

**ORIGINAL
 BREVE**

Recibido: 8/3/2022
 Aceptado: 19/1/2023
 Publicado: 1/2/2023
 e202302008

el-e11

Peripheral neuropathy, onycholysis and health-related quality of life in womens with breast cancer treated with taxanes. Prospective longitudinal study

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Josep Oriol Casanovas Marsal
 Hospital Universitario Miguel Servet (Dirección de Enfermería).
 Paseo Isabel la Católica, 1-3. CP 50009. Zaragoza. España.
 jcasanovas@iisaragon.es

CITA SUGERIDA

Casanovas-Marsal JO, Morales Hijazo L, Grima Campos L, Calvo Sanz V, Fernández Castro B, González de la Cuesta D. Neuropatía periférica, onicólisis y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos. Estudio longitudinal prospectivo. Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 1 de febrero e202302008.

Neuropatía periférica, onicólisis y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos. Estudio longitudinal prospectivo

AUTORES

Josep-Oriol Casanovas-Marsal (1) Laura Grima Campos (2) Belén Fernández Castro (3)
 Lorena Morales Hijazo (2) Vanesa Calvo Sanz (2) Delia González de la Cuesta (4)

FILIACIONES

- (1) Enfermero, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza. España.
- (2) Enfermera, Hospital de Día de Oncología, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza. España.
- (3) Enfermera, Supervisora Hospital de Día de Oncología, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza. España.
- (4) Enfermera, Supervisora de área investigación e innovación, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza. España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // La neuropatía periférica y la onicólisis son eventos adversos producidos por los taxanos en el cáncer de mama, que perduran incluso habiendo finalizado el tratamiento e influyendo negativamente en la calidad de vida. Los objetivos del estudio fueron describir estos efectos secundarios, midiendo el grado de afectación, y relacionarlos con las dosis de fármaco recibidas.

MÉTODOS // Se realizó un estudio observacional, longitudinal prospectivo con muestreo consecutivo inicial de concuerda mujeres con cáncer de mama en tratamiento con docetaxel y/o paclitaxel en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (Aragón, España). Para la valoración de la neuropatía periférica (motora y sensitiva) se utilizó la escala CTCAE v5.0 y el test de Semmes Weinstein. La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud se midió mediante la escala ECOG. Se realizaron valoraciones previo-durante-post y a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento. El análisis estadístico se realizó mediante Jamovi 1.2[®]. Para la relación de las variables cualitativas se utilizó la chi-cuadrado, el test exacto de Fisher, el test de Mc.Nemar y el test de Odds Ratio. Los efectos se consideraron significativos si p<0,05.

RESULTADOS // Se incluyeron finalmente 43 mujeres. Durante el tratamiento, el 9,8% presentó neuropatía motora y el 12,2% neuropatía sensitiva, el 37,2% onicólisis en extremidades superiores y el 39,5% en inferiores ($\chi^2=11,3$; p<0,001 / $\chi^2=13,0$; p<0,001), y el 38,1% una calidad de vida restringida a actividad exagerada ($\chi^2=10,3$; p=0,001). En la valoración postratamiento, el 20,9% presentó neuropatía motora y el 32,6% neuropatía sensitiva ($\chi^2=3,57$; p=0,059 / $\chi^2=6,23$; p=0,013), el 86% onicólisis en extremidades superiores y el 90,7% en inferiores ($\chi^2=6,07$; p=0,048 / $\chi^2=10,1$; p=0,006) y el 58,5% al menos una calidad de vida restringida a actividad exagerada ($\chi^2=8,47$; p=0,014). A los seis meses no se recuperaron los valores iniciales de evaluación.

CONCLUSIONES // Los taxanos repercuten negativamente en la calidad de vida de las mujeres incluso a los seis meses tras finalizar el tratamiento debido a la neuropatía periférica y la onicólisis que provocan.

PALABRAS CLAVE // Calidad de vida; Neoplasias de la Mama; Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico; Taxoides; Docetaxel; Paclitaxel.

ABSTRACT

BACKGROUND // Peripheral neuropathy and onycholysis are adverse events produced by taxanes in breast cancer that persist even after the end of treatment and negatively influence quality of life. The objectives of the study were to describe these side effects and the degree of involvement and relating them to the drug doses received.

