

Trabajo Fin de Grado

La Terapia Scrambler en el tratamiento del dolor neuropático crónico inducido por quimioterapia en pacientes con cáncer: Revisión sistemática.

Scrambler Therapy as a treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer survivors:
A systematic review.

Autor/es

Irene Elia Revilla Mata

Director/es

Enrique Bardina Temps

Facultad Ciencias de la Salud / Universidad de Zaragoza

2020 - 2021

ÍNDICE

Resumen.....	3 – 4
Introducción.....	5 – 15
• El cáncer.....	5
• La quimioterapia.....	6
• Dolor neuropático crónico inducido por quimioterapia.....	9
• Terapia Scrambler.....	12
1. Justificación.....	15
• Del tema elegido.....	15
• De realizar una revisión sistemática.....	15
2. Objetivos.....	15 – 16
• Objetivo principal.....	15
• Objetivos secundarios.....	16
3. Metodología.....	16 – 20
• Criterios de selección.....	16
• Métodos de búsqueda.....	17
• Evaluación de la calidad metodológica.....	19
• Evaluación del riesgo de sesgo.....	20
4. Análisis de los resultados.....	20 – 35
• Selección de estudios.....	20
• Características de los estudios seleccionados.....	20
• Análisis y resultados de los estudios.....	23
• Calidad metodológica.....	32
• Riesgo de sesgo.....	34
5. Discusión.....	35 – 39
6. Conclusiones.....	39 – 40
7. Bibliografía.....	40 – 44
8. Anexos.....	44 – 46

RESUMEN

Introducción: la Terapia Scrambler es una terapia actualmente en investigación para el tratamiento del dolor neuropático crónico inducido por quimioterapia (CIPN) en pacientes supervivientes de cáncer que está dando resultados esperanzadores.

Objetivo: recopilar información relevante y de calidad acerca del efecto de la Terapia Scrambler en personas supervivientes de cáncer con dolor neuropático crónico inducido por quimioterapia.

Metodología: se ha realizado una revisión sistemática siguiendo los criterios de la declaración PRISMA. Se emplearon las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Web of Science y Alcorze. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorios que compararan la Terapia Scrambler en pacientes supervivientes de cáncer con dolor neuropático inducido por la quimioterapia.

Resultados: se incluyeron 2 artículos. Se encontraron hallazgos relevantes en la disminución de la sintomatología de la CIPN durante las semanas de tratamiento pero no durante las semanas de observación.

Discusión: a pesar de que los estudios no concluyen con los resultados significativos esperados, ambos muestran una mejoría durante el periodo de tratamiento. Durante el periodo de observación, estas mejorías disminuyeron.

Conclusión: hace falta una mayor investigación de la Terapia Scrambler para confirmar su eficacia en comparación con otras terapias que están actualmente en funcionamiento.

Palabras clave: cáncer, terapia Scrambler, terapia Calmare, dolor neuropático crónico, quimioterapia.

ABSTRACT

Background: Scrambler Therapy is an investigational therapy for the treatment of chemotherapy-induced chronic neuropathic pain (CIPN) in cancer survivors that is showing encouraging results.

Objective: to collect relevant and quality information about the effect of Scrambler Therapy in cancer survivors with chemotherapy-induced chronic neuropathic pain.

Methods: a systematic review was carried out following the criteria of the PRISMA statement. Pubmed, ScienceDirect, Web of Science and Alcorze databases were used. It was selected randomized clinical trials comparing Scrambler Therapy in cancer survivors with chemotherapy-induced neuropathic pain.

Results: 2 articles were included in this systematic review. Relevant findings were found in the decrease of CIPN symptomatology during treatment weeks but not during observation weeks.

Discussion: although the studies do not conclude with the expected significant results, both of them show an improvement during the treatment period. During the observation period, these improvements diminished.

Conclusion: more research is needed on Scrambler Therapy to confirm its efficacy compared to other therapies currently in use.

Keywords: cancer, Scrambler therapy, Calmare therapy, CIPN, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

EL CÁNCER

El cáncer o la neoplasia maligna es el crecimiento anormal de las células de nuestro organismo (1) que comprende una gran variedad de enfermedades que acaban con la vida de más de 7,5 millones de personas cada año (2). Debido a su alta tasa de morbilidad, se ha convertido en las dos últimas décadas en una de las enfermedades más temidas del siglo 21.

EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias malignas son la primera causa de muerte entre niños y adultos menores de 70 años en España, y en otros 47 países en todo el mundo (**Anexo I**) (3).

En un estudio realizado por Torre L. et al. sobre las tasas y tendencias mundiales de incidencia y mortalidad por cáncer, se estimó que de los 14,1 millones de casos de cáncer que se produjeron en el año 2012 en todo el mundo, 8,2 millones fallecieron, siendo las tasas de incidencia más elevadas en América del Norte, Oceanía y Europa (4).

En España, el cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres son los más diagnosticados, pero el cáncer de pulmón en varones y el colorrectal en mujeres son los que mayor índice de mortalidad tienen (3).

La Sociedad Española de Oncología Médica afirma que la mortalidad del cáncer en España ha descendido considerablemente en las últimas décadas (descenso de un 1,3% de defunciones en 2018), lo que refleja un avance en el tratamiento y la supervivencia de aquellos que lo padecen (5,6).

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Para que un cáncer pueda ser detectado debe alcanzar un tamaño de 1 centímetro o estar compuesto por 1 millón de células. La mayoría producen una "masa" cancerosa, aunque hay cánceres de sangre y médula ósea, como la leucemia o linfomas, que solo son evidentes con pruebas de laboratorio (1).

Las células cancerosas se siguen desarrollando a menos que suceda uno de los siguientes acontecimientos (1):

- La masa cancerosa es extirpada mediante intervención quirúrgica.
- Se realiza un tratamiento mediante medicamentos específicos contra el cáncer como quimioterapia o terapia hormonal.
- Se realiza un tratamiento mediante radioterapia.
- Las células cancerosas se encogen hasta desaparecer por sí solas; evento muy poco frecuente que puede suceder con algunos melanomas o cánceres de riñón.

El cáncer es curable si se detecta a tiempo, lo que es posible mediante pruebas de detección. Cuando un cáncer es detectado precozmente, tiende a ser de menor tamaño por lo que es más fácil de extirpar o que se encoja en respuesta a la quimioterapia o radioterapia (1). Este factor es uno de los que ha aumentado el porcentaje de supervivencia en España en un 58,5% a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad (5).

TRATAMIENTOS

Existen diversos enfoques convencionales para tratar el cáncer entre los que destacan la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (1).

La cirugía es el primer tratamiento de elección para muchos tumores sólidos comunes. El único factor determinante del éxito es la ausencia de metástasis a distancia y de infiltración local (1).

La radioterapia utiliza radiación de alta energía que induce un daño en el ADN de las células cancerosas y su muerte posterior. Esta terapia se aplica aproximadamente al 60% de los pacientes recién diagnosticados ya que proporciona un mejor control local del tumor, una reducción de la enfermedad y menores efectos secundarios que la quimioterapia. Su empleo se centra tanto en la eliminación del tumor, como en la prevención de una recidiva (irradiando la cavidad operada tras la extirpación tumoral) y de tratamiento paliativo para reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cánceres terminales (7).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es la administración de agentes citotóxicos por vía oral y/o intravenosa que producen toxicidad en las células en reposo y en división. Su objetivo es evitar que las células afectadas se multipliquen, invadan otras zonas, hagan metástasis y maten al paciente (1).

Su utilización en el tratamiento contra el cáncer se remonta a los años 70, aunque su descubrimiento fue durante la Primera Guerra Mundial, donde usaron gas mostaza como arma militar y dio como resultado un descenso de los glóbulos blancos (2,8). La mostaza nitrogenada fue el primer fármaco eficaz en mostrar una regresión tumoral en pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin, convirtiéndose en la primera sustancia quimioterápica aprobada por la Agencia Reguladora de Medicamentos de EE.UU. Desde entonces, el desarrollo de agentes citotóxicos ha ido en aumento (8).

EN QUÉ CONSISTE

Según Skipper, los fundamentos básicos de la acción de la quimioterapia son (8):

- El tratamiento quirúrgico o radioterápico de un tumor localizado puede dejar células residuales causando micrometástasis.
- Una dosis determinada de quimioterapia mata a una fracción constante de células, independientemente de la cantidad de células expuestas por lo que existe una relación dosis – respuesta propia de cada fármaco y tipo de tumor. Es por ello que se deberá administrar en varios ciclos repetidos para aumentar las posibilidades de efectividad. El problema radica en la heterogeneidad tumoral, lo que implica que cada tipo de célula tenga diferente sensibilidad y resistencia a los fármacos utilizados.
- Existe una relación inversa entre la cantidad de células tumorales al inicio de la quimioterapia y la probabilidad de curación. Conforme aumenta el tamaño del tumor, su fracción de crecimiento disminuye.
- Las células en reposo cinético (células resultantes de la proliferación que son estériles) son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división.

En cuanto al número de tóxicos empleados, se clasifican en quimioterapia simple, doble y triple, donde se administran uno, dos o tres tóxicos respectivamente. La eficacia de cada una depende del tipo de cáncer, las características del paciente y el medicamento administrado. Xinjian Guo et al. en su estudio sobre la comparación entre la quimioterapia doble y triple para mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico avanzado, encontró resultados contradictorios. La Sociedad Europea de Oncología Médica establece que tanto la doble como la triple pertenecen al nivel I de evidencia y grado A de recomendación y sin embargo, el National Comprehensive Cancer Network sugiere que la quimioterapia triple se reserva a pacientes médicamente aptos y con buen estado funcional y la Sociedad China de Oncología Clínica aconseja que la triple es una "estrategia opcional" y no una "estrategia básica" como serían las quimioterapias simple y doble (9).

CUÁNDO SE USA

Existen diversos métodos de empleo de quimioterapia (8):

- La quimioterapia de inducción es la administración del fármaco como tratamiento primario en pacientes con cáncer avanzado para los que no existe un tratamiento alternativo.
- La quimioterapia adyuvante es la administración de la quimioterapia después de que el tumor haya sido controlado por otro método como cirugía o radioterapia. Este modo es muy frecuente en cánceres de mama y cáncer colorrectal.
- La quimioterapia primaria o neoadyuvante es la administración del tóxico como tratamiento inicial debido a que el resto de métodos serían menos eficaces contra el tumor localizado, como suele ocurrir en el cáncer de laringe o de vejiga, aunque actualmente se ha determinado que para ciertos tumores, la administración simultánea de quimioterapia y radioterapia es más eficaz.

SECUELAS

El inconveniente del uso de la quimioterapia ha sido la toxicidad para los tejidos normales del cuerpo y el desarrollo de células resistentes a estos agentes quimioterapéuticos (8).

Las terapias biológicas y genéticas se pueden emplear en combinación para atacar de forma más directa a las células tumorales, aumentar la quimiosensibilidad de las células malignas y para proteger los tejidos sanos de los efectos secundarios inducidos por la terapia (8).

La mayoría de pacientes tienen efectos secundarios físicos persistentes, que incluyen entre otros el dolor, fatiga, debilidad física, neuropatías, imagen corporal alterada y disfunción sexual (10).

DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) es un efecto secundario común de la quimioterapia que disminuye la calidad de vida de los pacientes como su función (11). Afecta al 90% de los pacientes tratados con quimioterapia, siendo la mayoría de ellos ancianos y con comorbilidades añadidas. Se estima que en Reino Unido hay una incidencia de 60.000 casos nuevos al año (12).

