0,581	0,012	1,150	0,045	0,367	-0,262	0,997	0,251	
Ítem 2	0,461	-0,175	1,097	0,154	0,090	-0,608	0,789	0,799	
Ítem 3	0,674	0,226	1,122	0,003	0,366	-0,246	0,978	0,239	0,674 0,226 1,122 0,003
Ítem 4	0,105	-0,361	0,571	0,657	0,031	-0,452	0,515	0,898	
Ítem 5	0,105	-0,383	0,592	0,672	-0,222	-0,743	0,298	0,401	
Ítem 6	0,588	0,115	1,061	0,015	0,312	-0,290	0,913	0,308	
Ítem 7	0,554	0,072	1,035	0,024	0,175	-0,432	0,782	0,570	
cons					5,636	5,032	6,240	0,000	5,882 5,560 6,203 0,000
						$R^2=0,0623$			$R^2=0,0443$
<b>DN4</b>									
Ítem 1	0,140	-0,323	0,604	0,552	-0,212	-0,725	0,301	0,416	
Ítem 2	0,925	0,232	1,618	0,009	0,759	0,043	1,475	0,038	0,804 0,129 1,479 0,020
Ítem 3	-0,102	-0,565	0,361	0,664	-0,139	-0,632	0,353	0,577	
Ítem 4	0,416	-0,039	0,870	0,073	0,170	-0,390	0,730	0,550	
Ítem 5	0,268	-0,191	0,727	0,252	0,081	-0,389	0,552	0,733	
Ítem 6	0,542	0,090	0,993	0,019	0,353	-0,222	0,928	0,227	
Ítem 7	0,927	0,451	1,403	0,000	0,741	0,208	1,274	0,007	0,872 0,400 1,345 0,000
Ítem 8	-0,057	-0,555	0,442	0,823	0,523	-1,314	2,359	0,575	
Ítem 9	-0,135	-0,631	0,361	0,592	-0,888	-2,690	0,913	0,332	
Ítem 10	0,390	-0,089	0,869	0,110	-0,001	-0,591	0,589	0,998	
cons					5,901	5,449	6,354	0,000	5,860 5,589 6,131 0,000
						$R^2=0,1202$			$R^2=0,0984$

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.1.5. Media global de la intensidad del dolor

La Tabla 53 muestra los resultados de asociación entre la media global de la intensidad del dolor con los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4. De los ítems del cuestionario LANSS, se confirma mediante el modelo stepwise que el ítem 3 (sensibilidad anormal al tacto) se asocia significativamente ( $p = 0,035$ ) con la media global de la intensidad del dolor. También el ítem 1 (escozor, pinchazos u hormigueo) y el ítem 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo), se asocian de manera positiva con la intensidad media del dolor (mediante el modelo *paso a paso*;  $p = 0,092$  y  $p = 0,10$ , respectivamente). En el modelo crudo se asocian significativamente los ítems 1, 2 (aspecto diferente de la zona), 3, 6 (alodinia) y 7.

De los ítems del cuestionario DN4, se comprueba que los ítems 2, frío doloroso y el ítem 7, escozor, se asocian significativamente con la media global de la intensidad del dolor ( $p = 0,038$  y  $p = 0,003$ , respectivamente). Otros dos ítems del cuestionario DN4, los ítems 4 y 5, hormigueo y pinchazos, respectivamente, también influyen en la media global de la intensidad del dolor, según el modelo stepwise ( $p = 0,162$  y  $p = 0,180$ , respectivamente). En el modelo crudo se asocian significativamente los ítems 1, 2 (aspecto diferente de la zona), 3, 6 (alodinia) y 7.

Tabla 53. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “media global de la intensidad del dolor (media de los cuatro ítems de la dimensión intensidad del dolor en el cuestionario BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado				Modelo stepwise $p < 0,20$				
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,790	0,289	1,291	0,002	0,462	-0,082	1,006	0,095	0,447	-0,073	0,968	0,092
Ítem 2	0,593	0,028	1,158	0,040	0,167	-0,436	0,770	0,585				
Ítem 3	0,848	0,457	1,239	0,000	0,401	-0,127	0,929	0,136	0,516	0,036	0,996	0,035
Ítem 4	0,233	-0,182	0,648	0,270	0,106	-0,312	0,524	0,617				
Ítem 5	0,288	-0,146	0,721	0,192	-0,130	-0,579	0,319	0,569				
Ítem 6	0,671	0,253	1,089	0,002	0,251	-0,268	0,770	0,342				
Ítem 7	0,790	0,369	1,210	0,000	0,352	-0,172	0,875	0,187	0,401	-0,091	0,892	0,109
cons					5,172	4,651	5,694	0,000	5,180	4,704	5,656	0,000
					R <sup>2</sup> =0,1237				R <sup>2</sup> =0,1151			
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,150	-0,264	0,563	0,476	-0,288	-0,740	0,164	0,210				
Ítem 2	0,805	0,186	1,424	0,011	0,530	-0,101	1,161	0,099	0,638	0,036	1,239	0,038
Ítem 3	0,003	-0,410	0,417	0,987	-0,168	-0,601	0,266	0,446				
Ítem 4	0,551	0,150	0,953	0,007	0,236	-0,257	0,730	0,345	0,289	-0,117	0,695	0,162
Ítem 5	0,487	0,082	0,893	0,019	0,297	-0,117	0,712	0,159	0,275	-0,128	0,678	0,180
Ítem 6	0,596	0,196	0,996	0,004	0,338	-0,169	0,845	0,190				
Ítem 7	0,856	0,432	1,280	0,000	0,563	0,093	1,032	0,019	0,668	0,228	1,107	0,003
Ítem 8	0,097	-0,348	0,543	0,666	0,434	-1,183	2,051	0,597				
Ítem 9	0,040	-0,404	0,483	0,860	-0,484	-2,071	1,103	0,548				
Ítem 10	0,522	0,098	0,946	0,016	0,283	-0,237	0,803	0,284				
cons	00,000	00,000	00,000	0,000	5,547	5,148	5,946	0,000	5,499	5,168	5,830	0,000
					R <sup>2</sup> =0,1442				R <sup>2</sup> =0,1222			

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

En resumen, en la Tabla 54, se comprueba que de los diferentes ítems del cuestionario LANSS, el que más firmemente se asocia con la intensidad del dolor es el ítem 3, sensibilidad anormal al tacto. El ítem 7, alteración del umbral de percepción al pinchazo, se asocia de manera significativa en todos los análisis bivariantes, y con el dolor medio en el análisis septwise

En relación con los ítems del cuestionario DN4, el que se asocia de manera consistente y significativa con las diferentes variables de intensidad del dolor salvo el dolor máximo es el ítem 7, escozor. El ítem 2, frío doloroso, se asocia con el dolor máximo, dolor durante la sesión y promedio global

Tabla 54. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor.

Se muestran los modelos brutos (análisis bivariante) y los modelos ajustados Stepwise ( $p < 0,20$ ).

Ítems	Dolor Máximo		Dolor Mínimo		Dolor Medio		Dolor durante la Sesión		Media global	
	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise
<b>LANSS</b>										
Ítem 1	NS	--	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,001$	$p < 0,010$	$p < 0,05$	--	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 2	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	--	NS	--	$p < 0,05$	--
Ítem 3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,001$	--	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
Ítem 4	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 5	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	$p < 0,05$	--	NS	--	NS	--
Ítem 6	NS	--	$p < 0,01$	--	$p < 0,001$	$p < 0,010$	$p < 0,05$	--	$p < 0,01$	--
Ítem 7	$p < 0,05$	--	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,001$	$p < 0,010$	$p < 0,05$	--	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,2$
<b>DN4</b>										
Ítem 1	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ítem 3	NS	--	NS	--	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--
Ítem 4	NS	--	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 5	NS	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 6	NS	--	$p < 0,05$	--	$p < 0,001$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,05$	--	$p < 0,01$	--
Ítem 7	NS	--	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Ítem 8	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 9	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 10	NS	--	$p < 0,05$	--	$p < 0,01$	$0,1 < p < 0,2$	NS	--	$p < 0,05$	--

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón; Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo; Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

NS, no significativo ( $p > 0,05$  en el análisis bruto). --, variable descartada en el análisis stepwise.

#### 4.5.3.2. Dimensión de interferencia en las actividades diarias

##### 4.5.3.2.1. Ítem 1. Actividad general

El modelo de regresión lineal (paso a paso) en la Tabla 55 se afirma la asociación clara y significativa entre el ítem 6 del cuestionario LANSS (alodinia) con el afecto del dolor en la actividad general ( $p = 0,028$ ). A demás en el modelo paso a paso, asumiendo un valor de  $p < 0,20$ , se incluye el ítem 7 del cuestionario LANSS (alteración del umbral de percepción al pinchazo). El análisis bivariante (modelo crudo), se resultan como factores predictores los ítems 3 (sensibilidad anormal al tacto), 6 (alodinia) y 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo).

Para los ítems del cuestionario DN4, el Ítem 10 ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce? muestra una asociación significativa con el efecto del dolor en la actividad general ( $p = 0,03$ ). Los otros dos ítems incluidos en el modelo paso a paso son: el ítem 2, frio doloroso y el ítem 5, pinchazos que, aunque su asociación con la variable resultado no muestra valores significativos al nivel clásico de error ( $p = 0,187$  y  $p = 0,141$  respectivamente), se asocian de manera positiva con el efecto del dolor en la actividad general. En el análisis bivariante (modelo crudo), se resultan como factor predictor el ítem 10 (dolor provocado por el roce).

Tabla 55. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la actividad general del paciente durante la última semana” (Ítem 1 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	<i>p</i>	b	IC (95%)	<i>p</i>	b	IC (95%)	<i>p</i>			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,317	-0,528	1,163	0,460	0,035	-0,892	0,962	0,941				
Ítem 2	0,907	-0,026	1,840	0,057	0,418	-0,610	1,446	0,423				
Ítem 3	0,709	0,042	1,376	0,037	-0,069	-0,970	0,831	0,879				
Ítem 4	-0,022	-0,708	0,665	0,951	-0,019	-0,731	0,693	0,957				
Ítem 5	0,472	-0,243	1,188	0,194	0,087	-0,679	0,853	0,824				
Ítem 6	1,116	0,426	1,805	0,002	0,770	-0,114	1,655	0,088	0,871	0,094	1,648	0,028
Ítem 7	0,945	0,239	1,651	0,009	0,535	-0,357	1,428	0,238	0,534	-0,255	1,323	0,184
cons					6,603	5,714	7,492	0,000	6,671	6,098	7,244	0,000
						$R^2=0,0637$				$R^2=0,0598$		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,299	-0,383	0,981	0,388	-0,002	-0,782	0,778	0,996				
Ítem 2	0,757	-0,276	1,790	0,150	0,612	-0,476	1,701	0,268	0,682	-0,335	1,700	0,187
Ítem 3	0,227	-0,454	0,908	0,512	-0,017	-0,765	0,731	0,964				
Ítem 4	0,508	-0,163	1,179	0,137	0,205	-0,646	1,056	0,636				
Ítem 5	0,667	-0,005	1,338	0,052	0,481	-0,234	1,196	0,186	0,507	-0,169	1,183	0,141
Ítem 6	0,250	-0,424	0,924	0,465	-0,132	-1,006	0,743	0,767				
Ítem 7	0,412	-0,313	1,137	0,264	0,030	-0,781	0,840	0,943				
Ítem 8	-0,058	-0,792	0,677	0,877	-1,312	-4,103	1,479	0,355				
Ítem 9	0,033	-0,698	0,764	0,930	1,558	-1,180	4,296	0,263				
Ítem 10	0,900	0,202	1,599	0,012	0,856	-0,041	1,753	0,061	0,783	0,075	1,491	0,030
cons					6,585	5,897	7,273	0,000	6,703	6,170	7,235	0,000
						$R^2=0,0627$				$R^2=0,0535$		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.2.2. Ítem 2. Estado de ánimo

La Tabla 56 muestra el análisis de asociación entre el efecto del dolor en el estado de ánimo y los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4. El modelo paso a paso afirma una asociación clara y significativa entre el ítem 3 (sensibilidad anormal al tacto) y el efecto sobre el estado de ánimo ( $p=0,004$ ). El modelo paso a paso también incluye al ítem 5 del cuestionario LANSS (calor y quemazón), que se asocia positivamente ( $p = 0,141$ ) con la variable resultado. En el análisis bivariante (modelo crudo), son factores predictores los ítems; 3 (sensibilidad anormal al tacto), 5 (calor y quemazón), 6 (alodinia) y 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo).

Por otro lado, el ítem 1 (quemazón) del cuestionario DN4 también muestra una asociación significativa con el efecto del dolor en el estado de ánimo ( $p = 0,020$ ). También se incluye el ítem 7. (escozor) del cuestionario DN4 como variables que influyen positivamente el efecto del dolor en el estado de ánimo ( $p = 0,117$ ). En el análisis bivariante (modelo crudo), se muestran como factores predictores los ítems; 1 (quemazón), 7 (escozor), y 10 (dolor provocado por el roce).

Tabla 56. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el estado de ánimo del paciente durante la última semana” (Ítem 2 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,955	-0,192	2,102	0,102	0,230	-1,025	1,485	0,718				
Ítem 2	1,180	-0,094	2,454	0,069	0,349	-1,044	1,741	0,622				
Ítem 3	1,591	0,699	2,483	<b>0,001</b>	1,102	-0,118	2,322	0,076	1,382	0,450	2,314	<b>0,004</b>
Ítem 4	0,015	-0,922	0,952	0,975	-0,243	-1,208	0,721	0,620				
Ítem 5	1,183	0,218	2,149	<b>0,017</b>	0,680	-0,357	1,718	0,197	0,743	-0,249	1,735	0,141
Ítem 6	1,099	0,147	2,052	<b>0,024</b>	0,113	-1,086	1,311	0,853				
Ítem 7	1,207	0,242	2,172	<b>0,014</b>	0,242	-0,968	1,451	0,694				
cons					4,920	3,716	6,124	0,000	5,028	4,202	5,853	0,000
					R <sup>2</sup> =0,0768				R <sup>2</sup> =0,0719			
<b>DN4</b>												
Ítem 1	1,311	0,399	2,224	<b>0,005</b>	1,045	-0,007	2,098	0,051	1,118	0,177	2,059	<b>0,020</b>
Ítem 2	0,815	-0,598	2,227	0,257	0,655	-0,813	2,124	0,380				
Ítem 3	0,178	-0,752	1,108	0,706	-0,134	-1,144	0,876	0,793				
Ítem 4	0,834	-0,079	1,747	0,073	0,220	-0,928	1,369	0,705				
Ítem 5	0,687	-0,233	1,607	0,143	0,334	-0,631	1,299	0,495				
Ítem 6	0,646	-0,270	1,561	0,166	-0,255	-1,434	0,925	0,671				
Ítem 7	1,106	0,126	2,086	<b>0,027</b>	0,656	-0,438	1,750	0,238	0,799	-0,203	1,802	0,117
Ítem 8	0,052	-0,950	1,054	0,919	-3,011	-6,777	0,755	0,116				
Ítem 9	0,241	-0,755	1,238	0,633	3,273	-0,422	6,968	0,082				
Ítem 10	0,974	0,015	1,933	<b>0,046</b>	0,538	-0,673	1,749	0,382				
cons					4,965	4,037	5,893	0,000	5,343	4,631	6,056	0,000
					R <sup>2</sup> =0,0828				R <sup>2</sup> =0,0530			

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### **4.5.3.2.3. Ítem 3. Capacidad de caminar**

En la Tabla 57 se muestra el análisis de asociación entre los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con el efecto del dolor en la capacidad de andar del paciente. El análisis de regresión lineal paso a paso muestra una asociación significativa aunque negativa entre el ítem alodinia y el efecto del dolor en la capacidad de andar del paciente ( $p=0,006$ ). Igualmente el análisis bivariante (modelo crudo) muestra el ítem 6 (alodinia), como factor predictor con una asociación negativa.

El modelo también incluye los ítems 4, hormigueo y 10, ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce? que, aún sin dar valores significativos en el nivel clásico, muestran en este modelo una asociación negativa con el efecto del dolor en la capacidad de andar. Igualmente, en el análisis bivariante (modelocrudo), los ítems 4 (hormigueo) y 10 (dolor provocado por el roce) se muestran como factores predictores con una asociación negativa.

Tabla 57. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la capacidad de caminar del paciente durante la última semana” (Ítem 3 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto				Modelo Ajustado				Modelo stepwise $p < 0,20$			
	B	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	-0,754	-1,824	0,317	0,167	-0,713	-1,897	0,470	0,236				
Ítem 2	-1,106	-2,293	0,080	0,067	-0,463	-1,776	0,850	0,488				
Ítem 3	-0,579	-1,433	0,275	0,183	0,244	-0,906	1,395	0,676				
Ítem 4	0,106	-0,767	0,979	0,811	0,096	-0,814	1,005	0,836				
Ítem 5	-0,553	-1,463	0,356	0,232	-0,266	-1,244	0,713	0,593				
Ítem 6	-1,244	-2,126	-0,363	<b>0,006</b>	-1,292	-2,423	-0,162	<b>0,025</b>	-1,244	-2,126	-0,363	<b>0,006</b>
Ítem 7	-0,388	-1,299	0,523	0,402	0,357	-0,784	1,497	0,538				
cons					7,271	6,136	8,407	0,000	6,856	6,335	7,377	0,000
					$R^2=0,0541$				$R^2=0,0392$			
<b>DN4</b>												
Ítem 1	-0,851	-1,710	0,009	0,052	-0,346	-1,330	0,637	0,488				
Ítem 2	0,410	-0,909	1,729	0,541	0,538	-0,834	1,910	0,440				
Ítem 3	-0,779	-1,638	0,080	0,075	-0,296	-1,240	0,648	0,537				
Ítem 4	-1,040	-1,885	-0,194	<b>0,016</b>	-0,758	-1,831	0,315	0,165	-0,781	-1,636	0,074	0,073
Ítem 5	-0,436	-1,296	0,423	0,318	-0,002	-0,903	0,900	0,997				
Ítem 6	-0,302	-1,158	0,554	0,487	0,362	-0,740	1,465	0,518				
Ítem 7	-0,541	-1,462	0,381	0,248	0,001	-1,021	1,023	0,999				
Ítem 8	0,211	-0,722	1,144	0,656	-0,924	-4,444	2,595	0,605				
Ítem 9	0,296	-0,632	1,224	0,530	0,726	-2,727	4,179	0,679				
Ítem 10	-1,382	-2,262	-0,501	<b>0,002</b>	-1,177	-2,309	-0,046	<b>0,041</b>	-1,195	-2,094	-0,296	<b>0,009</b>
cons	00,000	00,000	00,000	0,000	7,328	6,461	8,195	0,000	7,207	6,591	7,822	0,000
					$R^2=0,0772$				$R^2=0,0641$			

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.2.4. Ítem 4. Trabajo habitual

En La Tabla 58 SE muestra el análisis relacionado con el efecto del dolor en el trabajo habitual del paciente. En el modelo de regresión lineal paso a paso se afirma una asociación significativa entre el ítem 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo) del cuestionario LANSS y el efecto del dolor en el trabajo habitual del paciente ( $p = 0,014$ ). En el análisis bivariante (modelo crudo), también muestra como factor predictor dicho ítem 7.

En el caso del cuestionario DN4 se observa con el modelo paso a paso que el ítem 5 (pinchazos) se asocia de manera positiva con el efecto del dolor en el trabajo habitual ( $p = 0,093$ )

Tabla 58. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el trabajo habitual del paciente durante la última semana” (Ítem 4 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$			
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	
<b>LANSS</b>										
Ítem 1	0,240	-0,566	1,046	0,558	-0,177	-1,069	0,715	0,695		
Ítem 2	0,666	-0,226	1,559	0,143	0,485	-0,504	1,475	0,334		
Ítem 3	0,610	-0,027	1,247	0,060	0,114	-0,754	0,981	0,796		
Ítem 4	0,369	-0,283	1,021	0,266	0,361	-0,325	1,046	0,300		
Ítem 5	0,329	-0,354	1,012	0,343	-0,034	-0,771	0,704	0,929		
Ítem 6	0,598	-0,071	1,267	0,079	0,152	-0,700	1,004	0,725		
Ítem 7	0,849	0,175	1,522	<b>0,014</b>	0,648	-0,211	1,507	0,138	0,849 0,175 1,522 <b>0,014</b>	
cons					7,075	6,219	7,931	0,000	7,175 6,622 7,727 0,000	
					R <sup>2</sup> =0,0443			R <sup>2</sup> =0,0315		
<b>DN4</b>										
Ítem 1	0,071	-0,580	0,722	0,830	-0,234	-0,986	0,518	0,540		
Ítem 2	0,389	-0,599	1,377	0,439	0,107	-0,943	1,157	0,841		
Ítem 3	0,254	-0,395	0,903	0,441	0,053	-0,669	0,774	0,886		
Ítem 4	0,323	-0,319	0,965	0,322	-0,070	-0,890	0,751	0,867		
Ítem 5	0,549	-0,093	1,190	0,093	0,436	-0,254	1,126	0,214	0,549 -0,093 1,190 0,093	
Ítem 6	0,365	-0,276	1,005	0,263	0,165	-0,678	1,009	0,700		
Ítem 7	0,323	-0,369	1,015	0,359	0,079	-0,703	0,861	0,842		
Ítem 8	0,366	-0,332	1,064	0,303	-0,604	-3,296	2,089	0,659		
Ítem 9	0,417	-0,277	1,111	0,237	1,199	-1,442	3,840	0,372		
Ítem 10	0,435	-0,239	1,109	0,204	0,623	-0,242	1,489	0,157		
cons					7,130	6,466	7,793	0,000	7,442 6,965 7,919 0,000	
					R <sup>2</sup> =0,0394			R <sup>2</sup> =0,0148		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón; Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### **4.5.3.2.5. Ítem 5. Relaciones con otras personas**

La Tabla 59 muestra el análisis de asociación entre los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con el efecto del dolor en las relaciones del paciente con otras personas. El análisis de regresión lineal paso a paso afirma una asociación clara y significativa con el ítem 6 (alodinia) del cuestionario LANSS ( $p = 0,029$ ). Para el ítem 5, calor y quemazón, también se muestra una asociación positiva ( $p = 0,063$ ). En el análisis bivalente (modelo crudo) resultan como factores predictores los ítems 3 (sensibilidad anormal al tacto), 5 y 6.

Para los ítems del cuestionario DN4, se confirma la asociación significativa entre el ítem 1, quemazón ( $p = 0,009$ ) y el efecto del dolor en las relaciones del paciente con otras personas. El modelo paso a paso también incluye como variables influyentes el ítem 7, escozor ( $p = 0,088$ ). En el análisis bivalente (modelo crudo) resultan como factores predictores positivos los ítems; 1, 7 y 10 (dolor provocado por el roce).

Tabla 59. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en las relaciones del paciente durante la última semana” (Ítem 5 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	-0,044	-1,308	1,221	0,946	-0,704	-2,085	0,677	0,316				
Ítem 2	1,313	-0,081	2,708	0,065	0,524	-1,008	2,056	0,500				
Ítem 3	1,251	0,259	2,243	0,014	0,789	-0,554	2,131	0,248				
Ítem 4	-0,216	-1,241	0,810	0,678	-0,219	-1,280	0,842	0,684				
Ítem 5	1,299	0,242	2,356	0,016	1,012	-0,129	2,154	0,082	1,021	-0,055	2,097	0,063
Ítem 6	1,414	0,376	2,451	0,008	0,717	-0,602	2,035	0,285	1,180	0,120	2,240	0,029
Ítem 7	0,874	-0,192	1,940	0,107	-0,138	-1,468	1,192	0,838				
cons					3,704	2,380	5,029	0,000	3,236	2,354	4,117	0,000
					R <sup>2</sup> =0,0681				R <sup>2</sup> =0,0542			
<b>DN4</b>												
Ítem 1	1,495	0,497	2,492	0,004	1,556	0,428	2,683	0,007	1,401	0,360	2,442	0,009
Ítem 2	0,906	-0,641	2,452	0,249	0,914	-0,659	2,488	0,253				
Ítem 3	-0,454	-1,471	0,563	0,379	-0,467	-1,549	0,614	0,395	-0,738	-1,743	0,267	0,149
Ítem 4	0,257	-0,751	1,265	0,615	-0,291	-1,521	0,939	0,641				
Ítem 5	-0,112	-1,126	0,901	0,827	-0,456	-1,490	0,578	0,385				
Ítem 6	0,313	-0,694	1,319	0,541	-0,540	-1,804	0,723	0,400				
Ítem 7	1,309	0,238	2,380	0,017	1,122	-0,050	2,294	0,061	0,950	-0,142	2,041	0,088
Ítem 8	-0,403	-1,499	0,692	0,469	-4,914	-8,949	-0,880	0,017				
Ítem 9	-0,065	-1,157	1,027	0,906	5,131	1,173	9,090	0,011				
Ítem 10	1,131	0,083	2,180	0,035	0,771	-0,526	2,068	0,242				
cons					3,477	2,483	4,472	0,000	3,542	2,701	4,383	0,000
					R <sup>2</sup> =0,1224				R <sup>2</sup> =0,0693			

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.2.6. Ítem 6. Sueño.

La Tabla 60 muestra el análisis de asociación entre los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con el efecto del dolor sobre el sueño. El modelo paso a paso nos muestra que el ítem 6 (alodinia) del cuestionario LANSS se asocia muy significativamente con el efecto del dolor sobre el sueño ( $p = 0,008$ ). El modelo también incluye otras variables influyentes, a saber, los ítems 1 (escozor, pinchazos u hormigueo;  $p = 0,169$ ), el ítem 4, descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos ( $p = 0,172$ ) y el ítem 5, calor y quemazón ( $p = 0,089$ ) que muestra una relación positiva. El análisis bivariante (modelo crudo) muestra como factores predictores ( $p < 0,05$ ) los ítems; 1, 3 (sensibilidad anormal al tacto), 5 y 6.