METHODS // Prospective, cross-sectional study of in 50 womens diagnosed of breast cancer, treated with docetaxel and paclitaxel in Hospital Universitario Miguel Servet in Zaragoza (Aragón, Spain). CTCAE v5.0 scale and Semes Weinstein test were used to evaluate peripheral neuropathy and onycholysis. ECOG scale was performed to measure the health-related quality of life. Study variables were evaluated before-during treatment and 1 and 6 months after finish treatment. Statistical analysis was performed using Jamovi 1.2[®]. For the relationship of the qualitative variables, the chi-square, Fisher's exact test, Mc's test were used. Nemar and the Odds Ratio test. Effects were considered significant if p<0,05.

RESULTS // 43 subjects were included. During treatment the 9.8 presented motor neuropathy and 12.2% sensitive neuropathy, 37.2% onycholysis in upper extremities and 39.5% in lower extremities ($\chi^2=11.3$; p<0.001 / $\chi^2=13.0$; p<0.001) and 38.1% a health related quality of life limited in excessive activities ($\chi^2=10.3$; p=0.001). Post-treatment evaluation the 20.9% presented motor neuropathy and 32.6% sensitive neuropathy ($\chi^2=3.57$; p=0.059 / $\chi^2=6.23$; p=0.013), the 86% onycholysis in upper extremities and lower extremities ($\chi^2=6.07$; p=0.048 / $\chi^2=10.1$; p=0.006) and 58.5% a health related quality of live limited in excessive activities ($\chi^2=8.47$; p=0.014). 6 month later, the initials parameters were not recuperated.

CONCLUSIONS // Taxanes have a negative impact on the health-related quality of life in patients, even 6 months after finishing treatment due to the peripheral neuropathy and onycholysis that they cause.

KEYWORDS // Quality Of Life; Breast Neoplasms; Peripheral Nervous System Diseases; Taxoids; Docetaxel; Paclitaxel

INTRODUCCIÓN

EN 2020, EN TODO EL MUNDO SE DIAGNOSTICARON de cáncer de mama a 2,3 millones de mujeres y 685.000 fallecieron por esa enfermedad (1). En España, las cifras son similares y según la *International Agency for Research on Cancer* se diagnosticaron 34.088 nuevos cánceres de mama, lo que supone 1.000 casos más respecto al año anterior y, todos ellos, en mujeres (2). La tasa de incidencia nacional se sitúa en torno al 13,8 por cada 100.000 habitantes. No obstante, es un cáncer con una supervivencia elevada (89,5%) (3). En el caso de los hombres, esta patología se considera rara, representando menos del 1% del total de cánceres (4).

El diagnóstico del cáncer de mama puede derivar en un tratamiento único o combinado. Entre las diversas modalidades de tratamiento, actualmente la administración de quimioterápicos es la elección principal, concretamente los incluidos en el grupo de los taxanos (5), que actúan deteniendo el ciclo celular específicamente (6).

Los dos fármacos más utilizados dentro del grupo de los taxanos son el paclitaxel y el docetaxel (7). Estos agentes quimioterápicos gozan de numerosas ventajas en cuanto a su administración, pero cabe destacar que el 90% de pacientes a los que se les administran estos fármacos presentan complicaciones durante y postratamiento (6).

La administración de taxanos induce neuropatía periférica tanto sensitiva como motora, con efectos tales como parestesia, disestesias, disfunción autonómica (arritmias e hipotensión ortostática), dolor neuropático, pérdida de la sensación de pinchazo y reflejos alterados, iniciándose en las falanges y extendiéndose en las extremidades tanto superiores como inferiores (6,8). Se ha descrito que el paclitaxel, en dosis en torno a 250-300 mg/m², puede provocar artralgias y mialgias debido a la alteración que produce al inhibir

la sustancia P (mecanismo del dolor). El tratamiento con este fármaco causa una morbilidad significativa, aumentando la incidencia de ésta hasta un 70% (9). Como consecuencia, este fármaco incrementa el dolor neuropático, que puede aparecer hasta tres días después de la infusión del medicamento (6) y predominar meses después de la finalización de la terapia (10). Esto repercute en la percepción continua de malestar del paciente, incidiendo en una grave alteración de su calidad de vida (9).

El docetaxel es el otro fármaco que pertenece al grupo de los taxanos y que sus efectos secundarios no están descritos a nivel individual, sino en su conjunto con otros fármacos del mismo grupo (11). No obstante, el uso de docetaxel y paclitaxel aumenta el riesgo de mielosupresión y de padecer neuropatía periférica y onicólisis (12).

