

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Vicerrectoría de Post-grado
Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART)
Residencia de Oncología Médica

**Prevalencia de neuropatías periféricas inducidas por agentes
quimioterapéuticos de los pacientes de la consulta de Neurología del
Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares
(INCART) de enero a diciembre del año 2023.**



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGIA CLINICA

Sustentante:

Dr. Juan Carlos De Los Santos Calderón

Asesores:

Dra. Martha Estévez (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente de tesis de post grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2024

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, darme la oportunidad de nacer en el seno familiar en el que vivo, por permitirme vivir experiencias que me fortalecen.

A mi padre Juan Carlos De Los Santos Ferreyra, no existen palabras para expresar lo inmensamente feliz que me hace tenerte en mi vida, mi querido, mi viejo, definitivamente que alcanzar este paso sin usted no sería posible, su entrega, sacrificio y dedicación en el día a día para ayudarme a cumplir mis metas fueron más allá del grado de la excelencia.

A mi madre Carmen Pura Calderón, gracias por darme todo por mí, por ser la mejor madre que la vida me pudo regalar, por ser mi amiga y mi consejera, por enseñarme que para lograr mis objetivos debo de realizar una acción y ser perseverante en ella. No tengo palabras para agradecerle toda su entrega, amor y comprensión para mí en todos estos años.

A mi abuela Elsa Muñoz, por tomarme como un hijo más, su entrega en cada etapa de mi vida, por convertir mi vida junto a ustedes en un libro en el que día a día escribí los conocimientos que adquirí con ustedes, gracias por inculcar en mí los buenos valores y dar seguimiento y sus enseñanzas.

A mi hijo Carlos Josué De Los Santos, por motivarme día a día a salir hacia adelante, por todas sus alegrías, por toda su dulzura para conmigo. Eres lo más hermoso que tengo, te amo hijo.

A mis hermanos por su confianza, su fe en mí, porque nunca han dudado de mi capacidad aun cuando yo mismo lo hago, porque comparten mis sueños.

A Ana Rodríguez, gracias por siempre estar ahí, por ser ese impulso que me motiva a seguir con más fuerzas todos los días. Por creer en mí y quererme incondicionalmente.

A la Familia Sánchez Rodríguez, por acogerme como un hijo más, por abrirme sus puertas cada vez que lo necesité.

A mis Tíos por su apoyo incondicional, su preocupación por mí, su mano cuando la he requerido en todo lo largo de mi carrera, gracias por quererme y apoyarme tanto.

A mis amigos por estar presentes, por su mano amiga, por el seguimiento a mis estudios y sobre todo por creer siempre en que lo lograría y darme su apoyo cuando lo necesite.

A los maestros y a la residencia de oncología médica, porque sin sus conocimientos y enseñanzas prácticas ser médico no hubiese sido posible.

Al INCART y la UNPHU, a todo su personal administrativo, docente y personal de apoyo, nada de esto fuese una realidad sin ustedes.

A todas las demás personas que se vieron involucradas en todo el transcurso de mi carrera, que me han dado una mano amiga, que fueron una piedrecita para llegar a construir este muro que ya termina, a aquellas personas que siempre me apoyaron, creyeron en mí y se mantenían al tanto de la evolución de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dios todopoderoso Jehová, por permitirme culminar esta etapa de mi vida y poderme convertir en magíster de oncología médica. A mis familiares y amigos que estuvieron conmigo todo el tiempo dándome el apoyo que necesitaba, a mis compañeros de residencia quienes día a día nos sustentábamos mutuamente y a mis asesores, Dra. Martha Estévez y Dra. Claridania Rodríguez que con su ayuda invaluable me instruyeron y apoyaron en todo el trayecto para realizar mi tesis.

RESUMEN ANALITICO

Introducción: Las neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos (NPIQ) representan un desafío clínico significativo en el tratamiento del cáncer. Estas neuropatías son un conjunto de trastornos nerviosos que se producen como efecto secundario de la quimioterapia, impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones limitando la continuación del tratamiento oncológico. La incidencia y severidad de las NPIQ varían dependiendo del tipo de agente quimioterapéutico, la dosis administrada y la susceptibilidad individual del paciente. (1)

Objetivo: Determinar la prevalencia de neuropatías periféricas con el uso quimioterapéuticos

Métodos y técnicas: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar la prevalencia de Neuropatías Periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos de los pacientes tratados en el departamento de neurología del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sanchez Pérez de Tavárez (INCART) del año 2023. El universo estuvo representado por todos los pacientes del año 2023 en el departamento de neurología. Fueron incluidos aquellos pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neuropatía periférica, en tratamiento con quimioterapia. Se excluyeron las pacientes embarazadas o en lactancia, con diagnóstico previo de neuropatía diabética, antecedentes de polineuropatía derivada de la actividad tumoral.

Resultados: aproximadamente el 3.3% de la población en riesgo desarrolla neuropatías periféricas como resultado del tratamiento con quimioterapia. Los esquemas más comunes fueron PLATINOS y PACLITAXEL: Este es el esquema más común, utilizado en 8 pacientes (28,6%). Esto sugiere una fuerte asociación de estos dos fármacos con la neuropatía periférica.