Para los ítems del cuestionario DN4, se afirma que el ítem 7 (escozor) se asocia significativamente con el efecto del dolor en el sueño ( $p = 0,02$ ). También el modelo paso a paso incluye como variables influyentes los ítems 2 (frio doloroso;  $p = 0,104$ ), el ítem 3 (descargas eléctricas;  $p = 0,085$ ) y el ítem 10: ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce? ( $p = 0,169$ ), que, aunque sin dar significativos al nivel clásico de error, se relacionan de manera positiva. En análisis bivariante (modelo crudo), se muestran como factores predictores positivos ( $p < 0,05$ ) los ítems; 5 (pinchazos), 7 (escozor) y 10 (dolor provocado por el roce)

Tabla 60. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en el sueño del paciente durante la última semana” (Ítem 6 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	1,230	0,187	2,272	0,021	0,897	-0,233	2,028	0,119	0,742	-0,318	1,802	0,169
Ítem 2	0,193	-0,984	1,369	0,747	-0,764	-2,018	0,490	0,231				
Ítem 3	0,972	0,140	1,803	0,022	0,023	-1,076	1,122	0,967				
Ítem 4	0,768	-0,083	1,619	0,077	0,552	-0,317	1,421	0,211	0,593	-0,260	1,446	0,172
Ítem 5	1,288	0,410	2,167	0,004	0,890	-0,044	1,825	0,062	0,787	-0,120	1,695	0,089
Ítem 6	1,381	0,520	2,243	0,002	1,495	0,416	2,575	0,007	1,184	0,307	2,060	0,008
Ítem 7	0,816	-0,074	1,706	0,072	-0,336	-1,425	0,754	0,544				
cons					2,964	1,879	4,048	0,000	2,913	1,866	3,960	0,000
						$R^2=0,1068$				$R^2=0,0980$		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,533	-0,317	1,383	0,217	0,032	-0,924	0,989	0,947				
Ítem 2	1,163	-0,123	2,450	0,076	1,126	-0,209	2,461	0,098	1,043	-0,216	2,302	0,104
Ítem 3	0,814	-0,030	1,658	0,059	0,672	-0,246	1,590	0,151	0,730	-0,101	1,562	0,085
Ítem 4	0,589	-0,251	1,428	0,168	-0,052	-1,096	0,992	0,922				
Ítem 5	0,905	0,068	1,743	0,034	0,424	-0,453	1,302	0,341				
Ítem 6	0,438	-0,403	1,278	0,306	-0,085	-1,157	0,988	0,876				
Ítem 7	1,379	0,491	2,266	0,002	1,023	0,029	2,018	0,044	1,093	0,174	2,013	0,020
Ítem 8	-0,112	-1,029	0,806	0,811	1,211	-2,213	4,634	0,486				
Ítem 9	-0,277	-1,189	0,635	0,550	-1,440	-4,798	1,919	0,399				
Ítem 10	1,087	0,213	1,960	0,015	0,487	-0,614	1,587	0,384	0,633	-0,271	1,537	0,169
cons					3,784	2,941	4,628	0,000	3,806	3,168	4,444	0,000
						$R^2=0,0961$				$R^2=0,0868$		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### 4.5.3.2.7. Ítem 7. Disfrutar de la vida

La Tabla 61 muestra el análisis de asociación entre los ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con el ítem 7 del cuestionario breve del dolor, el efecto del dolor en la capacidad de disfrutar la vida del paciente. El análisis paso a paso muestra que el ítem 5 del cuestionario LANSS (calor y quemazón) se asocia significativamente con el variable resultado ( $p = 0,004$ ). El modelo también muestra una relación positiva con el ítem 2, el aspecto diferente de la zona dolorosa, aunque esta última asociación no es significativa en el nivel clásico de error ( $p = 0,063$ ). También, el análisis bivariante (modelo crudo) muestra como factores predictores positivos ( $p < 0,05$ ), además de los ítems 2 y 5, el ítem 6 (alodinia).

Para el cuestionario DN4 se muestra una asociación significativa y positiva con los ítems 1, quemazón ( $p = 0,00$ ), y negativa con el ítem 3, descargas eléctricas ( $p = 0,051$ ). También el modelo incluye el ítem 5 (pinchazos), que se asocia de manera positiva, aunque no significativa al nivel clásico de error ( $p = 0,171$ ), con el efecto sobre disfrutar la vida. También, el análisis bivariante (modelo crudo) muestra como factores predictores positivos ( $p < 0,05$ ) a los ítems; 1 (quemazón) y 7 (escozor).

Tabla 61. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “el efecto del dolor en la capacidad de disfrutar de la vida durante la última semana” (Ítem 7 de la dimensión interferencia con las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI).

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado			Modelo stepwise $p < 0,20$					
	B	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$	b	IC (95%)	$p$			
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,881	-0,093	1,856	0,076	0,562	-0,504	1,627	0,300				
Ítem 2	1,287	0,210	2,364	0,019	0,740	-0,442	1,922	0,219	1,016	-0,057	2,088	0,063
Ítem 3	0,709	-0,068	1,485	0,073	-0,039	-1,075	0,997	0,941				
Ítem 4	-0,013	-0,810	0,784	0,975	-0,163	-0,981	0,656	0,696				
Ítem 5	1,343	0,532	2,154	0,001	1,145	0,264	2,026	0,011	1,210	0,392	2,028	0,004
Ítem 6	0,867	0,055	1,679	0,036	0,481	-0,536	1,499	0,352				
Ítem 7	0,516	-0,315	1,346	0,222	-0,238	-1,265	0,788	0,647				
cons					5,616	4,594	6,638	0,000	5,872	5,208	6,536	0,000
						R <sup>2</sup> =0,0803				R <sup>2</sup> =0,0703		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	1,386	0,619	2,154	0,000	1,569	0,686	2,452	0,001	1,453	0,674	2,232	0,000
Ítem 2	0,233	-0,972	1,438	0,703	0,325	-0,908	1,557	0,604				
Ítem 3	-0,399	-1,188	0,390	0,319	-0,615	-1,462	0,233	0,154	-0,789	-1,580	0,001	0,051
Ítem 4	0,101	-0,682	0,885	0,799	-0,267	-1,231	0,696	0,585				
Ítem 5	0,571	-0,212	1,354	0,152	0,455	-0,355	1,265	0,269	0,544	-0,237	1,325	0,171
Ítem 6	0,135	-0,647	0,918	0,733	-0,467	-1,457	0,523	0,353				
Ítem 7	0,914	0,079	1,748	0,032	0,610	-0,308	1,528	0,191				
Ítem 8	-0,386	-1,237	0,464	0,371	-1,381	-4,541	1,779	0,390				
Ítem 9	-0,305	-1,152	0,542	0,478	1,271	-1,829	4,372	0,420				
Ítem 10	0,615	-0,204	1,435	0,140	0,085	-0,931	1,101	0,869				
cons					6,072	5,293	6,851	0,000	6,035	5,331	6,739	0,000
						R <sup>2</sup> =0,1072				R <sup>2</sup> =0,0863		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

#### **4.5.3.2.8. Media global de interferencia**

A continuación, en la Tabla 62 figuran los resultados del análisis de asociación entre la media global de la interferencia del dolor en las actividades diarias con los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4.

Para los ítems del cuestionario LANSS, se afirma que el ítem 3, sensibilidad anormal al tacto, muestra una asociación significativa con la media de la interferencia del dolor en las actividades diarias ( $p = 0,040$ ). Según el análisis paso a paso realizado, la variable resultado también se asocia de manera positiva con el ítem 5, calor y quemazón. En el análisis bivariante (modelo crudo) se muestran como factores predictores positivos ( $p < 0,05$ ), además de los ítems 3y 5, los ítems 6 (alodinia) y 7 (alteración del umbral de percepción al pinchazo).

Los ítems del cuestionario DN4; ítem 1, quemazón ( $p = 0,093$ ), ítem 2, frío doloroso ( $p = 0,156$ ) y el ítem 7, escozor ( $p = 0,087$ ), muestran una asociación positiva con la media de interferencia con las actividades diarias, según el modelo paso a paso utilizado. En el análisis bivariante (modelo crudo), se muestran como factores predictores positivos ( $p < 0,05$ ), los ítems; 1 (quemazón) y 7 (escozor).

Tabla 62. Asociación de diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con la variable “media global de la interferencia del dolor en las actividades diarias (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del paciente, cuestionario BPI).

	Modelo Bruto				Modelo Ajustado				Modelo stepwise $p < 0,20$			
	B	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$	b	IC (95%)		$p$
<b>LANSS</b>												
Ítem 1	0,404	-0,284	1,091	0,248	0,018	-0,735	0,772	0,962				
Ítem 2	0,634	-0,128	1,396	0,102	0,184	-0,652	1,020	0,664				
Ítem 3	0,752	0,213	1,291	0,007	0,309	-0,424	1,042	0,407	0,589	0,028	1,150	0,040
Ítem 4	0,144	-0,415	0,703	0,612	0,052	-0,527	0,631	0,859				
Ítem 5	0,766	0,191	1,341	0,009	0,502	-0,121	1,125	0,114	0,578	-0,019	1,176	0,058
Ítem 6	0,747	0,181	1,314	0,010	0,348	-0,372	1,068	0,341				
Ítem 7	0,688	0,111	1,265	0,020	0,153	-0,574	0,879	0,679				
cons					5,450	4,727	6,174	0,000	5,552	5,056	6,049	0,000
						R <sup>2</sup> =0.0659				R <sup>2</sup> =0.0565		
<b>DN4</b>												
Ítem 1	0,606	0,057	1,156	0,031	0,517	-0,114	1,149	0,108	0,483	-0,081	1,047	0,093
Ítem 2	0,667	-0,173	1,508	0,119	0,611	-0,270	1,492	0,173	0,601	-0,231	1,434	0,156
Ítem 3	-0,023	-0,578	0,533	0,935	-0,115	-0,721	0,491	0,708				
Ítem 4	0,225	-0,324	0,774	0,421	-0,145	-0,834	0,544	0,679				
Ítem 5	0,404	-0,145	0,954	0,148	0,239	-0,340	0,818	0,416				
Ítem 6	0,263	-0,285	0,812	0,345	-0,136	-0,844	0,572	0,705				
Ítem 7	0,700	0,116	1,284	0,019	0,503	-0,153	1,159	0,132	0,527	-0,077	1,130	0,087
Ítem 8	-0,047	-0,646	0,551	0,876	-1,562	-3,822	0,697	0,174				
Ítem 9	0,049	-0,547	0,644	0,872	1,674	-0,543	3,891	0,138				
Ítem 10	0,537	-0,036	1,111	0,066	0,312	-0,415	1,038	0,398				
cons					5,620	5,063	6,177	0,000	5,729	5,292	6,166	0,000
						R <sup>2</sup> =0.0741				R <sup>2</sup> =0.0524		

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

Se resaltan los valores significativos  $p < 0,05$

Tabla 63. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI).

Se muestran los modelos brutos (análisis bivariante) y los modelos ajustados Stepwise, con un nivel de significatividad de  $p < 0,20$ .

Ítems	Actividad general		Estado de animo		Capacidad de caminar		Trabajo habitual		Relaciones con otras personas.		Sueño		Disfrutar de la vida		Interferencia Global	
	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise	Bruto	Stepwise
<b>LANSS</b>																
Ítem 1	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--
Ítem 2	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	NS	--
Ítem 3	$p < 0,05$	--	0,001	$p < 0,01$	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	--	$p < 0,05$	--	NS	--	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Ítem 4	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--
Ítem 5	NS	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$	0,001	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 6	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	--	$p < 0,01$	$- p < 0,01$	NS	--	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	--	0,010	--
Ítem 7	$p < 0,01$	$0,05 < p < 0,2$	$p < 0,05$	--	NS	--	$p < 0,05$	$p < 0,05$	NS	--	NS	--	NS	--	0,020	--
<b>DN4</b>																
Ítem 1	NS	--	$p < 0,01$	$p < 0,05$	NS	--	NS	--	$p < 0,01$	$p < 0,01$	NS	--	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 2	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 3	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	$-0,05 < p < 0,2$	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	$-0,05 < p < 0,2$	NS	--
Ítem 4	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	$-0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 5	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	$p < 0,05$	--	NS	$0,05 < p < 0,2$	NS	--
Ítem 6	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 7	NS	--	0,027	$0,05 < p < 0,2$	NS	--	NS	--	$p < 0,05$	0,088	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	--	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,2$
Ítem 8	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 9	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--	NS	--
Ítem 10	$p < 0,05$	$p < 0,05$	0,046	--	$p < 0,01$	$- p < 0,01$	NS	--	$p < 0,05$	--	0,015	0,169	NS	--	NS	--

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

NS, no significativo.; +, asociación positiva; -, asociación negativa.; --, Variable descartada en el análisis stepwise.

## **5. DISCUSIÓN**

El dolor neuropático representa una reacción patológica del sistema sensorial, que responde amplificando la señal nociva inicial, tanto a nivel periférico como central, y distorsionando profundamente el procesamiento de la transmisión nociceptiva. Es persistente, aún cuando la lesión que lo originó haya desaparecido, se acompaña de manifestaciones dolorosas características, como la alodinia, y pueden coexistir en el mismo paciente manifestaciones de hiperalgesia y alteraciones sensoriales en forma de disestesias, parestesias, hipostesias e incluso lesiones motoras. En este trabajo se estudian diferentes casos tratados en dos Unidades del Dolor, donde el componente de dolor mixto predominó sobre el nociceptivo puro.

El diagnóstico del dolor neuropático es todavía muy difícil, y una de las maneras de detectarlo es a través de una serie de descriptores muy específicos que se han utilizado para preparar diferentes escalas y cuestionarios. Como el dolor neuropático tiene características clínicas específicas, la combinación de síntomas y signos, tal como ocurre en los cuestionarios utilizados en este estudio, tiene un valor discriminativo muy alto para la identificación de esta variedad de dolor y su posterior categorización, según la escala de gradación diagnóstica del dolor neuropático (Treede *et al.*, 2008). Las escalas son un método orientativo para el diagnóstico de dolor neuropático y deben asociarse a una correcta anamnesis y a una exploración somatosensorial neurológica de la zona lesionada. Entre las escalas de uso general se recomienda la EVA para medir la intensidad del dolor. Entre las escalas discriminativas de dolor neuropático, las preferibles, por estar validadas en castellano y ser de fácil manejo son la escala LANSS, DN4, ID-Pain y pain Detect.

Este estudio representa la primera comparación de los cuestionarios DN4 y LANSS en la evaluación del dolor neuropático en la población española. En general, se

confirma el alto valor discriminativo de las versiones en español de ambas pruebas y se proporcionan los datos que indicarían que el cuestionario DN4 podría ser aún mejor que el LANSS para la identificación de dolor con componente neuropático. En este estudio, también se analizan por primera vez la precisión diagnóstica de los diferentes ítems en los dos cuestionarios en nuestra población. También se aplica el cuestionario breve del dolor, para determinar la intensidad de dolor e interferencia con la calidad de vida y para correlacionarlo con los datos de los cuestionarios LANSS y DN4. En general se muestra que los pacientes con dolor neuropático padecen de dolor más intenso y el dolor interfiere más en sus actividades diarias que en el caso de los pacientes con dolor nociceptivo.

Las características demográficas de los 192 pacientes incluidos en este estudio fueron similares a los de otros estudios, especialmente con los realizados en España (Bouhassira *et al.*, 2005; Barutell *et al.*, 2006; Perez *et al.*, 2007; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Blanco *et al.*, 2011; Harifi *et al.*, 2011). Sin embargo, la edad de los pacientes incluidos en este estudio y en otros europeos (Bouhassira *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2007) es inferior a la de los pacientes del estudio realizado con la población turca (Unal-Cevik *et al.*, 2010) y marroquí (Harifi *et al.*, 2011). Nuestro estudio muestra que la edad promedio de los pacientes con dolor neuropático es menor que en los pacientes con dolor nociceptivo, lo que está de acuerdo con el estudio de Bennett, 2001. No existen diferencias entre los dos grupos de pacientes según sexo, talla, peso, índice de masa corporal y el tipo de sesión, lo que concuerda con otras series publicadas (Pérez *et al.*, 2006; Perez *et al.*, 2007; Unal-Cevik *et al.*, 2010). Sin embargo, la existencia de componente neuropático en el dolor, está asociado en este trabajo con un nivel mayor de educación y formación y concuerda con lo informado por Perez *et al.*, 2007. Esto podría interpretarse como consecuencia de que los pacientes con bajos niveles de

alfabetización tienen dificultad en reconocer algunos de los elementos verbales expresadas en los cuestionarios de dolor neuropático.

Para la población de este estudio, la intensidad del dolor fue mayor en los pacientes con componente neuropático que en aquellos que no lo presentaban, lo que concuerda con los datos reportados por otros autores (Unal-Cevik *et al.*, 2010; Harifi *et al.*, 2011). Por otra parte, la duración del dolor es mayor en el grupo del dolor nociceptivo que en el grupo del dolor neuropático, que está de acuerdo con el estudio de Harifi *et al.* (2011), pero no con el estudio de Bouhassira *et al.*, 2005. El dolor nociceptivo se debe, en la mayoría de los casos, a procesos degenerativos como la osteoartritis y la osteoporosis, que tienen duración muy larga. Esto, junto con la edad avanzada de los pacientes incluidos puede explicar la alta duración del dolor crónico en este grupo de pacientes.

El dolor a nivel craneofacial, en extremidades superiores, tórax y extremidades inferiores suele asociarse con componentes neuropático. En nuestra muestra el dolor en estas localizaciones es causado mayormente por neuralgias a nivel craneofacial y torácico, radiculopatías y SDRC para extremidades superiores, y radiculopatías para el dolor neuropático en extremidades inferiores. Estas patologías, como se ha mencionado anteriormente, se asocian con la presencia de componente neuropático, mientras que el dolor localizado en la zona cervical, dorsal, lumbosacro, abdominal, y pélvico suele asociarse tanto al dolor de tipo neuropático como de tipo nociceptivo.

En el presente estudio, así como en otros recientemente realizados en España (Blanco *et al.*, 2012; De Andrés *et al.*, 2012; Fernández *et al.*, 2007) y en otros países (Bouhassira *et al.*, 2005; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Bouhassira and Attal, 2011; Harifi *et al.*, 2011), las etiologías del dolor neuropático periférico representan proporciones

semejantes. En dichos estudios, como en el nuestro, las radiculopatías representan la causa más frecuente, seguidas de las neuralgias, neuropatías y síndromes de atrapamiento periféricos con cifras cercanas. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre el dolor con componente neuropático y otras patologías, como dolor por plexopatías, desaferenciación y síndrome del túnel carpiano, presumiblemente debido al limitado número de pacientes inscritos en tales condiciones. Por otro lado, los pacientes del grupo de dolor nociceptivo sufrían mayoritariamente osteoartritis y dolor relacionado con la osteoporosis, lo que concuerda con lo descrito en otros estudios (Bouhassira *et al.*, 2005; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Bouhassira & Attal, 2011; Harifi *et al.*, 2011; De Andrés *et al.*, 2012).

A pesar de las recomendaciones científicas y guías a seguir en el tratamiento del dolor neuropático, (Backonja and Serra, 2004; Crump *et al.*, 2005; Attal *et al.*, 2006; Dworkin, O'Connor, *et al.*, 2010; Rey *et al.*, 2011), este estudio como otros (Barutell, 2009; Blanco *et al.*, 2012) registran cifras de tratamientos prescritos que no concuerdan con aquellas recomendaciones. El uso de los AINEs y otros medicamentos no opioides (no recomendados para el dolor neuropático) sigue registrando niveles altos, mientras que el uso de los antiepilépticos y antidepresivos (medicamentos de primera elección) y los opioides mayores y menores (segunda elección) sigue registrando porcentajes bajos. Por otro lado, el uso de los analgésicos tópicos y técnicas analgésicas sigue con porcentajes mucho más bajos. Estas cifras son prácticamente esperadas y se pueden explicar por la presencia de dolor mixto ya que la presencia del componente neuropático no excluye el dolor nociceptivo y también porque los pacientes de primera visita habían sido atendidos generalmente por Atención Primaria, donde la prescripción de AINEs es elevada, lo cual ha sido reportado previamente (Berger *et al.*, 2004; Gore *et al.*, 2007; Pérez *et al.*, 2009; Blanco *et al.*, 2012).

En un estudio epidemiológico multicéntrico en el que han participado 20 unidades de dolor en España (Barutell, 2009) el uso de los AINEs y analgésicos no opioides registró un porcentaje previo al estudio de 71%, mientras que en las unidades del dolor era del 39%; los antiepilépticos, antidepresivos y opioides (Tramadol) registraron valores de 55%, 46% y 54% respectivamente. Otro estudio publicado recientemente realizado en centros de atención primaria (Blanco *et al.*, 2012) mostró un registro también elevado, con porcentajes de 53 y 51% para AINEs y analgésicos no opioides respectivamente, mientras que anticonvulsivantes y antidepresivos, se administraban en un 49 y 11% de los pacientes, y los opioides solamente en un 25%.

En el estudio presente se han utilizado dos de los cuestionarios (DN4 y LANSS) más utilizados en la práctica clínica como herramientas diagnósticas del dolor neuropático. El cuestionario DN4, tal y como se ha descrito anteriormente por otros autores (Bouhassira *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2010; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Harifi *et al.*, 2011), en el presente trabajo les ha resultado relativamente fácil de comprender y marcar a los pacientes. Por el contrario, el cuestionario LANSS precisa algo más de tiempo y tiene una puntuación y marcaje diferente, lo cual también fue hallado por otros autores (Bennett, 2001; Yucel *et al.*, 2004; Pérez *et al.*, 2006).

El juicio clínico ha sido considerado como un estándar válido para probar la exactitud diagnóstica de los cuestionarios del dolor neuropático (Bennett *et al.*, 2005), basándonos en la consideración universalmente aceptada de que el juicio clínico ha de tener la principal consideración en del diagnóstico de dolor (Haanpää *et al.*, 2011). El diagnóstico de los pacientes incluidos en este estudio se hizo por los médicos especialistas que pertenecen a las clínicas del dolor, de acuerdo con su juicio clínico, seguido por pruebas y/o imágenes, y es esperado que la calidad del diagnóstico clínico del componente neuropático del dolor fuera bastante alta. De hecho, los altos valores de

sensibilidad y especificidad encontradas para los instrumentos de screening avalan el diagnóstico clínico.

La sensibilidad y especificidad registrados en este estudio para la escala DN4 (95,04% y 97,18%, respectivamente) son similares a los reportados en estudios anteriores (Santos *et al.*, 2010; Unal-Cevik *et al.*, 2010), pero son más altos que los hallados por otros (Bouhassira *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2007; Spallone *et al.*, 2012). Respecto al cuestionario LANSS, la sensibilidad (80,17%) estaba en el intervalo registrado por otros autores (Bennett, 2001; Yucel *et al.*, 2004; Pérez *et al.*, 2006), mientras que la especificidad era más alta (100%). Las diferencias en la población de estudio y en la clasificación del dolor neuropático puede explicar la variabilidad encontrada entre diferentes estudios.

El presente estudio compara también la validez de los cuestionarios DN4 y LANSS, y permite aclarar que aunque ambos cuestionarios son muy discriminativos, la capacidad predictiva de DN4 es más alta, debido a que el AUC (análisis ROC) fue significativamente mayor que la de LANSS. Pese a dar diferencias significativas, realmente las divergencias entre una y otra escala no son muy grandes por lo que si hubiera que usar la escala LANSS podría emplearse de igual forma, puesto que la pérdida de capacidad predictiva con respecto a la DN4 es pequeña.

También ha sido analizada la sensibilidad y la especificidad de los distintos ítems de ambos cuestionarios y han sido encontradas diferencias en cuanto a estos parámetros, lo cual nos permite agrupar a los diferentes ítems en tres grupos que muestran entre ellos diferencias estadísticamente significativas en el área bajo la curva ROC (ver sección de resultados y figuras 31 y 32). De esta manera, en el cuestionario DN4, los ítems con calidad diagnóstica superior son el entumecimiento (ítem 6) y la

sensación de hormigueo (ítem 4). Ello está de acuerdo con los resultados de Unal-Cevik *et al.*, (2010) y Santos *et al.*, (2010). En el cuestionario LANSS, los ítems con mayor capacidad discriminativa de dolor neuropático son la sensibilidad anormal al tacto (ítem 3) y la alteración del umbral de percepción al pinchazo (ítem 7).

Aunque los dos cuestionarios (LANSS y DN4) comparten la mayoría de los síntomas y exámenes clínicos, se muestran diferencias en sensibilidades, especificidades y áreas bajo las curvas ROC en los ítems similares que contienen esos síntomas o exámenes clínicos (Tabla 64). Así, mientras que el hormigueo (ítem 4) del cuestionario DN4 tiene un valor discriminativo muy alto, este mismo ítem en la escala LANSS (ítem 1), donde se formula en el ítem 1 junto con otros descriptores, muestra una precisión diagnóstica intermedia. Esto se explica, probablemente por la forma de redacción de la pregunta y los descriptores incluidos. Una conclusión provisional que se puede sacar de este hallazgo es que es preferible utilizar descriptores simples en lugar de los complejos. Además, en la escala LANSS, en la que existen ítems con descriptores sencillos e ítems con descriptores complejos, se observa en éstos últimos una notable pérdida de especificidad en relación con los simples (Tabla 64). Esto pudiera explicar la menor calidad diagnóstica del cuestionario LANSS respecto al DN4.

Tabla 64. Sensibilidad/Especificidad de los Ítems de los cuestionarios LANSS y DN4.

			LANSS			DN4					
<i>N</i>	Descriptores		<i>Sen.</i>	<i>Esp.</i>	<i>AUC</i>	<i>N</i>	Descriptores		<i>Sen.</i>	<i>Esp.</i>	<i>AUC</i>
1	Escozor, pinchazos u hormigueo		97,5%	49,3%	0,73	1	Quemazón		73,6%	69%	0,713
2	Aspecto diferente		24%	100%	0,62	2	Frio doloroso		17,4%	97,2%	0,753
3	Sensibilidad anormal al tacto		76%	90,1%	0,831	3	Descargas eléctricas		56,2%	80,3%	0,682
4	Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos		71,1%	60,6%	0,658	4	Hormigueo		74,4%	97,2%	0,858
5	Calor y quemazón		81%	56,3%	0,687	5	Pinchazos		68,6%	67,6%	0,681
						6	Entumecimiento		73,60%	90,1%	0,818
						7	Escozor		44,6%	91,5%	0,681
	Examen clínico						Examen clínico				
6	Alodinia al cepillado		48,8%	88,7%	0,687	8	Hipostesia al tacto		43,8%	93%	0,684
7	Alteración del umbral de percepción al pinchazo,		91,7%	74,6%	0,832	9	Hipostesia al pinchazo		43,8%	91,5%	0,677
						10	¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?		47,1%	87,3%	0,672

N, Número del Ítem en el cuestionario; Sen., Sensibilidad; Esp., Especificidad; AUC, área bajo la curva ROC.