Los análisis de calidad de vida realizados en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, una vez finalizados los tratamientos, indican una modificación negativa en las dimensiones de función física, rol, imagen corporal, preocupaciones económicas, al igual que síntomas como fatiga, dolor, disnea y los relacionados con la mama, brazo y efectos adversos de las terapias sistémicas (13). Si el análisis se centra en el tratamiento con quimioterapia y en los efectos secundarios que produce, las alteraciones más relevantes se producen en los dominios que incluyen la calidad de vida global, física, de cognición, la fatiga, el funcionamiento físico, de roles, emocional y social (14). Muchos son los fármacos que se han probado para disminuir o mitigar la aparición de neuropatía periférica. Sin embargo, los estudios realizados para valorar su eficacia no han arrojado luz, demostrando en muchos casos su nula efectividad (15).

Los objetivos del estudio fueron describir los efectos secundarios (neuropatía periférica sensitiva y motora, además de onicólisis), midiendo su grado de afectación, y relacionarlos con las dosis recibidas de fármaco

quimioterápico tipo taxanos y con la calidad de vida relacionada con la salud.

SUJETOS Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO OBSERVACIONAL longitudinal prospectivo con muestreo consecutivo de cincuenta mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama no metastásico, sin neoplasias previas, que recibieron tratamiento quimioterápico del grupo taxanos (docetaxel y/o paclitaxel), y se efectuó el seguimiento en la unidad de Hospital de Día de Oncología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España) durante el periodo 2019-2020 (nivel de confianza del 95%, un error del 5% y una potencia del 80%). Las pacientes que presentaron Fenómeno de Raynaud, patología o lesión ungueal previa (micosis, psoriasis, distrofias, etc.), afectación sensitiva y/o motora, y linfoedema en fase avanzada fueron excluidas del estudio. La participación final fue de cuarenta y tres mujeres.

La captación de las mujeres participantes en el estudio se realizó a través de la consulta de oncología médica del hospital.

A las mujeres que decidieron participar, en la primera visita y antes de la infusión del fármaco quimioterápico, una enfermera realizó la valoración de la neuropatía periférica (motora y sensitiva) y valoró el estado de las uñas mediante la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.5.0) (16) y el test del monofilamento (MF) de Semmes Weinstein (17). El grado de calidad de vida se evaluó mediante la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (18).

La escala CTCAE se compone de múltiples eventos adversos en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico que resulta apropiado para el análisis científico. En su apartado de eventos dermatológicos (trastornos de la piel y del tejido subcutáneo) se valoró como grado 1 los

cambios ungueales (si existe cambio), la decoloración ungueal (asintomática, observación clínica o diagnóstica solamente) y pérdida ungueal (asintomática con separación parcial o total de la uña) y como grado 2 la sintomática con separación parcial o total de la uña, limitando las actividades de la vida diaria.

El test MF de Semmes Weinstein consistió en aplicar perpendicularmente un monofilamento a la piel del paciente hasta que este se doblara. En las extremidades inferiores, el examen se realizó sobre cuatro puntos plantares de cada pie: en el primer dedo (falange distal), en las bases del primer, tercer y quinto metatarsianos. Para cada una de estas localizaciones se puntuó con valor 1 o 0, según si el paciente fuese o no sensible. La suma de valores dio como resultado el índice de sensibilidad al MF (de 0 a 8). El paciente se consideró sensible sólo cuando la puntuación obtenida fuese de 8/8. Para las extremidades superiores se valoraron 3 puntos palmares para cada una: la base del primer dedo de cada mano, la de la tercera y quinta falange de forma aleatoria.

La escala ECOG valoró la calidad de vida relacionada con la salud, siendo calificada como: grado 0 (el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria); grado 1 (el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno); grado 2 (el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface solo la mayoría de sus necesidades personales); grado 3 (el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como, por ejemplo, el vestirse); grado

4 (el paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria); grado 5 (fallecido).

Las valoraciones del grado de neuropatía periférica (motora y sensitiva) y onicólisis en aquellas mujeres cuyo tratamiento quimioterápico fue el paclitaxel se realizaron en los ciclos 1, 4, 7, 10 y 12. Para las mujeres cuyo tratamiento consistió en la administración de docetaxel, dichas valoraciones se realizaron en los ciclos 1, 3, 4 y 6. Se unificaron criterios de valoración estableciéndose el ciclo 1 y el ciclo 4 como ciclos conjuntos de evaluación. Al mes de haber finalizado el tratamiento y a los seis meses se les realizó una nueva valoración (se denominaron como ciclo 8 y ciclo 9, respectivamente).