Conclusiones: PACLITAXEL (B) y PLATINOS (A) son los fármacos quimioterapéuticos más comúnmente asociados con la neuropatía periférica en los pacientes estudiados, especialmente cuando se usan en combinación. La mayor prevalencia de neuropatía periférica se observa en pacientes que recibieron 6 ciclos (39,3%) y 16 ciclos (28,6%) de quimioterapia. Esto podría indicar una relación dosis-dependiente, donde un mayor número de ciclos aumenta el riesgo de desarrollar neuropatía periférica.

Palabras claves: neuropatía, quimioterapia, cáncer.

ABSTRACT

Introduction

Chemotherapy-induced peripheral neuropathies (CIPN) represent a significant clinical challenge in cancer treatment. These neuropathies are a set of nerve disorders that occur as a side effect of chemotherapy, negatively impacting the quality of life of patients and sometimes limiting the continuation of oncological treatment. The incidence and severity of CIPN vary depending on the type of chemotherapeutic agent, the administered dose, and the individual susceptibility of the patient.

Objective

To determine the prevalence of peripheral neuropathies with the use of chemotherapeutic agents.

Methods and Techniques

A retrospective, descriptive, observational study was conducted to determine the prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathies in patients treated at the neurology department of the Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavárez (INCART) in 2023. The population consisted of all patients in the neurology department in 2023. Included were patients over 18 years old with a diagnosis of peripheral neuropathy undergoing chemotherapy. Excluded were pregnant or lactating patients and those with a prior diagnosis of diabetic neuropathy or a history of polyneuropathy derived from tumor activity.

Results

Approximately 3.3% of the at-risk population developed peripheral neuropathies as a result of chemotherapy treatment. The most common regimens were PLATINUM-based drugs and PACLITAXEL. PACLITAXEL and PLATINUM were the most common, used in 8 patients (28.6%). This suggests a strong association of these two drugs with peripheral neuropathy.

Conclusions

PACLITAXEL and PLATINUM are the chemotherapeutic agents most commonly associated with peripheral neuropathy in the studied patients, especially when used in combination. The highest prevalence of peripheral neuropathy was observed in patients who received 6 cycles (39.3%) and 16 cycles (28.6%) of chemotherapy. This may indicate a dose-dependent relationship, where a greater number of cycles increases the risk of developing peripheral neuropathy.

Keywords

neuropathy, chemotherapy, cancer.

Contenido	
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	4
RESUMEN ANALITICO	5
ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN	10
I.1. Antecedentes	11
Antecedentes Internacionales	11
I.2 Justificación.....	17
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III. OBJETIVOS	22
IV. MARCO TEÓRICO	23
Neuropatía Periférica:.....	23
Definición.....	23
Etiología	23
Epidemiología.....	26
Clasificación	26
Fisiopatología	28
Datos clínicos	31
Diagnóstico.....	32
Tratamiento	34
Pronóstico.....	36
Fundamentos de la Quimioterapia	38
Concepto y propósito de la quimioterapia	38
Tipos de quimioterapia	39
Toxicidad de la quimioterapia	42
Neuropatías Periféricas Inducidas por Quimioterapia.....	46
Mecanismos de daño a los nervios periféricos.....	47
Síntomas y manifestaciones clínicas.....	47
Mecanismos de Desarrollo y Patogenia	47
B. Efectos específicos de ciertos agentes quimioterapéuticos	47

Factores de Riesgo y Predisposición	48
a. Influencia de Condiciones Médicas en la Vulnerabilidad.....	49
Pacientes en tratamiento por quimioterapéuticos a dosis considerables:.....	49
Pacientes en tratamiento de combinación de quimioterapéuticos:	49
Pacientes diabéticos:	50
Pacientes en la tercera edad:	50
Pacientes con enfermedad vascular adyacente:	50
Pacientes que padecen de enfermedades autoinmunes:.....	50
Manejo y Tratamiento.....	51
Adaptaciones Ambientales:.....	54
Educación del Paciente:.....	54
a. Consideraciones Especiales en Grupos:.....	54
b. Población Pediátrica:.....	54
Personas Mayores:	55
Embarazo y Lactancia:.....	55
Consideraciones Étnicas y Culturales:	55
Aspectos Socioeconómicos:	56
VII. Investigaciones y Avances Futuros.....	56
Estado actual de la investigación sobre neuropatías inducidas por quimioterapia	56
Posibles avances y direcciones futuras en el tratamiento y prevención	58
IV. HIPÓTESIS	59
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	60
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	61
VII.1. Tipo de estudio	61
VII.2. Área de estudio.....	61
VII.3. Universo.....	62
VII.4. Muestra.....	62
VII.5. Criterios	62
VII.5.1. De inclusión.....	62
VII.5.2. De exclusión.....	63

VII.6. Instrumento de recolección de datos	63
VII.7. Procedimiento	63
VII.8. Tabulación.....	64
VII.9. Análisis.....	64
VII.10. Aspectos éticos.....	65
VIII. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	66
VIII.2 Discusión.....	96
IX. CONCLUSIONES	100
X. RECOMENDACIONES	107
VIII. REFERENCIAS.....	108
IX. ANEXOS	115
IX.1. Instrumento de recolección de datos	115

I. INTRODUCCIÓN

Las neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos (NPIQ) representan un desafío clínico significativo en el tratamiento del cáncer. Estas neuropatías son un conjunto de trastornos nerviosos que se producen como efecto secundario de la quimioterapia, impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones limitando la continuación del tratamiento oncológico. La incidencia y severidad de las NPIQ varían dependiendo del tipo de agente quimioterapéutico, la dosis administrada y la susceptibilidad individual del paciente. (1)