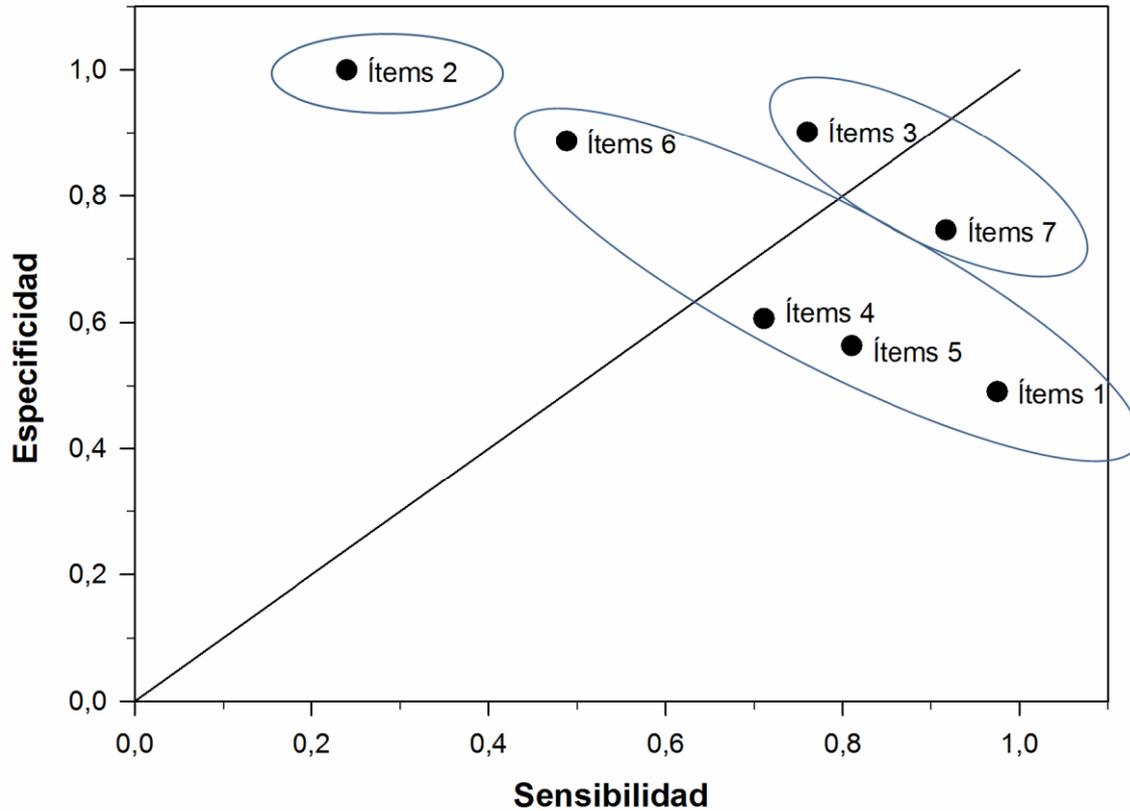


Figura 31. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems del cuestionario LANSS con un valor de corte de  $\geq 12$ . Agrupaciones y comparación de los ítems en función de la fuerza diagnóstica.

Ítems del LANSS: Ítem 1- Escozor, pinchazos u hormigueo, Ítem 2- Aspecto diferente, Ítem 3- Sensibilidad anormal al tacto, Ítem 4- D. Eléctricas, sobresaltos y pinchazos, Ítem 5- Calor y quemazón, Ítem 6- Alodinia, Ítem 7- Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

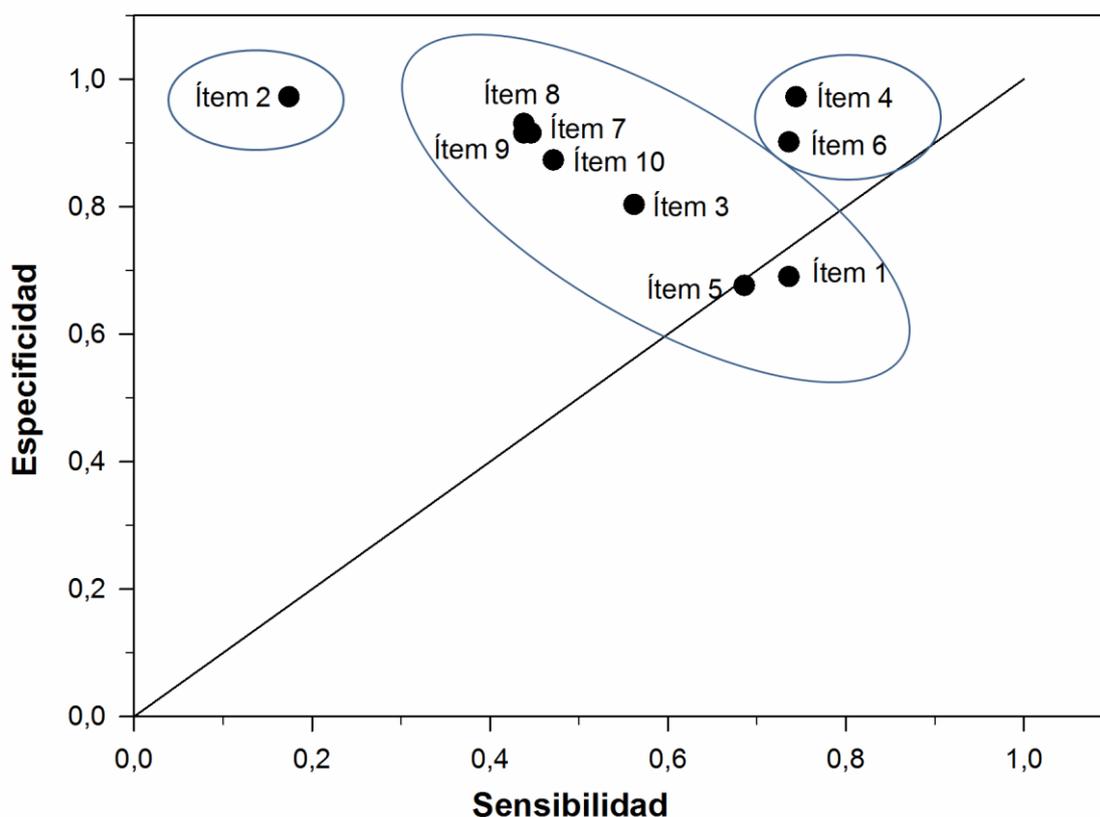


Figura 32. Análisis de la precisión diagnóstica de los diferentes ítems del cuestionario DN4 con un valor de corte de  $\geq 4$ . Agrupaciones y comparación de los ítems en función de la fuerza diagnóstica.

Ítems de DN4: Ítem 1- Quemazón, Ítem 2- Frio doloroso, Ítem 3- Descargas eléctricas, Ítem 4- Hormigueo, Ítem 5- Pinchazos, Ítem 6- Entumecimiento, Ítem 7- Escozor, Ítem 8- Hipostesia al tacto, Ítem 9- Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

En la práctica clínica, se recomienda evaluar la calidad de vida de los pacientes con dolor con una escala general validada al castellano. Si en las escalas no están incluidas el estado de ánimo, sueño o capacidad funcional, se deben evaluar por separado (Cruccu *et al.*, 2004; Martínez-Salio *et al.*, 2009). En este trabajo se aplica el cuestionario breve del dolor por ser simple, breve e incluye las preguntas antes mencionadas.

La versión adaptada al español del cuestionario breve del dolor ha demostrado ser válido para su aplicación en la práctica clínica, (Badía *et al.*, 2003), incluyendo únicamente los ítems de las dimensiones «intensidad del dolor» e «interferencia en las actividades». La administración del cuestionario completo permite obtener información más precisa sobre las características del dolor; sin embargo, cuando el objetivo es obtener una valoración más rápida y precisa sobre la intensidad del dolor y su impacto en las actividades de la vida diaria para la posterior comparación de grupos o para la evaluación de los cambios en los pacientes, es suficiente administrar los 11 ítems que constituyen las dos dimensiones referidas: intensidad del dolor (la media de los 4 primeros ítems) e interferencia con las actividades de la vida diaria (la media de los 7 últimos), evaluadas del 0 (sin dolor/sin interferencia) al 10 (el peor dolor posible/interferencia total).

La consistencia interna del cuestionario breve del dolor (BPI-11 items) fue buena, según las cifras obtenidas en el alfa de Cronbach (Landis and Koch, 1977), y eso se verificó tanto en el total de la muestra como en los subgrupos de dolor neuropático y dolor nociceptivo.

La intensidad de dolor para el grupo del dolor neuropático fue superior al grupo del dolor nociceptivo lo que concuerda con otros estudios (Perez *et al.*, 2007; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Harifi *et al.*, 2011; Blanco *et al.*, 2012) y registró una media similar a la obtenida con la escala visual análoga en este estudio y otros parecidos (Blanco *et al.*, 2012). La media de la interferencia del dolor en las actividades diarias igualmente fue superior para el grupo del dolor neuropático y registró una media cercana a la de la intensidad del dolor.

Respecto a la clasificación del dolor se mantuvieron las tres categorías, sin dolor o dolor leve (0 - 3), moderada (4 - 6) e intensa ( $\geq 7$ ) (Daut et al. 1983; Badia et al. 2003; Zelman et al. 2005; Gálvez et al. 2008). En este estudio se excluyeron los pacientes que no presentaron dolor durante la última semana, y estas categorías registraron porcentajes que concuerdan con otros estudios (Blanco *et al.*, 2012), tanto para el grupo del dolor neuropático como para el nociceptivo. Por otra parte, el presente estudio muestra diferentes grados de intensidad de dolor entre los grupos de pacientes y concuerda con Díaz and Marulanda, (2011), que en el dolor nociceptivo dominan las intensidades leve y moderada, mientras que el dolor neuropático predomina el más intenso.

Se considera que el dolor interfiere con una o más de las actividades diarias cuando el paciente responde dando una puntuación  $\geq 5$ . Para la muestra total, el orden descendiente de las actividades diarias afectadas en función del porcentaje de pacientes, fue el siguiente: el trabajo habitual, la actividad general, el disfrutar de la vida, la capacidad de caminar, el estado de ánimo, sueño y la capacidad de relacionarse con otras personas. Para los grupos del dolor se muestra que en general los pacientes con dolor neuropático son los más afectados en sus actividades diarias, aunque la diferencia no era muy alta. Se muestra que la interferencia en el sueño es significativamente superior en el grupo del dolor neuropático y de hecho la literatura muestra que el impacto del dolor en el sueño es el problema más común en los pacientes con este tipo de dolor y se asocia significativamente al mismo (Rose *et al.*, 1988; Engberg *et al.*, 1995; Galer *et al.*, 2000; Gore *et al.*, 2005; Oster *et al.*, 2005; Osborne *et al.*, 2006), mientras el efecto en la capacidad de caminar es significativamente superior en el grupo de dolor nociceptivo, lo cual es lógico, ya que la proporción de pacientes con dolor en las extremidades inferiores dentro del grupo del dolor nociceptivo (69%) fue casi el doble que dentro del grupo neuropático (38,8%).

En este trabajo también se ha realizado un análisis de asociación para los diferentes ítems del cuestionario breve del dolor (BPI). Los resultados de esta parte se pueden resumir diciendo que la intensidad del dolor representada mediante los ítems del cuestionario BPI (intensidad máxima, mínima y media) está claramente asociada a la puntuación del cuestionario LANSS. También muestra que el diagnóstico clínico de dolor neuropático se asocia con la intensidad mínima y media del dolor. Gürsoy *et al.* (2013) ha mostrado una asociación positiva entre la puntuación obtenida en el cuestionario LANSS y la intensidad del dolor en el síndrome de túnel carpiano, donde una puntuación LANSS  $\geq 12$  sugiere significativamente mayor frecuencia de descriptores del dolor representados con los ítems: cambios autonómicos (Ítem 2); dolor evocado (Ítem 3); dolor paroxístico (Ítem 4); dolor térmico (Ítem 5); alodinia (Ítem 6) y alteración del umbral pinchazo (Ítem 7), los cuales probablemente serían los responsables del aumento de la intensidad del dolor. Por otro lado, puede explicar la asociación positiva entre el diagnóstico clínico de dolor neuropático con los ítems de intensidad del dolor de BPI (intensidad mínima y media del dolor en la última semana), esta asociación es prácticamente esperada y concuerda con los series publicados donde también se ha documentado diferencia significativa en la intensidad del dolor a favor de la presencia del componente neuropático (Unal-Cevik *et al.*, 2010; Gürsoy *et al.*, 2013; Rayment *et al.*, 2013). Aunque el cuestionario LANSS es fundamentalmente una medida diagnóstica (Bennett, 2001), la comunidad científica se plantea si podría ser también considerada un instrumento de cuantificación del dolor neuropático (Bennett *et al.*, 2006). El estudio de Searle *et al.*, (2011) sugiere que ello podría ser así en determinadas subpoblaciones de dolor neuropático (neuropatía diabética periférica y dolor crónico postquirúrgico), pero no en todas. En nuestro estudio, el hecho de que la puntuación LANSS se asocie de manera significativa con la intensidad del dolor no

indica que esta escala pueda ser utilizada para medir la intensidad del dolor, dado que para ello habría que hacer otro tipo de estudio, analizando la estructura de la covarianza subyacente mediante un análisis de clase latente.

Al contrario de lo observado en el cuestionario LANSS, el DN4 no muestra una asociación significativa en los modelos ajustados, sin embargo, los dos cuestionarios comparten la mayoría de los descriptores del dolor neuropático y lo lógico sería que el DN4 se comportase igualmente o de manera parecida al LANSS. De hecho en el análisis bivariante se muestra un comportamiento parecido al LANSS y muestra asociación significativa con la mayoría de los ítems del cuestionario breve del dolor. Esto puede sugerir probablemente que aquel comportamiento es debido a la estructura del DN4 o la puntuación de cada ítem.

En cambio, se refleja una correlación negativa entre la intensidad del dolor y la edad. También, la edad se asocia de manera negativa con la mayoría de los ítems de intensidad del dolor en el cuestionario breve del dolor (BPI), y de hecho, en este trabajo se documenta que los pacientes mayores de edad sufren generalmente dolor nociceptivo, el cual registra intensidades de dolor significativamente inferiores que los casos con dolor neuropático. Aunado a lo anterior, se ha documentado que la intensidad del dolor crónico tiende a disminuir con la edad avanzada (Helme and Gibson, 2001; Davis and Srivastava, 2003; Buntin-Mushock *et al.*, 2005), dato similar a lo observado en el presente trabajo. Es probable que el dolor esté relacionado con alteraciones moleculares asociadas al envejecimiento, incluso es posible que estas alteraciones interfieran con la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos (Helme and Gibson, 2001).

Para la segunda dimensión (interferencia del dolor en las actividades diarias) del cuestionario breve del dolor (BPI), en esta parte del análisis de regresión se busca la

posible asociación con la intensidad media del dolor durante la última semana estimada por el paciente (ítem 3 de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor –BPI-). Elegimos esta variable como posible variable predictora (de entre las diferentes de la primera parte del cuestionario), porque se supone que es la mejor para representar la intensidad del dolor, ya que este ítem registró el mayor peso factorial en la validación original del cuestionario breve del dolor al castellano (Badia *et al.*, 2003). Se comprueba que la variable que mejor predice los diferentes ítems de calidad de vida es la intensidad media del dolor, y este dato concuerda con los resultados de otros estudios (Ehde *et al.*, 2000; Badia *et al.*, 2003; Gore *et al.*, 2005; Tölle *et al.*, 2005; Zelman *et al.*, 2005).

El tiempo de evolución del dolor sólo predice la dificultad para caminar y la interferencia con el trabajo y de hecho Tjakkes *et al.* (2010) encontraron que los pacientes con dolor de mayor tiempo de evolución tienen problemas físicos y limitaciones más pronunciados y que estas limitaciones tienen impacto en el funcionamiento social de estos pacientes. Por otro lado, a diferencia de lo encontrado en la literatura donde se ha documentado que el sexo no se asocia a la interferencia en las actividades diarias (Beck and Falkson, 2001; Smith *et al.*, 2007), en este trabajo, el análisis muestra el sexo femenino como un factor protector de la interferencia en el trabajo y en las relaciones con otras personas (Tablas 43 y 44). Así, para el trabajo habitual, en la Tabla 43 se muestra un considerable cambio en el coeficiente de regresión  $b$  al ajustar el modelo con otras variables. Igualmente para la interferencia en las relaciones con otras personas, en la Tabla 44 se muestra que aunque no hay asociación significativa al nivel clásico en el modelo bruto, sin embargo, en los modelos ajustados se muestra una asociación significativa, lo que sugiere que la variable sexo

influye de manera independiente en la interferencia con el trabajo y relaciones con otras personas.

Tanto en la literatura (Smith *et al.*, 2001, 2007; Torrance *et al.*, 2006), como en presente trabajo, como ha sido discutido anteriormente, el dolor crónico ejerce un impacto considerable en las actividades de la vida diaria y este impacto es especialmente superior con la existencia del componente neuropático en el dolor (Smith *et al.*, 2007; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Gürsoy *et al.*, 2013; Rayment *et al.*, 2013). Sin embargo, el análisis multivariante en este estudio determina que la intensidad del dolor es la causa principal de este impacto en las actividades de la vida diaria y no la presencia del componente neuropático. En la literatura, la intensidad del dolor ha sido documentada como el factor principal que impacta en la calidad de vida (Schmader, 2002). También, es posible que la mala calidad de vida observada anteriormente entre los pacientes con dolor neuropático no sea una consecuencia de la lesión neuropática, pero de hecho, puede ser un reflejo de un proceso patológico subyacente o un mecanismo biológico separado conectado tanto al dolor neuropático (aumentando su intensidad) y la mala salud o incluso, una combinación de factores, (problemas físicos, psicológicos y sociales, y otros posibles comorbilidades). Se requiere más investigaciones para esclarecer la naturaleza y la dirección de estos factores.

Respecto a los resultados del análisis de predicción de la intensidad del dolor (con sus cuatro ítems y una media global) por los distintos ítems de los cuestionarios LANSS y DN4, se puede resumir (considerando las asociaciones significativas al nivel clásico), en general y de manera positiva, que los ítems del cuestionario LANSS, el 1 (escozor, pinchazos u hormigueo) predice el dolor medio en (ítem 3 BPI) y el ítem 3 de LANSS (sensibilidad anormal al tacto) predice tanto la intensidad máxima (ítem 1 BPI), como la intensidad del dolor durante la sesión (ítem 4 BPI) y la media global del dolor.

Para los ítems del cuestionario DN4 y también de manera positiva, ítem 2 (frio doloroso) podría predecir el dolor máximo, el dolor durante la sesión y la media global; el ítem 7 (escozor) igualmente podría predecir el dolor mínimo, medio, durante la sesión y la media global.

Es razonable suponer que la presencia de componente neuropático en el dolor aumenta su intensidad. Los resultados de un estudio en pacientes con dolor neuropático por cáncer (Toftagen and McMillan, 2010), indican que los pacientes con entumecimiento, hormigueo, o sensaciones de descargas eléctricas tienen niveles significativamente más altos de dolor que los pacientes sin estos síntomas. En otros estudios han concluido que la presencia de ciertos descriptores del dolor neuropático aumentarían la intensidad del dolor (Unal-Cevik *et al.*, 2010; Rayment *et al.*, 2013). Gürsoy *et al.*, (2013) registró que la presencia de la mayoría de los ítems del cuestionario LANSS se asocian con un incremento en la intensidad del dolor, esto también se puede suponer con los ítems del cuestionario DN4 ya que se comparten la mayoría de los descriptores.

Tabla 65. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión intensidad del dolor del cuestionario breve del dolor.

Se muestran los modelos ajustados septwise, con un nivel de significatividad de  $P < 0,05$ .

Ítems	Dolor Máximo	Dolor Mínimo	Dolor Medio	Dolor Sesión	Media global
<b>LANSS</b>					
Ítem 1	NS	NS	+	NS	NS
Ítem 2	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 3	+	NS	NS	+	+
Ítem 4	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 5	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 6	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 7	NS	NS	NS	NS	NS
<b>DN4</b>					
Ítem 1	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 2	+	NS	NS	+	+
Ítem 3	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 4	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 5	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 6	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 7	NS	+	+	+	+
Ítem 8	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 9	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 10	NS	NS	NS	NS	NS

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

NS, no significativo; +, asociación positiva, -, asociación negativa

Los resultados del análisis de predicción para la dimensión de interferencia en las actividades diarias (con sus 7 ítems y una media global) por los distintos ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 (considerando las asociaciones significativas al nivel clásico), se pueden resumir en una correlación positiva, para el cuestionario LANSS; el ítem 3 (sensibilidad anormal al tacto) predice el estado de ánimo y la media global; el ítem 5 (calor y quemazón) predice el disfrutar de la vida; el ítem 6 (alodinia) predice la actividad general, las relaciones con otras personas y el sueño, mientras que el ítem 7

(alteración del umbral de percepción al pinchazo) solo predice la interferencia con el trabajo habitual.

Para el cuestionario DN4 y también de manera positiva, el ítem 1 (quemazón) podría guardar relación directa con el estado de ánimo, las relaciones con otras personas y el disfrute de la vida; el ítem 7 (escozor) con el sueño, y el ítem 10 (¿el dolor se provoca o intensifica por el roce?) podría predecir la actividad general. En general los trabajos publicados afirman la correlación positiva entre la presencia de componente neuropático y la interferencia del dolor en las actividades diarias, y parece aceptable suponer que la presencia de descriptores neuropáticos incrementa la intensidad del dolor e implica más impacto en las actividades diarias, lo que concuerda con la mayoría de los autores (Galer *et al.*, 2000; Tofthagen and McMillan, 2010; Unal-Cevik *et al.*, 2010; Gürsoy *et al.*, 2013; Rayment *et al.*, 2013). Sin embargo, los trabajos publicados no determinan los descriptores más predictivos del impacto en la calidad de la vida. Tofthagen and McMillan, (2010) muestran que la presencia de entumecimiento, hormigueo, o sensaciones de descargas eléctricas en los pacientes con cáncer, se asocia significativamente con una menor calidad de vida. Galer *et al.*, (2000) encontró una correlación positiva significativa entre el impacto en las actividades diarias y la presencia de todos los ítems la escala del dolor neuropático NPS (Neuropathic Pain Scale), salvo el escozor, en pacientes con polineuropatía diabética dolorosa.

Por otro lado y de manera negativa, se observa que el ítem 6 de LANSS (alodinia) y el ítem 10 de DN4 (¿el dolor se provoca o intensifica por el roce?) podrían interrelacionarse con la capacidad de caminar. Para explicar este resultado, se han diseñado dos tablas personalizadas, que incluyen los factores que supuestamente pueden influir en la capacidad de caminar, las Tabla 66 y Tabla 67. Dichas tablas muestran que los pacientes sin alodinia (ítem 6 LANSS y ítem 10 DN4) tenían una media de edad

mayor que los pacientes con alodinia, y sin embargo, padecían más dolor en las extremidades inferiores, y por tanto más interferencia en su capacidad de caminar, debido a otra patología relacionada probablemente con el dolor nociceptivo.

Tabla 66. Distribución de los pacientes de la muestra total en función de la presencia de los ítems; ítem 6 de LANSS (Alodinia) y el ítem 10 de DN4 (¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?) y la media de edad

	Media de edad		<i>p</i>
	Respuesta afirmativa	Respuesta negativa	
Ítem 6 (LANSS)	57,81	64,60	*0,001
Ítem 10 (DN4)	57,53	64,69	*0,000

\*Test T student para muestras independientes

Tabla 67. Distribución de los pacientes de la muestra total en función de la presencia de los ítems; ítem 6 de LANSS (Alodinia) y el ítem 10 de DN4 (¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?) y la presencia del dolor en las extremidades inferiores.

	Dolor en las extremidades inferiores			
	Si (%)	No (%)	total	
Ítem 6 (LANSS)	Si	27	39	66
	No	69	57	126
Ítem 10 (DN4)	Si	29	38	67
	No	67	58	125

Tabla 68. Resumen de los análisis de asociación entre los diferentes ítems de los cuestionarios LANSS y DN4 con los ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias del dolor del cuestionario breve del dolor (BPI).

Se muestran los modelos ajustados septwise, con un nivel de significatividad de  $p < 0,05$ .

Ítems	Actividad general	Estado de animo	Capacidad de caminar	Trabajo habitual	Relaciones con otras personas.	Sueño	Disfrutar de la vida	Interferencia Global
<b>LANSS</b>								
Ítem 1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 3	NS	+	NS	NS	NS	NS	NS	+
Ítem 4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	+	NS
Ítem 6	+	NS	--	NS	+	+	NS	NS
Ítem 7	NS	NS	NS	+	NS	NS	NS	NS
<b>DN4</b>								
Ítem 1	NS	+	NS	NS	+	NS	+	NS
Ítem 2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 7	NS	NS	NS	NS	NS	+	NS	NS
Ítem 8	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 9	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ítem 10	+	NS	--	NS	NS	NS	NS	NS

Ítems del cuestionario LANSS: Ítem 1, Escozor, pinchazos u hormigueo; Ítem 2, Aspecto diferente de la zona; Ítem 3, Sensibilidad anormal al tacto; Ítem 4, Descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos; Ítem 5, Calor y quemazón, Ítem 6, Alodinia; Ítem 7, Alteración del umbral de percepción al pinchazo.

Ítems del cuestionario DN4: Ítem 1, Quemazón; Ítem 2, Frio doloroso; Ítem 3, Descargas eléctricas; Ítem 4, Hormigueo; Ítem 5, Pinchazos; Ítem 6, Entumecimiento; Ítem 7, Escozor; Ítem 8, Hipostesia al tacto; Ítem 9, Hipostesia al pinchazo, Ítem 10- ¿El dolor se provoca o intensifica por el roce?.

NS, no significativo; +, asociación positiva, -, asociación negativa.

A pesar de que el número de participantes en la muestra de este trabajo es comparable en otros estudios parecidos y estudios de validación de cuestionarios de dolor, tanto nacionales como internacionales, nos hemos encontrado con algunas limitaciones, especialmente en la comparación de algunas patologías entre los grupos, ya que el número de pacientes en dichas patologías era muy bajo, lo cual causó limitaciones en términos de potencia estadística y de interpretación de algunos resultados. Hay que tener en cuenta que el cálculo del tamaño de muestra se realizó con el objetivo de establecer comparaciones rigurosas entre las escalas que pretenden determinar la existencia del componente neuropático del dolor (LANSS y DN4), por ello, el número de pacientes incluido asegura la potencia suficiente para dichas comparaciones. Sin embargo, en otras partes del estudio, para las que el tamaño de muestra no fue diseñado, las comparaciones no gozan de tanta potencia, aunque bastantes de ellas resultaron, aún así, significativas.

Los métodos ‘paso a paso’ (stepwise), son de los que están más ampliamente utilizadas para los análisis de predicción. Se trata de un procedimiento muy popular, y *se supone* que escoge los mejores predictores. Aun así conviene saber en qué consiste dado su frecuente uso. Básicamente, consiste en seleccionar, en cada paso, aquella variable que mejor cumple un criterio prefijo basado en la significación estadística de inclusión (en nuestro trabajo) para añadirle al modelo. A pesar de la aparente lógica y eficacia del procedimiento, es posible que no se escojan los mejores predictores debido a que los criterios programados para introducir las variables con un determinado orden son puramente estadísticos y no tienen en cuenta consideraciones teóricas propias del campo en que se está investigando. Por otro lado, si dos variables independientes muy correlacionadas entre sí, tienen correlaciones altas y parecidas con la variable dependiente, sólo una de las dos entrará en la ecuación de regresión. Estas razones

tienen más peso cuando se trata de explicar las predicciones. Por tanto los modelos obtenidos por estos métodos deben ser considerados con precaución y en términos indiciarios, como corresponde a un estudio que en esos casos es claramente exploratorio.