La aparición de la CIPN suele ocurrir durante el tratamiento, obligando a reducir o interrumpir el ciclo si es grave, lo que va a repercutir en la supervivencia del paciente, aunque en algunos casos aparece tras concluir la quimioterapia. En este último supuesto, la prevalencia de la CIPN tras un mes de su finalización es del 68%, reduciéndose al 60% a los 3 meses y al 30% a partir de los 6 meses (13).

POR QUÉ SE PRODUCE

El origen del dolor se atribuye a distintos mecanismos que van desde la compresión nerviosa provocada por el tumor, hasta la neurotoxicidad de las sustancias quimioterápicas, siendo el oxaliplatino (85 – 96%) y el paclitaxel (61 – 92%) los tóxicos que más incidencia – prevalencia tienen (13,14). Además, es posible asociar una mayor tolerabilidad a la quimioterapia con

secuelas neuropáticas dolorosas ya que permite aumentar y prolongar la dosis del fármaco (12).

Cada agente neurotóxico tiene un mecanismo de acción diferente en el organismo, pero todos ellos crean una disfunción mitocondrial. El platino afecta a la síntesis de proteínas de las mitocondrias, mientras que los taxanos afectan a la despolarización de la membrana mitocondrial con cambios en la liberación del calcio. Como resultado hay un aumento del estrés oxidativo en las mitocondrias y la consecuente disfunción continuada en la producción de energía neuronal. También se ven alterados los canales de sodio, potasio, calcio, los canales de potencial receptor transitorio, el sistema endocannabinoide y cambios en el procesamiento del dolor. Debido a esta alta variedad de alteraciones en función de cada tóxico, la CIPN se ha convertido en una afección difícil de tratar (13).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La CIPN se debe en gran medida al efecto acumulativo dependiente de la dosis del tóxico, con una distribución de "medias y guantes" y que puede extenderse hacia proximal en los casos más graves (12,13).

La sintomatología más común incluye dolor, pérdida sensorial, disestesia (sensación anormal y desagradable), parestesia (sensación anormal que no resulta dolorosa ni desagradable) y, en algunas ocasiones, debilidad muscular. En la neuropatía inducida por oxiplatino, la fase aguda se asocia con alodinia y disestesia punzante en manos y pies y disestesia faringolaríngea, lo que origina una sensación de disnea y/o dificultad al tragar inducida por bebidas frías (12).

En cuanto al dolor, se trata de un dolor de fondo con exacerbaciones agudas. El punto álgido se alcanza varias veces al día y puede producirse de forma espontánea o evocada por un estímulo. Comparte esta forma de aparición con la parestesia, disestesia y/o alodinia (dolor provocado por una estimulación no nociva). La alodinia mecánica dinámica o evocada por el tacto es la más común, sumándose a la hiperalgesia (aumento de la respuesta a un estímulo doloroso) (12).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La evaluación de la CIPN requiere un enfoque más personalizado que el usado para el dolor neuropático general, ya que cada tóxico acarrea una sintomatología diferente, por lo que tiene que estar diseñada para identificar las características particulares de la CIPN (13).

Se comienza con el uso de cuestionarios específicos para comprobar los signos y síntomas del paciente como el cuestionario EORTC CIPN – 20 **(Anexo II)**, aunque existen cuestionarios de detección para agentes quimioterápicos concretos, como la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer (FACT) para el taxano. Posteriormente, se realizan pruebas psicofísicas, donde destacan las pruebas sensoriales cuantitativas (QST) con las fibras afectadas, aunque como se ha detallado previamente, puede variar según el tóxico usado (13,15,16).

FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

Los factores de riesgo se observan al realizar la QST, donde ésta aparecería alterada antes de empezar con la quimioterapia. También se identifican el tabaquismo, la disminución de aclaramiento de creatinina (debido a insuficiencia renal) y la neuropatía basal (13,17).

En un primer estudio de asociación de genoma se encontró que una CIPN grave se asociaba con genes implicados en la diabetes y en la neuropatía diabética y en otro estudio posterior, se hallaron 3 biomarcadores genéticos predictivos de la CIPN: uno en la morfogénesis neuronal (proceso biológico en que se produce el desarrollo estructural en un orden concreto), otro en el metabolismo de los fármacos y el último en mutaciones encontradas en la enfermedad de Charcot – Marie – Tooth (13,18).

Actualmente no existe tratamiento preventivo eficaz para la CIPN ya que se desencadena por la quimioterapia, aunque un mejor análisis del tipo y la dosis acumulada de la misma podrían disminuir sus efectos (13).

En el estudio realizado por Ian R. Kleckner et al. observaron que un programa de ejercicios de resistencia en casa y caminatas de intensidad

moderada durante 6 semanas redujo los síntomas de la CIPN ligeramente ($-0,44/10$), sobre todo en los pacientes mayores (19).

El calmagafodipir es un fármaco que protege las mitocondrias del estrés oxidativo. Este tratamiento resultó eficaz en un estudio realizado por Glimelius et al. En dicho estudio, se observó una reducción de los síntomas sensoriales de la CIPN y del riesgo de complicación (20).

TRATAMIENTOS

Existen diversos tratamientos para la CIPN, aunque la eficacia de la mayoría no es muy elevada (10).

Generalmente, la CIPN se trata mediante fármacos, aunque la elección del mismo viene dictada por la edad, las interacciones farmacológicas, las comorbilidades y por el resto de síntomas del paciente. Se suelen recetar antidepresivos, anticonvulsivos y/o analgésicos (12,21). Ningún fármaco ha resultado satisfactorio hasta el momento y todos tienen efectos adversos, aunque la duloxetina ha sido el único que ha mostrado cierta eficacia para la CIPN (10,21).

La neuromodulación consiste en habilitar al cerebro para que realice una tarea de forma distinta a como lo hace actualmente mediante estimulación, retroalimentación u otros métodos no farmacéuticos. Estas terapias, que son la Estimulación Magnética Transcraneana Repetitiva (rTMS), la Neurorretroalimentación (NRA) y la Terapia Scrambler, están actualmente en investigación por lo que todavía no hay datos concluyentes (21).

La rTMS fue aprobada como tratamiento para la depresión y para el mapeo del lenguaje y motor antes de la neurocirugía y ha demostrado de forma experimental su eficacia para el dolor crónico. Actualmente, no hay estudios finalizados sobre la rTMS como tratamiento para la CIPN, aunque se está en ello (21).

La NRA o también conocida como neurofeedback con electroencefalograma, aprovecha el proceso de aprendizaje concediendo una retroalimentación positiva al paciente sobre sus propias ondas cerebrales en tiempo real. Con el paso de las sesiones, esas funciones cerebrales retroalimentadas se

convierten en funciones normales a través de la memorización. Hay pocos estudios pero los resultados son esperanzadores (13,21).

TERAPIA SCRAMBLER

La Terapia Calmare o Terapia Scrambler (TS) es una técnica creada en el año 2000 y cuyo nombre proviene de la palabra italiana 'Calmare', que significa 'calmar' o 'aliviar'. Este método ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. y se ha visto que reduce significativamente el dolor en la CIPN sin signos de toxicidad, aunque todavía se encuentra en proceso de investigación (22).

CARACTERÍSTICAS Y PARÁMETROS DEL DISPOSITIVO

El dispositivo, llamado MC5 – A Calmare®, es un multiprocesador que emplea 5 electrodos cutáneos de electrocardiograma común y puede producir hasta 16 corrientes diferentes simulando los potenciales de acción nerviosos, considerando factores como frecuencia, duración y amplitud de modulación (22,23).



IMAGEN 1 – Dispositivo MC5 – A Calmare® (24).

Los parámetros utilizados por el dispositivo en el estudio de Smith TJ et al. sobre una prueba piloto de este dispositivo en pacientes con CIPN, son los siguientes (25):

- Amperios: 3.5 a 5.5 A.
- Voltaje: 6.5 a 12.5 V.
- Densidad de corriente máxima: 0,0002009 W/cm².

- Carga por fase promedio: 38.8 μ C.
- Duración de la fase: 6,8 a 10,9 milisegundos.
- Frecuencia del pulso: 43 a 52 Hz.

La colocación de los electrodos se realiza a lo largo de las líneas de dolor y/u hormigueo, con posibilidad de cambiarlos entre sesiones si el dolor cambiase de área. La intensidad de corriente se ajusta a la sensación del paciente, siendo el dolor reemplazado por una sensación agradable y vibratoria (22,26).

MECANISMO DE ACCIÓN

Se trata de un dispositivo cutáneo no invasivo que utiliza las fibras nerviosas para transmitir un mensaje de normalidad al sistema nervioso central (SNC), a diferencia de otros dispositivos de estimulación eléctrica como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), que crean una interferencia en el impulso nervioso desde la periferia al SNC. Otra de las diferencias entre estos dispositivos es la frecuencia máxima: la del dispositivo Calmare es de 52 Hz, en comparación con el TENS que da la posibilidad de usar frecuencias superiores a esta cifra (**Anexo III**) (22,25).

La máquina reproduce 5 neuronas artificiales controladas por un algoritmo optimizado. Estas neuronas reciben, procesan y transmiten a través de la sinergia de hardware y software específicamente diseñado para esta tarea. El hardware recibe la información del algoritmo, crea las cadenas de 'no dolor' y las procesa convirtiéndolas en flujos de potenciales de acción funcionalmente compatibles con los endógenos. La emisión que resulta está calibrada para sincronizar los receptores de las fibras C de la superficie cutánea, que propagarán la información generada por las neuronas artificiales (24).

El mecanismo mediante el cual la TS proporciona alivio se produce al suministrar nueva información 'sin dolor' para que los pacientes reciban sensaciones como presión y/o picazón. Se suministra un flujo de impulsos en el área dolorosa con ausencia de estimulación eléctrica de la fibra C provocando una rápida respuesta analgésica tanto en la zona dolorosa como en todo el dermatoma y alivio sostenido del dolor durante días o meses

gracias al restablecimiento de los canales de calcio o a la remodulación de la respuesta del sistema del dolor (22).

El CIPN no sigue los mecanismos fisiológicos habituales del dolor (inhibición por la teoría de la compuerta); por tanto, los mecanismos fisiológicos de inhibición del dolor empleados en esta terapia resultan difíciles de explicar (24).

METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO

Se suelen realizar sesiones de 30 a 45 minutos, de lunes a viernes durante dos semanas. Tras ello, si el CIPN ha desaparecido, se realizarán sesiones cada cierto tiempo hasta los 6 meses (22,23,26).

JUSTIFICACIÓN

La incidencia del cáncer aumenta considerablemente en la población mundial conforme pasan los años y ello conlleva el aumento de esta secuela debida al tratamiento, el dolor neuropático crónico inducido por la quimioterapia, que es incapacitante y disminuye en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Por ello, la intervención desde el ámbito fisioterápico es clave en el tratamiento de esta patología, con el objetivo de conseguir la máxima disminución del dolor y mejorar calidad de vida. Además, se trata de una terapia novedosa por lo que es preciso seguir recopilando información acerca de ella para poder valorar su completa efectividad.

Considero que es una buena elección hacer una revisión sistemática debido a la alta incidencia de la CIPN en pacientes supervivientes de cáncer, por lo que es un tema de interés médico – social y porque podemos valorar los beneficios y desventajas de esta terapia con respecto a las ya existentes.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Recopilar información de calidad acerca del efecto de la aplicación de la Terapia Scrambler en personas supervivientes de cáncer con dolor neuropático crónico inducido por quimioterapia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la eficacia de la Terapia Scrambler en personas con CIPN en cuanto a la calidad de vida.
- Evaluar la eficacia de la Terapia Scrambler en personas con CIPN en cuanto a la durabilidad del efecto del tratamiento.
- Comprobar si existen cambios en la sintomatología de la CIPN tras el tratamiento con la Terapia Scrambler.
- Comprobar si existen efectos adversos graves que comprometan la salud del participante al emplear la Terapia Scrambler.
- Evaluar la percepción de los participantes sobre la Terapia Scrambler.

METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática consiste en un estudio de tipo descriptivo en el que se han recogido artículos relacionados con la aplicación de la Terapia Scrambler en pacientes supervivientes de cáncer con CIPN para posteriormente realizar su análisis y valorar su posible efectividad.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- **Características de la muestra:**
 - Tamaño de la muestra: ≥ 30 pacientes.
 - Edad de la muestra: ≥ 18 años.
 - Humanos de cualquier sexo u origen étnico.
 - Pacientes que tengan a día del estudio diagnóstico de cáncer o historia pasada de cáncer y que hayan sobrevivido a ella.
 - Pacientes que hayan recibido intervenciones de quimioterapia como tratamiento oncológico.
 - Pacientes que han discontinuado la quimioterapia durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio.
 - Pacientes cuyo dolor / entumecimiento / hormigueo por CIPN 7 días antes del registro sea 4/10 o mayor en una escala de puntuación del dolor.
- **Plan de intervención:** Se han escogido artículos donde uno de los tratamientos para el CIPN comparados sea la Terapia Scrambler.

- **Fecha de publicación:** se han recopilado estudios publicados entre los años 2000 y 2021.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- **Tipo de estudio:** se han descartado aquellos artículos que no fueran estudios controlados aleatorios (ECA).
- **Resolución de estudio:** se han descartado aquellos estudios que no muestren resultados y que no estén completos hasta la fecha de recogida de artículos.
- **Características de la muestra:**
 - Se han excluido estudios donde el CIPN de los pacientes tenga una duración menor de 3 meses.
 - Se han excluido estudios en los que los pacientes siguen con el tratamiento que les ha provocado la CIPN.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO

Para ello, se han seguido los criterios recogidos en la declaración PRISMA (27) del año 2016, donde quedan establecidos y especificados los requisitos para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con el ámbito biomédico.

La bibliografía ha sido recopilada con el gestor bibliográfico Refworks.

LOCALIZACIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda bibliográfica se ha realizado durante el mes de abril de 2021 en las siguientes bases de datos y bibliotecas electrónicas: PubMed, ScienceDirect, Web of Science (WOS), PEDro y Alcorze.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha utilizado la estrategia de "búsqueda avanzada" mediante operadores booleanos y tesauros, con el fin de proporcionar una búsqueda precisa en relación al tema que se estudia.

Para realizar la búsqueda bibliográfica, se ha empleado la estrategia PICO (28) para realizar la pregunta de investigación planteada (Tabla 1):

P	Pacientes	Pacientes con CIPN
I	Intervención	Terapia Scrambler
C	Comparación	Otras terapias que traten la CIPN
O	Resultados	Dolor, hormigueo, pérdida de sensibilidad, entumecimiento, calidad de vida...

TABLA 1 – Estrategia PICO (28).

Las diferentes estrategias de búsqueda utilizadas se plasman en la siguiente tabla (Tabla 2):

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSCQUEDA	ARTÍCULOS
PUBMED	<i>(scrambler therapy OR calmare therapy) AND (cancer OR tumor) AND (neuropathic pain OR cipn OR peripheral neuropathy) AND chemotherapy</i>	16
WOS	<i>((scrambler therapy OR calmare therapy) AND (cancer OR tumor) AND (neuropathic pain OR cipn OR peripheral neuropathy) AND chemotherapy)</i>	24
SCIENCEDIRECT	<i>(scrambler therapy OR calmare therapy) AND (cancer OR tumor) AND (neuropathic pain OR cipn OR peripheral neuropathy) AND chemotherapy</i>	144
PEDro	<i>(scrambler therapy OR calmare therapy)</i>	1
ALCORZE	<i>(scrambler therapy OR calmare therapy) AND (cancer OR tumor) AND (neuropathic pain OR cipn OR peripheral neuropathy) AND chemotherapy</i>	95
TOTAL		280

TABLA 2 – Términos y estrategias de búsqueda.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los artículos han sido elegidos a través de un proceso de análisis cualitativo que es representado en el diagrama de flujo (Figura 1) que recomienda la Declaración PRISMA (27):

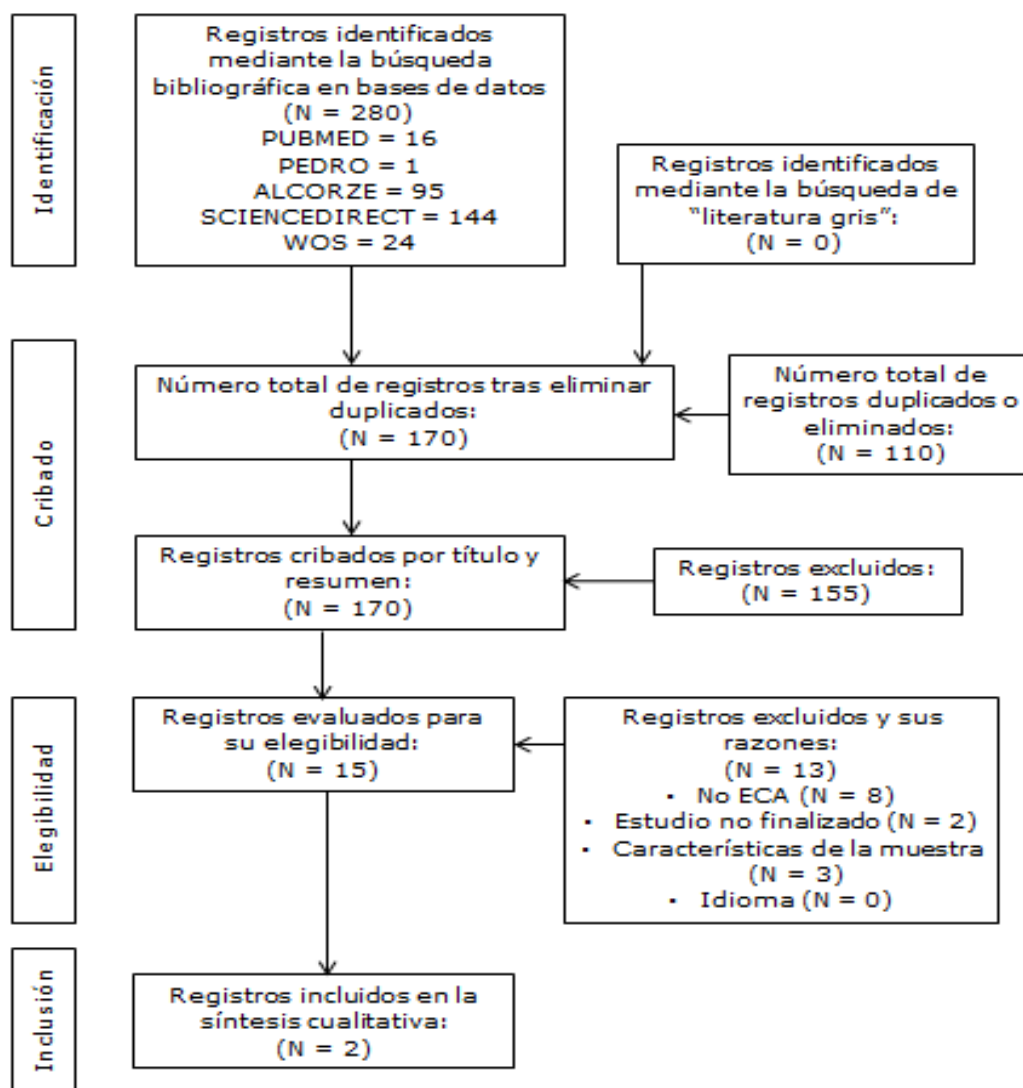


FIGURA 1 – Diagrama de flujo.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La valoración de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se realizó mediante la herramienta 'PEDro Scale', también conocida como Escala PEDro (29).

La Escala PEDro valora 11 apartados: el criterio 1 evalúa la 'validez externa', los criterios 2 al 9 evalúan la 'validez interna' y los criterios 10 y 11 evalúan la presencia / ausencia de información estadística suficiente para que se considere un estudio interpretable. El primer ítem queda excluido del cálculo final, por lo que la puntuación total se encontrará entre 0 y 10.

Cuanto mayor sea el resultado obtenido de la Escala PEDro, mayor será la calidad metodológica del estudio. Los estudios con una calidad metodológica igual o superior a 4 son considerados de buena calidad.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS

La valoración del riesgo de sesgos se va a realizar con la herramienta 'Cochrane Collaboration' (30). Se analizan individualmente 6 criterios para valorar si se presentan errores en el diseño o en la puesta en práctica del estudio.

Tras ello, se otorga una valoración de:

- 'Bajo riesgo': estudios cuyos 6 ítems puntúan como 'bajo riesgo'.
- 'Riesgo moderado': estudios donde 1 o 2 ítems se valoran como de 'alto riesgo' o 'no claro'.
- 'Alto riesgo': estudios donde más de 3 ítems se valoran como de 'alto riesgo' o 'no claro'.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Siguiendo la metodología explicada anteriormente, se identificaron un total de 280 artículos, provenientes de las bases de datos PubMed, ScienceDirect, WOS, PEDro y Alcorze. Tras la realización del cribado y la eliminación por criterios de elegibilidad (Figura 1), se han incluido 2 artículos en la presente revisión sistemática, con el fin de realizar el posterior análisis.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

En las siguientes tablas (Tabla 3, Tabla 4) se muestran las características de los estudios incluidos en la revisión: tipo de estudio, características de la muestra, los principales rasgos de las intervenciones realizadas, las variables analizadas y los instrumentos de medición empleados.

AUTOR Y AÑO		Loprinzi C et al. (2020) ³¹	
DISEÑO DEL ESTUDIO		ECA con 2 grupos.	
MUESTRA	N = 50	Sexo → Mujeres: 74% / Hombres: 26%	Media de edades → G1: 61,5 años / G2: 61 años
	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 18 años. • Dolor / hormigueo por CIPN con más de 3 meses de duración. • Fin de la quimioterapia 3 meses antes. • No quimioterapia 5 meses tras el estudio. • Dolor / hormigueo de 4/10 o más de los 7 días anteriores. • Esperanza de vida mayor a 6 meses. • ECOG (Anexo IV) ≤ 2 puntos. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Embarazada o amamantando. • Posesión de un sistema de administración de fármacos implantable operativo o un dispositivo electrónico médico implantable, dispositivo médico de soporte vital o dispositivo de control médico. • Antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica en los últimos 6 meses. • Afecciones cutáneas que impidan la correcta colocación de electrodos. • Antecedentes de neuropatía antes de recibir quimioterapia. • Tratamiento previo con Terapia Scrambler. 		
INTERVENCIÓN	<p><u>Duración del estudio:</u> 2 semanas de tratamiento + 8 semanas de observación.</p> <p><u>Duración del programa:</u> 2 semanas / 10 sesiones / 5 sesiones por semana (lunes a viernes).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo de intervención (G1) → N = 25: Terapia Scrambler. • Grupo control (G2) → N = 25: TENS. 		
VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	<p><u>Escala analógica numérica (NAS):</u> valoración del dolor, hormigueo y entumecimiento asociados al CIPN.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semana de tratamiento: antes y después del tratamiento; 1 vez al día sábados y domingos. • Semanas de observación: 1 vez a la semana. <p><u>Cuestionario EORTC – CIPN20:</u> medición de la CIPN en cuanto a funcionalidad motora y sensorial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semana de tratamiento: al inicio y al finalizar las 2 semanas. • Semanas de observación: 1 vez a la semana. <p><u>Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto (Anexo V):</u> cuestionario neuropsicológico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semana de tratamiento: tras finalizar las sesiones de tratamiento. • Semanas de observación: 1 vez a la semana. 		
LEYENDA	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECOG: escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group; G1: grupo 1; G2: grupo 2; TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.</p>		