La introducción de los datos en la hoja de recogida de datos de las mujeres participantes en el estudio fue anónima y confidencial. A cada participante se le asignó un código del estudio. Las variables registradas en la hoja de recogida de datos fueron la edad (años), tipo de fármaco administrado (docetaxel y paclitaxel), dosis de fármaco administrado por sesión (categorizado en mg/m^2), presencia de enfermedades concomitantes (hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia), presencia de alteración ungueal (decoloración y pérdida de uñas categorizadas en grado 1 y grado 2) y presencia de hábitos tóxicos (alcohol por unidades de bebida, tabaquismo en cigarrillos/día), grado de neuropatía periférica motora (NPM), grado de neuropatía periférica sensitiva (NPS) y onicólisis.

El estudio fue aprobado por la comisión de investigación del Hospital Universitario Miguel Servet (07-2019E), por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (DMG-DOC-2019-01) como estudio posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) y por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (EPA19/0029).

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Jamovi 1.2[®]. Las variables cualitativas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría y las cuantitativas se indicaron mediante su tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Para la asociación de las variables estudiadas (siendo una cuantitativa) se utilizó la t de Student (distribución normal) y el test de la U de Mann-Withney (distribución no paramétrica), pero siendo ambas cualitativas se utilizó la chi-cuadrado, y si las frecuencias observadas fueron inferiores a cinco se aplicó el test exacto de Fisher. Se utilizó el test de Mc.Nemar para el análisis y asociación de variables cualitativas. Para el cálculo de la probabilidad de ocurrencia del evento se utilizó el test de *Odds Ratio*. Los efectos se consideraron significativos si $p < 0,05$.

Tanto el autor como el equipo investigador declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RESULTADOS



INICIALMENTE SE INCLUYERON CINCUENTA participantes en el estudio, siendo todas ellas mujeres. Durante el estudio, se excluyeron a siete participantes (tres por datos incompletos al realizar las valoraciones, tres por cambios de tratamiento y una por cambio de residencia y de hospital de tratamiento y seguimiento). La participación total fue de cuarenta y tres mujeres con una media de edad de $52,7 \pm 10,6$ años. Como antecedentes patológicos previos, el 7% presentaban hipertensión arterial, el 2,3% diabetes y el 23,3% hipercolesterolemia. En relación con los hábitos tóxicos, el 9,3% manifestaron ser fumadoras activas, con una media de $16,3 \pm 7,5$ unidades/día de cigarrillos, y el 18,6% ingerían al menos una unidad de alcohol diaria [TABLA 1].

Al 58,1% de las participantes en el estudio se les administró paclitaxel, con una media

Tabla 1

Comorbilidad, factores de riesgo y características demográficas de las mujeres del estudio distribuidas por tipo de fármaco administrado.

Variables		Docetaxel (n=18)	Paclitaxel (n=25)	Total (n=43)
Edad (años); Media (DE)		49,85 (9,22)	54,04 (11,04)	52,68 (10,56)
Hipertensión % (n)	Sí	11,1 (2)	4 (1)	7 (3)
	No	88,9 (16)	96 (24)	93 (40)
Hipercolesterolemia % (n)	Sí	28,6 (4)	20,7 (6)	23,3 (10)
	No	71,4 (10)	79,3 (23)	76,7 (33)
Diabetes	Sí	0 (0)	4 (1)	2,3 (1)
	No	100 (18)	96 (24)	97,7 (42)
Fumadora	Sí	11,1 (2)	8 (2)	9,3 (4)
	No	88,9 (16)	92 (23)	90,7 (39)
Consumo Alcohol	Sí	16,7 (3)	20 (5)	18,6 (8)
	No	83,3 (15)	80 (20)	81,4 (35)

total de fármaco acumulado de 621±96,1 mg/m², y al 41,9% se les administró docetaxel, con una media de fármaco total acumulado de 446±70,5 mg/m² [TABLA 2].

Previo al inicio del tratamiento (ciclo 1), el 97,7% (cuarenta y dos) no presentaron signos de neuropatía motora, el 100% no presentaron signos de neuropatía sensitiva y, en relación a la onicólisis, el 93% y el 90,7% no presentaron cambios en EESS y en EEII, respectivamente. El 90,7% presentaron un grado ECOG totalmente activo.