Otra limitación de nuestro estudio es el haber dejado fuera todos los cuadros clínicos de dolor neuropático central. Dadas las escasas publicaciones donde se haya demostrado la efectividad de los cuestionarios DN4 o el LANSS, como predictivos de dolor neuropático de origen central, se desestimó incluir pacientes con dicha clínica.

Por último, la principal fortaleza de este trabajo deriva de la representatividad de la muestra, fiel reflejo de la población a la que va destinada la utilización de estos cuestionarios, es decir pacientes que constituyen las listas de espera de las Unidades de Dolor, los cuales tienen dolor de evolución crónica, y han sido derivados por los médicos de atención primaria y especializada. Los resultados de este estudio, en el sentido de que ambos cuestionarios son muy buenos y por lo tanto intercambiables; del gran valor discriminativo del cuestionario DN4, y del valor adicional del LANSS para predecir la intensidad e interferencia del dolor en las actividades de la vida diaria, deben constituir poderosos argumentos para favorecer la utilización de estas escalas en el diagnóstico clínico del dolor en cualquier nivel asistencial.

## **6. CONCLUSIONES**

### 6.1. Conclusiones particulares

**Primera:** Los valores estimados de área bajo la curva ROC para los cuestionarios LANSS y DN4 fueron muy próximos a la unidad, lo que indica que las versiones españolas de ambas escalas tienen un valor discriminativo muy alto para la identificación del dolor neuropático

**Segunda:** El área bajo la curva ROC del cuestionario DN4 fue significativamente superior a la del cuestionario LANSS, lo que indica que el cuestionario DN4 es el que permite discriminar con más exactitud el dolor neuropático.

**Tercera:** Los análisis de precisión diagnóstica de los diferentes ítems de los cuestionarios de dolor neuropático demuestran que el hormigueo y el entumecimiento en el cuestionario DN4, así como la sensibilidad anormal al tacto y la alteración del umbral de percepción al pinchazo en la escala LANSS, pueden ser considerados como los signos que con mayor fiabilidad caracterizan el componente neuropático del dolor.

**Cuarta:** Tanto el grado de intensidad del dolor, como el porcentaje de pacientes con dolor intenso, fueron significativamente más elevados en el grupo de sujetos con dolor con componente neuropático que en el grupo de sujetos con dolor nociceptivo. Además, la presencia de componente neuropático se asocia con mayor interferencia en las actividades de la vida diaria en relación con los sujetos con dolor nociceptivo

**Quinta:** La puntuación en el cuestionario LANSS se asocia de manera consistente y significativa con la intensidad del dolor (máximo, mínimo, medio y dolor durante la sesión), valorado mediante el cuestionario breve del dolor (BPI).

**Sexta:** En el cuestionario LANSS se comportan como variables predictoras de la intensidad del dolor, aunque con diferentes grados de significación, los ítems correspondientes a sensibilidad anormal al tacto y alteración del umbral de percepción al pinchazo, que fueron los más discriminantes en el análisis de las curvas ROC.

**Séptima:** La puntuación obtenida mediante el cuestionario DN4 no predice la intensidad del dolor en la escala BPI, pero sí se comportan como variables predictoras ítems específicos del cuestionario DN4, tales como el escozor, que muestra asociación con el dolor mínimo, medio, global y durante la sesión, y el frío doloroso que muestra asociación con la intensidad máxima del dolor.

**Octava:** La interferencia del dolor con las diferentes actividades de la vida diaria se asocia fuertemente con la intensidad media de dicho dolor, pero débilmente con las características neuropáticas del mismo. El tiempo de duración del dolor sólo predice la dificultad para caminar y la interferencia con el trabajo.

## **6.2. Conclusiones generales**

**Primera:** El cuestionario DN4 está especialmente recomendado para la identificación de pacientes con dolor periférico y componente neuropático en la práctica clínica, mientras que el cuestionario LANSS también aporta información sobre la intensidad de éste.

**Segunda:** Es la propia intensidad del dolor, más que las características del mismo, lo que predice la interferencia de éste con las actividades de la vida diaria.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- Abrams, D.I., Jay, C.A., Shade, S.B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., Kelly, M.E., Rowbotham, M.C., & Petersen, K.L. (2007) Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, **68**, 515–521.
- Agarwal, S., Polydefkis, M., Block, B., Haythornthwaite, J., & Raja, S.N. (2007) Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Med.*, **8**, 554–562.
- Agostino, R., Cruccu, G., Romaniello, A., Innocenti, P., Inghilleri, M., & Manfredi, M. (2000) Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.*, **111**, 270–276.
- AGS Panel on Persistent Pain in Older (2002) The management of persistent pain in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **50**, S205–24.
- Ahmad, M., Tsang, K., Mackenney, P.J., & Adedapo, A.O. (2012) Tarsal tunnel syndrome: A literature review. *Foot Ankle Surg.*, **18**, 149–152.
- Alonso, J., Anto, J.M., & Moreno, C. (1990) Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am. J. Public Health*, **80**, 704–708.
- Alonso, J., Regidor, E., Barrio, G., Prieto, L., Rodríguez, C., & de la Fuente, L. (1998) [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med. Clin. (Barc.)*, **111**, 410–416.

American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes--2007.

*Diabetes Care*, **30 Suppl 1**, S4–S41.

Andreisek, G., Crook, D.W., Burg, D., Marincek, B., & Weishaupt, D. (2006)

Peripheral neuropathies of the median, radial, and ulnar nerves: MR imaging features. *Radiographics*, **26**, 1267–1287.

Araujo, A.M., Gómez, M., Pascual, J., Castañeda, M., Pezonaga, L., & Borque, J.L.

(2004) [Treatment of pain in the oncology patient]. *An. Sist. Sanit. Navar.*, **27 Suppl 3**, 63–75.

Argoff, C.E. (2000) New analgesics for neuropathic pain: the lidocaine patch. *Clin. J.*

*Pain*, **16**, S62–6.

Argoff, C.E. (2005) Pharmacotherapeutic options in pain management. *Geriatrics*,

**Suppl**, 3–9.

Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., & Nurmikko,

T. (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.*, **17**, 1113–e88.

Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio,

C., Sindrup, S., & Wiffen, P. (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, **13**, 1153–1169.

Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J., & Bouhassira, D. (2011) The

specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*, **152**, 2836–2843.

- Backonja, M., Beydoun, A., Edwards, K.R., Schwartz, S.L., Fonseca, V., Hes, M., LaMoreaux, L., & Garofalo, E. (1998) Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, **280**, 1831–1836.
- Backonja, M., Wallace, M.S., Blonsky, E.R., Cutler, B.J., Malan, P., Rauck, R., & Tobias, J. (2008) NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.*, **7**, 1106–1112.
- Backonja, M.-M. (2003) Defining neuropathic pain. *Anesth. Analg.*, **97**, 785–790.
- Backonja, M.-M. & Serra, J. (2004) Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.*, **5 Suppl 1**, S28–47.
- Bader, P., Echtele, D., Fonteyne, V., Livadas, K., Meerleer, G. De, Borda, A.P., Papaioannou, E.G., & Vranken, J.H. (2010) Guía clínica sobre el tratamiento del dolor.
- Badía, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J.M., Perulero, N., Gálvez, R., Carulla, J., & Cleeland, C.S. (2003) [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Med. Clin. (Barc.)*, **120**, 52–59.
- Baron, R. (2000) [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. *Anaesthetist*, **49**, 373–386.
- Baron, R. (2006) Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, **2**, 95–106.

- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010) Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, **9**, 807–819.
- Barutell, C. De (2009) Unidades de dolor en España. Encuesta SED Día del Dolor 2007. *Rev. la Soc. española del dolor*, **16**, 421–428.
- BECK, A.T., WARD, C.H., MENDELSON, M., MOCK, J., & ERBAUGH, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **4**, 561–571.
- Beck, S.L. & Falkson, G. (2001) Prevalence and management of cancer pain in South Africa. *Pain*, **94**, 75–84.
- Bennett, G.J. (1998) Neuropathic pain: new insights, new interventions. *Hosp. Pract.* (1995), **33**, 95–98, 101–104, 107–110.
- Bennett, G.J. (2003) Neuropathic pain: a crisis of definition? *Anesth. Analg.*, **97**, 619–620.
- Bennett, M. (2001) The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, **92**, 147–157.
- Bennett, M.I., Smith, B.H., Torrance, N., & Lee, A.J. (2006) Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*, **122**, 289–294.
- Bennett, M.I., Smith, B.H., Torrance, N., & Potter, J. (2005) The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J. Pain*, **6**, 149–158.

- Berger, A., Dukes, E.M., & Oster, G. (2004) Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J. Pain*, **5**, 143–149.
- Berman, J.S., Symonds, C., & Birch, R. (2004) Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*, **112**, 299–306.
- Bernateck, M., Rolke, R., Birklein, F., Treede, R.-D., Fink, M., & Karst, M. (2007) Successful intravenous regional block with low-dose tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome 1. *Anesth. Analg.*, **105**, 1148–51, table of contents.
- Bernstein, J.E., Korman, N.J., Bickers, D.R., Dahl, M. V, & Millikan, L.E. (1989) Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **21**, 265–270.
- Beydoun, A. (2000) Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy*, **20**, 152S–158S.
- Beydoun, A. & Backonja, M.-M. (2003) Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J. Pain Symptom Manage.*, **25**, S18–30.
- Birklein, F., Hugygen, F., & et al (2012) Treatment of complex regional pain syndrome: where are we at, and where to now? In Pain, 14th World Congress on (ed), *Pain*. IASP Press, Seattle, pp. 179–191.

- Bisaga, W., Dorazil, M., Dobrogowski, J., & Wordliczek, J. (2010) A comparison of the usefulness of selected neuropathic pain scales in patients with chronic pain syndromes : a short communication. *Adv. Palliat. Med.*, **9**, 117–122.
- Blanco, E., Galvez, R., Zamorano, E., López, V., & Pérez, M. (2012) [Prevalence of neuropathic pain according to the NP4 test in primary care]. *Semergen*, **38**, 203–210.
- Boivie, J. (2003) Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur. J. Pain*, **7**, 339–343.
- Boivie, J. (2006) Dolor de origen central. In Panamericana, E.M. (ed), *En Tratado Del Dolor Neuropático*, J. Serra C. edn. Buenos Aires, Madrid, pp. 429–434.
- Boletín Terapéutica Andaluz (CADIME) (2007) Aproximación al tratamiento del Dolor Neuropático. *BTA*, **23**.
- Boswell, M. V, Trescot, A.M., Datta, S., Schultz, D.M., Hansen, H.C., Abdi, S., Sehgal, N., Shah, R. V, Singh, V., Benyamin, R.M., Patel, V.B., Buenaventura, R.M., Colson, J.D., Cordner, H.J., Epter, R.S., Jasper, J.F., Dunbar, E.E., Atluri, S.L., Bowman, R.C., Deer, T.R., Swicegood, J.R., Staats, P.S., Smith, H.S., Burton, A.W., Kloth, D.S., Giordano, J., & Manchikanti, L. (2007) Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*, **10**, 7–111.
- Bouhassira, D. & Attal, N. (2011) Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*, **152**, S74–83.

- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lantéri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., & Vicaut, E. (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, **114**, 29–36.
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, **136**, 380–387.
- Boyd, A.L., Barlow, P.M., Pittenger, G.L., Simmons, K.F., & Vinik, A.I. (2010) Topiramate improves neurovascular function, epidermal nerve fiber morphology, and metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*, **3**, 431–437.
- Bressler, R. & Bahl, J.J. (2003) Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin. Proc.*, **78**, 1564–1577.
- Bril, V., England, J., Franklin, G.M., Backonja, M., Cohen, J., Del Toro, D., Feldman, E., Iverson, D.J., Perkins, B., Russell, J.W., & Zochodne, D. (2011) Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*, **3**, 345–52, 352.e1–21.

- Bundschuh, C. V, Modic, M.T., Ross, J.S., Masaryk, T.J., & Bohlman, H. (1988) Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, **150**, 923–932.
- Buntin-Mushock, C., Phillip, L., Moriyama, K., & Palmer, P.P. (2005) Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. *Anesth. Analg.*, **100**, 1740–1745.
- Busquets, J.C. & Faulí, P.A. (2012) Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Semin Fund Esp Reum.*, **13**, 103–109.
- Buyse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*, **28**, 193–213.
- Cabezas, R.D. & Mejía, F.M. (2011) Dolor crónico nociceptivo y neuropático en población adulta de Manizales ( Colombia ) Chronic nociceptive and neuropathic pain in adult population in Manizales ( Colombia ). *Acta Médica Colomb.*, **36**, 10–17.
- Cabezas-Cerrato, J. (1998) The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*, **41**, 1263–1269.
- Caraceni, A., Mendoza, T.R., Mencaglia, E., Baratella, C., Edwards, K., Forjaz, M.J., Martini, C., Serlin, R.C., de Conno, F., & Cleeland, C.S. (1996) A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain*, **65**, 87–92.

- Cardenas, D.D., Warms, C.A., Turner, J.A., Marshall, H., Brooke, M.M., & Loeser, J.D. (2002) Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain*, **96**, 365–373.
- Castro-Lopes, J. (2007) *Fisiopatología Del Dolor Neuropático. En: Tratado de Dolor Neuropático*, ed., edn. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Catafau, S. (2007) *Tratado de Dolor Neuropático*, Buenos Air. edn. Madrid.
- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., & Julius, D. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, **389**, 816–824.
- Cetas, J.S., Saedi, T., & Burchiel, K.J. (2008) Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review. *J. Neurosurg.*, **109**, 389–404.
- Chong, M.S. & Libretto, S.E. (2003) The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain. *Clin. J. Pain*, **19**, 59–68.
- Chong, M.S., Smith, T.E., & Hanna, M. (2002) Case reports - reversal of sensory deficit associated with pain relief after treatment with gabapentin. *Pain*, **96**, 329–333.
- Chopitea, A., Noguera, A., & Centeno, C. (2006) Algunos instrumentos de evaluación utilizados en Cuidados Paliativos (II): el Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI). *Med. paliativa*, **13**, 37–42.
- Chou, R., Fanciullo, G.J., Fine, P.G., Adler, J.A., Ballantyne, J.C., Davies, P., Donovan, M.I., Fishbain, D.A., Foley, K.M., Fudin, J., Gilson, A.M., Kelter, A., Mauskop, A., O'Connor, P.G., Passik, S.D., Pasternak, G.W., Portenoy, R.K., Rich, B.A.,

- Roberts, R.G., Todd, K.H., & Miaskowski, C. (2009) Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J. Pain*, **10**, 113–130.
- Cleeland, C.S. (2009) The Brief Pain Inventory User Guide. Houston,.
- Cleeland, C.S. & Ryan, K.M. (1994) Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **23**, 129–138.
- Cohen, S.P. & Dragovich, A. (2007) Intrathecal analgesia. *Anesthesiol. Clin.*, **25**, 863–82, viii.
- Cousins & Bridenbaugh's (2008) *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*, Fourth ed. edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Craig, A. (2013) Entrapment neuropathies of the lower extremity. *PM R*, **5**, S31–40.
- Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jørum, E., Serra, J., & Jensen, T.S. (2004) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur. J. Neurol.*, **11**, 153–162.
- Cruccu, G., Aziz, T.Z., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Jensen, T.S., Lefaucheur, J.-P., Simpson, B.A., & Taylor, R.S. (2007) EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, **14**, 952–970.
- Cruccu, G., Biasiotta, A., Galeotti, F., Iannetti, G.D., Truini, A., & Gronseth, G. (2006) Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology*, **66**, 139–141.

- Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K., Nurmikko, T., & Zakrzewska, J.M. (2008) AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur. J. Neurol.*, **15**, 1013–1028.
- Crul, B.J.P., Blok, L.M., van Egmond, J., & van Dongen, R.T.M. (2005) The present role of percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. *J. Headache Pain*, **6**, 24–29.
- Crump, J., Griego, J.M., Vargas-Gómez, J.J., Rodríguez, R., León, M.X., Moyano, J., Sarmiento, A., Hincapié, M., Fernández, C.F., Rangel-Galvis, C.E., Arizaga-Cuesta, E., Terán Saá-Jaramillo, D., Tettamanti, D., Navarro-Chávez, M., Salazar-Bolaños, E., Díaz-Heredia, F., Carpio-Rodas, A., & Aguilera-Muñoz, J. (2005) [Guidelines for the clinical management of neuropathic pain (I). Protocol]. *Rev. Neurol.*, **40**, 229–236.
- Cutrer, F.M., Limmroth, V., & Moskowitz, M.A. (1997) Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, **17**, 93–100.
- Daut, R.L., Cleeland, C.S., & Flanery, R.C. (1983) Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*, **17**, 197–210.
- Davis, M.P. & Srivastava, M. (2003) Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*, **20**, 23–57.
- De Andrés, J., Pérez-Cajaraville, J., Lopez-Alarcón, M.D., López-Millán, J.M., Margarit, C., Rodrigo-Royo, M.D., Franco-Gay, M.L., Abejón, D., Ruiz, M.A., López-Gomez, V., & Pérez, M. (2012) Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin. J. Pain*, **28**, 243–253.

- Deer, T., Krames, E.S., Hassenbusch, S.J., Burton, A., Caraway, D., Dupen, S., Eisenach, J., Erdek, M., Grigsby, E., Kim, P., Levy, R., McDowell, G., Mekhail, N., Panchal, S., Prager, J., Rauck, R., Saulino, M., Sitzman, T., Staats, P., Stanton-Hicks, M., Stearns, L., Willis, K.D., Witt, W., Follett, K., Huntoon, M., Liem, L., Rathmell, J., Wallace, M., Buchser, E., Cousins, M., & Ver Donck, A. (2007) Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*, **10**, 300–328.
- Degner, D., Grohmann, R., Kropp, S., Rüter, E., Bender, S., Engel, R.R., & Schmidt, L.G. (2004) Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*, **37 Suppl 1**, S39–45.
- Del Pozo, E. (2009) FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO. In Gálvez Mateos, R. (ed), *Manual Práctico de Dolor Neuropático*. ELSEVIER, MADRID, pp. 15 – 33.
- Del Pozo, E., Pereira-Pérez, E., & González-Contreras, L. (2011) Eficacia del levetiracetam en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Neurol*, **53**, 65–72.
- Delamarter, R.B., Fribourg, D.M., Kanim, L.E.A., & Bae, H. (2003) ProDisc artificial total lumbar disc replacement: introduction and early results from the United States clinical trial. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, **28**, S167–75.

- Deuschl, G. & Eisen, A. (1999) Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, **52**, 1–304.
- Devor, M. (2007) Respuesta de los nervios a la lesión en relación con el dolor neuropático. In Stephen B McMahon, M.K. (ed), *Wall Y Melzack. Tratado Del Dolor*, 5ª edición. edn. Elsevier, Madrid, pp. 928–951.
- Di Martino, A., Vaccaro, A.R., Lee, J.Y., Denaro, V., & Lim, M.R. (2005) Nucleus pulposus replacement: basic science and indications for clinical use. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, **30**, S16–22.
- Don, A.S. & Carragee, E. (2007) A brief overview of evidence-informed management of chronic low back pain with surgery. *Spine J.*, **8**, 258–265.
- Doth, A.H., Hansson, P.T., Jensen, M.P., & Taylor, R.S. (2010) The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*, **149**, 338–344.
- Dubinsky, R.M., Kabbani, H., El-Chami, Z., Boutwell, C., & Ali, H. (2004) Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **63**, 959–965.
- Dur, M. & Capell, D. (2005) Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. *Dolor*, 219–222.

Dworkin, R.H., Backonja, M., Rowbotham, M.C., Allen, R.R., Argoff, C.R., Bennett, G.J., Bushnell, M.C., Farrar, J.T., Galer, B.S., Haythornthwaite, J.A., Hewitt, D.J., Loeser, J.D., Max, M.B., Saltarelli, M., Schmader, K.E., Stein, C., Thompson, D., Turk, D.C., Wallace, M.S., Watkins, L.R., & Weinstein, S.M. (2003) Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.*, **60**, 1524–1534.

Dworkin, R.H., Corbin, A.E., Young, J.P., Sharma, U., LaMoreaux, L., Bockbrader, H., Garofalo, E.A., & Poole, R.M. (2003) Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, **60**, 1274–1283.

Dworkin, R.H., Malone, D.C., Panarites, C.J., Armstrong, E.P., & Pham, S. V (2010) Impact of postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy on health care costs. *J. Pain*, **11**, 360–368.

Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G.K., Haanpää, M.L., Kent, J.L., Krane, E.J., Lebel, A.A., Levy, R.M., Mackey, S.C., Mayer, J., Miaskowski, C., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Schmader, K.E., Stacey, B., Stanos, S., Treede, R.-D., Turk, D.C., Walco, G.A., & Wells, C.D. (2010) Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.*, **85**, S3–14.

Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Kalso, E.A., Loeser, J.D., Miaskowski, C., Nurmikko, T.J., Portenoy, R.K., Rice, A.S.C., Stacey, B.R., Treede, R.-D., Turk, D.C., & Wallace, M.S. (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, **132**, 237–251.

- Dworkin, R.H. & Portenoy, R.K. (1994) Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet*, **343**, 1648.
- Ehde, D.M., Czerniecki, J.M., Smith, D.G., Campbell, K.M., Edwards, W.T., Jensen, M.P., & Robinson, L.R. (2000) Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **81**, 1039–1044.
- Eisenberg, E., McNicol, E.D., & Carr, D.B. (2005) Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, **293**, 3043–3052.
- Ellis, R.J., Toperoff, W., Vaida, F., van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, B., Bentley, H., & Atkinson, J.H. (2009) Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 672–680.
- Engberg, I.B., Gröndahl, G.B., & Thibom, K. (1995) Patients' experiences of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J. Adv. Nurs.*, **21**, 427–433.
- Errington, A.C., Stöhr, T., Heers, C., & Lees, G. (2008) The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol. Pharmacol.*, **73**, 157–169.
- Fernández, M.R., Rodríguez, J.C., & Rodríguez, M.J. (2007) Approach to postherpetic neuralgia in primary health care: current situation of the drug treatment. *SEMERGEN*, **33**, 80–85.

- Ferrante, M.A. (2012) The thoracic outlet syndromes. *Muscle Nerve*, **45**, 780–795.
- Finnerup, N.B., Otto, M., Jensen, T.S., & Sindrup, S.H. (2007) An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed*, **9**, 36.
- Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., Bach, F.W., Johannesen, I.L., & Jensen, T.S. (2002) Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain*, **96**, 375–383.
- Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., & Jensen, T.S. (2010) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, **150**, 573–581.
- Foley, K.M. (2003) Opioids and chronic neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.*, **348**, 1279–1281.
- Follick, M.J., Ahern, D.K., Laser-Wolston, N., Adams, A.E., & Molloy, A.J. (1985) Chronic pain: electromechanical recording device for measuring patients' activity patterns. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **66**, 75–79.
- Forouzanfar, T., Köke, A.J.A., van Kleef, M., & Weber, W.E.J. (2002) Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur. J. Pain*, **6**, 105–122.
- Fredman, B., Zohar, E., Ben Nun, M., Iraqi, R., Jedeikin, R., & Gepstein, R. (1999) The effect of repeated epidural sympathetic nerve block on “failed back surgery syndrome” associated chronic low back pain. *J. Clin. Anesth.*, **11**, 46–51.
- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tölle, T.R. (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 1911–1920.

- Fromm, G.H., Terrence, C.F., & Chattha, A.S. (1984) Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann. Neurol.*, **15**, 240–244.
- Fukuoka, T., Tokunaga, A., Kondo, E., Miki, K., Tachibana, T., & Noguchi, K. (1998) Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA(A) receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model. *Pain*, **78**, 13–26.
- Gajraj, N.M. (2007) Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth. Analg.*, **105**, 1805–1815.
- Galer, B.S., Gianas, A., & Jensen, M.P. (2000) Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **47**, 123–128.
- Galer, B.S., Jensen, M.P., Ma, T., Davies, P.S., & Rowbotham, M.C. (2002) The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin. J. Pain*, **18**, 297–301.
- Galer, B.S., Rowbotham, M.C., Perander, J., & Friedman, E. (1999) Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*, **80**, 533–538.
- Galvez, R. (2008) Uso clínico de duloxetina en el dolor neuropático diabético. *Dolor*, **23**, 31–38.

- Gálvez, R., Del Pozo, E., García, P., Samper, D., & Cerón, J. (2006) Actualización en dolor neuropático. *Med. Fam.*, **7**, 35–49.
- Gálvez, R., Pardo, A., Cerón, J.M., Villasante, F., Aranguren, J.L., Saldaña, M.T., Navarro, A., Ruiz, M.A., Díaz, S., & Rejas, J. (2008) [Linguistic adaptation into Spanish and psychometric validation of the ID-Pain questionnaire for the screening of neuropathic pain]. *Med. Clin. (Barc.)*, **131**, 572–578.
- Gálvez, R., Rejas, J., Pérez, M., & Gómez, M. (2005) [Prevalence of neuropathic pain in Spain: clinical, working and health care implications]. *Med. Clin. (Barc.)*, **125**, 221–229.
- Gálvez, R., Ruiz, S., & Romero, J. (2006) Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **13**, 377–380.
- García Esteo, F. (2011) Prevalencia del dolor neuropático en España. *Ser. Congr. Alumnos*, **3**, 39–40.
- García-Escrivá, A., López-Hernández, N., & Gil-Cortés, C. (2012) [Treatment of neuropathic pain with lacosamide]. *Rev. Neurol.*, **54**, 167–172.
- García-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., André-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguière, F. (2002) Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, **125**, 2766–2781.
- García-Larrea, L., Sindou, M., & Mauguière, F. (1989) Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain*, **39**, 145–156.

- Gibson, J.N.A. & Waddell, G. (2007) Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, **32**, 1735–1747.
- Gill, D., Derry, S., Wiffen, P.J., & Moore, R.A. (2011) Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane database Syst. Rev.*, CD009183.
- Gilron, I., Watson, C.P.N., Cahill, C.M., & Moulin, D.E. (2006) Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*, **175**, 265–275.
- Gimbel, J.S., Richards, P., & Portenoy, R.K. (2003) Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, **60**, 927–934.
- Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Lee, T.C., & Iyengar, S. (2005) Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, **116**, 109–118.
- Gómez-Cortéz, M. & Rodríguez-Huertas, F. (2000) Reevaluación del segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. *Rev Soc Esp Dolor*, **7**, 343.344.
- Gore, M., Brandenburg, N.A., Dukes, E., Hoffman, D.L., Tai, K.-S., & Stacey, B. (2005) Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J. Pain Symptom Manage.*, **30**, 374–385.
- Gore, M., Dukes, E., Rowbotham, D.J., Tai, K.-S., & Leslie, D. (2007) Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur. J. Pain*, **11**, 652–664.