TABLA 3 – Características del estudio realizado por Loprinzi C et al. (31)

AUTOR Y AÑO		Smith TJ et al. (2020) ³⁵	
DISEÑO DEL ESTUDIO		ECA con 2 grupos.	
MUESTRA	N = 35	Sexo → Mujeres: 74% / Hombres: 26%	Media de edades → G1: 59,7 años / G2: 58,9 años
	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 18 años. • Diagnóstico actual de cáncer. • Angloparlantes. • No haber comenzado una terapia que empeore la CIPN. • CIPN con más de 3 meses de duración. • Fin de la terapia que provocó la CIPN 3 meses antes. • Dolor / entumecimiento / hormigueo diario de más de 4/10 de los 7 días anteriores. • Esperanza de vida mayor a 3 meses. • ECOG 0 – 3 puntos. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posesión de un sistema de administración de fármacos implantable operativo, estimulador de la médula espinal, stents cardíacos o implante metálico, desfibrilador automático, implante coclear, clip para aneurisma o para la vena cava y placas craneales. • Antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica en los últimos 6 meses. • Antecedentes de epilepsia NC, daño cerebral o metástasis cerebral sintomática. 		
INTERVENCIÓN	<p><u>Duración del estudio:</u> 2 semanas de tratamiento + 3 meses de observación.</p> <p><u>Duración del programa:</u> 2 semanas / 10 sesiones / 5 sesiones por semana (lunes a viernes).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo de intervención (G1) → N = 17: Terapia Scrambler. • Grupo control (G2) → N = 18: tratamiento simulado en espalda. 		
VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	<p><u>Tomas de medición:</u> días 0 (antes del tratamiento), día 10, día 28, día 60 y día 90.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario EORTC – CIPN20: medición de la CIPN en cuanto a funcionalidad motora y sensorial. • Inventario Breve de Dolor (BPI): evaluar la gravedad y el impacto del dolor. • Escala de Calificación Numérica: valoración del dolor, hormigueo y entumecimiento asociados al CIPN. 		
LEYENDA	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECOG: escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group; NC: no controlada; G1: grupo 1; G2: grupo 2.</p>		

TABLA 4 – Características del estudio realizado por Smith TJ et al. (35)

ANÁLISIS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

ESTUDIO 1: LOPRINZI C ET AL. (2020)³¹

En el estudio realizado por Loprinzi C et al. (31) se dividió la muestra en dos grupos con el mismo número de participantes (N = 25), de los cuales 12 eran hombres y 13 mujeres, con una edad media de 61 años. El objetivo es comprobar la eficacia de la TS frente a la aplicación de TENS como tratamiento ante la CIPN crónica. De los 25 pacientes que iniciaron el estudio, 24 lo finalizaron.

Intervención

La duración total del estudio fue de 10 semanas: 2 semanas de tratamiento y 8 semanas de observación.

Antes comenzar la primera sesión, los participantes tuvieron que responder al cuestionario EORTC – CIPN20, al NAS 0 – 10 de tres ítems con respecto al dolor, el hormigueo y el entumecimiento y a un tercer cuestionario sobre la cantidad de dolor / entumecimiento / hormigueo en 3 situaciones distintas: ‘ahora mismo’, ‘en su peor momento durante las 24 horas anteriores’ y ‘en promedio durante las 24 horas anteriores’.

Al finalizar la sesión, se les pidió que calificasen el grado de dolor / entumecimiento / hormigueo ‘ahora mismo’. Estas 3 calificaciones se realizaron durante los 14 días de tratamiento antes y después de las sesiones (de lunes a viernes), y una vez al día durante el fin de semana. El cuestionario EORTC – CIPN20 lo volvieron a completar, por segunda vez, tras la última sesión de tratamiento.

El programa de tratamiento consistió en la aplicación de la terapia una vez al día, de lunes a viernes, durante 2 semanas (un total de 10 sesiones).

La Terapia Scrambler se administró durante 30 minutos. Los electrodos se colocaron en la vía de los nervios que inervan el área sintomática del paciente pero no directamente sobre la zona sintomática de la piel. Éstos se recolocaron si no hubo mejoría de los síntomas. La intensidad se aumentó hasta la máxima tolerable cómodamente.

La terapia mediante TENS consistió en proporcionarle al paciente una máquina TENS (educados en su utilización por personal del estudio). Se les informó que debían administrarse la técnica durante 30 minutos, una vez al día de lunes a viernes.

Durante el período de observación, no recibieron ningún tratamiento ninguno de los grupos. Los participantes tuvieron que responder semanalmente al cuestionario EORTC – CIPN20, al cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto y a las mismas preguntas descritas anteriormente mediante el NAS.

Resultados

El síntoma que marcaron los participantes del estudio como síntoma predominante (dolor / hormigueo / entumecimiento) resultó en una reducción del 50% de la escala de puntuación NAS, en un 40% en el grupo de intervención y en un 20% en el grupo control, aunque este dato no es estadísticamente significativo ($p = 0,12$). Se obtuvieron datos similares para las puntuaciones individuales de los 3 parámetros, donde el doble de pacientes tratados con la TS obtuvieron una mejora del 50% con respecto a las puntuaciones obtenidas antes del inicio del estudio, en comparación con los participantes tratados con TENS.

En las siguientes figuras se muestran gráficos de las puntuaciones NAS de entumecimiento (figura 2), hormigueo (figura 3) y dolor (figura 4) en las 2 semanas de tratamiento y en las 8 de observación, entre los dos brazos del estudio (Terapia Scrambler y TENS). Se observa que en los 3 parámetros, hay una diferencia mayor durante las semanas de tratamiento hasta la tercera o cuarta semana, que en las semanas de observación. Al finalizar el estudio, el grupo de la Terapia Scrambler redujo sus puntuaciones de dolor, hormigueo y entumecimiento en un 33%, 41% y 28% respectivamente, en relación con los valores iniciales.

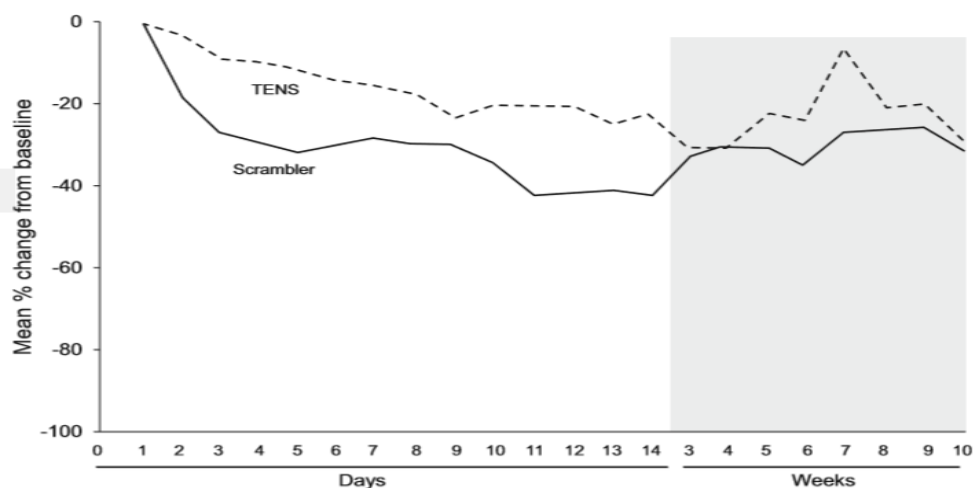


FIGURA 2 – Porcentaje de cambio en la media de la puntuación del entumecimiento con respecto al valor inicial (NAS).

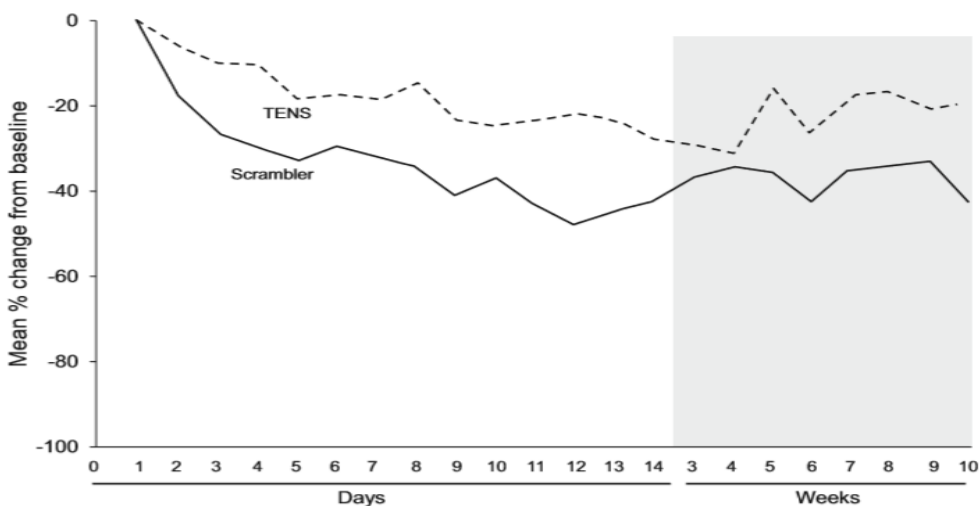


FIGURA 3 – Porcentaje de cambio en la media de la puntuación del hormigueo con respecto al valor inicial (NAS).

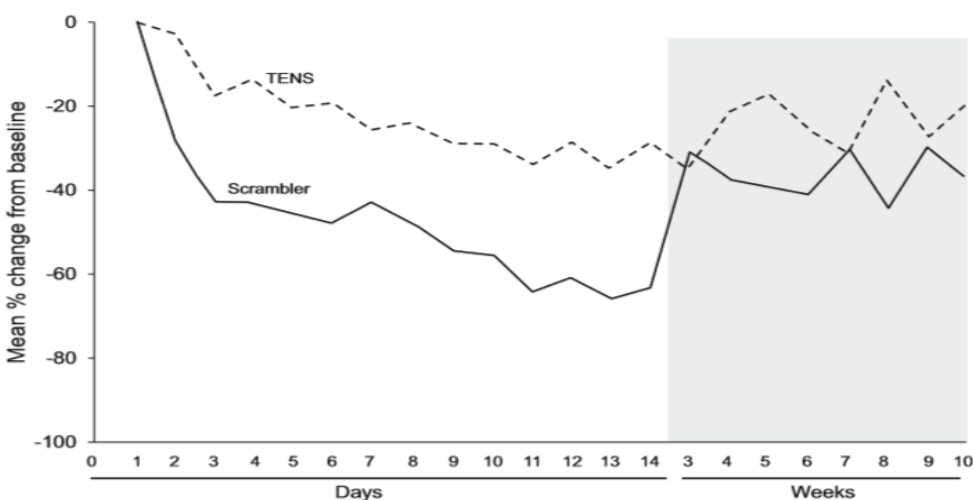


FIGURA 4 – Porcentaje de cambio en la media de la puntuación del dolor con respecto al valor inicial (NAS).

En la escala EORTC – CIPN20 no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,13$) entre los brazos del estudio, aunque sí que se apreciaron pequeñas variaciones positivas en la aplicación de la TS.