En el ciclo 4, la media total de días posteriores a la infusión del primer fármaco fue de 39,6±19,8 días, con una media de 131±12 mg/m² de fármaco acumulado. La media de días desde el inicio de tratamiento y la media de fármaco acumulado en el grupo docetaxel y en el grupo paclitaxel fue de 62±5,68 días; 130,8±10,66 mg/m² y 23,5±4,44 días; 132±13,14 mg/m², respectivamente. El 9,8% presentaron neuropatía motora, el 12,2% neuropatía sensi-

tiva, el 37,2% presentaron separación total o parcial de las uñas en EESS ($\chi^2=11,3$; $p<0,001$) y el 39,5% presentaron separación total o parcial de las uñas en EEII ($\chi^2=13$; $p<0,001$) en comparación con el ciclo 1.

Las mujeres a las que se les administró paclitaxel tuvieron una probabilidad mayor en sufrir cambios en las uñas en EESS (OR=3,96; IC 95%:1,07-14,62; $p=0,039$).

El 38,1% presentó un grado ECOG restringido a *actividad exagerada*, hallándose diferencias estadísticamente significativas en relación al ciclo 1 ($\chi^2=10,3$; $p=0,001$). Las mujeres a las que se les administró paclitaxel presentaron más cambios que las de docetaxel (OR=4,52; IC 95%: 1,19-17,14; $p=0,026$).

En relación a la dosis acumulada de fármaco, en el caso del docetaxel se hallaron diferencias estadísticamente significativas en neuropatía motora, onicólisis en EESS, onicólisis en EEII y ECOG ($\chi^2=294$, $p<0,001$; $\chi^2=814$,

Neuropatía periférica, onicólisis y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos. Estudio longitudinal prospectivo
JOSEP-ORIOL CASANOVAS-MARSAL et al.

Valoraciones de NPM (neuropatía motora), NPS (neuropatía sensitiva), calidad de vida (ECOG) y onicólisis en EESS (extremidades superiores) y EEII (extremidades inferiores) por ciclos y tipo de fármaco administrado.

Variables		Docetaxel (n=18)	Paclitaxel (n=25)	
Ciclo 1	NPM % (n)	No	94,4 (17)	
		Asintomático	5,6 (1)	
	NPS % (n)	No	100 (18)	
		Asintomático	0	
	ECOG % (n)	Totalmente activo	94,4 (17)	
		Restringido actividad exagerada	5,6 (1)	
		Incapacidad actividad laboral	0 (0)	
	Cambios uñas EES % (n)	Sin cambios	88,9 (16)	
		Asintomático	11,1 (2)	
		Sintomático	0 (0)	
	Cambio uñas EEII % (n)	Sin cambios	94,4 (17)	
		Asintomático	5,6 (1)	
		Sintomático	0 (0)	
	Ciclo 4 ^(*)	NPM % (n)	No	82,4 (14)
			Asintomático	17,6 (3)
NPS % (n)		No	82,4 (14)	
		Asintomático	17,6 (3)	
ECOG % (n)		Totalmente activo	41,2 (7)	
		Restringido actividad exagerada	58,8 (10)	
		Incapacidad actividad laboral	0 (0)	
Onicólisis (cambios uñas en EES) % (n)		Sin cambios	44,4 (8)	
		Asintomático	55,6 (10)	
		Sintomático	0 (0)	
Onicólisis (cambio uñas EEII) % (n)		Sin cambios	55,6 (10)	
		Asintomático	44,4 (8)	
		Sintomático	0 (0)	

(*) Fallo en el registro de recogida de datos específicos.

Tabla 2 (continuación)

Valoraciones de NPM (neuropatía motora), NPS (neuropatía sensitiva), calidad de vida (ECOG) y onicólisis en EESS (extremidades superiores) y EEII (extremidades inferiores) por ciclos y tipo de fármaco administrado.