- Gorson, K.C., Schott, C., Herman, R., Ropper, A.H., & Rand, W.M. (1999) Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **66**, 251–252.
- Gray, P. (2008) Acute neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **21**, 590–595.
- Gress, F., Schmitt, C., Sherman, S., Ikenberry, S., & Lehman, G. (1999) A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am. J. Gastroenterol.*, **94**, 900–905.
- Group WHOQOL (1994) Development of the WHOQOL: rational and current status. *Int J Ment. Heal.*, **23**, 24–56.
- Guastella, V., Mick, G., & Laurent, B. (2008) [Non pharmacologic treatment of neuropathic pain]. *Presse Med.*, **37**, 354–357.
- Guevara-López, U., Covarrubias-Gómez, A., García-Ramos, G., & Hernández-Jiménez, S. (2006) [Practice guidelines for neuropathic pain management]. *Rev. Invest. Clin.*, **58**, 126–138.
- Gürsoy, A.E., Kolukısa, M., Yıldız, G.B., Kocaman, G., Celebi, A., & Koçer, A. (2013) Relationship between electrodiagnostic severity and neuropathic pain assessed by the LANSS pain scale in carpal tunnel syndrome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **9**, 65–71.

- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J.A., Iannetti, G.D., Jensen, T.S., Kauppila, T., Nurmikko, T.J., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B.H., & Treede, R.-D. (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, **152**, 14–27.
- Hadjistavropoulos, T., Herr, K., Turk, D.C., Fine, P.G., Dworkin, R.H., Helme, R., Jackson, K., Parmelee, P.A., Rudy, T.E., Lynn Beattie, B., Chibnall, J.T., Craig, K.D., Ferrell, B., Ferrell, B., Fillingim, R.B., Gagliese, L., Gallagher, R., Gibson, S.J., Harrison, E.L., Katz, B., Keefe, F.J., Lieber, S.J., Lussier, D., Schmader, K.E., Tait, R.C., Weiner, D.K., & Williams, J. (2007) An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin. J. Pain*, **23**, S1–43.
- Hahn, K., Arendt, G., Braun, J.S., von Giesen, H.-J., Husstedt, I.W., Maschke, M., Straube, M.E., & Schielke, E. (2004) A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J. Neurol.*, **251**, 1260–1266.
- Hammack, J.E., Michalak, J.C., Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Novotny, P.J., Soori, G.S., Tirona, M.T., Rowland, K.M., Stella, P.J., & Johnson, J.A. (2002) Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*, **98**, 195–203.
- Hanley, J.A. & McNeil, B.J. (1983) A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, **148**, 839–843.

- Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S., Greene, D., Raskin, P., Donofrio, P., Cornblath, D., Sachdeo, R., Siu, C.O., & Kamin, M. (1998) Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*, **50**, 1842–1846.
- Harden, R.N., Bruehl, S., Stanton-Hicks, M., & Wilson, P.R. (2006) Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.*, **8**, 326–331.
- Harden, R.N., Swan, M., King, A., Costa, B., & Barthel, J. (2006) Treatment of complex regional pain syndrome: functional restoration. *Clin. J. Pain*, **22**, 420–424.
- Harifi, G., Ouilki, I., El Bouchti, I., Ouazar, M.A., Belkhou, A., Younsi, R., Amine, M., Tazi, I., Abouqal, R., Niamane, R., & El Hassani, S. (2011) Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract.*, **11**, 139–147.
- Hayes, C., Browne, S., & Burstal, R. (2002) Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective survey. *Acute Pain*, **4**, 45–48.
- Hearn, L., Derry, S., & Moore, R.A. (2012) Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane database Syst. Rev.*, **2**, CD009318.
- Helme, R.D. & Gibson, S.J. (2001) The epidemiology of pain in elderly people. *Clin. Geriatr. Med.*, **17**, 417–31, v.

- Hempenstall, K., Nurmikko, T.J., Johnson, R.W., A'Hern, R.P., & Rice, A.S.C. (2005) Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.*, **2**, e164.
- Horowitz, S.H. (2007) The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med. Clin. North Am.*, **91**, 21–30.
- Hunt, S.M., McKenna, S.P., McEwen, J., Backett, E.M., Williams, J., & Papp, E. (1980) A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J. Epidemiol. Community Health*, **34**, 281–286.
- IASP (1986) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain. Suppl.*, **3**, S1–226.
- Iglesias, P.B., Durán, C.C., & Soto, G.N.Q.B.V.G. (2011) Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. *www.medigraphic.com/elresidente*, **6**, 96–104.
- Jänig, W. & Baron, R. (2006) Is CRPS I a neuropathic pain syndrome? *Pain*, **120**, 227–229.
- Jensen, M.P., Chodroff, M.J., & Dworkin, R.H. (2007) The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*, **68**, 1178–1182.
- Jensen, M.P., Hanley, M.A., Engel, J.M., Romano, J.M., Barber, J., Cardenas, D.D., Kraft, G.H., Hoffman, A.J., & Patterson, D.R. (2005) Hypnotic analgesia for

- chronic pain in persons with disabilities: a case series. *Int. J. Clin. Exp. Hypn.*, **53**, 198–228.
- Jensen, T.S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S.C., & Treede, R.-D. (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain*, **152**, 2204–2205.
- Jensen, T.S. & Finnerup, N.B. (2007) Management of neuropathic pain. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, **1**, 126–131.
- Jensen, T.S., Madsen, C.S., & Finnerup, N.B. (2009) Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr. Opin. Neurol.*, **22**, 467–474.
- Kaki, A.M., El-Yaski, A.Z., & Youseif, E. (2005) Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **30**, 422–428.
- Kalso, E., Allan, L., DelleMijn, P.L.I., Faura, C.C., Ilias, W.K., Jensen, T.S., Perrot, S., Plaghki, L.H., & Zenz, M. (2003) Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur. J. Pain*, **7**, 381–386.
- Katz, J.N., Keller, R.B., Simmons, B.P., Rogers, W.D., Bessette, L., Fossel, A.H., & Mooney, N.A. (1998) Maine Carpal Tunnel Study: outcomes of operative and nonoperative therapy for carpal tunnel syndrome in a community-based cohort. *J. Hand Surg. Am.*, **23**, 697–710.
- Kiebertz, K., Simpson, D., Yiannoutsos, C., Max, M.B., Hall, C.D., Ellis, R.J., Marra, C.M., McKendall, R., Singer, E., Dal Pan, G.J., Clifford, D.B., Tucker, T., & Cohen, B. (1998) A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful

- neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology*, **51**, 1682–1688.
- Kingery, W.S. (1997) A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, **73**, 123–139.
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H.-C., Sandkühler, J., & Treede, R.-D. (2004) Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J. Neurosci.*, **24**, 964–971.
- Kochar, D.K., Rawat, N., Agrawal, R.P., Vyas, A., Beniwal, R., Kochar, S.K., & Garg, P. (2004) Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM*, **97**, 33–38.
- Krafft, R.M. (2008) Trigeminal neuralgia. *Am. Fam. Physician*, **77**, 1291–1296.
- Krause, S.J. & Backonja, M.-M. (2003) Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin. J. Pain*, **19**, 306–314.
- Kumar, K., Taylor, R.S., Jacques, L., Eldabe, S., Meglio, M., Molet, J., Thomson, S., O’Callaghan, J., Eisenberg, E., Milbouw, G., Buchser, E., Fortini, G., Richardson, J., & North, R.B. (2007) Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, **132**, 179–188.
- Kutluay, E., McCague, K., D’Souza, J., & Beydoun, A. (2003) Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **4**, 175–180.

- Landis, J.R. & Koch, G.G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, **33**, 159–174.
- Lefaucheur, J.-P. (2008) Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev. Neurother.*, **8**, 799–808.
- Lehmann, J.F., Warren, C.G., & Scham, S.M. (1974) Therapeutic heat and cold. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 207–245.
- Leijon, G. & Boivie, J. (1989) Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*, **36**, 27–36.
- Lema, M. (1998) Invasive procedures for cancer pain. *Pain Clin Updat.*, **6**, 1–8.
- Lesser, H., Sharma, U., LaMoreaux, L., & Poole, R.M. (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, **63**, 2104–2110.
- Levendoglu, F., Ogün, C.O., Ozerbil, O., Ogün, T.C., & Ugurlu, H. (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, **29**, 743–751.
- Lima, M.C. & Fregni, F. (2008) Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology*, **70**, 2329–2337.
- Malik, K. & Benzon, H.T. (2007) Pulsed radiofrequency: a critical review of its efficacy. *Anaesth. Intensive Care*, **35**, 863–873.

- Markman, J.D. & Philip, A. (2007) Interventional approaches to pain management. *Anesthesiol. Clin.*, **25**, 883–98, viii.
- Martín Andrés, A. & Luna del Castillo, J. de D. (2013) *40+-10 Horas De Bioestadística*, 1ª edn. Madrid.
- Martin, W. (1999) Basic mechanisms of cannabinoid-induced analgesia. IASP newsletter, pp. 3–6.
- Martínez-Salio, A., Gómez De la Cámara, A., Ribera Canudas, M.V., Montero Homs, J., Blanco Tarrío, E., Collado Cruz, A., Ferrero Méndez, A., Molet Teixidó, J., Oteo-Alvaro, A., Gálvez Mateos, R., Zamorano Bayarri, E., Peña Arrebola, A., & Pardo Fernández, J. (2009) [Diagnosis and treatment of the neuropathic pain]. *Med. Clin. (Barc.)*, **133**, 629–636.
- Mathews, H.H. & Long, B.H. (2002) Minimally invasive techniques for the treatment of intervertebral disk herniation. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, **10**, 80–85.
- Maurer, M., Henn, V., Dittrich, A., & Hofmann, A. (1990) Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **240**, 1–4.
- McLean, M.J. (1994) Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology*, **44**, S17–22; discussion S31–2.
- McQuay, H., Carroll, D., Jadad, A.R., Wiffen, P., & Moore, A. (1995) Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*, **311**, 1047–1052.

- Melzack, R. & Torgerson, W.S. (1971) On the language of pain. *Anesthesiology*, **34**, 50–59.
- Mendell, J.R. & Sahenk, Z. (2003) Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, **348**, 1243–1255.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994) Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In H. Merskey & N. Bogduk (Eds.), *Classification of chronic pain*, IASP task force on taxonomy (2nd ed. WA Seattle.
- Miller, M.D. & Ferris, D.G. (1993) Measurement of subjective phenomena in primary care research: the Visual Analogue Scale. *Fam. Pract. Res. J.*, **13**, 15–24.
- Mirza, S.K. & Deyo, R.A. (2007) Systematic review of randomized trials comparing lumbar fusion surgery to nonoperative care for treatment of chronic back pain. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, **32**, 816–823.
- Moisset, X. & Bouhassira, D. (2007) Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage*, **37 Suppl 1**, S80–8.
- Molet, J. (1999) Neurosurgical treatment of facial neuralgias and neuropathic pain of the face. *Pain Rev.*, **6**, 35–51.
- Molet, J., Bartumeus, F., & Parés, P. (2002) TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DEL DOLOR. In Aliaga L, Baños J.E., de Barutell C, Molet J, R. de la S. (ed), *Tratamiento Del Dolor. Teoría Y Práctica*, 2.<sup>a</sup> ed. edn. Publicaciones Permanyer, Barcelona, pp. 558–572.

- Montero Homs, J., Gutiérrez-Rivas, E., Pardo Fernández, J., & Navarro Darder, C. (2005) [Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pain characterization in neurology units. PREVADOL study]. *Neurologia*, **20**, 385–389.
- Moore, K.A., Kohno, T., Karchewski, L.A., Scholz, J., Baba, H., & Woolf, C.J. (2002) Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J. Neurosci.*, **22**, 6724–6731.
- Moulin, D.E., Clark, A.J., Gilron, I., Ware, M.A., Watson, C.P.N., Sessle, B.J., Coderre, T., Morley-Forster, P.K., Stinson, J., Boulanger, A., Peng, P., Finley, G.A., Taenzer, P., Squire, P., Dion, D., Cholkan, A., Gilani, A., Gordon, A., Henry, J., Jovey, R., Lynch, M., Mailis-Gagnon, A., Panju, A., Rollman, G.B., & Velly, A. (2007) Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.*, **12**, 13–21.
- Moulin, D.E., Richarz, U., Wallace, M., Jacobs, A., & Thipphawong, J. (2010) Efficacy of the sustained-release hydromorphone in neuropathic pain management: pooled analysis of three open-label studies. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, **24**, 200–212.
- Myerson, M.S. & Edwards, W.H. (1999) Management of neuropathic fractures in the foot and ankle. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, **7**, 8–18.
- Nadal, X., La Porta, C., Andreea Bura, S., & Maldonado, R. (2013) Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur. J. Pharmacol.*, **716**, 142–157.

- Narita, M., Ikegami, D., Yamashita, A., & Ushijima, T. (2012) [Global understanding of pain]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, **32**, 63–72.
- Nelson, D. V & Stacey, B.R. (2006) Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin. J. Pain*, **22**, 438–442.
- NICE (2010) National Institute for Health and Clinical Excellence [WWW Document].  
URL [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96)
- Nicholson, B. (2006) Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am. J. Manag. Care*, **12**, S256–62.
- Nnoaham, K.E. & Kumbang, J. (2008) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane database Syst. Rev.*, CD003222.
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R., Newport, S., Phillips, C., Simmons, S., & Sansom, C. (2004) Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 “N of 1” studies. *Anaesthesia*, **59**, 440–452.
- O’Connor, A.B. & Dworkin, R.H. (2009) Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.*, **122**, S22–32.
- Ochoa, J.L., Campero, M., Serra, J., & Bostock, H. (2005) Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. *Muscle Nerve*, **32**, 459–472.
- Olesen, J. & Steiner, T.J. (2004) The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **75**, 808–811.

- Osakidetza (Servicio Vasco de Salud) (2007) Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. *Boletín Inf. Farm. CEVIME*, **15**.
- Osborne, T.L., Raichle, K.A., Jensen, M.P., Ehde, D.M., & Kraft, G. (2006) The reliability and validity of pain interference measures in persons with multiple sclerosis. *J. Pain Symptom Manage.*, **32**, 217–229.
- Ossipov, M., Lai, J., & Porreca, F. (2007) Mecanismos de dolor neuropático experimental: integración a partir de modelos animales. In Stephen B McMahon, Martin Koltzenburg, E. (ed), *Tratado Del Dolor*, Wall y Mel. edn. Elsevier, Madrid, pp. 953–970.
- Oster, G., Harding, G., Dukes, E., Edelsberg, J., & Cleary, P.D. (2005) Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J. Pain*, **6**, 356–363.
- Otto, M., Bach, F.W., Jensen, T.S., & Sindrup, S.H. (2004) Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, **62**, 285–288.
- Owen, S.L.F., Green, A.L., Nandi, D.D., Bittar, R.G., Wang, S., & Aziz, T.Z. (2007) Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir. Suppl.*, **97**, 111–116.
- Pasero, C., Portenoy, R.K., & McCaffery, M. (1999) *Pain: Clinical Manual*, 2nd ed. edn. Mosby, St. Louis Mosby.
- Patrick, D.L. & Deyo, R.A. (1989) Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med. Care*, **27**, S217–32.

- Perez, C., Galvez, R., Huelbes, S., Insausti, J., Bouhassira, D., Diaz, S., & Rejas, J. (2007) Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual. Life Outcomes*, **5**, 66.
- Pérez, C., Gálvez, R., Insausti, J., Bennett, M., Ruiz, M., & Rejas, J. (2006) [Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain]. *Med. Clin. (Barc.)*, **127**, 485–491.
- Pérez, C., Saldaña, M.T., Navarro, A., Vilardaga, I., & Rejas, J. (2009) Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin. Drug Investig.*, **29**, 441–450.
- Pertwee, R.G. (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol.*, **63**, 569–611.
- Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.*, **30**, 263–288.
- Poole, H.M., Murphy, P., & Nurmikko, T.J. (2009) Development and preliminary validation of the NePIQoL: a quality-of-life measure for neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.*, **37**, 233–245.
- Porreca, F., Tang, Q.B., Bian, D., Riedl, M., Elde, R., & Lai, J. (1998) Spinal opioid mu receptor expression in lumbar spinal cord of rats following nerve injury. *Brain Res.*, **795**, 197–203.

- Portenoy, R. (2006) Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 1555–1565.
- Portenoy, R.K., Payne, D., & Jacobsen, P. (1999) Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*, **81**, 129–134.
- Potter, J., Higginson, I.J., Scadding, J.W., & Quigley, C. (2003) Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J. R. Soc. Med.*, **96**, 379–383.
- Quijano, L.A., José Montes, M., & Retamozo, Y. (2010) Tratamiento del dolor neuropático. *Arch Med Interna*, **32**, 17–21.
- Ragab, A. & Deshazo, R.D. (2008) Management of back pain in patients with previous back surgery. *Am. J. Med.*, **121**, 272–278.
- Raja, S.N., Haythornthwaite, J.A., Pappagallo, M., Clark, M.R., Travison, T.G., Sabeen, S., Royall, R.M., & Max, M.B. (2002) Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, **59**, 1015–1021.
- Raskin, J., Pritchett, Y.L., Wang, F., D'Souza, D.N., Waninger, A.L., Iyengar, S., & Wernicke, J.F. (2005) A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.*, **6**, 346–356.

- Raskin, P., Donofrio, P.D., Rosenthal, N.R., Hewitt, D.J., Jordan, D.M., Xiang, J., & Vinik, A.I. (2004) Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology*, **63**, 865–873.
- Rayment, C., Hjermstad, M.J., Aass, N., Kaasa, S., Caraceni, A., Strasser, F., Heitzer, E., Fainsinger, R., & Bennett, M.I. (2013) Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat. Med.*, **27**, 714–721.
- Rey, R. (2012) Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurol. Argentina*, **5**, 1–7.
- Rey, R., Arizaga, E., Verdugo, R., Vidal, O., Jreige, A., Juárez, H., Chinchilla, D., & Colimon, F. (2011) [Recommendations of the Latin-American network for the study and treatment of the neuropathic pain]. *Drugs Today (Barc.)*, **47 Suppl B**, 1–33.
- Rhudy, J.L. & France, C.R. (2007) Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*, **128**, 244–253.
- Rice, A.S. & Maton, S. (2001) Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, **94**, 215–224.
- Richter, R.W., Portenoy, R., Sharma, U., Lamoreaux, L., Bockbrader, H., & Knapp, L.E. (2005) Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain*, **6**, 253–260.

- Rog, D.J., Nurmikko, T.J., Friede, T., & Young, C.A. (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, **65**, 812–819.
- Rogers, W.H., Wittink, H.M., Ashburn, M.A., Cynn, D., & Carr, D.B. (2000) Using the “TOPS,” an outcomes instrument for multidisciplinary outpatient pain treatment. *Pain Med.*, **1**, 55–67.
- Romanelli, P., Esposito, V., & Adler, J. (2004) Ablative procedures for chronic pain. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, **15**, 335–342.
- Rose, M., Robinson, J.E., Ells, P., & Cole, J.D. (1988) Pain following spinal cord injury: results from a postal survey. *Pain*, **34**, 101–102.
- Rosenstock, J., Tuchman, M., LaMoreaux, L., & Sharma, U. (2004) Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, **110**, 628–638.
- Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P., & Magnus-Miller, L. (1998) Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*, **280**, 1837–1842.
- Rowbotham, M.C. (2005) Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *J. Rheumatol. Suppl.*, **75**, 38–40.
- Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., & Lei, D. (2004) Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, **110**, 697–706.

- Rowbotham, M.C., Twilling, L., Davies, P.S., Reisner, L., Taylor, K., & Mohr, D. (2003) Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.*, **348**, 1223–1232.
- Saadé, N.E., Baliki, M., El-Khoury, C., Hawwa, N., Atweh, S.F., Apkarian, A. V, & Jabbur, S.J. (2002) The role of the dorsal columns in neuropathic behavior: evidence for plasticity and non-specificity. *Neuroscience*, **115**, 403–413.
- Saarto, T. & Wiffen, P.J. (2007) Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane database Syst. Rev.*, CD005454.
- Sabatowski, R., Gálvez, R., Cherry, D.A., Jacquot, F., Vincent, E., Maisonobe, P., & Versavel, M. (2004) Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, **109**, 26–35.
- Sadosky, A., McDermott, A.M., Brandenburg, N.A., & Strauss, M. (2008) A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract.*, **8**, 45–56.
- Sandkühler, J. (2000) Learning and memory in pain pathways. *Pain*, **88**, 113–118.
- Santos, J.G., Brito, J.O., de Andrade, D.C., Kaziyama, V.M., Ferreira, K.A., Souza, I., Teixeira, M.J., Bouhassira, D., & Baptista, A.F. (2010) Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J. Pain*, **11**, 484–490.

- Santos-Franco, J., R, S.-D., & R., R.G. (2005) Neuralgia del trigémino. *Arch. neurociencias*, **10**, 1–15.
- Schmader, K.E. (2002) Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin. J. Pain*, **18**, 350–354.
- Schott, G.D. (2004) Communicating the experience of pain: the role of analogy. *Pain*, **108**, 209–212.
- Schwartz, S., Etropolski, M., Shapiro, D.Y., Okamoto, A., Lange, R., Haeussler, J., & Rauschkolb, C. (2011) Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, **27**, 151–162.
- Searle, R.D., Bennett, M.I., & Tennant, A. (2011) Can neuropathic screening tools be used as outcome measures? *Pain Med.*, **12**, 276–281.
- Serra, J. (1999) Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, **173**, 7–11; discussion 48–52.
- Serra, J. (2007) Microneurografía en el dolor neuropático. In Serra Catafau, J. (ed), *Tratado de Dolor Neuropático*. Editorial Médica Panamericana, madrid, pp. 129–143.
- Serra, J. & Quiles, C. (2007) Guía para la creación de una unidad de dolor neuropático. In Serra Catafau, J. (ed), *Tratado de Dolor Neuropático*. Editorial Panamericana, Madrid, pp. 269–278.

- Siddall, P.J., Cousins, M.J., Otte, A., Griesing, T., Chambers, R., & Murphy, T.K. (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*, **67**, 1792–1800.
- Simpson, D.M., Brown, S., & Tobias, J. (2008) Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*, **70**, 2305–2313.
- Sindou, M.P., Blondet, E., Emery, E., & Mertens, P. (2005) Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J. Neurosurg.*, **102**, 1018–1028.
- Sindrup, S.H., Andersen, G., Madsen, C., Smith, T., Brøsen, K., & Jensen, T.S. (1999) Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*, **83**, 85–90.
- Sindrup, S.H., Bach, F.W., Madsen, C., Gram, L.F., & Jensen, T.S. (2003) Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, **60**, 1284–1289.
- Sindrup, S.H. & Jensen, T.S. (2000) Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology*, **55**, 915–920.
- Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., & Jensen, T.S. (2005) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **96**, 399–409.
- Smith, B.H., Elliott, a M., Chambers, W. a, Smith, W.C., Hannaford, P.C., & Penny, K. (2001) The impact of chronic pain in the community. *Fam. Pract.*, **18**, 292–299.

- Smith, B.H., Torrance, N., Bennett, M.I., & Lee, A.J. (2007) Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain*, **23**, 143–149.
- Smith, H.S. (2012) Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician*, **15**, ES93–110.
- Spaić, M., Marković, N., & Tadić, R. (2002) Microsurgical DREZotomy for pain of spinal cord and Cauda equina injury origin: clinical characteristics of pain and implications for surgery in a series of 26 patients. *Acta Neurochir. (Wien)*, **144**, 453–462.
- Spallone, V., Morganti, R., D'Amato, C., Greco, C., Cacciotti, L., & Marfia, G.A. (2012) Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med.*, **29**, 578–585.
- Spielberg, C. (1975) The measurement of state and trait anxiety; conceptual and methodological issues. In Levi, L. (ed), *Emotions:their Parameters and Measurements*. Raven Press, New York, pp. 713–725.
- Stacey, B.R. & Swift, J.N. (2006) Pregabalin for neuropathic pain based on recent clinical trials. *Curr. Pain Headache Rep.*, **10**, 179–184.
- Stahl, S.M. (2004) Anticonvulsants and the relief of chronic pain: pregabalin and gabapentin as alpha(2)delta ligands at voltage-gated calcium channels. *J. Clin. Psychiatry*, **65**, 596–597.
- Stewart, A.L., Hays, R.D., Wells, K.B., Rogers, W.H., Spritzer, K.L., & Greenfield, S. (1994) Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical

- activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J. Clin. Epidemiol.*, **47**, 719–730.
- Suarez, G. & Dyck, P. (1999) Quantitative sensory assesment. In Dyck, P. & Thomas, P. (eds), *Diabetic Neuropathy*, 2nd editio. edn. (PA): SaundersM, Philadelphia, pp. 151–169.
- Svendsen, K.B., Jensen, T.S., & Bach, F.W. (2004) Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, **329**, 253.
- Tasker, R. (2001) *Central Pain States*, 2<sup>o</sup> de lipp. edn. Bonicas manegment of pain.
- Taylor, R.S. (2006) Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J. Pain Symptom Manage.*, **31**, S13–9.
- Thienel, U., Neto, W., Schwabe, S.K., & Vijapurkar, U. (2004) Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol. Scand.*, **110**, 221–231.
- Timmerman, H., Wolff, A.P., Schreyer, T., Outermans, J., Evers, A.W.M., Freynhagen, R., Wilder-Smith, O.H.G., van Zundert, J., & Vissers, K.C.P. (2013) Cross-cultural adaptation to the Dutch language of the PainDETECT-Questionnaire. *Pain Pract.*, **13**, 206–214.

- Tjakkes, G.-H.E., Reinders, J.-J., Tenvergert, E.M., & Stegenga, B. (2010) TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. *Health Qual. Life Outcomes*, **8**, 46.
- Toftagen, C.S. & McMillan, S.C. (2010) Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well-being in persons with cancer. *Cancer Nurs.*, **33**, 436–444.
- Tölle, T., Freynhagen, R., Versavel, M., Trostmann, U., & Young, J.P. (2008) Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur. J. Pain*, **12**, 203–213.
- Tölle, T., Xu, X., & Sadosky, A.B. (2005) Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J. Diabetes Complications*, **20**, 26–33.
- Torrance, N., Smith, B.H., Bennett, M.I., & Lee, A.J. (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain*, **7**, 281–289.
- Treede, R.-D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, **70**, 1630–1635.
- Truini, A. & Cruccu, G. (2006) Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain. *Neurol. Sci.*, **27 Suppl 2**, S179–82.

- Truini, A., Galeotti, F., Pennisi, E., Casa, F., Biasiotta, A., & Cruccu, G. (2007) Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans. *Pain*, **132**, 102–107.
- Truini, A., Haanpää, M., Zucchi, R., Galeotti, F., Iannetti, G.D., Romaniello, A., & Cruccu, G. (2003) Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin. Neurophysiol.*, **114**, 702–709.
- Tunks, E.R., Crook, J., & Weir, R. (2008) Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can. J. Psychiatry.*, **53**, 224–234.
- Unal-Cevik, I., Sarioglu-Ay, S., & Evcik, D. (2010) A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J. Pain*, **11**, 1129–1135.
- Vadalouca, A., Moka, E., Argyra, E., Sikioti, P., & Siafaka, I. (2008) Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J. Opioid Manag.*, **4**, 213–250.
- Vadivelu, N., Timchenko, A., Huang, Y., & Sinatra, R. (2011) Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J. Pain Res.*, **4**, 211–218.
- Van Acker, K., Bouhassira, D., De Bacquer, D., Weiss, S., Matthys, K., Raemen, H., Mathieu, C., & Colin, I.M. (2009) Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.*, **35**, 206–213.