Los agentes quimioterapéuticos, tales como los alcaloides de la vinca, taxanos, platinos y bortezomib, son conocidos por su potencial neurotóxico. Estos fármacos, esenciales para la destrucción de células cancerosas, también pueden dañar los nervios periféricos, llevando a síntomas que van desde parestesias leves hasta neuropatías debilitantes. Los mecanismos patogénicos subyacentes a las NPIQ no están completamente esclarecidos, pero se ha identificado que incluyen daño axonal, desmielinización y alteraciones en la microcirculación nerviosa. (1)

La evaluación y manejo de las NPIQ son complejos y multidimensionales. La identificación temprana de los síntomas es crucial para implementar estrategias que minimicen el daño nervioso y mejoren los resultados clínicos. Sin embargo, las opciones terapéuticas disponibles son limitadas y en su mayoría paliativas, subrayando la necesidad de investigaciones adicionales para desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas más eficaces. (2)

Este trabajo de tesis se centra en la incidencia de las neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos, explorando los factores de riesgo, mecanismos de daño, métodos de diagnóstico y estrategias de manejo. A través de una revisión exhaustiva de la literatura y el análisis de datos clínicos, se busca proporcionar una comprensión más profunda de esta complicación frecuente de la quimioterapia y proponer recomendaciones para su manejo en la práctica clínica. Con un enfoque en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos,

esta investigación pretende contribuir al desarrollo de tratamientos más seguros y efectivos en el contexto de la oncología moderna.

I.1. Antecedentes

Antecedentes Internacionales

Concellón (3), realizaron un estudio, en el 2023, llamado "Avances en la prevención y manejo clínico de la neuropatía inducida por quimioterapia". Cuyo objetivo fue conocer la evidencia actual sobre el correcto manejo clínico de la neuropatía periférica asociada a la quimioterapia en pacientes oncológicos. Se trató de una revisión sistemática. La búsqueda se ha realizado en las bases de datos de Pubmed, Dialnet, SciELO y Sciendo. Para encontrar la información y los datos deseados, se han utilizado una serie de descriptores MeSH (Medical Subject Heading): "CIPN", "NIQ", "management", "pain management", "prevention", "chemotherapy neuropathy". El operador booleano utilizado fue "AND". Los filtros aplicados en las diferentes bases de datos fueron: artículos con fecha de publicación en los últimos 5 años (2018-2023), idioma en inglés y español, disponibilidad de texto completo y especie humana. Se seleccionaron un total de 23 artículos, evaluados mediante los niveles de evidencia de JBI. Para concluir la aparición de NIQ presenta un gran desafío debido a sus consecuencias y a la poca evidencia científica de sus mecanismos fisiopatológicos, prevención y tratamiento. Actualmente, existen líneas de investigación muy prometedoras, relacionadas fundamentalmente con el uso de parches de capsaicina y con el tratamiento no farmacológico, destacando el ejercicio físico. Pese a ello, los resultados de muchos estudios son contradictorios y requieren un mayor tamaño muestral.

En el 2015, da Silva Simão et al (4) realizaron un estudio descriptivo para determinar la Neuropatía periférica inducida por quimioterapia: revisión para la

práctica clínica. En la universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Este estudio busca hacer una narrativa sobre las literaturas de fisiopatología, manifestaciones clínicas, impacto, evaluación, diagnóstico, tratamiento y prevención de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapias. En cuanto a resultados se demostró una asociación entre moléculas inflamatorias, estrés oxidativo y desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Los síntomas más frecuentes son entumecimiento y hormigueo en las extremidades, con dolor neuropático teniendo un impacto significativo en la funcionalidad de los pacientes sometidos a terapia antineoplásica. Muchas evaluaciones consideraron que la electroneuromiografía es el estudio gold standard para el diagnóstico de la enfermedad. Existen diferentes estrategias farmacológicas para el tratamiento y la prevención. Como conclusión dieron que las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapias influyeron negativamente a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento para cáncer. Diferentes fármacos van asociados a diferentes niveles de riesgo; Prevención diagnóstico y tratamiento tienen que evolucionar para minimizar su frecuencia y severidad.

En el 2010, Cardona et al (5), realizaron un artículo de revisión Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer en Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. En este hicieron una revisión que fue extraída a partir de búsquedas de literatura médica practicadas en las bases de datos MEDLINE, en el Registro de Estudios Clínicos de la Librería Cochrane (actualizado en Marzo de 2010), en BIOSIS y en EMBASE desde 1966, 1992, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1 de Marzo de 2010, usando la plataforma OVID y múltiples términos clave. Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos LILACS, Best Evidence y CINHALL usando criterios similares; también se recopilaron datos obtenidos de la American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, Society of Neuro-Oncology, European Association of Neuro-Oncology, y del motor general Google, haciendo énfasis en artículos publicados en español, en

Colombia y en América Latina. Lo que llevo a la conclusión que La NITMC es un problema habitual para los pacientes que reciben intervenciones para el manejo de diversas neoplasias. La gran mayoría de los estudios realizados para prevenir o controlar esta condición en la población oncológica tienen limitaciones metodológicas sustentadas en el corto seguimiento, en la evaluación heterogénea de las manifestaciones clínicas y en la valoración del comportamiento fisiológico de la neuropatía. Gran parte de los experimentos han incluido pocos participantes debido al incremento de los síntomas, a la progresión de la enfermedad, al abandono por la ausencia de eficacia y por la muerte. La evaluación de la efectividad de las intervenciones dirigidas a prevenir o controlar la NITMC requiere diseños con mayor poder estadístico para favorecer la validez externa de las opciones y su transposición a la práctica clínica regular. Hasta el momento, pocas intervenciones parecen prometedoras, entre otras el uso regular de Ca/Mg para prevenir la neuropatía inducida por el oxaliplatino, la glutamina, la vitamina E y el gabapentin.