		Variables	Docetaxel (n=18)	Paclitaxel (n=25)
Ciclo 8 (1 mes después de haber finalizado el tratamiento) ^(*)	NPM % (n)	No	83,3 (15)	76 (19)
		Asintomático	16,7 (3)	24 (6)
	NPS % (n)	No	82,4 (14)	91,7 (22)
		Asintomático	17,6 (3)	8,3 (2)
	ECOG % (n)	Totalmente activo	47,1 (8)	33,3 (8)
		Restringido actividad exagerada	52,9 (9)	62,5 (15)
		Incapacidad actividad laboral	0 (0)	4,2 (1)
	Cambios uñas EES % (n)	Sin cambios	5,6 (1)	20 (5)
		Asintomático	83,3 (15)	72 (18)
		Sintomático	11,1 (2)	8 (2)
	Cambio uñas EEII % (n)	Sin cambios	11,1 (2)	8 (2)
		Asintomático	61,1 (11)	48 (12)
Sintomático		27,8 (5)	44 (11)	
Ciclo 9 (6 meses después de haber finalizado el tratamiento) ^(*)	NPM % (n)	No	94,4 (17)	88 (22)
		Asintomático	5,6 (1)	12 (3)
	NPS % (n)	No	83,3 (15)	76 (19)
		Asintomático	16,7 (3)	24 (6)
	ECOG % (n)	Totalmente activo	61,1 (11)	52 (13)
		Restringido actividad exagerada	38,9 (7)	48 (12)
		Incapacidad actividad laboral	0 (0)	0 (0)
	Cambios uñas EES % (n)	Sin cambios	33,3 (6)	44 (11)
		Asintomático	61,1 (11)	52 (13)
		Sintomático	5,6 (1)	4 (1)
	Cambio uñas EEII % (n)	Sin cambios	22,2 (4)	20 (5)
		Asintomático	61,1 (11)	60 (15)
Sintomático		16,7 (3)	20 (5)	

(*) Fallo en el registro de recogida de datos específicos.

p<0,001; $\chi^2=917$, p<0,001; $\chi^2=1.165$, p<0,001, respectivamente) en comparación con el ciclo 1. En el caso de paclitaxel, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en onicólisis en EESS, onicólisis en EEII y ECOG ($\chi^2=648$, p<0,001; $\chi^2=814$, p<0,001 y $\chi^2=269$, p<0,001, respectivamente) en comparación con el ciclo 1.

En el ciclo 8 (visita al mes de finalizar el tratamiento), la media total de días posteriores en relación a la infusión del primer fármaco fue de 141±60,8 días, con una media de 547±122,3 mg/m² de fármaco acumulado. La media de días desde el inicio de tratamiento y la media de fármaco acumulado en el grupo docetaxel y en el grupo paclitaxel fue de 138±40,8 días; 446±70,5 mg/m² y 143±72,7 días; 621±96,1 mg/m², respectivamente. El 20,9% presentaron neuropatía motora y el 32,6% neuropatía sensitiva. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas de neuropatía sensitiva en la visita 8 con la visita 4 ($\chi^2=6,23$; p=0,013). En EESS, el 76,7% presentaron separación total o parcial de las uñas y el 9,3% perdió la uña observándose diferencias estadísticamente significativas con la visita anterior ($\chi^2=6,07$; p=0,048; coeficiente de contingencia: 0,352); en EEII, el 53,5% presentó separación total o parcial de la uña y el 37,2% la perdió totalmente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la visita anterior ($\chi^2=10,1$; p=0,006; coeficiente de contingencia: 0,436).

El 58,5% presentó un grado ECOG restringido a actividad exagerada y el 2,4% presentó incapacidad para la actividad laboral, observándose diferencias estadísticamente significativas con asociación moderada entre las puntuaciones obtenidas en comparación con la visita 4 ($\chi^2=8,47$; p=0,014; coeficiente de contingencia: 0,42).

En relación a la dosis acumulada de fármaco, en el caso del docetaxel se halla-

ron diferencias estadísticamente significativas en neuropatía sensitiva y ECOG ($\chi^2=62,3$, p<0,001; $\chi^2=347$, p<0,001, respectivamente) y, en el caso de paclitaxel, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en neuropatía motora y neuropatía sensitiva ($\chi^2=3,438$, p<0,001 y $\chi^2=5,393$, p<0,001, respectivamente) en comparación con el ciclo 4.

En el ciclo 9 (visita a los seis meses después de finalizar el tratamiento), la media total de días posteriores a la infusión del primer fármaco fue de 291±55,4 días. La media de días desde el inicio de tratamiento en el grupo docetaxel y en el grupo paclitaxel fue de 279±30,1 días y 299±67,5 días, respectivamente. El 9,3% presentaron neuropatía motora, el 20,9% neuropatía sensitiva, hallándose diferencias estadísticamente significativas en NPM ($\chi^2=5,00$; p=0,025) en comparación con la visita anterior. En EESS, el 55,8% presentó separación total o parcial de las uñas y el 4,7% perdió la uña, hallándose diferencias estadísticamente significativas con la visita anterior ($\chi^2=9,53$; p=0,023); en EEII, el 60,5% presentó separación total o parcial y el 18,6% perdió la uña. El 44,2% presentó un grado ECOG restringido a *actividad exagerada*, observándose diferencias estadísticamente significativas con asociación moderada entre la visita 2 postratamiento en relación a la visita postratamiento ($\chi^2=8,58$; p=0,014; coeficiente de contingencia: 0,416).