- Van Boxem, K., van Eerd, M., Brinkhuizen, T., Brinkhuize, T., Patijn, J., van Kleef, M., & van Zundert, J. (2008) Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence. *Pain Pract.*, **8**, 385–393.
- Van Seventer, R., Vos, C., Meering, W., Mear, I., Le Gal, M., Bouhassira, D., & Huygen, F.J. (2010) Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur. J. Pain*, **14**, 58–63.
- Vargas-Schaffer, G. (1999) Manejo y tratamiento del dolor oncológico. In Vargas-Schaffer G, E.Q.G. (ed), *Dolor Y Cuidados Paliativos En Oncologia. Evaluación, Manejo Y Tratamiento*. Ediciones Expansión Científica G&S, Caracas, Venezuela, pp. 79–93.
- Vargas-Schaffer, G. (2010) Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can. Fam. Physician*, **56**, 514–7, e202–5.
- Verdugo, R.J., Salinas, R.S., Castillo, J., & Cea, J.G. (2003) Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane database Syst. Rev.*, CD001552.
- Vestergaard, K., Andersen, G., Gottrup, H., Kristensen, B.T., & Jensen, T.S. (2001) Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*, **56**, 184–190.
- Vlcková-Moravcová, E., Bednarík, J., Dusek, L., Toyka, K. V, & Sommer, C. (2008) Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve*, **37**, 50–60.

- Votrubic, M. & Thong, I. (2013) Neuropathic pain--a management update. *Aust. Fam. Physician*, **42**, 92–97.
- Vranken, J.H., Dijkgraaf, M.G.W., Kruis, M.R., van der Vegt, M.H., Hollmann, M.W., & Heesen, M. (2008) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*, **136**, 150–157.
- Wallace, D. & Claw, D. (2005) *Fibromyalgia and Other Central Pain Syndromes*, Lippincott. edn. Philadelphia.
- Wang, Q.-P. & Bai, M. (2011) Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *CNS Drugs*, **25**, 847–857.
- Ware, J.E. & Sherbourne, C.D. (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care*, **30**, 473–483.
- Wasner, G., Kleinert, A., Binder, A., Schattschneider, J., & Baron, R. (2005) Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J. Neurol.*, **252**, 677–686.
- Watson, C.P. & Babul, N. (1998) Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*, **50**, 1837–1841.
- Watson, C.P., Tyler, K.L., Bickers, D.R., Millikan, L.E., Smith, S., & Coleman, E. (1993) A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Ther.*, **15**, 510–526.

- Watson, C.P.N., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., & Eisenhoffer, J. (2003) Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, **105**, 71–78.
- Wernicke, J.F., Pritchett, Y.L., D’Souza, D.N., Waninger, A., Tran, P., Iyengar, S., & Raskin, J. (2006) A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*, **67**, 1411–1420.
- Wetzel, F.T. & McNally, T.A. (2003) Treatment of chronic discogenic low back pain with intradiskal electrothermal therapy. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, **11**, 6–11.
- WHO (1987) Traitement de la douleur cancéreuse. World Health Organization, Geneva.
- WHO (1997) Traitement de la douleur cancéreuse. World Health Organization, Geneva.
- Wiffen, P., Collins, S., McQuay, H., Carroll, D., Jadad, A., & Moore, A. (2005) Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane database Syst. Rev.*, CD001133.
- Willer, J.C. (1985) Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res.*, **331**, 105–114.
- Wissel, J., Haydn, T., Müller, J., Brenneis, C., Berger, T., Poewe, W., & Schelosky, L.D. (2006) Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J. Neurol.*, **253**, 1337–1341.

- Wong, G.Y. & Gavva, N.R. (2009) Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks. *Brain Res. Rev.*, **60**, 267–277.
- Woolf, C.J. & Max, M.B. (2001) Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*, **95**, 241–249.
- Xu, B., Descalzi, G., Ye, H.-R., Zhuo, M., & Wang, Y.-W. (2012) Translational investigation and treatment of neuropathic pain. *Mol. Pain*, **8**, 15.
- Yucel, A., Senocak, M., Kocasoy Orhan, E., Cimen, A., & Ertas, M. (2004) Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J. Pain*, **5**, 427–432.
- Zakrzewska, J.M., Chaudhry, Z., Nurmikko, T.J., Patton, D.W., & Mullens, E.L. (1997) Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*, **73**, 223–230.
- Zelman, D.C., Dukes, E., Brandenburg, N., Bostrom, A., & Gore, M. (2005) Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. *Pain*, **115**, 29–36.
- Zelman, D.C., Gore, M., Dukes, E., Tai, K.-S., & Brandenburg, N. (2005) Validation of a modified version of the brief pain inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. *J. Pain Symptom Manage.*, **29**, 401–410.
- Zhou, M., Chen, N., He, L., Yang, M., Zhu, C., & Wu, F. (2013) Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane database Syst. Rev.*, **3**, CD007963.

Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, **67**, 361–370.

ZUNG, W.W. (1965) A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch. Gen. Psychiatry*, **12**, 63–70.

## **8. ANEXOS**

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética de Investigaciones Biomédicas de la Provincia de Granada (Andalucía, España)



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**DON MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA,**

**CERTIFICA:**

Que este Comité ha evaluado favorablemente, en su reunión celebrada el día 25 de abril de 2012, la tesis doctoral titulada: "**Comparación de los cuestionarios lanss y dn4 en la detección y valoración del dolor neuropático periférico**" presentada por D. A. Hamdam, y considera que,

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Lo que firmo en Granada, a 25 de abril de 2012.



Nº72

Anexo 2. Hoja de información al paciente

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**"EVALUACION DEL DOLOR NEUROPATICO PERIFERICO MEDIANTE LA UTILIZACION DE DIVERSOS CUESTIONARIOS (LANSS, DN4, Y EL CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR)"**

---

Estudio de corte transversal, no intervencionista y observacional, de validación de escalas diagnósticas entre pacientes con dolor neuropático periférico. Se utilizarán los cuestionarios, DN4, LANSS y el cuestionario breve del dolor (BPI).

---

Por favor, lea atentamente esta hoja de información:

En estos momentos se le está proponiendo su participación en un estudio de investigación que ayudara a aumentar el conocimiento sobre el dolor.

El objetivo principal de este estudio es la evaluación de dolor neuropático periférico. Utilizando diferentes cuestionarios (DN4, LANSS y el cuestionario breve del dolor).

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna alteración en su programa de control del dolor, ni se le someterá a ningún procedimiento ni tratamiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en este estudio. Por este motivo Usted no obtendrá ningún beneficio directo por su participación en el.

Su participación (si lo acepta) consistirá en el registro de datos relacionados con su dolor, su participación durará una sola sesión, que se hará en una visita rutinaria a la Unidad del Dolor y se le harán una serie de preguntas. Su participación es totalmente voluntaria, y es libre de rechazar la colaboración en este estudio, sin que tenga que explicar motivos que le llevan a tomar esa decisión y sin que vea afectada su atención medica.

Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Usted será identificado exclusivamente por un número.

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

Si tiene alguna duda relativa al estudio, por favor consulta a su médico de la Unidad del Dolor.

Muchas gracias por su colaboración

Anexo 3. Formulario de consentimiento informado

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
"EVALUACION DEL DOLOR NEUROPATICO PERIFERICO MEDIANTE LA  
UTILIZACION DE DIVERSOS QUESTIONARIOS (LANSS, DN4, Y EL  
CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR)"**

Estudio de corte transversal, no intervencionista y observacional, de validación de escalas diagnósticas entre pacientes con dolor neuropático periférico. Se utilizarán los cuestionarios, DN4, LANSS y el cuestionario breve del dolor (BPI).

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre \_\_\_\_\_ y apellidos).....

He leído la hoja de información sobre el estudio para la evaluación de dolor neuropático periférico. Utilizando los cuestionarios, DN4, LANSS y el cuestionario breve del dolor.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin in tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

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

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

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

Firma del/la participante: ..... fecha -----/-----/-----  
Día Mes Año

Firma de investigador: ..... fecha -----/-----/-----  
Día Mes Año

**Por favor, recuerde que el formulario ha de ser completado por el/la participante, de su puño y letra.**

**Muchas gracias por su colaboración**

Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

**Comparación de escalas de  
dolor neuropático**

IDENTIFICACION DEL PACIENTE				
FECHA DE NACIMIENTO  ____/____/____ dd/mm/aa	SEXO  (1) Hombre (2) Mujer	TALLA  cm	PESO  kg	RAZA  (1) Blanca (2) Negra (3) Asiática  (4) Otra (especificar) _____

NIVEL DE ESTUDIOS				
Sin estudios	E. primaria	E. secundaria	Formación profesional	E. superior

DIAGNOSTICO PRINCIPAL
Fecha dco...../...../.....
Dolor Neuropático Dolor Nociceptivo

NO REALIZADO	ETIOLOGÍA DEL DOLOR
ENFERMEDAD/SÍNDROME DOLOR NEUROPÁTICO	
	Neuropatías (Diabética, toxico-metabólica, etc.)
	Neuralgias (Postherpética, del trigémino, etc.)
	Radiculopatía (Cervical, Dorsal, Lumbosacra)
	Plexopatía
	Dolor Facial Atípico
	Miembro Fantasma, otros por desafrenciación (muñón doloroso, etc.)
	Dolor Central (post-ictus, post-traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, mielitis, lesiones medulares, etc.)
	Síndrome Doloroso Regional Complejo
	Síndromes de Atrapamiento Periféricos
	Tumores
	Otras

ENFERMEDAD/SÍNDROME DOLOR NOCICEPTIVO	
Artrosis	
Espondiloartritis	
Osteoporosis	
Lumbalgias	
Cefaleas	
Fibromialgia	
Otras	

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	
NINGUNO	
ANTICONVULSIVANTES	
ANALGESICOS OPIOIDES	
AINES y COX-2	
ANTIDEPRESIVOS Tricíclicos..... ISRS, ISRN.....	
ANTIPSIÓTICOS	
BENZODIACEPINAS	
PARCHES	
ANESTESICOS LOCALES	
OTROS Especificar.....	

## ESCALA DE DOLOR LANSS

(Evaluación de signos y síntomas neuropáticos)

**Esta escala de dolor puede ayudar a determinar si los nervios que transmiten las señales dolorosas funcionan con normalidad o no. Es importante averiguar esta circunstancia por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar su dolor.**

---

### A. CUESTIONARIO DE DOLOR

- Piense en cómo ha sentido su dolor en la última semana.
  - Por favor, indique si alguna de las descripciones que se hacen a continuación coincide exactamente con su dolor.
- 1) **¿Siente el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Estas sensaciones podrían describirse con expresiones como escozor, pinchazos u hormigueo.**
    - a) NO, mi dolor no es así ..... (0)
    - b) SÍ, tengo estas sensaciones muchas veces ..... (5)
  
  - 2) **¿A causa del dolor, ¿presenta la piel de la zona dolorosa un aspecto diferente al normal? Este aspecto podría describirse con expresiones como piel moteada o más enrojecida o rosada de lo normal.**
    - a) NO, el dolor no afecta al aspecto ni al color de la piel..... (0)
    - b) SÍ, me he dado cuenta de que el dolor provoca cambios en la piel (5)
  
  - 3) **A causa del dolor, ¿Tiene la piel afectada una sensibilidad anormal al tacto?. Esta sensibilidad se podría describir con términos como sensación desagradable cuando se roza ligeramente la piel o dolor cuando se usa ropa ajustada.**
    - a) NO, el dolor no altera la sensibilidad de la piel afectada en esa zona (0)
    - b) SÍ, la piel está anormalmente sensible al tacto en esa zona..... (3)
  
  - 4) **¿Aparece el dolor repentinamente y a modo de sacudidas sin razón aparente cuando está quieto? Estas sensaciones podrían describirse con expresiones como descargas eléctricas, sobresaltos y pinchazos.**
    - a) NO, mi dolor no es así ..... (0)
    - b) SÍ, tengo estas sensaciones muchas veces ..... (2)
  
  - 5) **¿Siente el dolor como si la temperatura de la piel en la zona dolorosa se hubiera modificado de forma anormal? Estas sensaciones se podrían describir con expresiones como calor y quemazón.**
    - a) NO, no tengo estas sensaciones ..... (0)
    - b) SÍ, tengo estas sensaciones muchas veces ..... (1)

**B. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD**

La sensibilidad de la piel puede explorarse comparando la zona dolorosa con otra contralateral o adyacente e indolora para detectar la presencia de alodinia y la alteración del umbral de percepción al pinchazo (UPP).

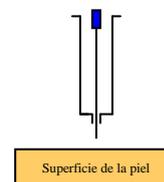
**1) ALODINIA**

Explore la respuesta al roce suave con un algodón en una zona indolora y después en la zona dolorosa. Se considera que existe alodinia cuando se experimentan sensaciones normales en la zona indolora y dolor o sensaciones desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorosa cuando se aplica dicho roce.

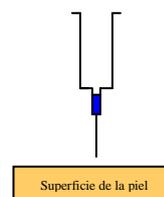
- a) NO, la sensación es normal en las dos zonas ..... (0)
- b) SÍ, hay alodinia sólo en la zona dolorosa ..... (5)

**2) ALTERACIÓN DEL UMBRAL DE PERCEPCIÓN AL PINCHAZO**

Determine el umbral de percepción al pinchazo comparando la respuesta al estímulo con una aguja de calibre 23 (azul) introducida dentro de una jeringuilla de 2 ml al aplicarla perpendicular y suavemente sobre la piel en una zona indolora y después en una zona dolorosa.



Se considera que el UPP está alterado si se siente un pinchazo agudo en la zona indolora y una sensación diferente en la zona dolorosa, p. ej., nada o sensación no punzante (UPP elevado) o una sensación muy dolorosa (UPP reducido).



Si no se siente el pinchazo en ninguna de las dos zonas, inserte la aguja en la jeringuilla para aumentar el peso y repita la operación.

- a) No, la misma sensación en las dos zonas ..... (0)
- b) SÍ, el UPP está alterado en la zona dolorosa ..... (3)

PUNTUACIÓN:

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

PUNTUACIÓN TOTAL (máximo 24)

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

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

Tiempo ( )

## Cuestionario DN4

(Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique 4\*)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

### ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

	Si	No
1 Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

	Si	No
4 Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 escozor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### EXPLORACIÓN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

	Si	No
8 Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Hipoestesia al pinchazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

	Si	No
10 El roce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Más de 4 se piensa en componente neuropático)

Tiempo ( )

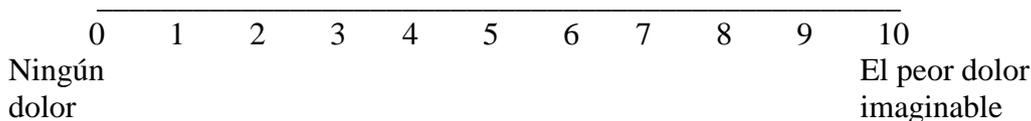
*Versión Francesa (Francia): Bouhassira D, et al. Pain 2005; 114: 29-36.*

*Versión Española (España): Pérez C, et al. EFIC 2006.*

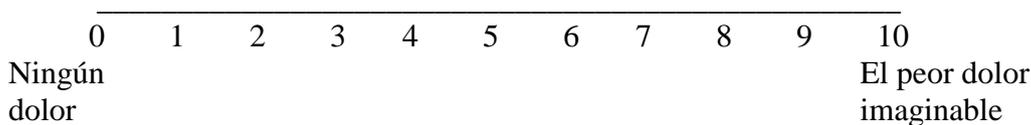
## Cuestionario Breve de Dolor

(Versión española del Brief Pain Inventory-Short Form (BPI) modificado)

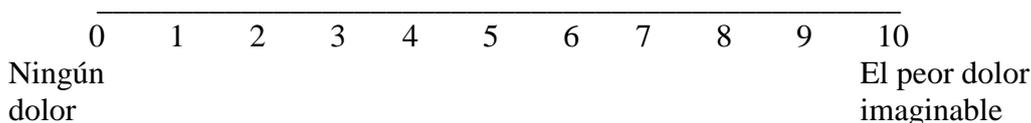
1. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la INTENSIDAD MÁXIMA de su dolor en la última semana:



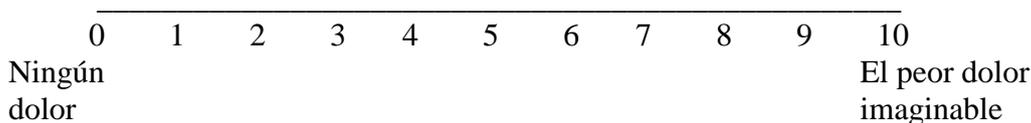
2. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la INTENSIDAD MINIMA de su dolor en la última semana:



3. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la INTENSIDAD MEDIA de su dolor:



4. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la INTENSIDAD de su dolor AHORA MISMO:



5. Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante la última semana:

**A. Actividad General:**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**B. Estado de ánimo**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**C. Capacidad de caminar**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**D. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**E. Relaciones con otras personas**

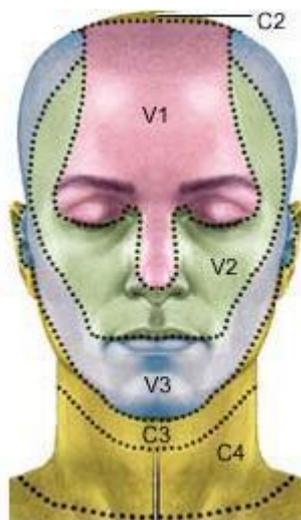
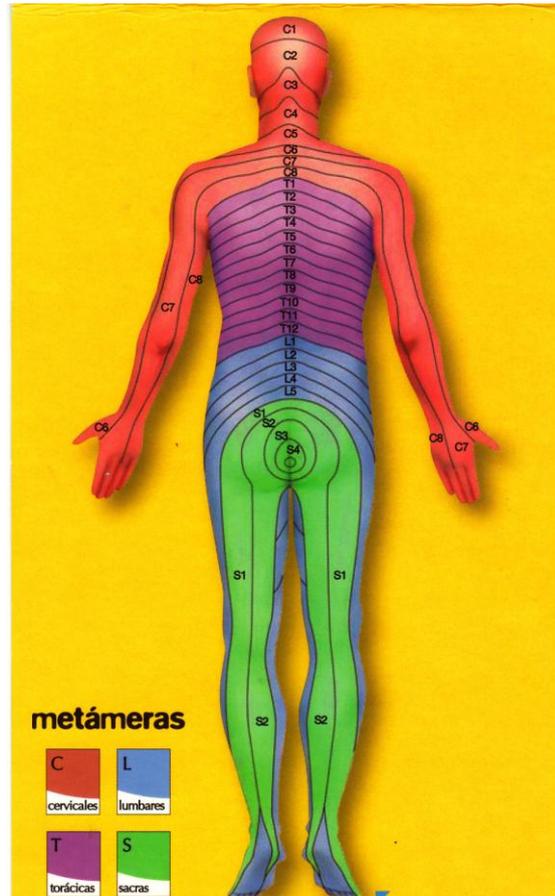
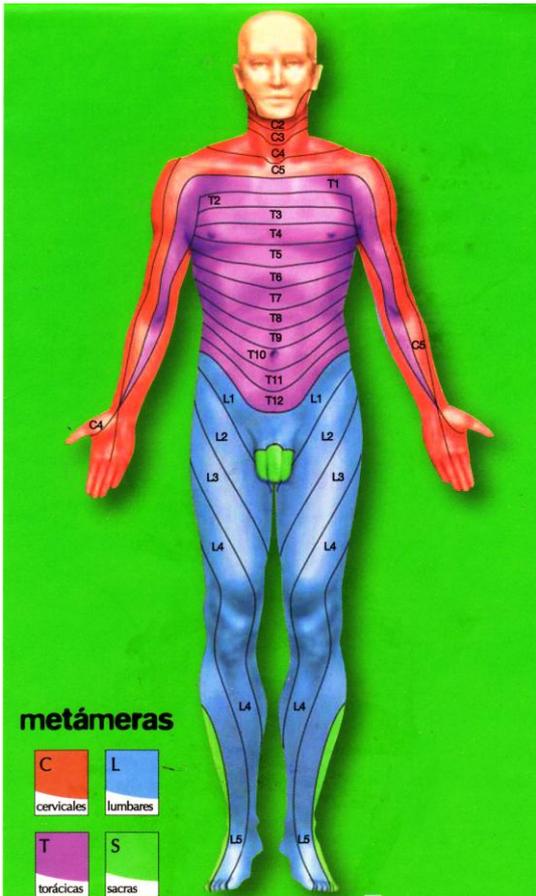
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**F. Sueño**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

**G. Disfrutar de la vida**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo



Anexo 5. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la actividad general” (Ítem 1 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		P	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,631	-0,386	1,649	0,222								
Puntuación LANSS	-	-					0,073	0,004	0,141	<b>0,038</b>				
Puntuación DN4											0,134	-0,059	0,326	0,172
Edad	-	-	-0,008	-0,039	0,023	0,612	-0,006	-0,037	0,025	0,710	-0,009	-0,040	0,022	0,583
Índice de masa corporal.	-	-	-0,009	-0,074	0,057	0,793	-0,010	-0,075	0,055	0,770	-0,004	-0,070	0,061	0,896
Tiempo del dolor	-	-	0,002	-0,001	0,005	0,280	0,002	-0,001	0,005	0,240	0,002	-0,002	0,005	0,301
Numero de medicamentos	-	-	0,056	-0,230	0,343	0,698	0,010	-0,279	0,299	0,944	0,043	-0,246	0,331	0,771
Intensidad media del dolor según el paciente			0,385	0,147	0,623	<b>0,002</b>	0,351	0,112	0,591	<b>0,004</b>	0,392	0,156	0,627	<b>0,001</b>
Sexo	H	M	-0,468	-1,203	0,268	0,211	-0,441	-1,171	0,288	0,234	-0,485	-1,220	0,251	0,195
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,290	-1,157	0,576	0,509	-0,310	-1,165	0,546	0,476	-0,363	-1,246	0,520	0,418
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,326	-1,100	0,448	0,407	-0,346	-1,111	0,420	0,374	-0,315	-1,085	0,456	0,421
Craneofacial	No	Si	-1,425	-3,725	0,875	0,223	-1,585	-3,751	0,580	0,150	-1,407	-3,644	0,829	0,216
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,663	-2,200	0,875	0,396	-0,563	-1,938	0,811	0,420	-0,652	-2,144	0,840	0,389
Dorsal y tórax	No	Si	-1,171	-3,022	0,679	0,213	-0,943	-2,710	0,824	0,294	-1,283	-3,164	0,598	0,180
Lumbosacro	No	Si	-0,568	-1,637	0,501	0,296	-0,311	-1,327	0,705	0,547	-0,566	-1,624	0,491	0,292
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,449	-0,928	1,826	0,521	0,250	-1,135	1,635	0,722	0,554	-0,804	1,913	0,422
Extremidades inferiores	No	Si	-0,002	-1,090	1,085	0,997	0,105	-0,798	1,009	0,818	0,049	-0,956	1,055	0,923
Cons.			6,320	2,965	9,676	0,000	5,861	2,512	9,211	0,001	6,110	2,751	9,469	0,000
			<b>R<sup>2</sup>= 0.1255</b>				<b>R<sup>2</sup>= 0.1395</b>				<b>R<sup>2</sup>= 0.1274</b>			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%,  $R^2$ : Coeficiente de determinación.

Anexo 6. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el estado de ánimo” (Ítem 2 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)				
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	
Componente neuropático	No	Si	0,423	-0,958	1,804	0,546									
Puntuación LANSS	-	-					0,030	-0,063	0,124	0,524					
Puntuación DN4											0,107	-0,154	0,367	0,421	
Edad	-	-	-0,026	-0,069	0,016	0,227	-0,026	-0,069	0,016	0,218	-0,026	-0,068	0,016	0,224	
Índice de masa corporal.	-	-	0,006	-0,083	0,095	0,893	0,006	-0,083	0,095	0,897	0,009	-0,080	0,099	0,835	
Tiempo del dolor	-	-	-0,003	-0,007	0,002	0,241	-0,003	-0,007	0,002	0,244	-0,003	-0,007	0,002	0,231	
Numero de medicamentos	-	-	0,299	-0,090	0,688	0,131	0,283	-0,112	0,679	0,159	0,286	-0,105	0,678	0,151	
Intensidad media del dolor según el paciente			0,388	0,064	0,711	0,019	0,381	0,053	0,708	0,023	0,389	0,069	0,709	0,017	
Sexo	H	M	-0,548	-1,547	0,450	0,280	-0,535	-1,533	0,464	0,292	-0,563	-1,561	0,436	0,268	
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,480	-1,656	0,697	0,422	-0,468	-1,639	0,702	0,431	-0,547	-1,747	0,652	0,369	
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,039	-1,089	1,012	0,942	-0,033	-1,081	1,015	0,951	-0,037	-1,084	1,009	0,944	
Craneofacial	No	Si	0,705	-2,417	3,827	0,656	0,805	-2,158	3,768	0,593	0,635	-2,403	3,672	0,681	
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,552	-1,536	2,639	0,603	0,711	-1,170	2,592	0,457	0,500	-1,526	2,526	0,627	
Dorsal y tórax	No	Si	-1,289	-3,801	1,223	0,313	-1,114	-3,532	1,304	0,364	-1,419	-3,972	1,135	0,274	
Lumbosacro	No	Si	-0,147	-1,598	1,304	0,841	0,009	-1,381	1,399	0,990	-0,171	-1,607	1,266	0,815	
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,922	-0,948	2,791	0,332	0,873	-1,022	2,769	0,364	0,988	-0,857	2,833	0,292	
Extremidades inferiores	No	Si	0,195	-1,281	1,672	0,794	0,344	-0,892	1,580	0,584	0,184	-1,181	1,549	0,790	
Cons.			4,918	0,363	9,474	0,035	4,714	0,130	9,298	0,044	4,757	0,196	9,318	0,041	
				R <sup>2</sup> = 0.1339				R <sup>2</sup> = 0.1341				R <sup>2</sup> = 0.1353			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup> :Coeficiente de determinación.