En el 2021, Montes Onganía A. et al (6), realizaron un estudio de Neuropatías por quimioterapias del Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina. En el cual se hizo una revisión sistemática de literaturas las cuales cumplieron con el objetivo de comparar el efecto de diferentes tratamientos antineoplásicos con la presentación de la enfermedad e identificar métodos de diagnóstico, manejo y evaluación de la enfermedad. Concluyendo que las Neuropatías periféricas inducidas por quimioterapias son patologías frecuentes y con incertidumbre respecto a varios aspectos de su manejo y tratamiento.

En el 2022 Martín Molina et al (7) realizó su trabajo de grado basado en "Ejercicios en el tratamiento de la neuropatía periférica" desde la Universidad Pública de Navarra (UPNA) Pamplona, España donde nos describe como la neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos es muy común entre pacientes que reciben quimioterapias y nos explica cómo los ejercicios físicos ha

tenido un buen resultado como tratamiento de esta patología. Teniendo como objetivo analizar los efectos de un programa de ejercicio físico en los síntomas neuropáticos y la calidad de vida de pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterapia. La metodología utilizada incluyó la búsqueda de información en bases de datos como Pubmed, Science Direct y PEDro, seleccionando 9 ensayos clínicos aleatorizados relevantes para este trabajo. Como resultado muestra que los programas de ejercicio físico multicomponente, que incluyen resistencia aeróbica, fortalecimiento muscular y ejercicios de equilibrio, son efectivos para aliviar los síntomas neuropáticos, mejorar la calidad de vida, el equilibrio y la fuerza en pacientes con NPIQ. En conclusión, la intervención basada en ejercicio físico multicomponente se muestra como una estrategia efectiva para mejorar la calidad de vida en pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Pérez Valderrama et al (8), realizaron un estudio titulado neurotoxicidad por quimioterapia en el servicio de oncología médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Esta investigación resalta la frecuencia y la importancia clínica del daño neurológico como complicación del tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos. Se destaca la dificultad en el diagnóstico y manejo de esta complicación, así como la falta de un tratamiento eficaz, lo que puede llevar a la limitación de dosis de quimioterapia. Aunque la incidencia exacta es desconocida, se estima que puede afectar hasta al 60% de los pacientes en tratamiento. Se concluye que la identificación temprana, el diagnóstico y el tratamiento rápido de la neurotoxicidad inducida por quimioterapia son componentes críticos en la atención oncológica. Se enfatiza la importancia de reconocer las condiciones predisponentes y las manifestaciones tempranas para modificar el tratamiento y reducir el riesgo de efectos graves. La suspensión del agente neurotóxico se destaca como la estrategia más segura para revertir los síntomas una vez que la neurotoxicidad se establece. Además, se resalta la importancia de la monitorización rutinaria de los pacientes y la educación sobre el potencial neurotóxico de la quimioterapia, así como la necesidad de una vigilancia más

intensa y consideración de agentes menos neurotóxicos en pacientes con riesgo elevado de desarrollar neurotoxicidad.

Márquez Martínez et al (9), realizó una investigación titulada Incidencia y prevalencia de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. Esta investigación resalta la importancia de la farmacovigilancia en la detección de reacciones adversas inducidas por medicamentos utilizados en tratamientos quimioterapéuticos. Se destaca que la neuropatía periférica es una de las complicaciones neurológicas más comunes, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes oncológicos. El estudio realizado describe la prevalencia y gravedad de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer, así como la asociación con diferentes tipos de cáncer y fármacos utilizados en el tratamiento. Se observa que los derivados de platino, taxoles y anti metabolitos son los principales generadores de neuropatía periférica inducida. Además, se destaca que la mayoría de los pacientes presentaron neuropatía de grado 1 según los criterios del CTCAE, siendo más común en mujeres y en edades entre 46 y 60 años. Se enfatiza la importancia de la farmacovigilancia para detectar eficientemente las reacciones adversas y se resalta la necesidad de reportar sospechas de reacciones adversas por parte de médicos y pacientes. Finalmente, se concluye que la detección temprana de la neuropatía periférica es crucial para mejorar tanto el tratamiento oncológico como neurológico y para mitigar su impacto en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes.

En el 2009, Velasco R. et al (10), realizaron un estudio denominado "Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto" en la Unidad de Neuro-Oncología, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Cuyo objetivo principal es demostrar que la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es una complicación común del tratamiento contra el cáncer, afectando a aproximadamente un tercio de los

pacientes, donde la función periférica de los pacientes tiene un deterioro muy progresivo hasta el punto donde se conlleva a realizar la reducción o suspensión del tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo analizar la patogenia, incidencia, factores de riesgo, diagnóstico, características y manejo de la NIQ a través de una revisión de la literatura y la evaluación de trabajos recientes. Entre los resultados obtenidos, los avances en la comprensión de la fisiopatología de la NIQ incluyen la identificación de genes asociados con un mayor o menor riesgo de desarrollarla. Sin embargo, aún no se ha definido la mejor herramienta para diagnosticar y clasificar la severidad de esta condición. En conclusión la prevención y manejo actual de la NIQ se basa en el reconocimiento temprano y la reducción o suspensión del agente neurotóxico. Dado la falta de tratamientos preventivos o sintomáticos efectivos, se recomienda la monitorización neurológica de pacientes candidatos a recibir quimioterapia con agentes neurotóxicos, especialmente aquellos con una neuropatía subclínica o previa. Es crucial definir e implementar la mejor medida para evaluar la NIQ.