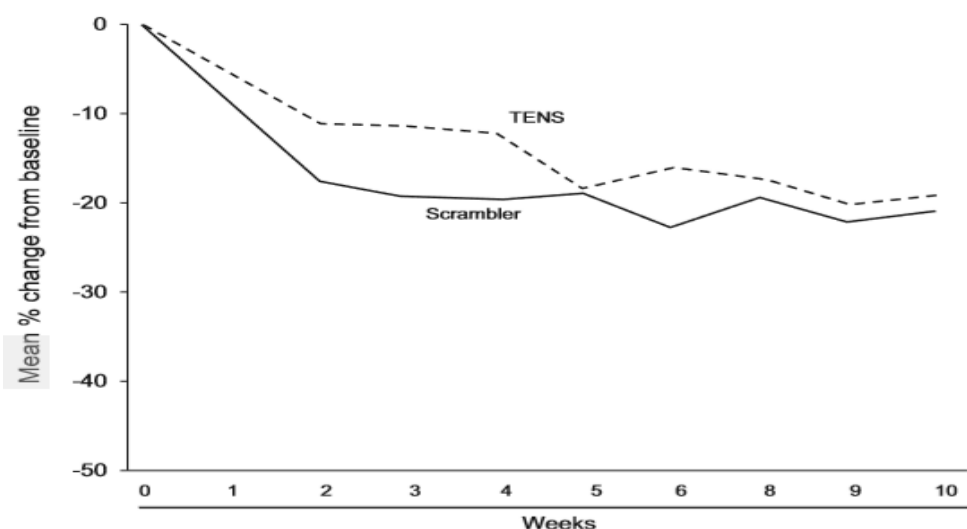


FIGURA 5 – Porcentaje de cambio por semanas en la puntuación de la Escala Sensorial EORTC – CIPN20 con respecto al valor inicial.

En el Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto, hubo diferencias significativas en las dos semanas de tratamiento pero no en las de observación. En la siguiente tabla (tabla 5) se muestran los valores de p obtenidos en las semanas de tratamiento y durante todo el estudio (2 semanas de tratamiento más 8 semanas de observación) en cuanto a los síntomas neurológicos, el dolor y la calidad de vida.

	Síntomas neuropáticos en el área tratado	Dolor	Calidad de vida
2 semanas de tratamiento	$p = 0,001$	$p = 0,005$	$p = 0,005$
10 semanas de estudio	$p = 0,09$	$p = 0,16$	$p = 0,11$

TABLA 5 – Valores de p para 'síntomas neuropáticos', 'dolor' y 'calidad de vida' en las 2 semanas de tratamiento y en las 10 semanas del estudio.

Las siguientes figuras representan la media de los resultados sobre los 'síntomas neuropáticos' (figura 6), el 'dolor' (figura 7) y la 'calidad de vida' (figura 8), donde se puede apreciar una mejoría durante las semanas de tratamiento, en comparación con las semanas de observación.

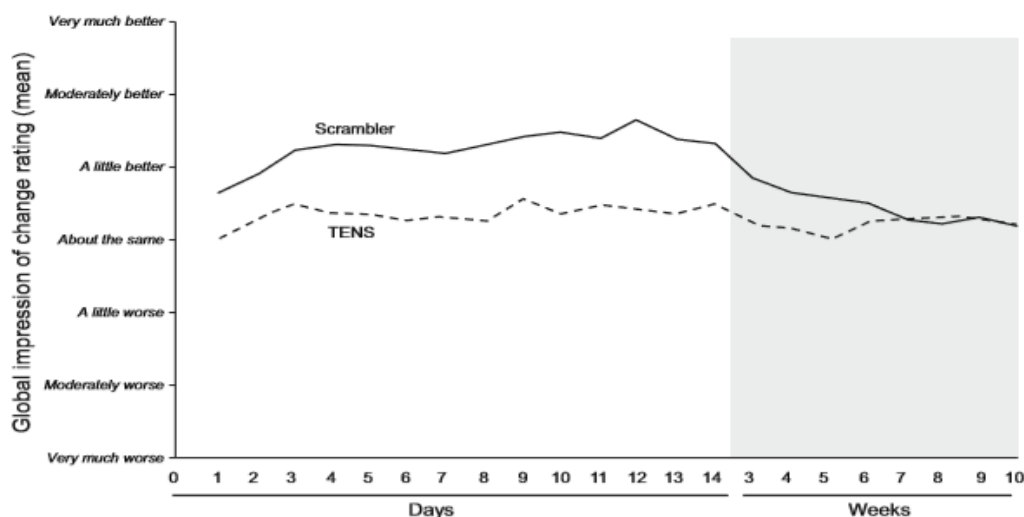


FIGURA 6 – Media de respuestas en el apartado 'síntomas neuropáticos' del Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto.

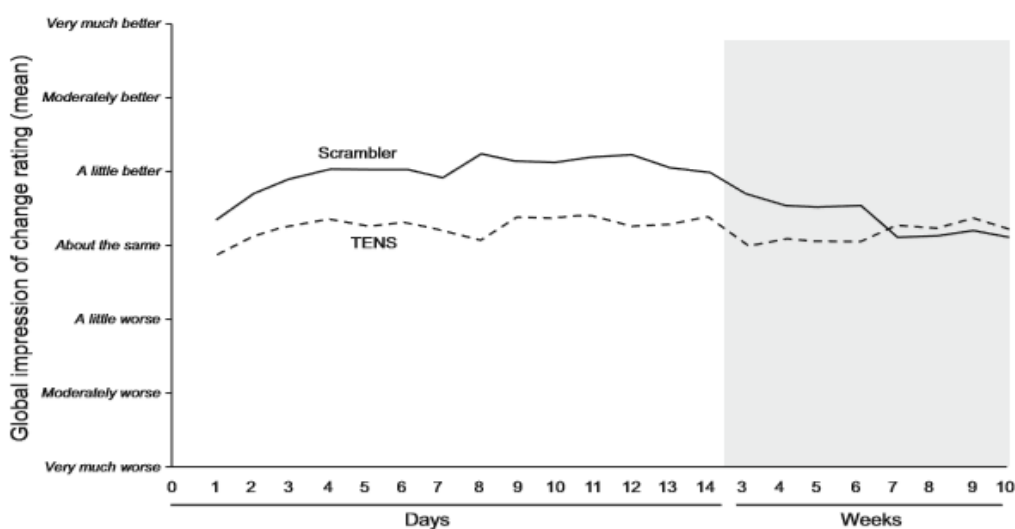


FIGURA 7 – Media de respuestas en el apartado 'dolor' del Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto.

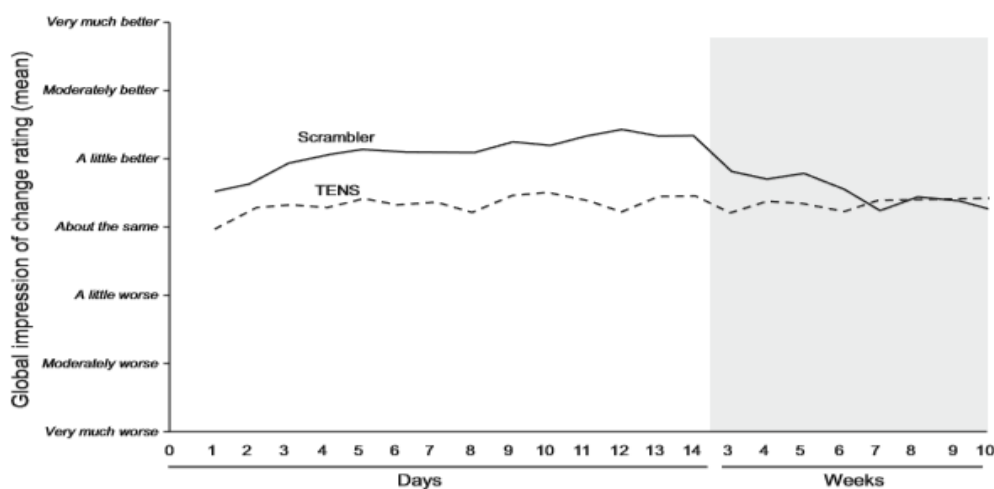


FIGURA 8 – Media de respuestas en el apartado 'calidad de vida' del Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto.

La diferencia en la recomendación de la terapia administrada a cada paciente en la TS con respecto al TENS, es estadísticamente significativa ($p = 0,0001$), tanto durante el período de tratamiento como el de observación.

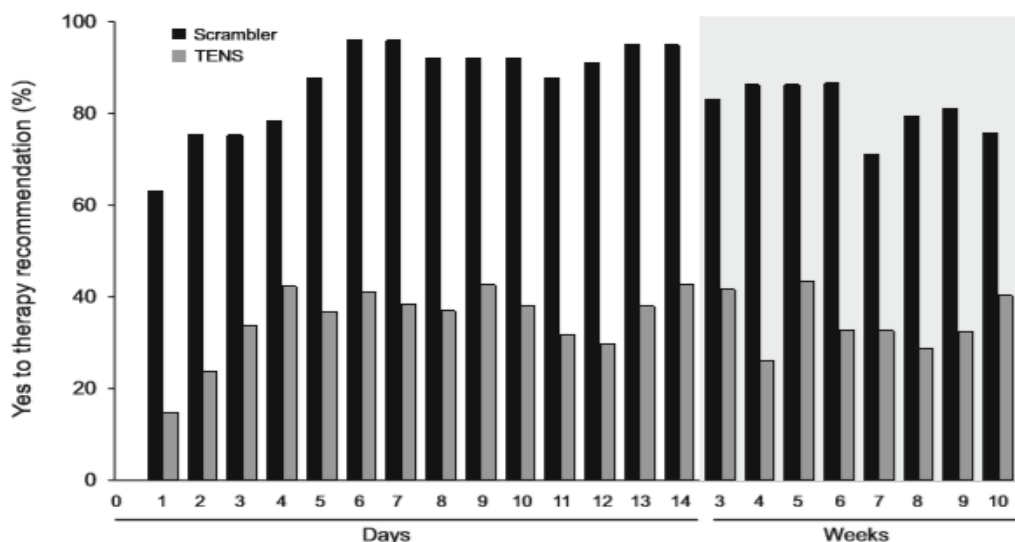


FIGURA 9 - Gráfico de barras de las respuestas positivas con respecto a si se recomendaría la terapia a otros pacientes, en los días de tratamiento y durante las semanas de observación, por grupo de tratamiento.

Se observaron varias reacciones adversas en 4 pacientes, 2 tratados con la TS y otros 2 tratados con TENS. Estas reacciones son equimosis menor y dermatitis de contacto en la zona de colocación de uno de los electrodos en los pacientes del grupo de intervención y la aparición de sensaciones anormales en las extremidades inferiores bilateralmente en el grupo control, descritas como 'ardor' o 'inquietud'. Todas las reacciones se solventaron sin necesidad de intervención médica, una vez finalizado el tratamiento.

ESTUDIO 2: SMITH TJ ET AL. (2020)³⁵

En el estudio realizado por Smith TJ et al. (35), la muestra (N = 35) estuvo formada por 9 hombres y 26 mujeres, con una edad media de 59 años. Se dividió la muestra en dos grupos:

- Grupo de intervención: formado por 17 participantes; 11 mujeres y 6 hombres.
- Grupo control: formado por 18 participantes; 15 mujeres y 3 hombres.

El objetivo principal de este estudio es comprobar si hay una mayor reducción en la puntuación del dolor por CIPN en los pacientes tratados por la TS frente a la simulación. De los 35 pacientes que iniciaron el estudio, 33 lo finalizaron.