Comparando los fármacos docetaxel y paclitaxel para cada uno de los ciclos de evaluación, a las personas que se les administró docetaxel se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la valoración de NPM8-NPM 9 ($\chi^2=5,29$; p=0,02) y en el cambio de uñas en EEII entre las visitas 4 y 8 ($\chi^2=9,16$; p=0,010). En el caso de paclitaxel, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre NPM8-NPM 9 ($\chi^2=10,8$; p=0,001), entre NPS8-NPS9 ($\chi^2=11,842$; p=0,001) y entre cambio en las uñas en EEII en las visitas 1 y 4 ($\chi^2=6,06$; p=0,037).

DISCUSIÓN



EL PRESENTE ESTUDIO DESCRIBE Y COMpara el grado de calidad de vida, la aparición de neuropatía periférica motora y sensitiva y la onicólisis con la administración de docetaxel y paclitaxel en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

Las mujeres, desde el inicio del tratamiento hasta su finalización, presentan cambios en la calidad de vida relacionados con la administración de ambos fármacos (13,14), habiéndose detectado en nuestra muestra unos resultados similares y observándose un aumento de estos en los ciclos posteriores. Al año de seguimiento, y sin tratamiento activo, no se han recuperado los parámetros de calidad de vida reflejados en el momento inicial, observándose una disminución de esta en las mujeres tratadas con docetaxel a mitad de tratamiento. Sin embargo, esta tendencia se invierte a los seis meses de inicio del mismo. Este dato indica una modificación negativa en las dimensiones de función física, rol, imagen corporal, preocupaciones económicas y síntomas como fatiga, dolor, disnea y los relacionados con la mama, brazo y efectos adversos de las terapias sistémicas (13).

Se estima que entre el 30%-40 % de pacientes a los que se les administre un agente citotático desarrollan neuropatía periférica (8), resultado prevalente similar a nuestra población de estudio. En términos de neuropatía motora y sensitiva, al mes de haber finalizado el tratamiento hay mayor repercusión, siendo el paclitaxel el que presenta más nocividad que el docetaxel. No obstante, en otros estudios (19) este dato se produce de manera inversa.

El docetaxel y el paclitaxel son dos de los fármacos del grupo taxanos más utilizados para el tratamiento del cáncer de mama (7), siendo el paclitaxel un determinante mayor en inducir neuropatía periférica (20), desconociéndose así los efectos, a nivel individual, del docetaxel (11). No obstante, en la muestra de

estudio, los resultados son similares en ambos fármacos. La prevalencia de presentar neuropatía periférica en el caso del fármaco paclitaxel puede ascender hasta un 60%-70% (21).

Como efecto secundario, se ha observado que al mes de haber finalizado el tratamiento los síntomas y signos han perdurado debido a que la administración del fármaco, al cabo del tiempo, se acumula tanto en EESS como en EEII (6,10) produciendo dolor, neuropatía y onicólisis (12). A nivel descriptivo, más de la mitad de la población a estudio no ha recuperado los valores iniciales, tanto en EESS como en EII. Los efectos de ambos fármacos en las EESS son similares; no obstante, el paclitaxel en las EEII presenta un efecto adverso mayor que el docetaxel. Existen diversos mecanismos capaces de disminuir los efectos secundarios de los taxanos. En los últimos quince años se ha comenzado a incluir, en el tratamiento de estas pacientes, el uso de guantes y botas con un claro potencial efecto frío para reducir estos efectos no deseados (22) y, en la última década, otras investigaciones en torno a los efectos de la crioterapia han determinado que el uso de gorro con efecto frío es un potente mecanismo de prevención de la alopecia, llegando a utilizarse como tratamiento preventivo en más de treinta países, disminuyendo hasta un 50% la pérdida de cabello (23). La creciente prevalencia de aparición de neuropatía periférica exige un enfoque objetivo para identificar a los pacientes en riesgo a fin de prevenir o limitar la progresión y aliviar eficazmente los síntomas asociados (24,25).