En el 2020, Gutiérrez Z et al (11), llevaron a cabo un estudio con el fin de determinar la neuropatía periférica inducida por quimioterapia a través de la escala Total Neuropathy Score reduced versión, (TNSr) en pacientes internados del servicio de oncología del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez. Octubre a diciembre 2020. Fueron estudiados 68 pacientes de los cuales el 61.8% correspondían al sexo masculino con un promedio de edad de 47 años. El tipo de cáncer que predominó en la población de estudio, según el tiempo de evolución fueron los Hematológicos y los gástricos. La aplicación de la escala TNSr a los pacientes en estudio permitió obtener un diagnóstico de Neuropatía periférica en 63.2% de los pacientes; de los cuales el 57.4% tenían presencia de NPIQ de gravedad leve y 5.9% gravedad severa. En los pacientes con NPIQ de gravedad leve, los agentes más aplicados fueron el Cisplatino+ Citarabina y Doxorubicina+ Vincristina; y en los pacientes con NPIQ de gravedad severa fue el Oxaliplatino+ Leucovorin+ 5- Fluorouracilo. La asociación de la Neuropatía periférica con los

agentes quimioterápicos y el Índice de Masa Corporal fueron estadísticamente significativos. Palabras claves: Cáncer, Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia, TNSr, Oxaliplatino, Vincristina, Cisplatino, IMC

1.2 Justificación

La NIQ es un problema potencial cada vez mayor, que afecta a pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapéuticos neurotóxicos de uso común; aunque también, se produce con los agentes antineoplásicos más modernos. Estos tratamientos, consiguen la reducción y/o curación de la enfermedad y, por tanto, aumentan la supervivencia de los pacientes, por lo que son ampliamente utilizados. Pero el desarrollo de esta neuropatía puede traer consigo la reducción y/o la interrupción del tratamiento (5,7,12,13). Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia de tumores diagnosticados en el mundo en el año 2020 fue de unos 18 millones de personas, y la prevalencia fue en torno a 44 millones de personas. Se estima, que dichos datos se vayan incrementando año tras año; y gracias a los avances en medicina, la prevalencia no hará más que aumentar, debido al aumento de la supervivencia (14). Es por ello por lo que la NIQ, será un problema en crecimiento en los próximos años. Se calcula, que los pacientes afectados con NIQ, al mes de la finalización del tratamiento con agentes antineoplásicos neurotóxicos, son en torno al 68%, produciéndose una reducción en los meses sucesivos tras la finalización del tratamiento. Pero hasta un 30% de los pacientes, presentarán problemas persistentes más allá de los 6 meses. Esto conlleva una notable disminución de su calidad de vida y un aumento del uso de recursos hospitalarios (12,13). Por todo ello, el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento temprano, es de vital importancia. Pese a esto, actualmente no existen métodos de diagnóstico y evaluación estandarizados, además de no existir estrategias para su prevención o tratamiento con suficiente

evidencia clínica y garantías (5,8,12,13). Es por ello, por lo que con este trabajo se pretende analizar las nuevas evidencias científicas en el manejo clínico de la NIQ, estudiando los avances para su posible prevención. Además, de evaluar la efectividad de las diferentes medidas farmacológicas y no farmacológicas utilizadas, para conseguir así ampliar el conocimiento del personal sanitario sobre la NIQ.

Debemos de realizar este trabajo por el impacto en el abordaje de los pacientes que usan o usarán los quimioterapéuticos y en respuesta de la alta demanda que ha ejercido en los últimos años se han colado una serie de complicaciones de las cuales, la menos reversible es la neuropatía periférica, la cual deja afectando la calidad de vida de los pacientes a su vez de manera indirecta su pronóstico. Cabe destacar que esta complicación es relativamente más reciente y la menos conocida pues a pesar de que existen asociaciones sobre cuales quimioterapéuticos la generan los diferentes mecanismos implicados dificultan la claridad de su inicio y desarrollo. A fin de generar un aporte de mayor exactitud desarrollaremos un análisis sobre pacientes con la ausencia de comorbilidades que predisponen a la neuropatía periférica y delimitar cuál es la incidencia de los quimioterapéuticos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neuropatía Periférica Inducida por quimioterapéuticos (NPIQ) ha sido una de las complicaciones de mayor incidencia en los últimos años (11), por lo cual a raíz de esto se han generado investigaciones las cuales se enfocan en las diferentes variables que giran alrededor de este problema, los cuales son: tipo de agente, esquema de tratamiento administrado (dosis total, dosis/ciclo, número de ciclos, tiempo de infusión, entre otros), combinaciones entre distintos quimioterapéuticos, tipo de tumor, características del paciente o toma concomitante de otros fármacos neurotóxicos y criterio o técnica de diagnóstico y evaluación de la NPIQ (12). Este panorama dificulta su detección y diagnóstico oportuno a no ser que se haya instaurado la lesión en los nervios periféricos, el cual según revisión sistemática el reconocimiento precoz y posterior reducción de dosis o suspensión del agente neurotóxico es actualmente la única forma de minimizar el desarrollo de esta complicación (9).