Anexo 7. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en la capacidad de andar” (Ítem 3 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		P	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	-1,162	-2,197	-0,127	0,028								
Puntuación LANSS	-	-					-0,038	-0,109	0,033	0,290				
Puntuación DN4											-0,164	-0,361	0,033	0,101
Edad	-	-	0,037	0,005	0,069	0,025	0,042	0,010	0,074	0,011	0,040	0,009	0,072	0,013
Índice de masa corporal.	-	-	0,003	-0,063	0,070	0,923	0,003	-0,065	0,070	0,933	-0,002	-0,070	0,065	0,942
Tiempo del dolor	-	-	0,003	0,000	0,006	0,076	0,003	0,000	0,007	0,065	0,003	0,000	0,007	0,059
Numero de medicamentos	-	-	0,237	-0,055	0,529	0,111	0,242	-0,057	0,542	0,112	0,245	-0,050	0,541	0,103
Intensidad media del dolor según el paciente			0,430	0,188	0,673	0,001	0,410	0,162	0,658	0,001	0,405	0,163	0,646	0,001
Sexo	H	M	-0,098	-0,847	0,650	0,795	-0,124	-0,881	0,632	0,746	-0,083	-0,837	0,670	0,828
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,013	-0,894	0,869	0,978	-0,103	-0,989	0,784	0,819	0,030	-0,874	0,935	0,947
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,078	-0,866	0,709	0,844	-0,142	-0,936	0,652	0,724	-0,126	-0,916	0,663	0,753
Craneofacial	No	Si	-2,932	-5,272	-0,593	0,014	-3,716	-5,961	-1,472	0,001	-3,357	-5,649	-1,065	0,004
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,917	-2,481	0,647	0,249	-1,584	-3,009	-0,159	0,030	-1,215	-2,744	0,314	0,119
Dorsal y tórax	No	Si	-0,423	-2,305	1,460	0,658	-0,957	-2,788	0,875	0,304	-0,477	-2,404	1,450	0,626
Lumbosacro	No	Si	0,505	-0,583	1,592	0,361	0,115	-0,938	1,168	0,829	0,385	-0,699	1,468	0,485
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,907	-0,494	2,308	0,203	0,832	-0,604	2,268	0,254	0,694	-0,698	2,087	0,326
Extremidades inferiores	No	Si	2,174	1,067	3,280	0,000	1,578	0,642	2,514	0,001	1,860	0,830	2,890	0,000
Cons.			0,250	-3,164	3,663	0,885	0,558	-2,914	4,030	0,752	0,540	-2,902	3,981	0,757
			R <sup>2</sup> = 0.4396				R <sup>2</sup> = 0.4277				R <sup>2</sup> = 0.4327			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 8. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el trabajo habitual” (Ítem 4 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,425	-0,517	1,366	0,375								
Puntuación LANSS	-	-					0,027	-0,036	0,091	0,400				
Puntuación DN4											0,075	-0,103	0,253	0,405
Edad	-	-	0,007	-0,022	0,036	0,626	0,007	-0,022	0,035	0,651	0,006	-0,022	0,035	0,663
Índice de masa corporal.	-	-	0,007	-0,054	0,068	0,816	0,007	-0,054	0,068	0,820	0,010	-0,051	0,071	0,754
Tiempo del dolor	-	-	0,004	0,001	0,007	0,021	0,004	0,001	0,007	0,021	0,004	0,001	0,007	0,023
Numero de medicamentos	-	-	-0,083	-0,348	0,183	0,539	-0,096	-0,366	0,174	0,484	-0,089	-0,356	0,178	0,512
Intensidad media del dolor según el paciente			0,414	0,194	0,635	0,000	0,410	0,187	0,633	0,000	0,421	0,203	0,640	0,000
Sexo	H	M	-0,897	-1,577	-0,216	0,010	-0,884	-1,565	-0,203	0,011	-0,905	-1,587	-0,224	0,010
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,076	-0,726	0,878	0,852	0,091	-0,707	0,889	0,822	0,043	-0,775	0,861	0,917
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,165	-0,881	0,551	0,650	-0,156	-0,870	0,559	0,668	-0,153	-0,866	0,561	0,674
Craneofacial	No	Si	0,401	-1,727	2,528	0,711	0,536	-1,484	2,556	0,601	0,482	-1,590	2,555	0,646
Cervical y extremidades superior	No	Si	0,302	-1,121	1,725	0,676	0,478	-0,804	1,760	0,463	0,359	-1,024	1,741	0,609
Dorsal y tórax	No	Si	-0,771	-2,483	0,941	0,375	-0,592	-2,241	1,057	0,480	-0,800	-2,542	0,942	0,366
Lumbosacro	No	Si	-0,401	-1,390	0,588	0,425	-0,247	-1,195	0,701	0,608	-0,379	-1,359	0,601	0,447
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,505	-0,769	1,779	0,435	0,471	-0,822	1,763	0,473	0,579	-0,680	1,838	0,365
Extremidades inferiores	No	Si	0,527	-0,479	1,533	0,303	0,689	-0,153	1,532	0,108	0,601	-0,331	1,532	0,205
Cons.			4,999	1,894	8,104	0,002	4,811	1,686	7,936	0,003	4,875	1,763	7,987	0,002
			R <sup>2</sup> = 0.1755				R <sup>2</sup> = 0.1751				R <sup>2</sup> = 0.1751			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 9. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en las relaciones con otras personas” (Ítem 5 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p	b	IC (95%)	p			
Componente neuropático	No	Si	0,622	-0,896	2,139	0,420								
Puntuación LANSS	-	-					0,045	-0,057	0,148	0,384				
Puntuación DN4											0,181	-0,105	0,468	0,213
Edad	-	-	0,019	-0,028	0,066	0,418	0,019	-0,028	0,065	0,422	0,020	-0,026	0,066	0,387
Índice de masa corporal.	-	-	-0,005	-0,103	0,093	0,921	-0,005	-0,103	0,093	0,916	0,001	-0,097	0,099	0,988
Tiempo del dolor	-	-	-0,002	-0,007	0,003	0,502	-0,002	-0,007	0,003	0,509	-0,002	-0,007	0,003	0,487
Numero de medicamentos	-	-	0,368	-0,060	0,796	0,091	0,344	-0,090	0,779	0,120	0,344	-0,086	0,773	0,116
Intensidad media del dolor según el paciente			0,397	0,042	0,753	0,029	0,386	0,027	0,746	0,035	0,396	0,044	0,747	0,027
Sexo	H	M	-1,183	-2,280	-0,086	0,035	-1,163	-2,260	-0,066	0,038	-1,209	-2,305	-0,114	0,031
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,198	-1,094	1,491	0,762	0,214	-1,072	1,499	0,744	0,071	-1,244	1,386	0,915
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	0,197	-0,957	1,351	0,737	0,205	-0,946	1,356	0,726	0,190	-0,957	1,338	0,744
Craneofacial	No	Si	1,507	-1,923	4,938	0,387	1,644	-1,611	4,899	0,320	1,285	-2,046	4,616	0,447
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,819	-3,113	1,474	0,482	-0,590	-2,656	1,477	0,574	-0,980	-3,202	1,242	0,385
Dorsal y tórax	No	Si	-2,343	-5,103	0,417	0,096	-2,087	-4,744	0,569	0,123	-2,613	-5,414	0,188	0,067
Lumbosacro	No	Si	-0,645	-2,239	0,949	0,425	-0,415	-1,942	1,112	0,592	-0,715	-2,291	0,860	0,371
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,658	-1,397	2,712	0,528	0,582	-1,500	2,664	0,582	0,750	-1,274	2,773	0,466
Extremidades inferiores	No	Si	-1,315	-2,937	0,307	0,112	-1,100	-2,458	0,258	0,112	-1,398	-2,895	0,100	0,067
Cons.			1,452	-3,553	6,458	0,568	1,147	-3,888	6,182	0,654	1,186	-3,816	6,188	0,640
				R <sup>2</sup> =				R <sup>2</sup> = 0.1288				R <sup>2</sup> = 0.1328		

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 10. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en el sueño” (Ítem 6 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,080	-1,173	1,333	0,900								
Puntuación LANSS	-	-					0,068	-0,016	0,152	0,111				
Puntuación DN4											0,185	-0,050	0,420	0,122
Edad	-	-	-0,019	-0,058	0,020	0,333	-0,013	-0,051	0,025	0,503	-0,014	-0,052	0,024	0,476
Índice de masa corporal.	-	-	-0,005	-0,086	0,076	0,903	-0,006	-0,087	0,074	0,875	0,000	-0,080	0,081	0,996
Tiempo del dolor	-	-	-0,002	-0,006	0,002	0,284	-0,002	-0,006	0,002	0,346	-0,002	-0,006	0,002	0,303
Numero de medicamentos	-	-	0,009	-0,344	0,362	0,960	-0,046	-0,402	0,310	0,799	-0,028	-0,381	0,325	0,875
Intensidad media del dolor según el paciente			0,567	0,273	0,860	0,000	0,512	0,217	0,807	0,001	0,540	0,251	0,829	0,000
Sexo	H	M	-0,337	-1,243	0,569	0,464	-0,319	-1,218	0,581	0,485	-0,371	-1,272	0,529	0,417
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	0,412	-0,655	1,479	0,447	0,332	-0,723	1,386	0,536	0,215	-0,866	1,297	0,695
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,062	-1,015	0,891	0,899	-0,126	-1,070	0,818	0,792	-0,117	-1,061	0,826	0,806
Craneofacial	No	Si	-1,436	-4,268	1,396	0,318	-2,125	-4,794	0,544	0,118	-2,242	-4,981	0,497	0,108
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,199	-2,093	1,695	0,836	-0,486	-2,180	1,209	0,572	-0,773	-2,600	1,054	0,405
Dorsal y tórax	No	Si	-1,102	-3,381	1,177	0,341	-1,143	-3,322	1,035	0,302	-1,654	-3,956	0,649	0,158
Lumbosacro	No	Si	-0,918	-2,234	0,398	0,171	-0,833	-2,085	0,419	0,191	-1,159	-2,454	0,136	0,079
Abdomen y Pelvis	No	Si	-0,490	-2,186	1,207	0,570	-0,788	-2,496	0,919	0,363	-0,516	-2,179	1,148	0,542
Extremidades inferiores	No	Si	0,062	-1,277	1,401	0,927	-0,170	-1,284	0,943	0,763	-0,382	-1,613	0,849	0,541
Cons.			3,850	-0,282	7,983	0,068	3,459	-0,670	7,588	0,100	3,623	-0,490	7,736	0,084
			R <sup>2</sup> = 0.1501				R <sup>2</sup> = 0.1622				R <sup>2</sup> = 0.1615			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 11. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “Interferencia en disfrutar la vida” (Ítem 7 de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), evaluada mediante el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI). En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)			
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p
Componente neuropático	No	Si	0,246	-0,909	1,400	0,675	0,046	-0,031	0,124	0,241	0,099	-0,119	0,317	0,371
Puntuación LANSS	-	-												
Puntuación DN4														
Edad	-	-	0,004	-0,032	0,039	0,841	0,006	-0,029	0,041	0,726	0,005	-0,030	0,040	0,784
Índice de masa corporal.	-	-	-0,002	-0,077	0,072	0,957	-0,003	-0,077	0,071	0,941	0,001	-0,074	0,076	0,980
Tiempo del dolor	-	-	0,002	-0,002	0,005	0,375	0,002	-0,002	0,006	0,335	0,002	-0,002	0,005	0,373
Numero de medicamentos	-	-	0,031	-0,295	0,356	0,852	-0,002	-0,332	0,327	0,989	0,016	-0,311	0,343	0,925
Intensidad media del dolor según el paciente			0,625	0,354	0,895	0,000	0,596	0,323	0,869	0,000	0,619	0,352	0,887	0,000
Sexo	H	M	-0,440	-1,274	0,395	0,300	-0,425	-1,257	0,407	0,315	-0,455	-1,289	0,379	0,283
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,302	-1,286	0,681	0,545	-0,334	-1,310	0,641	0,500	-0,383	-1,385	0,619	0,451
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,112	-0,990	0,767	0,802	-0,138	-1,012	0,735	0,755	-0,123	-0,997	0,751	0,781
Craneofacial	No	Si	1,072	-1,538	3,683	0,419	0,804	-1,665	3,273	0,521	0,854	-1,683	3,391	0,507
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,516	-2,261	1,229	0,560	-0,570	-2,137	0,998	0,474	-0,672	-2,365	1,020	0,434
Dorsal y tórax	No	Si	-1,456	-3,557	0,644	0,173	-1,389	-3,405	0,626	0,175	-1,650	-3,783	0,483	0,129
Lumbosacro	No	Si	-0,870	-2,083	0,343	0,159	-0,754	-1,913	0,404	0,200	-0,937	-2,137	0,263	0,125
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,069	-1,494	1,632	0,931	-0,093	-1,672	1,487	0,908	0,099	-1,442	1,640	0,899
Extremidades inferiores	No	Si	-0,368	-1,602	0,866	0,557	-0,402	-1,432	0,628	0,442	-0,474	-1,614	0,666	0,413
Cons.			3,981	0,172	7,789	0,041	3,700	-0,120	7,519	0,058	3,843	0,033	7,653	0,048
				R <sup>2</sup> = 0.1632				R <sup>2</sup> = 0.1689				R <sup>2</sup> = 0.1661		

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 12. Asociación en función de la intensidad media del dolor de diferentes variables independientes con la variable “media global de la interferencia en las actividades diarias” (media de los siete ítems de la dimensión interferencia del dolor en las actividades diarias), En estos modelos no se incluyen como variables independientes los tipos de medicamentos utilizados.

			Modelo Ajustado (Componente neuropático)				Modelo Ajustado (Puntuación de LANSS)				Modelo Ajustado (Puntuación de DN4)				
			b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	b	IC (95%)		p	
Componente neuropático	No	Si	0,181	-0,617	0,978	0,656									
Puntuación LANSS	-	-					0,036	-0,018	0,090	0,188					
Puntuación DN4											0,088	-0,062	0,238	0,249	
Edad	-	-	0,002	-0,023	0,027	0,878	0,004	-0,020	0,028	0,743	0,003	-0,021	0,028	0,786	
Índice de masa corporal.	-	-	-0,001	-0,052	0,051	0,982	-0,001	-0,052	0,050	0,963	0,002	-0,049	0,053	0,938	
Tiempo del dolor	-	-	0,001	-0,002	0,003	0,697	0,001	-0,002	0,003	0,635	0,001	-0,002	0,003	0,689	
Numero de medicamentos	-	-	0,131	-0,094	0,356	0,251	0,105	-0,122	0,333	0,363	0,117	-0,109	0,342	0,309	
Intensidad media del dolor según el paciente			0,458	0,271	0,645	<b>0,000</b>	0,435	0,247	0,624	<b>0,000</b>	0,452	0,267	0,636	<b>0,000</b>	
Sexo	H	M	-0,567	-1,144	0,010	<b>0,054</b>	-0,556	-1,130	0,019	<b>0,058</b>	-0,582	-1,157	-0,006	<b>0,048</b>	
Nivel de Estudios	≤Pri.	≥Sec	-0,057	-0,736	0,623	0,869	-0,083	-0,756	0,591	0,809	-0,133	-0,825	0,558	0,704	
Tipo de Sesión	Pri.	Rev.	-0,083	-0,690	0,524	0,786	-0,105	-0,708	0,498	0,731	-0,097	-0,700	0,506	0,750	
Craneofacial	No	Si	-0,301	-2,105	1,503	0,742	-0,520	-2,224	1,185	0,548	-0,536	-2,286	1,215	0,547	
Cervical y extremidades superior	No	Si	-0,323	-1,529	0,883	0,598	-0,372	-1,454	0,710	0,499	-0,490	-1,658	0,677	0,408	
Dorsal y tórax	No	Si	-1,222	-2,674	0,229	<b>0,098</b>	-1,175	-2,566	0,216	<b>0,097</b>	-1,414	-2,885	0,058	<b>0,060</b>	
Lumbosacro	No	Si	-0,435	-1,273	0,403	0,307	-0,348	-1,148	0,452	0,392	-0,506	-1,334	0,322	0,229	
Abdomen y Pelvis	No	Si	0,431	-0,649	1,512	0,432	0,304	-0,787	1,394	0,583	0,450	-0,614	1,513	0,405	
Extremidades inferiores	No	Si	0,182	-0,671	1,035	0,674	0,149	-0,562	0,860	0,680	0,063	-0,724	0,850	0,875	
Cons.			3,682	1,050	6,313	0,006	3,464	0,827	6,101	0,010	3,562	0,933	6,191	0,008	
				R <sup>2</sup> = 0.1893				R <sup>2</sup> = 0.1964				R <sup>2</sup> = 0.1945			

Se resaltan los valores significativos  $p \leq 0,05$  y los indicios de de significación  $0,05 < p \leq 0,10$ .

b: Coeficiente de regresión, IC (95%): Intervalo de confianza al 95%, R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación.

Anexo 13. Publicaciones. (Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population).

**EJP**

European Journal of Pain

ORIGINAL ARTICLE

## Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population

A. Hamdan<sup>1</sup>, J.D. Luna<sup>2</sup>, E. Del Pozo<sup>3</sup>, R. Gálvez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pain Clinic, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

<sup>2</sup> Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, University of Granada, Spain

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada, Spain

### Correspondence

Esperanza Del Pozo  
E-mail: edpozo@ugr.es

### Funding sources

This study was supported by grants CTS-109 and FQM-235 from the Junta de Andalucía (Regional Government of Andalusia, Spain).

### Conflicts of interest

None declared.

### Accepted for publication

16 May 2013

doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00350.x

### Abstract

**Background:** Several questionnaires have been developed for the detection of neuropathic pain.

**Objectives:** This study aimed to compare the diagnostic accuracy of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale and the Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) questionnaire for the detection of peripheral neuropathic pain in the Spanish population, and to analyse in detail the diagnostic quality of each item in these questionnaires.

**Methods:** A total of 192 patients were enrolled. We compared the validity of the DN4 and LANSS questionnaires by studying sensitivity and specificity and using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. We also analysed the validity of each item in the questionnaires.

**Results:** The sensitivity of the DN4 questionnaire with an accepted cut-off value of  $\geq 4$  was 95.04% and that of the LANSS questionnaire with an accepted cut-off value of  $\geq 12$  was 80.17%. The specificity of the DN4 instrument was 97.18% and that of the LANSS instrument was 100%. The estimated area under the ROC curve (95% confidence interval) was 0.989 (0.977–1) for the DN4 instrument and 0.973 (0.956–0.991) for the LANSS questionnaire. The area under the ROC curve was significantly larger for the DN4 than the LANSS questionnaire ( $p < 0.05$ ). Analyses of specific items showed that tingling and numbness in the DN4 tool, and light touch pain and altered pinprick threshold in the LANSS scale, were the most important features of neuropathic pain.

**Conclusions:** These results show that although both questionnaires are good screening tools, the DN4 questionnaire is particularly recommended for identifying patients with neuropathic pain in clinical practice and research studies.

## 1. Introduction

Neuropathic pain has been redefined by the International Association of the Study of Pain as pain arising as a direct consequence of an injury or disease that affects the somatosensory system (Treede et al., 2008). This pain is currently considered a significant health problem that causes suffering to the patient and a huge burden on the health-care provision system (O'Connor, 2009). This type of chronic pain is charac-

terized by the presence of both positive (pain, paraesthesia or dysaesthesia) and negative symptoms and signs (sensory deficiencies) with a plausible neurological distribution (Bouhassira and Attal, 2011). It is often accompanied by co-morbidities, such as anxiety, depression and sleep disorders (Attal et al., 2011), and has a significant negative impact on quality of life (Smith et al., 2007; Attal et al., 2011). Its prevalence is estimated at 6.9–8.2% in the general population (Torrance et al., 2006; Bouhassira et al., 2008), but is

**What's already known about this topic?**

- Several questionnaires have been developed for the detection of neuropathic pain.
- The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale and Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) questionnaire have been validated for the Spanish population, but their diagnostic accuracy has not been compared in the same population of patients with neuropathic pain.

**What does this study add?**

- We compared the diagnostic accuracy of the LANSS pain scale and the DN4 questionnaire in the Spanish population for the diagnosis of peripheral neuropathic versus non-neuropathic pain.
- We also performed a detailed analysis of the diagnostic quality of each item in both questionnaires.

much higher (51.9%) among patients treated at pain clinics (Pérez et al., 2013).

The health issues related to neuropathic pain have not received due attention, and this may have implications for treatment (Bouhassira and Attal, 2011). This is important because the pharmacological treatment of neuropathic pain differs from that of nociceptive pain and can involve the use of anticonvulsants, antidepressants, topical lidocaine and opioid agonists as the first choice for treatment (Dworkin et al., 2007).

In recent years, research groups from different countries have developed and validated several questionnaires for the detection of neuropathic pain. All are based on verbal descriptors used to define the characteristics of neuropathic pain, and also incorporate some assessment of physical signs. The screening tools differ not only in the number of items, layout and structure but also in the fact that validation studies have not been uniform. Thus, validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale included only patients with peripheral pain, whereas validation of the Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) questionnaire included patients with both peripheral and central neuropathic pain. It must also be considered that validation studies of the LANSS questionnaire included patients with mixed pain due to radiculopathy or type I complex regional pain syndrome (CRPS), whereas the DN4 questionnaire was validated only in patients with neuropathic pain. Thus, the LANSS and DN4

tools have not been validated for the same types of pain or pathologies (Bennett, 2001; Pérez et al., 2006, 2007; Bouhassira and Attal, 2011).

Experts have pointed out the need for comparative studies of different pain questionnaires to analyse their discriminative capacity and predict their potential interchangeability (Bouhassira and Attal, 2011). However, to date, such studies have been performed in the Turkish population (Unal-Cevik et al., 2010) and in patients with spinal cord injury from the Swedish population (Hallström and Norrbrink, 2011). The main aim of this study was thus to compare the diagnostic accuracy of the LANSS and DN4 questionnaires for the detection and assessment of peripheral neuropathic pain in the Spanish population. We also compared the discriminative ability of different items in both questionnaires.

## 2. Methods

### 2.1 Design and patients

This was an observational, cross-sectional epidemiologic study. We studied 192 consecutive patients suffering from chronic pain, who were recruited among the outpatients attending the Pain Management Unit at the Reina Sofía University Hospital (Córdoba) and Virgen de las Nieves University Hospital (Granada) in Andalusia, Spain, during the period between February and December 2012.

Eligible participants were all adults aged 18 years or over, with a known diagnosis of chronic peripheral pain lasting for more than 3 months, and with an intensity of pain  $\geq 4$  on a 10-cm visual analogue scale (VAS) as determined during a face-to-face interview. The exclusion criteria were as follows: inability to understand or speak Spanish, physical or mental impairment, no pain during the previous week, pain of central origin, fibromyalgia as the primary or secondary pathology and type I CRPS. During the study period, 12 patients did not meet the inclusion criteria and were therefore excluded (4 with fibromyalgia and 8 for whom some data needed for the study were not available).

The study was conducted according to the usual standards of care at each participating centre. It was approved by the Provincial Biomedical Research Ethics Committee of Granada (Andalusia, Spain) and was performed in compliance with the Helsinki Declaration for research in humans. All patients provided their informed consent to participate in this research before they were included in the study.

### 2.2 Assessment

Pain was diagnosed based on the medical history, physical examination and any procedure (laboratory test, electrophysiology, imaging, etc.) considered appropriate by the pain specialist to establish the diagnosis of the type of pain, which

was initially classified as purely neuropathic, non-neuropathic or mixed. The specialist's diagnosis was considered the reference diagnosis. The questionnaires were administered in a blinded and random manner by one of the authors (H.A.) after appropriate training. This investigator did not participate in the previous diagnosis of the nature of pain. The LANSS and DN4 questionnaires were used to obtain information that would verify or refute the neuropathic nature of the pain. Patients in the group with neuropathic pain were asked about and tested in the area involved, and patients with non-neuropathic pain were asked about and tested in the site of their most intense pain. A specially designed case report form was prepared to record clinical information and the results of the LANSS and DN4 pain questionnaires. For all participants, information was recorded for socio-demographic data, type of appointment (first or follow-up), pain type, location, aetiology, duration and intensity (measured with a VAS as described below), underlying disease, associated diagnoses and treatments. All interviews were conducted by the same investigator (H.A.) in the course of a single appointment for each participant. For statistical purposes, two groups of patients were used: group NP comprised patients with neuropathic pain, i.e., patients suffering from pure neuropathic or mixed pain, and group NNP comprised patients whose pain was of non-neuropathic origin.

The LANSS pain scale consists of seven items grouped into two sections. The first section (five items) refers to symptoms and the type of pain. The second section (two items) investigates clinical signs with a sensory test in the painful area to explore allodynia and altered pinprick threshold. Each item requires a binary response. Positive responses are scored differently as 1, 2, 3 or 5 points depending on the item, and negative items are scored 0. The maximum score is 24, and a cut-off score of  $\geq 12$  indicates neuropathic pain (Bennett, 2001). The linguistic adaptation and validation for the Spanish population were reported earlier; the discriminative value of this cut-off score was very high, with a sensitivity of 91.1% and a specificity of 89.4% (Pérez et al., 2006).

The DN4 questionnaire consists of a total of 10 binary-response items grouped into four sections. The first section consists of three items related to the type of pain (burning, painful cold, electric shock); the second section consists of four items related to the association of pain with abnormal sensations such as tingling, pins-and-needles sensation, numbness and itching. The other two sections (three items each) are related to clinical signs in the painful area (touch hypoesthesia, pinprick hypoesthesia, tactile allodynia or brushing). A score of 1 is given to each positive (yes) item. The total score is calculated as the sum of the 10 items, and the cut-off value for the diagnosis of neuropathic pain is a total score of  $\geq 4$  out of 10 (Bouhassira et al., 2005). This instrument has been validated for the Spanish population, and the psychometric properties analysed were shown to be good with a sensitivity of 79.8% and a specificity of 78.0% (Pérez et al., 2007).

The intensity of pain was measured with a 10-cm VAS anchored at 0 (*no pain at all*) and 10 (*the worst pain imaginable*).

## 2.3 Data analysis

### 2.3.1 Validity

The validity (diagnostic accuracy) of the DN4 and LANSS questionnaires was assessed with receiver operating characteristic (ROC) curve analysis by calculating the area under the ROC curve (AUC), and by calculating sensitivity and specificity. Youden's index ( $Y$ ) was also calculated with the equation  $Y = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$ . The AUC was calculated with the trapezoid method. Two-sided 95% confidence intervals (95% CI) were also computed.

### 2.3.2 Statistics

For statistical analysis, Stata v. 11.5 software (Stata Corp, Lakeway Drive College Station, TX, USA) was used. An initial descriptive analysis was performed for the main variables. All data were expressed as the mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM) when necessary. Unpaired Student's  $t$ -tests were used to compare mean values between two groups. Categorical variables were compared with the chi-squared test, or with Fisher's or McNemar's tests. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The AUCs of the ROC curve for the DN4 and LANSS questionnaires were compared with Delong's test.

### 2.3.3 Sample size

Based on the information in the literature, we calculated a sample size to detect a difference between the two AUC of 0.09, assuming values for these areas of 0.97 and 0.88 and a correlation coefficient of 0.4 between the two questionnaires in NP and NNP groups. According to the method of Hanley and McNeil (1982), for an alpha error of 5% and 80% power, a sample size of 71 individuals in each group was calculated (for a total of 142 individuals). However, as patients were enrolled, it became clear that the number of patients in each group differed. Despite the imbalance in the sample, patient recruitment continued until the smaller group had reached a size of  $n = 71$  participants, as initially established. The final sample size for both groups combined was 192, which ensured that the analysis was adequately powered in accordance with our original power calculations. In fact, this sample size provided more statistical power than what was used to calculate our initial sample sizes and allowed us to detect a smaller difference between the two AUC.