Las limitaciones que presenta este estudio son: la selección de las participantes se realizó mediante muestreo consecutivo y con una baja muestra de estudio. No obstante, en la literatura científica publicada, la cantidad de participación en estos estudios es similar. Al realizar el seguimiento de las valoraciones de neuropatía periférica motora y sensitiva, estas se compararon por ciclos, siendo desiguales estos en la administración de los tratamientos para cada uno de los fármacos estudiados

(docetaxel y paclitaxel). No obstante, el cálculo de la dosis recibida fue similar en ambos grupos de estudio y en el corte de valoraciones que se presentan.

La continuidad de este estudio para obtener resultados más alentadores y mejorar así la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y en tratamiento con fármacos del grupo taxanos pasa por plantear dos ejes fundamentales como líneas futuras de investigación. Se plantea como primer eje la realización de un ensayo clínico aleatorio multicéntrico con aplicación de crioterapia y presoterapia, con el fin de evitar o mitigar la aparición de neuropatía periférica motora y sensitiva, así como para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Como segundo eje, se plantea realizar las valoraciones realizadas atendiendo dos criterios de elección: o por dosis de fármaco acumulado o por día de valoración que acuda la paciente al Hospital de Día de Oncología.

Toda intervención capaz de prevenir un efecto secundario derivado de un tratamiento se convierte en un aliado para mejorar la calidad de vida percibida por los pacientes o, en el peor de los casos, para conseguir que dicha calidad de vida no se vea alterada por causas no relacionadas con los signos y síntomas de la propia patología. 📍

BIBLIOGRAFÍA



1. World Health Organization. *Cáncer de mama*. World Health Organization Centro de Prensa. 2021.
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Spain Source: Globocan 2020* [Internet]. International Agency for Research on cancer. World Health Organization. 2020. p. 1-2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
3. Asociación Española Contra el Cáncer. *Pronóstico del Cáncer de Mama: Mortalidad y Esperanza de vida* [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/evolucion-cancer-mama>
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH *et al*. *Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37-48.
5. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y. *Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial*. *The Breast*. 2020; 49:219-224.
6. Starobova H, Vetter I. *Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:1-21.
7. Pellegrino B, Boggiani D, Tommasi C, Palli D, Musolino A. *Nab-paclitaxel after docetaxel hypersensitivity reaction: case report and literature review*. *Acta Bio Medica*. 2017;88(3):329-333.
8. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review*. *Ann Neurol* [Internet]. 2017;81(6):772-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
9. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A *et al*. *Further Data Supporting that the Paclitaxel-Associated Acute Pain Syndrome is Associated*

Neuropatía periférica, onicólisis y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos. Estudio longitudinal prospectivo
JOSEP-ORIOL CASANOVAS-MARSAL *et al*.

with the Development of Peripheral Neuropathy: NCCTG Trial No8C1. *Cancer*. 2012;118(20):5171-5178.

10. Pachman DR, Qin R, Seisler D, Lavoie Smith EM, Kaggal S, Novotny P *et al*. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy. *Support Care Cancer*. 2016;24(12):5059-5068.

11. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balyssac D *et al*. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(11):1020-1032.

12. McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: Randomised control trial. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(5):1375-1383.

13. Rey-Villar R, Pita-Fernández S, Cereijo-Garea C, Seoane-Pillado T, Balboa-Barreiro V, González-Martín C. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2017;25:E2958. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2258.2958>

14. Battisti N, Reed M, Herbert E, Morgan J, Collins K, Ward S *et al*. Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;144:269-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.022>

15. Hershman D, Lacchetti C, Dworkin R, Lavoie Smith E, Bleeker J, Cavaletti G *et al*. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1947-1967.

16. Freitas-Martínez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(1):90-92.

17. Da Silva Simão DA, Teixeira AL, Souza RS, de Paula Lima EDR. Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemothera-

py-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(10):2767-2773.

18. ECOG-ACRIN cancer research group. *ECOG Performance Status Scale* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>

19. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR *et al*. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-2470.

20. Hertz DL. Exploring pharmacogenetics of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy by evaluating the direct pharmacogenetic-pharmacokinetic and pharmacokinetic-neuropathy relationships. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2021;17(2):227-239.

21. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Experimental Neurology*. 2020;324:113121.

22. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T *et al*. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: Prospective self-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):141-148.

23. Rugo HS, Klein P, Melin SA, Hurvitz SA, Melisko ME, Moore A *et al*. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(6):606-614.

24. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A *et al*. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncology and Therapy*. 2021;9(2):385-450.

25. Tsuyuki S, Senda N, Kanng Y, Yamaguchi A, Yoshibayashi H, Kikawa Y *et al*. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;160(1):61-67.