La prevalencia de las neuropatías periféricas está estimada en un 2 % a 3 % y aumentando progresivamente con la edad, hasta casi 24 % en mayores de 55 años. La diabetes mellitus es responsable del 50 % de los casos de neuropatías periféricas, siendo la causa más común, seguida por las de origen idiopático (1). En Colombia se ha reportado que la prevalencia de las neuropatías periférica puede variar entre 8,7 a 26,8 casos por millón de habitantes (4). En Estados Unidos se calcula el coste económico anual de las neuropatías periféricas de origen diabético en 10,9 billones de dólares (5). Independiente de su etiología, las neuropatías periféricas se relacionan con una mayor carga de discapacidad y menor calidad de vida asociado a la presencia de dolor, mayor uso de analgésicos y un incremento de la mortalidad (6)

En el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART), principal centro oncológico de la República Dominicana, se observa una creciente preocupación por los efectos adversos de la quimioterapia, entre los cuales las neuropatías periféricas son especialmente relevantes. Durante el año 2023, un número considerable de pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico ha reportado síntomas compatibles con NPIQ, sin embargo, la incidencia precisa y los factores de riesgo específicos en esta población no han sido adecuadamente documentados.

La falta de datos concretos sobre la incidencia de NPIQ y su impacto en los pacientes del INCART dificulta la implementación de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas. Además, el desconocimiento de los factores de riesgo específicos y de los mecanismos subyacentes a estas neuropatías en la población dominicana limita la capacidad de los profesionales de la salud para proporcionar cuidados óptimos y personalizados.

Este trabajo de tesis se propone abordar esta brecha de conocimiento mediante la investigación de la incidencia de neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos en los pacientes del INCART durante el año 2023. Se pretende identificar los factores de riesgo asociados, caracterizar la severidad de los síntomas y evaluar el impacto de estas neuropatías en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de esta investigación proporcionarán información crucial para mejorar la gestión clínica de las NPIQ y contribuirán al desarrollo de protocolos de tratamiento más seguros y eficaces en el contexto oncológico dominicano.

Basado en dicha problemática nuestro estudio se focalizará en la recolección de los pacientes que reúnan una menor cantidad y/o ausencia de factores que generan la neuropatía periférica persé (Insuficiencia vascular, Diabetes Mellitus, Ingesta de alcohol, Infecciones por Herpes Zoster, entre otras)(13). Por ende las interrogantes que surgen son las siguientes:

¿Cuáles quimioterapéuticos generan la mayoría de las neuropatías periféricas?;

¿Cuál esquema de tratamiento se asocia más al desarrollo de neuropatías periféricas?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Prevalencia de neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos de los pacientes de la consulta de Neurología.

III.2. Específicos:

1. Asociar la Neuropatía periférica secundaria a quimioterapia con otros factores sociodemográficos, edad, sexo, y hábitos tóxicos
2. Estimar fármacos quimioterapéuticos que más se asociaron a la neuropatía periférica.
3. Comparar el tiempo del uso quimioterapéutico con la incidencia de neuropatía periférica.
4. Determinar la relación entre la dosis total o acumulativa de los quimioterapéuticos con la neuropatía periférica.
5. Relación entre comorbilidades y aparición de neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

IV. MARCO TEÓRICO

Neuropatía Periférica:

Definición

Las neuropatías periféricas son afecciones del sistema nervioso periférico (raíces, ganglios, plexos, fibras nerviosas), estas pueden ser de naturaleza inflamatoria o degenerativa, que se manifiestan clínicamente por sensación de hormigueo, frialdad, adormecimiento, quemadura, dolor, hipersensibilidad, debilidad, atrofas, hipotensión arterial postural, impotencia, anhidrosis e incontinencia de esfínteres, entre otros síntomas y signos.(1)

Etiología

Entre las causas se encuentran las lesiones físicas (traumatismos), que son una de las causas más frecuentes de daño en el nervio. como por ejemplo debido a accidentes automovilísticos, caídas, actividades deportivas y procedimientos quirúrgicos, puede hacer que los nervios se rompan, aplasten, comprimen o estiren parcial o completamente, a veces con tanta fuerza que se separan parcial o totalmente de la médula espinal. Los traumatismos menos graves también pueden causar daños graves en el nervio. Las fracturas o dislocación de los huesos pueden ejercer presión dañina sobre los nervios circundantes.

También el esfuerzo repetitivo con frecuencia causa neuropatías de compresión neural, en que los nervios se dañan porque se encuentran comprimidos o atrapados. El daño acumulativo puede ser el resultado de actividades repetitivas, con posturas poco naturales, o en las que se ejerce una presión grande y que requieren movimiento de cualquier grupo de

articulaciones durante períodos prolongados.

La irritación resultante puede hacer que los ligamentos, tendones y músculos se inflamen e hinchen, restringiendo las vías estrechas por donde pasan algunos nervios. La neuropatía del nervio cubital y el síndrome del túnel carpiano son ejemplos de los tipos más comunes de neuropatía de compresión o atrapamiento de los nervios en el codo o en la muñeca. Las enfermedades o trastornos y sus procesos relacionados (como la inflamación) pueden estar asociados con la neuropatía periférica. **(2)**

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatías periféricas, se presenta comúnmente con polineuropatía simétrica distal y compromiso autonómico.