Intervención

Antes de iniciar el tratamiento, el día 10, el día 28, el día 60 y el día 90 se recogieron los datos obtenidos del cuestionario EORTC – CIPN20, el BPI y la Escala de Calificación Numérica del dolor percibido por los pacientes.

El estudio se divide en 2 etapas: una primera que dura 2 semanas y es cuando se les administra el tratamiento y la segunda, que es el período de observación (desde el fin del tratamiento hasta los 90 días), donde no recibieron ningún tratamiento ninguno de los grupos de estudio.

El tratamiento tiene una duración de 30 minutos tras un período de 5 minutos de 'calentamiento'. Se administró 10 días repartidos en dos semanas (de lunes a viernes), 1 sesión por día.

Para ambos grupos de estudio, se empleó el dispositivo Calmare GEOMC MC – 5A.

El programa de tratamiento del grupo de intervención es la aplicación de la TS. Consiste en colocar los electrodos en la distribución del dermatoma donde hay dolor. Por ejemplo, cuando el dolor estaba en la planta del pie, se colocaron en la distribución de L5. El electrodo positivo se colocó justo detrás de los dedos, en el dorso del pie y el electrodo negativo se puso 15 / 20 centímetros proximalmente en el dermatoma L5.

Si no desaparecía el dolor, se colocaban otros dos electrodos, uno en la cara plantar de la base del primer metatarsiano (L4) y otro en la zona plantar del quinto metatarsiano (S1), cubriendo de esta manera todos los dermatomas del pie (L4, L5 y S1).

Se inició con el estímulo del primer par de electrodos hasta que el paciente notó alguna sensación relacionada con los mismos. Tras 3 a 5 minutos, y en intervalos del mismo tiempo, se aumentó la intensidad hasta el máximo tolerado o el dolor disminuyese.

Se detuvo el tratamiento si el paciente sentía dolor con la estimulación y se movieron los electrodos hacia proximal, con el electrodo positivo justo por encima de la molestia y el negativo 15 / 20 centímetros más arriba, en el mismo dermatoma.

El programa de tratamiento del grupo control es la aplicación de un tratamiento simulado de espalda con TS. La colocación de los electrodos fue en 'X' a lo largo de la región de L2 – L5 en los pacientes con dolor en las piernas y en el área de C5 – C8 para los pacientes con dolor en los brazos / manos.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ningún momento del ensayo en el apartado de 'dolor ahora' en la Escala BPI ($p = 0,80$). Tampoco las hubo en las puntuaciones totales del BPI y del uso de analgésicos.

La puntuación de dolor con la Escala de Calificación Numérica entre los días 1 y 10 mejoró levemente con la TS, aunque a partir del día 28 se disipó, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,73$).

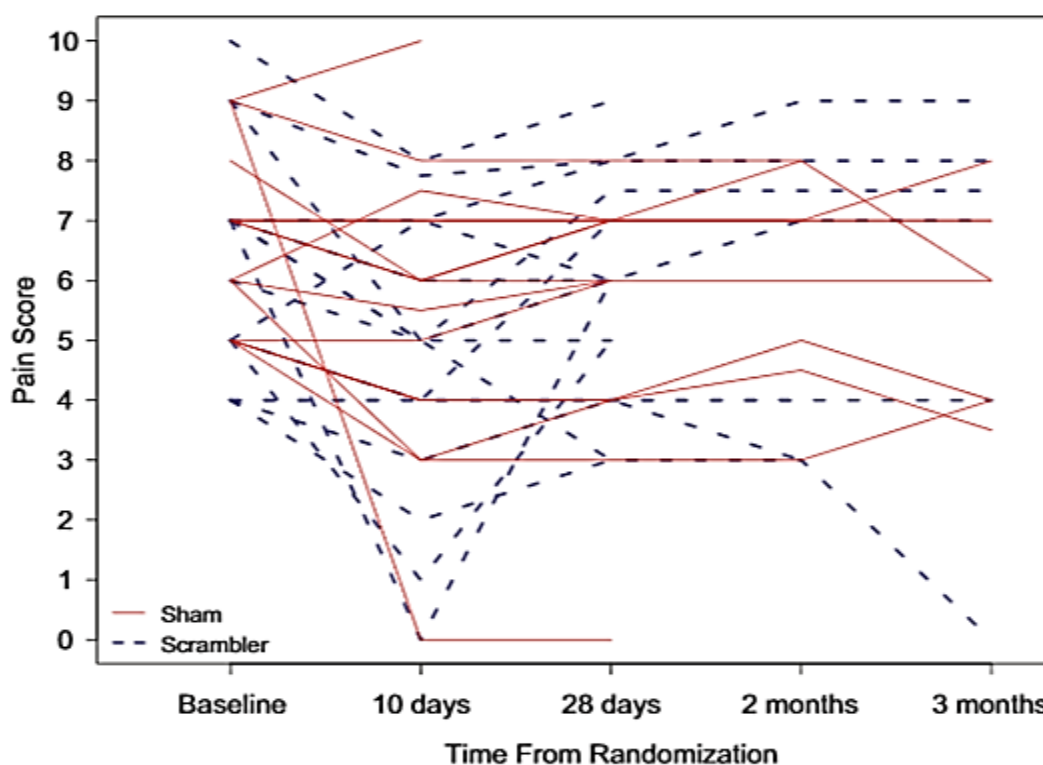


FIGURA 10 – Gráfico de cambios en la puntuación del dolor con la Escala de Calificación Numérica a lo largo de todo el estudio.

En el cuestionario EORTC – CIPN20, las puntuaciones sensoriales en ambos brazos del estudio tuvieron disminuciones estadísticamente significativas cada semana (en ambos grupos $p < 0,001$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al valorar la interacción entre ambos grupos ($p = 0,47$). En las puntuaciones motoras por semana tuvieron unos cambios similares y estadísticamente significativos (en ambos grupos $p < 0,001$). Al valorar la interacción entre los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,29$).

El día 1 y el día 10, los investigadores preguntaron a los pacientes qué terapia creían que habían recibido. A los sujetos que recibieron la TS se les preguntó si habían recibido dicha terapia y viceversa. Sólo respondieron 15 sujetos en cada grupo de tratamiento.

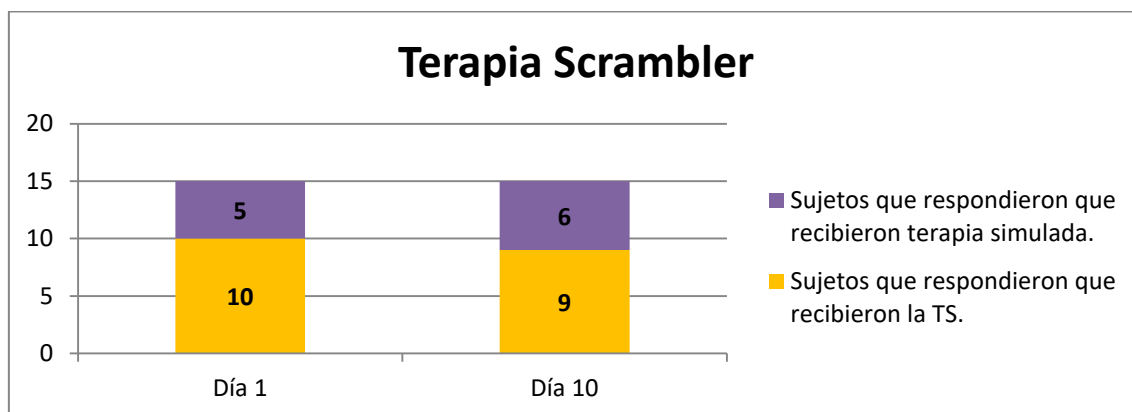


FIGURA 11 – Gráfico de respuestas de los participantes asignados a la TS a los que se les preguntó '¿Creéis haber recibido la Terapia Scrambler?'.

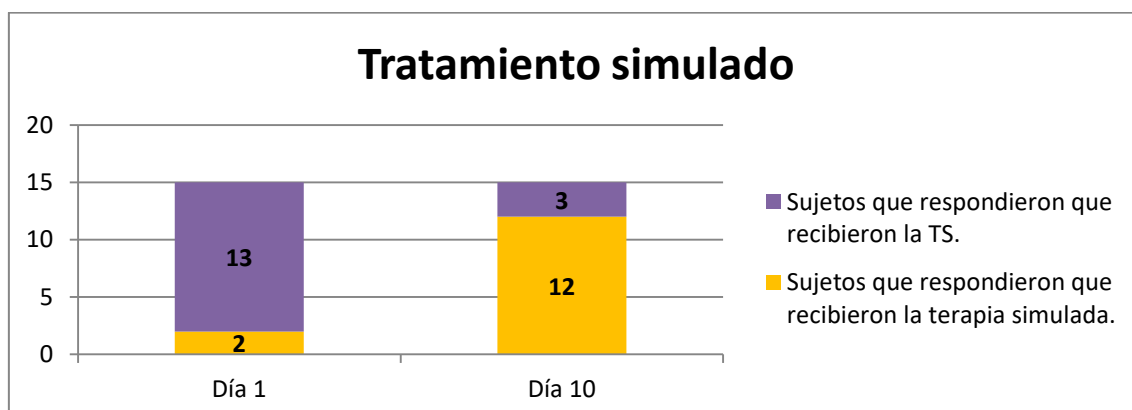


FIGURA 12 – Gráfico de respuestas de los participantes asignados a la terapia simulada a los que se les preguntó '¿Creéis haber recibido la terapia simulada?'.

Al concluir el tratamiento, se les preguntó a los participantes si la terapia recibida les había ayudado en su dolor por CIPN. 9 de 14 participantes del grupo de simulación y 11 de 14 del grupo Scrambler respondieron que sí.

CALIDAD METODOLÓGICA

Al filtrar los artículos por la Escala PEDro (29), se han obtenido los siguientes resultados:

	Loprinzi C, et al. (2020) ³¹	Smith TJ, et al. (2020) ³⁵
1. Los criterios de selección fueron especificados	SI	SI
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos	SI	SI
3. La asignación fue oculta	NO	SI
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	SI	SI
5. Todos los sujetos fueron cegados	SI	SI
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	NO	NO
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	NO	SI
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	SI	SI
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por 'intención de tratar'	NO	NO
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	SI	SI
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	SI	SI
PUNTUACIÓN	6/10	8/10

TABLA 6 – Resultados obtenidos de la Escala PEDro.

El criterio 1, relacionado con la validez externa, se cumple en ambos estudios ya que se especifican los criterios de elección, tanto de inclusión como de exclusión, determinantes para poder participar en los estudios.

El criterio 2 también se cumple en ambos estudios ya que afirman haber realizado una asignación aleatoria de los participantes en los grupos de estudio mediante diferentes procesos de aleatorización.

El criterio 3 sólo es cumplido por el estudio de Smith TJ et al. (35) porque los sujetos que determinaron las personas que iban a ser incluidas en el estudio, no sabían a qué grupo iban a ser asignados.

El criterio 4 también fue desempeñado por ambos, proporcionando grupos similares al inicio del estudio mediante la escala EORTC CIPN – 20, el Inventario Breve de Dolor (IBD) – CIPN y la Escala Analógica Numérica (NAS).

Respecto al criterio 5 sobre el cegamiento de los participantes del estudio, se cumplió en los dos, a diferencia del criterio 6. Este último criterio no se cumplió en ninguno puesto que los terapeutas que administraron la terapia en los dos grupos sabían qué terapia estaban administrando debido a sus diferentes características de aplicación.

El criterio 7 solo fue cumplido por el estudio de Smith TJ et al. (35), puesto que los evaluadores no sabían la terapia administrada a cada sujeto, evitando el sesgo de los evaluadores.