## 3. Results

### 3.1 Patients' characteristics

A total of 192 patients were recruited. There was 39 patients (20.31%) with pure neuropathic pain, 71 (36.98%) with nociceptive pain and 82 (42%) with

**Table 1** Demographic and baseline characteristics in patients with neuropathic (NP) and non-neuropathic pain (NNP).

	NP (n = 121)	NNP (n = 71)	p-value
Age (years)	58.9 ± 1.2 <sup>a</sup>	69.3 ± 1.3 <sup>a</sup>	<0.001
Sex, female/male, n (%)	82/39 (67.8/32.2)	52/19 (73.2/26.8)	0.425
Height (cm)	163.7 ± 0.6 <sup>a</sup>	161.4 ± 1 <sup>a</sup>	0.067
Weight (kg)	75.9 ± 1.3 <sup>a</sup>	75.7 ± 1.7 <sup>a</sup>	0.926
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	29.1 ± 0.6 <sup>a</sup>	0.444
Educational level, n (%)			0.012
None or elementary studies	26 (21.5)	29 (40.9)	
Primary education	50 (41.3)	29 (40.9)	
Secondary education	22 (18.2)	6 (8.5)	
Vocational training	14 (11.6)	2 (2.8)	
Higher education	9 (7.4)	5 (7)	
Type of appointment, n (%)			0.613
First	35 (28.9)	23 (32.4)	
Follow-up	86 (71.1)	48 (67.6)	
Duration of pain symptoms (months)	65.9 ± 8.2 <sup>a</sup>	121.5 ± 15.8 <sup>a</sup>	<0.001
VAS (cm)	6.44 ± 0.14 <sup>a</sup>	5.87 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.018

BMI, body mass index; NNP, non-neuropathic pain; NP, neuropathic component pain; VAS, visual analogue scale (0–10 cm).

<sup>a</sup>Data are expressed as the mean ± standard error of the mean.

mixed pain. Most patients (121, 63.02%) had a neuropathic pain component. For comparison purposes, the patients were grouped into those with pain associated with a neuropathic component (NP group) and patients with non-neuropathic pain (NNP group).

The demographic and clinical features of the participants are shown in Table 1. There were no differences in sex, height, weight, body mass index or type of appointment. Patients in the NNP group were older ( $p < 0.001$ ) and their pain has lasted longer ( $p < 0.001$ ) than in the NP group. Educational level was significantly associated with neuropathic pain ( $p = 0.012$ ). Patients with neuropathic pain had higher VAS scores than those with non-neuropathic pain ( $p = 0.018$ ).

The aetiology of pain is summarized in Table 2. All patients with pain from radiculopathies, neuralgia, neuropathies, type II CRPS, carpal tunnel syndrome, plexopathies and deafferentation were diagnosed as having a neuropathic pain component. Analysis showed that neuropathic pain was significantly associated with radiculopathies, neuralgias ( $p < 0.001$ ) and neuropathies ( $p < 0.05$ ), whereas there were no significant associations with any of the other aetiologies, perhaps because of the small numbers of patients with each of these pathologies. Patients who experienced pain from degenerative osteoarthritis or osteoporosis were all diagnosed with nociceptive (non-neuropathic) pain. Analysis showed an inverse relationship between neuropathic pain and these two aetiologies ( $p < 0.001$ ).

### 3.2 Frequencies of positive responses on the DN4 and LANSS questionnaires

The frequencies of positive responses to each item in the LANSS and DN4 questionnaires were compared between the NP and NNP groups (Table 3). Positive responses were significantly more frequent ( $p < 0.001$ ) in the NP group than the NNP group.

**Table 2** Aetiology of pain in patients with neuropathic (NP) and non-neuropathic pain (NNP).

Aetiology, n (%)	NP (n = 121)	NNP (n = 71)	p-value
Radiculopathies	67 (55.4)	0	<0.001
Neuralgia <sup>a</sup>	19 (15.7)	0	<0.001
Post-surgical pain	16 (13.2)	5 (7)	0.185
Neuropathies	7 (5.8)	0	0.039
CRPS II	6 (5)	0	0.057
Carpal tunnel syndrome	2 (1.7)	0	0.276
Plexopathies	1 (0.8)	0	0.442
Deafferentation pain	1 (0.8)	0	0.442
Neoplasia <sup>b</sup>	1 (0.8)	1 (1.4)	0.701
Arthritis	1	2 (2.8)	0.283
Osteoporosis and mechanical pain	0	8 (11.3)	<0.001
Osteoarthritis	0	55 (77.5)	<0.001

Frequencies for aetiology are presented as *n* and the percentage (%) calculated for the total number of patients in each group of neuropathic component pain (NP) or non-neuropathic pain (NNP). CRPS II, complex regional pain syndrome type II.

<sup>a</sup>Includes post-herpetic ( $n = 9$ ), trigeminal ( $n = 6$ ) and others (occipital, crural, pudendal) ( $n = 4$ ).

<sup>b</sup>Includes a case of neoplastic plexopathy in a patient with multiple myeloma (NP group) and pelvic metastases secondary to prostate tumour (NNP group).

**Table 3** Frequency of positive items in patients with neuropathic and non-neuropathic pain.

	NP (n = 121)	NNP (n = 71)	p-value
LANSS items, n (%)			
Pricking, tingling, pins and needles	118 (97.52)	36 (50.70)	<0.001
Skin discoloration	29 (23.97)	0	<0.001
Light touch pain	92 (76.03)	7 (9.86)	<0.001
Electric shocks, jumping, bursting	86 (71.07)	28 (39.44)	<0.001
Feeling of altered skin temperature	98 (80.99)	31 (43.66)	<0.001
Allodynia	59 (48.76)	8 (11.27)	<0.001
Altered pinprick threshold	111 (91.74)	18 (25.35)	<0.001
DN4 items, n (%)			
Burning	89 (73.55)	22 (30.99)	<0.001
Painful cold	21 (17.36)	2 (2.82)	0.003
Electric shocks	68 (56.20)	14 (19.72)	<0.001
Tingling	90 (74.38)	2 (2.82)	<0.001
Pins and needles	83 (68.60)	23 (32.39)	<0.001
Numbness	89 (73.55)	7 (9.86)	<0.001
Itching	54 (44.63)	6 (8.45)	<0.001
Touch hypoesthesia	53 (43.80)	5 (7.04)	<0.001
Pinprick hypoesthesia	53 (43.80)	6 (8.45)	<0.001
Brushing	57 (47.68)	9 (12.68)	<0.001

Frequencies are presented as *n* and the percentage (%) calculated for the total number of patients in each group with neuropathic pain (NP) or non-neuropathic pain (NNP).

### 3.3 Comparison of the validity of the DN4 and LANSS questionnaires

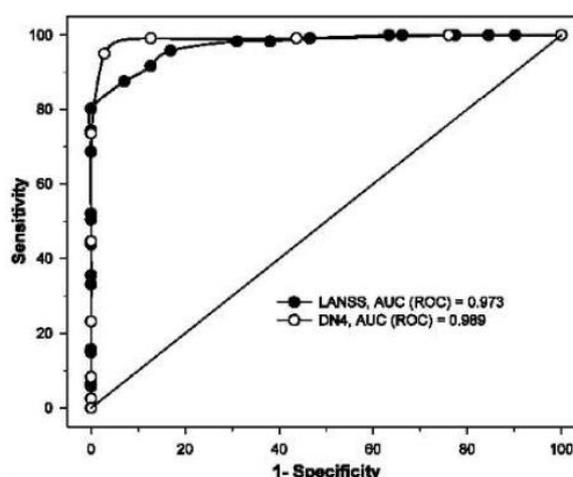
In the LANSS questionnaire, the mean score ( $\pm$ SEM) for patients with NP was  $15.7 \pm 0.41$ , with a range from 5 to 24, whereas in patients with NNP the mean score was  $5.3 \pm 0.39$ , with a range from 0 to 11. In the DN4 questionnaire, the mean score ( $\pm$ SEM) for patients with NP was  $5.5 \pm 0.13$  with a range from 1 to 9, whereas in patients with non-neuropathic pain, the mean score was  $1.4 \pm 0.12$  with a range of 0–4. Overall, the mean score on both the LANSS and the DN4 questionnaires was significantly higher in patients with neuropathic pain compared with the NNP group ( $p < 0.001$ ).

**Table 4** Comparison of the validity of the LANSS and DN4 questionnaires in patients with peripheral neuropathic pain.

	LANSS (score $\geq 12$ )	DN4 (score $\geq 4$ )	p-value
Sensitivity, % (95% CI)	80.17 (71.9–86.9)	95.04 (89.5–98.2)	—
Specificity, % (95% CI)	100 (94.9–100)	97.18 (90.2–99.7)	—
AUC (CI 95%)	0.973 (0.956–0.991)	0.989 (0.977–1.00)	0.048 <sup>a</sup>

AUC, area under the curve (ROC analysis); CI, confidence interval; DN4, Douleur Neuropathique en 4 questions; LANSS, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs.

<sup>a</sup>Delong's test.

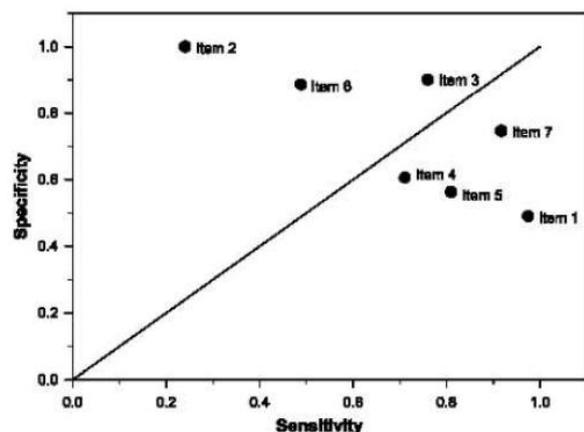


**Figure 1** Receiver operating characteristic (ROC) curves and area under the ROC curve (AUC) values for the Spanish version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) and Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) questionnaires for the differential diagnosis of peripheral neuropathic versus non-neuropathic pain.

In the group of patients with neuropathic pain, a cut-off value of  $\geq 12$  to diagnose neuropathic pain with the LANSS pain scale had a sensitivity of 80.17% and a specificity of 100%. A cut-off point value of  $\geq 4$  with the DN4 questionnaire yielded a sensitivity of 95.04% and a specificity of 97.18% (see the confidence intervals in Table 4). These results indicate a good relationship between the clinical diagnosis and scores on the LANSS and DN4 questionnaires with their accepted cut-off values of  $\geq 12$  and  $\geq 4$ , respectively.

The estimated area under the ROC curves (95% CI) was 0.973 (0.956–0.991) for the LANSS pain scale and 0.989 (0.977–1) for the DN4 questionnaire (Fig. 1). The AUC for the DN4 questionnaire was significantly greater than for the LANSS tool ( $p < 0.05$ ). Youden's index was 0.80 for the LANSS tool and 0.92 for the DN4 questionnaire.

Mean administration time ( $\pm$ SEM) was  $2.5 \pm 0.08$  min for the DN4 tool and  $5.3 \pm 0.11$  min for the LANSS pain scale.



**Figure 2** Analysis of the validity of each item in the Spanish version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale based on a cut-off value of  $\geq 12$ . The specificity for each item was plotted against its sensitivity. LANSS items: item 1, pricking, tingling, pins and needles; item 2, skin discoloration; item 3, light touch pain; item 4, electric shocks, jumping, bursting; item 5, burning, hot; item 6, allodynia; item 7, altered pinprick threshold.

### 3.4 Diagnostic quality of each item in the Spanish version of LANSS and DN4 questionnaires

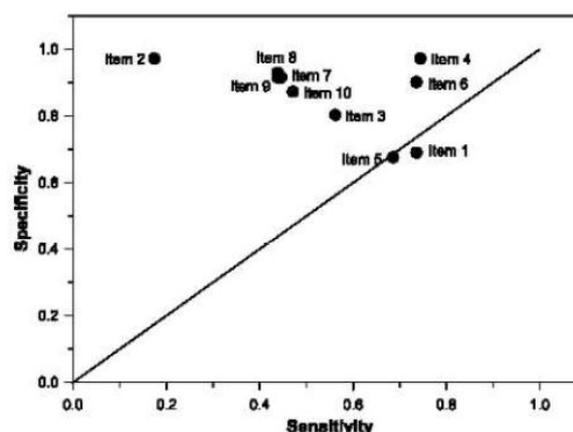
The diagnostic quality of each item in the LANSS pain scale (cut-off value of  $\geq 12$ ) and DN4 questionnaire (cut-off value of  $\geq 4$ ) was analysed for the differential diagnosis of neuropathic pain versus non-neuropathic pain. In each questionnaire, we compared the sensitivity and specificity as the area under the ROC curve for each item. On the basis of the variability we observed, we grouped the items into three diagnostic quality categories: high, intermediate and low.

For the LANSS scale (Fig. 2), the first group (high diagnostic quality) contained items 3 'light touch pain' and 7 'altered pinprick threshold', for which the area under the ROC curve was significantly larger ( $p < 0.05$ ) than for the other items (item 3, 0.831; item 7, 0.832). The second group (intermediate diagnostic quality) contained items 1 'pricking/tingling/pins and needles', 4 'electric shocks, jumping, bursting', 5 'burning, hot' and 6 'allodynia', for which the area under the ROC curve was significantly smaller ( $p < 0.05$ ) than for the first group but greater ( $p < 0.05$ ) than for the third group (item 1, 0.734; item 4, 0.658; item 5, 0.687; and item 6, 0.687). The third group (low diagnostic quality) contained item 2 'skin discoloration', for which the area was significantly smaller ( $p < 0.05$ ) than for the intermediate group (0.620).

In the DN4 questionnaire (Fig. 3), the first group (high diagnostic quality) contained items 4 'tingling' and 6 'numbness', with an area under the ROC curve significantly greater ( $p < 0.05$ ) than the area for the remaining items (item 4, 0.858; item 6, 0.818). The intermediate diagnostic quality group contained items 1 'burning', 3 'electric shocks', 5 'pins and needles', 7 'itching', 8 'touch hypoesthesia', 9 'pinprick hypoesthesia' and 10 'brushing'. The area under the ROC curve for these items was significantly smaller ( $p < 0.05$ ) than for the first group and significantly greater than for the third group (item 1, 0.713; item 3, 0.682; item 5, 0.681; item 7, 0.681; item 8, 0.684; item 9, 0.677; item 10, 0.672). The low diagnostic quality group contained item 2, with an area under the ROC curve significantly smaller ( $p < 0.05$ ) than that of all other items (0.573).

## 4. Discussion and conclusions

This study reports the first comparison of the validity of the DN4 and LANSS questionnaires to assess neuropathic pain in the Spanish population. Overall, we confirm the high discriminative value of the Spanish versions of both tools and provide evidence that the DN4 questionnaire is even better than the LANSS pain scale. We also provide the first analysis of the diagnostic accuracy of the different items in each questionnaire in the Spanish population.



**Figure 3** Analysis of the validity of each item in the Spanish version of the Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) questionnaire based on a cut-off value of  $\geq 4$ . The specificity for each item was plotted against its sensitivity. DN4 items: item 1, burning; item 2, painful cold; item 3, electric shocks; item 4, tingling; item 5, pins and needles; item 6, numbness; item 7, itching; item 8, hypoesthesia to touch; item 9, hypoesthesia to prick; item 10, pain caused or increased by brushing.

The diagnosis of neuropathic pain is still challenging, and one way to detect it is with a series of specific descriptors that have been used to prepare different scales and questionnaires. Because of the specific clinical characteristics of neuropathic pain, a combination of selected symptoms and signs, as used in the questionnaires we compared, is assumed to have a high discriminative value for the identification of this category of pain. The DN4 questionnaire was originally validated in the French population (Bouhassira et al., 2005) and subsequently in the Spanish population (Pérez et al., 2007), and was more recently tested in Turkish (Unal-Cevik et al., 2010), Portuguese (Santos et al., 2010) and Moroccan Arabic dialect populations (Harifi et al., 2011). It consists of items related to both symptoms and clinical signs. It is easier to administer (taking an average of 2.5 min) and to score (each positive item is scored 1 and each negative item is scored 0) than the LANSS tool. The LANSS scale was originally validated in an English population (Bennett, 2001), and later in Turkish (Yucel et al., 2004) and Spanish populations (Pérez et al., 2006). This tool also has two parts: a patient-completed section and a brief physical assessment. Five questions in the patient-completed section (maximum score 16) identify those who are experiencing phenomena associated with neuropathic pain, such as paraesthesia (pricking, tingling, pins and needles), autonomic changes (skin discolorations), evoked dysaesthesia (sensitive skin or light touch pain) and spontaneous dysaesthesia (electric shock pain, jumping, bursting, burning pain). Positive responses for different items are scored differently, with the highest score of 5 points for items 1 (pricking, tingling, pins and needles) and 2 (skin discolorations) and the lowest scores for items 4 (electric shocks, jumping, bursting; 2 points) and 5 (burning, hot; 1 point). The cut-off score for neuropathic pain is  $\geq 12$  for the LANSS scale.

According to one expert panel, the main clinical strength of questionnaires as screening tool lies in their ability to identify patients with possible neuropathic pain, but they cannot replace clinical judgement (Haanpää et al., 2010). Clinical judgement has been considered a valid standard to test the diagnostic accuracy of questionnaires for neuropathic pain (Bennett et al., 2005). In our study population, the agreement between the clinical diagnosis of neuropathic pain and the diagnosis based on the questionnaire results was high, as reflected by AUC values higher than 0.97.

Our study population consisted of 192 patients with peripheral pain. The demographic characteristics of the patients included in our study were similar to

those of other studies (Bouhassira et al., 2005; Harifi et al., 2011; Unal-Cevik et al., 2010; Perez et al., 2007, 2013), except for the age of the patients, which was lower in studies of the Turkish (Unal-Cevik et al., 2010) and Moroccan populations (Harifi et al., 2011) than in European studies (Bouhassira et al., 2005, Perez et al., 2007, 2013; this study). The aetiologies of peripheral neuropathic pain in the Spanish patients in the present study were consistent with other studies (Bouhassira et al., 2005; Sommer et al., 2007; Unal-Cevik et al., 2010; Bouhassira and Attal, 2011; Harifi et al., 2011; De Andrés et al., 2012).

In our study population, the average age of patients with neuropathic pain was lower than in patients with non-neuropathic pain, which is consistent with the findings in the initial description by Bennett (2001) of the LANSS scale. There were no differences between the two groups of patients in sex, height, weight, body mass index or type of appointment, which agrees with other published series (Pérez et al., 2006, 2007; Unal-Cevik et al., 2010). The existence of a neuropathic pain component is associated with a higher level of education, as reported by Perez et al. (2007). This could be interpreted as a sign that patients with low literacy levels have difficulty understanding some of the language or terms used in neuropathic pain questionnaires.

In the population we studied, pain intensity was greater in patients with a neuropathic component than in those with non-neuropathic pain, which agrees with the data reported by other authors (Unal-Cevik et al., 2010; Attal et al., 2011; Harifi et al., 2011). On the other hand, the duration of pain was longer in the NNP group than that in the NP group, which agrees with the findings reported by Harifi et al. (2011) but not with the results published by Bouhassira et al. (2005). Non-neuropathic pain is due, in most cases, to processes of osteoarthritis and osteoporosis, which are long-lasting. This factor, together with the advanced age of the patients, may explain the longer duration of chronic pain in the NNP group.

The sensitivity (95.04%) and specificity (97.18%) we found for the DN4 questionnaire are close to the figure reported in previous studies (Santos et al., 2010; Unal-Cevik et al., 2010) but are higher than those reported by others (Bouhassira et al., 2005; Perez et al., 2007; Spallone et al., 2012; Hallström and Norrbrink, 2011). Regarding the LANSS scale, sensitivity (80.17%) was within the range of previously reported values (Bennett, 2001; Yucel et al., 2004; Perez et al., 2006), and specificity was very high, at 100%. Recently, a study of Swedish patients with spinal cord injury documented a similar specificity but

lower sensitivity for the LANSS scale (Hallström and Norrbrink, 2011). Differences in study populations and in the classification of neuropathic pain may explain the variability among different studies. Moreover, the diagnosis in the patients included in the present study was made by medical specialists affiliated with pain clinics, based on their clinical judgement, prior tests or imaging studies; thus, the quality of the clinical diagnosis of neuropathic pain would be expected to be high. In our comparison of the validity of the DN4 and LANSS tools, we found that although both are highly discriminative, the predictive ability of the DN4 questionnaire was better, because the AUC in ROC analysis was significantly larger ( $p < 0.05$ ) than the area obtained for the LANSS scale. The study by Hallström and Norrbrink (2011) also showed that the AUC for the DN4 questionnaire was higher than that of other screening tools in patients with spinal cord injury.

We also analysed the sensitivity and specificity of each item in both tools, and found differences that merit attention. In the DN4 questionnaire, the items with the highest diagnostic quality were numbness (item 6) and tingling (item 4), which agrees with the findings of Unal-Cevik et al. (2010), Santos et al. (2010) and Hallström and Norrbrink (2011). However, in the LANSS scale, tingling, which is listed along with other descriptors in the same item (item 1), had an intermediate level of diagnostic quality. A provisional conclusion that can be drawn from this finding is that it is preferable to use simple descriptors rather than complex ones. In contrast, the items with the lowest diagnostic quality in the present study were skin discoloration (item 2, LANSS) and painful cold (item 2, DN4). Among the different descriptors of physical signs that both questionnaires use, altered pinprick threshold in the LANSS scale showed the best diagnostic quality, which was even better than allodynia despite the fact that a positive response for allodynia (item 6, 5 points) is scored more highly than a positive response for altered pinprick threshold (item 7, 3 points).

A limitation of this study is the imbalance of the sample sizes of the two groups due to the different rates of recruitment of patients in each group. However, the final sample retained sufficient power to detect statistically significant differences between groups. The main strength of this study lies in our comparison of the diagnostic accuracy of pain questionnaires in the same population of patients, i.e., in patients with neuropathic pain (pure and mixed) of peripheral origin.

In conclusion, this study documents the high discriminative value of the Spanish version of the LANSS

pain scale and the DN4 questionnaire for the detection of peripheral neuropathic pain. The DN4 questionnaire is particularly recommended for identifying patients with neuropathic pain in clinical practice and in research studies. Our analysis of specific items shows that tingling and numbness in the DN4 questionnaire, and light touch pain and altered pinprick threshold in the LANSS scale, are the most important features of neuropathic pain.

#### Author contributions

A.H. was responsible for interviewing the patients and collecting the data. He also participated in the data analysis, discussion of the results and manuscript revision.

J.D.L. was responsible for the statistical analysis of the data. He also participated in the discussion of the results and manuscript revision.

E.D.P. was responsible for writing and preparing the manuscript. She also participated in the study design, data analysis and interpretation, and discussion of the results.

R.G. was responsible for the study design and supervising data collection. He also participated in the data analysis, discussion of the results and manuscript revision.

#### Acknowledgement

We thank K. Shashok for improving the use of English in the manuscript.

#### References

- Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J., Bouhassira, D. (2011). The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 152, 2836–2843.
- Bennett, M. (2001). The LANSS pain scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 92, 147–157.
- Bennett, M.J., Smith, B.H., Torrance, N., Potter, J. (2005). The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 6, 149–158.
- Bouhassira, D., Attal, N. (2011). Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain* 152, S74–S83.
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114, 29–36.
- Bouhassira, D., Lanteri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136, 380–387.
- De Andrés, J., Pérez-Cajaraville, J., Lopez-Alarcón, M.D., López-Millán, J.M., Margarit, C., Rodrigo-Royo, M.D., Franco-Gay, M.L., Abejón, D., Ruiz, M.A., López-Gomez, V., Pérez, M. (2012). Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain* 28, 243–253.
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Kalso, E.A., Loeser, J.D., Miaskowski, C., Nurmikko, T.J., Portenoy, R.K., Rice, A.S., Stacey, B.R., Treede, R.D., Turk, D.C., Wallace, M.S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 132, 237–251.

- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J.A., Iannetti, G.D., Jensen, T.S., Kauppila, T., Nurmikko, T.J., Rice, A.S., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B.H., Treede, R.D. (2010). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152, 14–27.
- Hallström, H., Norrbrink, C. (2011). Screening tools for neuropathic pain: Can they be of use in individuals with spinal cord injury? *Pain* 152, 772–779.
- Hanley, J.A., McNeil, B.J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143, 29–36.
- Harifi, G., Ouilki, I., El Bouchti, I., Ouazar, M.A., Belkhou, A., Younsi, R., Amine, M., Tazi, I., Abouqal, R., Niamane, R., El Hassani, S. (2011). Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 questions) for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Pain Pract* 11, 139–147.
- O'Connor, A.B. (2009). Neuropathic pain: Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 27, 95–112.
- Pérez, C., Gálvez, R., Huelbes, S., Insausti, J., Bouhassira, D., Díaz, S., Rejas, J. (2007). Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 5, 66.
- Pérez, C., Gálvez, R., Insausti, J., Bennett, M., Ruiz, M., Rejas, J. (2006). Group for the study of Spanish validation of LANSS. 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)* 127, 485–491.
- Pérez, C., Ribera, M.V., Gálvez, R., Micó, J.A., Barutell, C., Falde, I., Sánchez-Magro, I., Stern, A. (2013). High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain* 17, 347–356.
- Santos, J.G., Brito, J.O., de Andrade, D.C., Kaziyama, V.M., Ferreira, K.A., Souza, I., Teixeira, M.J., Bouhassira, D., Baptista, A.F. (2010). Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain* 1, 484–490.
- Smith, B.H., Torrance, N., Bennett, M.I., Lee, A.J. (2007). Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 23, 143–149.
- Sommer, C., Geis, C., Haanpää, M., Serra, J., Tan, E., Cruccu, G. (2007). Questionnaire on neuropathic pain: A European neurologist survey. *Neurol Sci* 28, 136–141.
- Spallone, V., Morganti, R., D'Amato, C., Greco, C., Cacciotti, L., Marfia, G.A. (2012). Validation of a screening tool for neuropathic pain in diabetes. *Diabet Med* 29, 578–585.
- Torrance, N., Smith, B.H., Bennett, M.I., Lee, A.J. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 7, 281–289.
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., Serra, J. (2008). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630–1635.
- Unal-Cevik, I., Sarioglu-Ay, S., Evcik, D. (2010). A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: Validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 11, 1129–1135.
- Yucel, A., Senocak, M., Kocasoy-Orhan, E., Cimen, A., Ertas, M. (2004). Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: A validation study. *J Pain* 5, 427–432.