La diabetes mellitus aumenta 11 veces el riesgo de padecer una polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatías periféricas en pacientes con diabetes se encuentran: el tiempo que el paciente tenga la enfermedad, mayor edad, hemoglobina glicosilada elevada y la retinopatía diabética.

Las neuropatías periféricas se encuentran relacionadas con las neoplasias en razón de tres procesos fisiopatológicos: inducción de anticuerpos contra los componentes de la mielina, compresión e infiltración de estructuras nerviosas y, toxicidad asociada a la terapia antineoplásica. Entre estas, del 3 % al 5 % de los pacientes con gammopatías monoclonales presentan algún tipo de neuropatía periférica, incluyendo aquí la gammapatía monoclonal de significado incierto, la macroglobulinemia de Waldenström, la enfermedad de cadenas ligeras, el síndrome POEMS, la enfermedad de Castleman y, en menor medida el mieloma múltiple.

Otra causa importante de neuropatía periférica son los déficits nutricionales, destacando las deficiencias de B12, vitamina tiamina, vitamina E, cobre, niacina y piridoxina. Todas estas entidades carenciales tienen mayor relación con trastornos gastrointestinales malabsortivos y con la edad avanzada.

Entre las causas de neuropatías periféricas autoinmunes primarias están las polineuropatías desmielinizantes agudas o crónicas (síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica). En cambio, algunas enfermedades autoinmunes sistémicas pueden afectar al nervio periférico, como la artritis reumatoide en el 8 %, el lupus eritematoso sistémico en el 14 % y el síndrome de Sjögren entre el 10 % al 25 % de los casos.

También las vasculitis sistémicas de pequeño y mediano vaso causan neuropatías periféricas en el 60 % al 70 % de los casos, siendo más frecuente en la poliangeítis con granulomatosis y eosinofilia y, en la poliarteritis nodosa expresadas principalmente como mononeuritis múltiple. Sin embargo, pueden presentarse neuropatías periféricas vasculíticas sin vasculitis sistémicas. Entre tanto, la sarcoidosis puede generar en menor proporción compromiso neuropático mediante la infiltración local de los nervios periféricos

Algunas neuropatías periféricas asociadas a vasculitis están relacionadas con infecciones virales, como es el caso de la hepatitis B en la poliarteritis nodosa y la hepatitis C en la crioglobulinemia de tipo III. Se ha descrito una relación estrecha entre infección por VIH y neuropatía de fibra pequeña.

El origen farmacológico de las neuropatías periféricas está asociado principalmente al uso de quimioterapia en oncología. En menor medida algunos medicamentos de uso cotidiano pueden producir también compromiso periférico, como metronidazol, nitrofurantoína, estatinas, linezolid, quinolonas e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

Finalmente, las neuropatías periféricas hereditarias son trastornos poco comunes, siendo la enfermedad de Charcot Marie Tooth la más frecuente. Además, las enfermedades de depósito como la enfermedad de Fabry pueden afectar el nervio periférico por acumulación de glicolípidos en las células nerviosas. **(3)**

Epidemiología

La prevalencia de las neuropatías periféricas está estimada en un 2 % a 3 % y aumentando progresivamente con la edad, hasta casi 24 % en mayores de 55 años. La diabetes mellitus es responsable del 50 % de los casos de neuropatías periféricas, siendo la causa más común, seguida por las de origen idiopático.

En Estados Unidos se calcula el coste económico anual de las neuropatías periféricas de origen diabético en 10,9 billones de dólares. Independiente de su etiología, las neuropatías periféricas se relacionan con una mayor carga de discapacidad y menor calidad de vida asociado a la presencia de dolor, mayor uso de analgésicos y un incremento de la mortalidad **(4)**

Clasificación

Se han reconocido más de cien tipos distintos de neuropatía periférica, cada uno con sus propios síntomas y perspectivas de evolución. Las neuropatías periféricas pueden ser clasificadas de acuerdo con su temporalidad, topografía, tipo de síntomas o según el tipo de afectación nerviosa (axonal o desmielinizante). También pueden ser clasificadas basándose en el diámetro de la fibra nerviosa, dividiéndolas en de pequeño y gran calibre.

Según el curso clínico:

Neuropatías agudas: Estas neuropatías se desarrollan de manera rápida, generalmente en un período menor a 4 semanas. Los síntomas pueden aparecer de forma súbita y progresar rápidamente.

Neuropatías subagudas: Estas neuropatías se caracterizan por la aparición de síntomas en un lapso medio, que abarca desde 4 semanas hasta 12 semanas.

Neuropatías crónicas: Estas neuropatías tienen un desarrollo más lento, extendiéndose a lo largo de meses o incluso años. Los síntomas pueden ser leves al principio y empeorar con el tiempo.

Según la presentación clínica:

Neuropatías sensoriales: Afecta principalmente los nervios sensoriales, lo que puede resultar en síntomas como entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor o dolor en las áreas afectadas.

Neuropatías motoras: Se caracteriza por afectar principalmente los nervios motores, lo que puede provocar debilidad muscular, dificultad para mover ciertas partes del cuerpo o pérdida de coordinación y control muscular.