El criterio 8 fue desempeñado por los dos estudios. En el estudio de Loprinzi C et al. (31) sólo 3 participantes, de 50 seleccionados, abandonaron el estudio y en el estudio de Smith TJ et al. (35), 2 de los 35 participantes incluidos no finalizaron la terapia (el 92% y 94% de los participantes terminaron la terapia en ambos estudios respectivamente).

El criterio 9 no fue cumplido por el estudio de Loprinzi C et al. (31) ni por el de Smith TJ et al. (35) ya que no viene especificado en los artículos que se hayan realizado con 'intención de tratar'.

El criterio 10 también es cumplido por ambos grupos, presentando comparaciones y pruebas estadísticas para determinar si la diferencia de resultados entre los grupos de estudio son o no atribuibles a la casualidad.

Por último, el criterio 11 también lo cumplen los dos estudios ya que proporcionan medidas de variabilidad para comprobar el efecto del tratamiento.

La puntuación de los estudios dirigidos por Loprinzi C et al. (31) y Smith TJ et al. (35) ha conseguido una puntuación de 6/10 y de 8/10 respectivamente, considerándose de buena calidad metodológica.

RIESGO DE SESGO

Tras filtrar los estudios con la herramienta 'Cochrane Collaboration' (30) para determinar el riesgo de sesgos, se han obtenido los siguientes resultados:

	Loprinzi C, et al. (2020) ³¹	Smith TJ, et al. (2020) ³⁵
1. Generación aleatoria de secuencia	Bajo riesgo	Bajo riesgo
2. Ocultación de asignación a los grupos	No claro	Bajo riesgo
3. Cegamiento de participantes e investigadores	Alto riesgo	Alto riesgo
4. Cegamiento de evaluadores	Alto riesgo	Bajo riesgo
5. Resultados incompletos	Bajo riesgo	Alto riesgo
6. Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo	Alto riesgo
PUNTUACIÓN	Riesgo alto	Riesgo alto

TABLA 7 – Resultados obtenidos de la valoración del riesgo de sesgo con Cochrane Collaboration.

Los dos primeros criterios hacen referencia al sesgo de selección. Ambos artículos han obtenido una puntuación de 'bajo riesgo' en la generación aleatoria de la secuencia pero la ocultación de la asignación, en el estudio de Loprinzi C et al. (31), no está clara ya que no viene explicado en el estudio.

El sesgo de realización tiene un 'alto riesgo' de producirse en ambos artículos, ya que parte de los investigadores no fueron cegados.

El sesgo de detección se rige por el criterio 4. En el estudio de Loprinzi C et al. (31) hay un 'alto riesgo' de sesgo ya que los evaluadores no fueron cegados, al contrario que en el estudio de Smith TJ et al. (35) donde sí lo fueron, reduciendo el riesgo de dicho sesgo.

El sesgo de desgaste se evalúa mediante el criterio 5, donde el estudio de Smith TJ et al. (35) tiene un 'alto riesgo' porque no muestra el resultado obtenido para el segundo objetivo.

Por último, el sesgo de notificación se rige por el criterio 6. El estudio de Smith TJ et al. (35) tiene un 'alto riesgo' ya que no muestra todos los resultados obtenidos.

En conclusión, el estudio de Loprinzi C et al. (31) tiene un 'alto riesgo' de sesgos, donde el sesgo de realización y el de detección han sido evaluados como de 'alto riesgo', lo que podría dar lugar a errores en la realización del estudio. En el estudio de Smith TJ et al. (35) también existe un riesgo alto de sesgos, debido a la falta de cegamiento de parte de los investigadores, incrementando el riesgo de sesgo de realización. Además, también hay riesgo de sesgos de desgaste y notificación ya que no aportan todos los resultados obtenidos en el estudio.

DISCUSIÓN

El análisis cualitativo de la eficacia de la Terapia Scrambler en pacientes con CIPN se ha llevado a cabo en 2 artículos, los cuales han sido los únicos en cumplir con los criterios de elegibilidad. Ambos estudios (31,35) son ECA con un intervalo de confianza estrecho, por lo que se pueden considerar estudios de alto grado de evidencia científica y alto grado de recomendación según la Escala Oxford (36).

Metodología de los estudios

La duración de los estudios escogidos para su análisis (31,35), es la misma para el periodo de tratamiento (2 semanas) pero difiere en una semana el periodo de observación. El estudio de Loprinzi C et al. (31), el periodo de observación tiene una duración de 8 semanas y en el estudio de Smith TJ et al. (35) tiene una duración de aproximadamente 10 semanas (76 días), sumando un total de 90 días de estudio.

En cuanto al protocolo de tratamiento de la Terapia Scrambler, fue similar. En los dos estudios (31,35) se administró la TS una vez al día, de lunes a viernes, durante 2 semanas continuas (durante 10 días). Se les administró

durante 30 minutos, con una diferencia: en el estudio de Smith TJ et al. (35) añadieron un periodo de 5 minutos de 'calentamiento' previos, donde la intensidad se aumentó hasta que el participante notó una sensación relacionada con los estímulos proporcionados. Después, se aumentó la intensidad en intervalos de 3 a 5 min. La intensidad durante los 30 minutos de tratamiento fue la máxima tolerada por el paciente cómodamente.

En ambos estudios (31,35), la metodología de aplicación de la TS también fue parecida. Los electrodos se colocaron en la distribución del dermatoma donde había dolor, pero no directamente sobre la zona sintomática. Si al iniciar el estímulo mediante el dispositivo no desaparecía el dolor, se recolocaron los electrodos.

Cuestionarios y escalas

El único cuestionario utilizado en ambos estudios (31,35) es el EORTC – CIPN20. En ninguno de ellos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el grupo control, pero sí se encontraron pequeñas variaciones positivas en el grupo que recibió TS. Por otro lado, en el estudio de Smith TJ et al. (35) se puede observar que dentro de cada grupo aparecen diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor inicial del cuestionario, lo que indica que se produjo una mejoría con ambas terapias: la TS y el tratamiento simulado en espalda. Por tanto, se puede decir que la sintomatología de los pacientes mejoró levemente pero no significativamente. En el estudio de Loprinzi C et al. (31) también hubo mejoras estadísticamente significativas en el Cuestionario de Impresión Global de Cambio durante las semanas de tratamiento en la sintomatología neuropática, en el dolor y en la calidad de vida, pero no durante las semanas de observación. Analizando las gráficas sobre los resultados del cuestionario extraídas del estudio, se puede ver que durante las semanas de tratamiento hay una mejoría considerable de los 3 parámetros que conforman dicho cuestionario. Al finalizar estas semanas y pasada una semana más, esta mejoría desciende, no hasta niveles iniciales pero sí eliminando esa diferencia estadísticamente significativa con el grupo tratado con TENS.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Smith TJ et al. (35) en cuanto a la puntuación de 'dolor ahora' en la escala BPI y el uso de analgésicos. Esto puede ser debido a la disminución de la mejoría durante las semanas de observación.

En ambos estudios se pasa una Escala de Calificación Numérica (NAS en el estudio de Loprinzi C et al. (31)) para evaluar la intensidad del dolor, el hormigueo y el entumecimiento provocados por la CIPN. En ambos estudios (31,35) no hemos encontrado una mejora estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio pero sí que se percibe una leve mejoría durante el periodo de tratamiento de dos semanas con respecto al periodo de observación, donde se equiparan las puntuaciones a la tercera / cuarta semana de estudio. En el estudio de Loprinzi C et al. (31) se observa además, que el tratamiento con TENS produce una pequeña mejoría de manera progresiva pero lineal durante todo el periodo del estudio. También destaca que hubo el doble de participantes tratados con TS que obtuvieron una mejoría mayor al 50% en la sintomatología, que de participantes tratados con TENS.

Efectos adversos

Solamente han observado efectos adversos en el estudio de Loprinzi C et al. (31), donde únicamente 4 pacientes han tenido efectos adversos leves, los cuales se han solucionado al finalizar el tratamiento y sin necesidad de atención médica, por lo que se puede decir que se trata de una terapia segura.

Impresión de los participantes

La sensación que los participantes han tenido sobre la TS en ambos estudios (31,35) es buena, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa en la recomendación del tratamiento en el estudio de Loprinzi C et al. (31). Por el contrario, en el estudio de Smith TJ et al. (35), los participantes también afirmaron que el tratamiento les había ayudado a la mayoría de ellos, con diferencia de que esta respuesta se dio en ambos grupos, el de la Terapia Scrambler y el de tratamiento simulado.

Tras el análisis

Tras realizar el análisis cualitativo de los estudios (31,35), se han observado resultados positivos en la aplicación de la Terapia Scrambler para pacientes con CIPN durante las semanas de aplicación de la técnica. Si bien es cierto que durante el periodo de tratamiento y hasta la cuarta semana de estudio hay una mejoría en comparación con el resto de técnicas empleadas, durante el periodo de observación se ha observado una disminución de la mejoría alcanzada durante el periodo descrito anteriormente.

Futura línea de investigación

Sería interesante continuar realizando investigaciones para evaluar la efectividad de la Terapia Scrambler mediante ensayos clínicos con mayor calidad metodológica, menor riesgo de sesgos y muestras más grandes y representativas.

También se debería seguir en la línea de investigación del mecanismo de acción de la TS ya que a partir de ella podría determinarse un protocolo de aplicación más eficaz de dicha terapia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de la revisión sistemática llevada a cabo son las siguientes:

El tema escogido es un tema novedoso, del cual se han encontrado muy pocos artículos que hablasen específicamente de la CIPN y más todavía de la Terapia Scrambler. En la realización de la búsqueda de artículos para su posterior estudio, solamente se encontraron 3 ensayos clínicos aleatorios con resultados, el resto eran estudios clínicos de una sola rama.

Hay que añadir la dificultad para acceder a textos completos de algunos de los artículos, lo que ha podido conllevar una pérdida de información importante para el posterior análisis. Además, al ser un tema innovador, parte de los estudios publicados no ofrecían resultados ya que estaban en proceso de realización en el momento de la búsqueda.

Por otro lado, la evaluación del riesgo de sesgos y de la calidad metodológica cuenta con un cierto componente subjetivo en la

interpretación, lo que puede interferir en la obtención de los resultados de las escalas. Si se añade que las variables estudiadas y las intervenciones realizadas en los estudios escogidos presentan variaciones entre sí, esto dificulta la realización de comparaciones entre los ensayos clínicos seleccionados.

Por último, el hecho de que no se utilizasen las mismas escalas y herramientas de medición de las variables en los estudios escogidos, hacen más difícil la interpretación de los resultados.

CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática se ha realizado una recopilación de estudios que evalúan la eficacia de la aplicación de la Terapia Scrambler en pacientes supervivientes de cáncer con CIPN.

La **calidad metodológica** de los estudios analizados es buena aunque el riesgo de sesgos es elevado. En cuanto al grado de evidencia científica y recomendación es alto ya que son ensayos clínicos aleatorios con intervalos de confianza estrechos.

El **efecto** de la Terapia Scrambler en pacientes con CIPN no ha resultado ser la esperada aunque se han visto efectos positivos.

La **calidad de vida** de los participantes ha mejorado significativamente durante el periodo de tratamiento, disminuyendo a la tercera o cuarta semana del estudio a valores próximos a los iniciales.

Se ha visto que la **durabilidad del efecto** máximo de la terapia es relativamente corta; es decir, los participantes notaron mayor mejoría desde el inicio de la terapia, pasando por el periodo de tratamiento y hasta la cuarta semana de estudio. A partir de ese momento, los efectos disminuyeron considerablemente, aunque no hasta los valores iniciales de sintomatología.

La **sintomatología predominante** (dolor, entumecimiento y hormigueo) de la CIPN se vio modificada durante los estudios, siendo relevante durante las 2 semanas de tratamiento. Tras 3 o 4 semanas del inicio del estudio, los

síntomas volvieron a aumentar, quedando una diferencia leve entre la puntuación inicial y final de la sintomatología en los estudios.

Se ha observado que la **seguridad de la Terapia Scrambler** es buena ya que no se han presentado efectos adversos graves que comprometan la salud de los participantes. Se pueden destacar varios efectos adversos leves, los cuales no han necesitado asistencia médica y han desaparecido al finalizar el tratamiento, por lo que se puede afirmar que es una terapia segura.

La **percepción de los participantes** en cuanto a la efectividad del tratamiento mediante la Terapia Scrambler es buena ya que la mayoría de los participantes afirman que les ha sido de ayuda y recomendarían la terapia.

Por tanto, se puede afirmar que la Terapia Scrambler es una terapia segura que ofrece resultados positivos a corto plazo aunque serían necesarios más estudios que respalden que la Terapia Scrambler es un método eficaz para el tratamiento de la CIPN por lo que serían necesarias más investigaciones para su conclusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. Indian J Cancer 2016; 53: 441-2.
2. Gilbertson RJ. Mapping cancer origins. Cell. 2011 Apr 1; 145(1):25-9.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6):394-424.
4. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jan; 25(1):16-27.
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2017.
6. Oliva-Arocas A, Pereyra-Zamora P, Copete JM, Nolasco A. Cancer Mortality Trends in Spain (2000-2016): Differences between Immigrant

- and Native Populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 16; 17(14):5127.
7. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 29; 20(13): 3212.
 8. DeVita VT. Principles of chemotherapy. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Filadelfia: Lippincott; 1982. p. 132-55.
 9. Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Nov 20; 19(1):1125.
 10. Teoh D, Smith TJ, Song M, Spirtos NM. Care After Chemotherapy: Peripheral Neuropathy, Cannabis for Symptom Control, and Mindfulness. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23; 38: 469-479.
 11. Prinsloo S, Novy D, Driver L, Lyle R, Ramondetta L, Eng C, et al. Randomized controlled trial of neurofeedback on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Cancer*. 2017 Jun 1; 123(11):1989-1997.
 12. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013 Jul; 111(1):105-11.
 13. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019 May; 160 Suppl 1(Suppl 1): S1-S10.
 14. Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist*. 2010; 15 Suppl 2: 19-23.
 15. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Lantéri-Minet M, Grant R, Huddart R, Moynihan C, Maher J, Lucey R; EORTC Quality of Life Group. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer*. 2005 May; 41(8):1135-9.
 16. European Organisation for Research and Treatment of cancer [Internet]. Eortc.org. 2017 [citado 2 Abr 2021]. Disponible en:

<https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CIPN20-English.pdf>.

17. Jabary NS, Martin D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología (Madr)*. 2006 Feb; 26(1): 1-156.
18. Gilbert. *Biología del desarrollo*. 7a. ed. México: Panamericana; 2005.
19. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018 Apr; 26(4):1019-1028.
20. Glimelius B, Manojlovic N, Pfeiffer P, Mosidze B, Kurteva G, Karlberg M, et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagafodipir (PledOx®): a placebo-controlled randomised phase II study (PLIANT). *Acta Oncol*. 2018; 57(3): 393-402.
21. Munch J. Treatment of chemotherapy-induced neuropathy. *OncoLog*. 2017; 62(11-12).
22. Ahuja D, Bharati SJ, Gupta N, Kumar V, Bhatnagar S. Scrambler therapy: A ray of hope for refractory chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Indian J Cancer* 2020; 57:93-7.
23. Smith TJ, Razzak AR, Blackford AL, Ensminger J, Saiki C, Longo-Schoberlein D, et al. A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial of MC5-A Scrambler Therapy in the Treatment of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *J Palliat Care*. 2020 Jan; 35(1):53-58.
24. Marineo G. Inside the Scrambler Therapy, a Noninvasive Treatment of Chronic Neuropathic and Cancer Pain: From the Gate Control Theory to the Active Principle of Information. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec; 18:1534735419845143.
25. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Dec; 40(6):883-91.
26. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment

- of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Support Care Cancer. 2015 Apr; 23(4): 943-51.
- 27.Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 [citado 2021 May 14]; 147(6):262–6.
- 28.Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- 29.Pedro.org.au [Internet]. Escala PEDro-Español; 2012 [citado 1 May 2021]. Disponible en: https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_spanish.pdf.
- 30.Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado marzo 2020; citado 1 May 2021]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf.
- 31.Loprinzi C, Le-Rademacher JG, Majithia N, McMurray RP, O'Neill CR, Bendel MA, et al. Scrambler therapy for chemotherapy neuropathy: a randomized phase II pilot trial. Support Care Cancer. 2020 Mar; 28(3):1183-1197.
- 32.Pérez P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. Gastroenterol. Latinoam. 2014; 25(3): 219-226.
- 33.Casas E, Escandell MJ, Ribas M, Ochoa S. Instrumentos de evaluación en rehabilitación psicosocial. Rev Asoc Esp Neuropsiq. 2010; 3(105): 25-47.
- 34.Instrumentos de evaluación del estado clínico global. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 5ª ed. Ars Medica; 2008.
- 35.Smith TJ, Razzak AR, Blackford AL, Ensminger J, Saiki C, Longo-Schoberlein D, et al. A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial of MC5-A Scrambler Therapy in the Treatment of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). J Palliat Care. 2020 Jan; 35(1):53-58.

36. Gorostidi M. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Ponencia presentada en: Gestión del conocimiento y su aplicación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal; 24 Enero 2003; Valencia.

ANEXOS

ANEXO I. Ranking mundial de la mortalidad del cáncer (3)

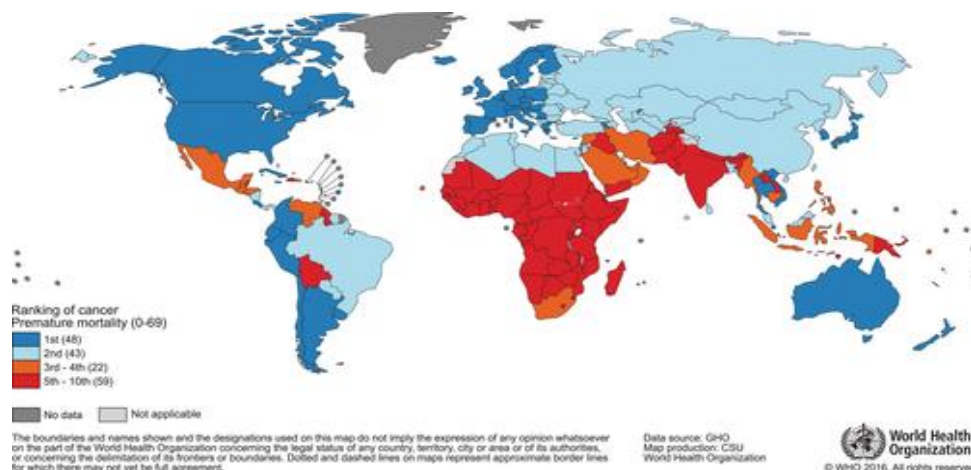


IMAGEN 2 – Mapa mundial con el índice de mortalidad del cáncer (3).

ANEXO II. Cuestionario EORTC – CIPN20 (15,16)

El cuestionario EORTC – CIPN20 fue desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y evalúa la calidad de vida de pacientes con cáncer que experimenten síntomas y limitaciones funcionales relacionados con la CIPN a través 20 preguntas (15).



EORTC QLQ – CIPN20

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31 Did you have tingling fingers or hands?	1	2	3	4
32 Did you have tingling toes or feet?	1	2	3	4
33 Did you have numbness in your fingers or hands?	1	2	3	4
34 Did you have numbness in your toes or feet?	1	2	3	4
35 Did you have shooting or burning pain in your fingers or hands?	1	2	3	4
36 Did you have shooting or burning pain in your toes or feet?	1	2	3	4
37 Did you have cramps in your hands?	1	2	3	4
38 Did you have cramps in your feet?	1	2	3	4
39 Did you have problems standing or walking because of difficulty feeling the ground under your feet?	1	2	3	4
40 Did you have difficulty distinguishing between hot and cold water?	1	2	3	4
41 Did you have a problem holding a pen, which made writing difficult?	1	2	3	4
42 Did you have difficulty manipulating small objects with your fingers (for example, fastening small buttons)?	1	2	3	4
43 Did you have difficulty opening a jar or bottle because of weakness in your hands?	1	2	3	4
44 Did you have difficulty walking because your feet dropped downwards?	1	2	3	4

During the past week :

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
45 Did you have difficulty climbing stairs or getting up out of a chair because of weakness in your legs?	1	2	3	4
46 Were you dizzy when standing up from a sitting or lying position?	1	2	3	4
47 Did you have blurred vision?	1	2	3	4
48 Did you have difficulty hearing?	1	2	3	4
Please answer the following question only if you drive a car				
49 Did you have difficulty using the pedals?	1	2	3	4
Please answer the following question only if you are a man				
50 Did you have difficulty getting or maintaining an erection?	1	2	3	4

IMAGEN 3 – Cuestionario EORTC – CIPN20 extraído de www.eortc.org.

ANEXO III. Diferencias entre el TENS y la TS (22)

REFERENCIA	TENS	TERAPIA SCRAMBLER
Principio activo	Inhibición de la transmisión del dolor	Información 'sin dolor'
Modelo teórico	Teoría del control de puertas	Terapia codificadora
Objetivo	Fibras A-Beta (nervio)	Receptores de superficie de fibras C (dermatomas)
Emisión	Pulso lineal (típicamente onda cuadrada), 30-150 mA	Síntesis neural dinámica (máximo 5,5mA)
Indicaciones principales	Dolor agudo, dolor musculoesquelético, fisioterapia	Dolor crónico neuropático y por cáncer, dolor resistente a opioides. La terapia Scrambler se puede usar en múltiples entornos, incluidos hospitales, clínicas de manejo del dolor y unidades de cuidados paliativos para pacientes hospitalizados.
Restricciones de uso	Ninguno	Uso restringido a médicos o profesionales de la salud cualificados bajo su supervisión directa.
Tolerancia analgésica	Frecuente	No
Tecnología	Generador con frecuencia y ancho de pulso variable (modificable por el operador)	Neuronas artificiales (emisión no modificable por el operador)

TABLA 8 – Principales diferencias entre la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y la terapia Scrambler (22).

ANEXO IV – Escala ECOG (32)

La Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) es una escala sencilla de utilizar que se emplea para tomar decisiones sobre las terapias a aplicar a pacientes con cáncer según la funcionalidad corporal del paciente. Se evalúan dos componentes: la capacidad de deambulación y la necesidad de cuidados. Consta de 6 niveles que van desde el funcionamiento normal (ECOG = 0) hasta la muerte (ECOG = 5).

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

IMAGEN 4 – Escala ECOG (32).

ANEXO V. Cuestionario de Impresión Global de Cambio del Sujeto (33,34)

El Cuestionario de Impresión Clínica Global de Cambio es una escala que proporciona información cualitativa sobre la gravedad de la enfermedad y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal. El concepto de mejoría global se refiere a la diferencia existente entre el estado actual del paciente y el que se registró al inicio del tratamiento (33).

Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

IMAGEN 5 – Cuestionario de Impresión Clínica Global (34).