Neuropatías sensoriomotoras: Implica la afectación tanto de los nervios sensoriales como de los motores, lo que puede resultar en una combinación de síntomas sensoriales y motores.

Neuropatías autonómicas: Afecta los nervios que controlan las funciones involuntarias del cuerpo, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la digestión y la función sexual. Los síntomas pueden incluir problemas de control de la presión arterial, dificultad para digerir los alimentos, problemas de sudoración, entre otros.

Según la topografía:

La ubicación del nervio afectado puede influir en la extensión de la neuropatía, determinando si los síntomas se distribuyen a lo largo del largo del nervio y si esta distribución es igual en ambos lados del cuerpo o no.

Mononeuropatía: Afecta a un solo nervio periférico. Puede ser causada por trauma, compresión o lesión localizada.

Mononeuropatía múltiple: Implica varios nervios periféricos en distintas áreas del cuerpo. Puede deberse a enfermedades sistémicas como la diabetes, trastornos metabólicos o infecciones.

Polineuropatía: Afecta múltiples nervios periféricos de manera simétrica. Puede ser causada por diversas condiciones como la diabetes mellitus, la deficiencia de vitaminas, el alcoholismo, entre otras. **(4)**

Las neuropatías que dependen de la longitud del nervio tienden a comenzar en los pies y presentarse de manera simétrica. Por otro lado, las neuropatías que no dependen de la longitud del nervio pueden ser focales o multifocales, y suelen asociarse con enfermedades infecciosas o autoinmunes. Estas incluyen polirradiculoneuropatías, plexopatías, poliganglionopatías y mononeuritis múltiples.

En las polineuropatías, los signos y síntomas tienden a desarrollarse gradualmente a medida que se afectan los axones, con la alteración motora avanzando desde las extremidades hacia el tronco. Sin embargo, en la polirradiculoneuropatía, la alteración motora suele ser más evidente en las partes proximales del cuerpo. Las mononeuropatías se caracterizan por síntomas motores o sensoriales asimétricos que afectan uno o más nervios periféricos. **(5)**

Fisiopatología

El extenso conjunto de procesos fisiopatológicos que pueden afectar adversamente a los nervios periféricos abarca diversos aspectos, como los relacionados con el sistema inmunológico, metabólico, genético, infeccioso,

tóxico e incluso traumático. Estos procesos tienen la capacidad de dañar los nervios periféricos a diferentes niveles mediante múltiples vías moleculares. Para lograr cierta organización y comprensión, es útil analizar la fisiopatología de los nervios periféricos considerando la anatomía microscópica y los sitios específicos donde se desarrollan estos procesos de enfermedad.

El origen de los nervios periféricos se encuentra en los cuerpos celulares neuronales ubicados en el ganglio raquídeo dorsal (GRD) para los nervios sensoriales y en el cuerno ventral de la médula espinal para los nervios motores. Cualquier proceso patológico que afecte el cuerpo celular resultará en la degeneración del axón de la célula. En enfermedades como ELA o AME, donde las neuronas centrales degeneran, se observa patología axonal periférica. De manera similar, condiciones metabólicas como la diabetes o la insuficiencia renal crónica afectan a los cuerpos celulares del GRD mediante mecanismos como la resistencia a la insulina o el estrés oxidativo.

El daño patológico también puede ocurrir directamente en el axón, independientemente del cuerpo celular. Por ejemplo, ciertos agentes quimioterapéuticos, al afectar los microtúbulos, interrumpen la estructura axonal, produciendo efectos neuropáticos. Otros factores tóxicos pueden alterar la composición de la mielina y la función mitocondrial, generando enfermedades desmielinizantes y axonopatías.

En procesos mediados por el sistema inmunológico como el SGB o la CIDP, las células de Schwann y la mielina son objetivo. Se sugiere que estos procesos involucran un fenómeno de imitación molecular, donde los epítopos de glicoproteínas presentes en la mielina comparten similitud estructural con otros agentes infecciosos (*Campylobacter jejuni*, CMV, virus de Epstein-Barr, etc.). Posteriormente, el sistema inmunológico reconoce también epítopos normales en la vaina de mielina, además de los epítopos presentes en los patógenos. Los análisis patológicos muestran activación tanto de la

respuesta inmunitaria humoral como celular, así como infiltración de linfocitos con desmielinización y remielinización intermitente.

Resulta notable que algunas variantes del SGB, más prevalentes en Asia y América Central/Sudamérica, provocan daño tanto en los axones como en la mielina, y suelen asociarse con la infección por *Campylobacter jejuni*. Además, ciertas gammapatías IgM negativas anti-MAG, así como otras menos comunes, pueden presentar una combinación de desmielinización y afectación axonal. En cuanto a las neuropatías hereditarias, éstas pueden afectar tanto a los axones como a las vainas de mielina. Por ejemplo, la neuropatía hereditaria motora sensorial (HMSN o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) tiene numerosos subtipos clínicos, siendo el tipo 1 caracterizado por desmielinización debido a mutaciones en proteínas esenciales para la formación de mielina, mientras que el tipo 2 involucra principalmente patologías axonales debido a mutaciones que afectan la estructura o el metabolismo celular. Una característica distintiva de estas neuropatías hereditarias es que afectan a toda la longitud del nervio de manera relativamente uniforme debido a su base genética. Además, muchos otros síndromes genéticos pueden causar una variedad de disfunciones en las células de Schwann, los axones y/o las neuronas.

Tanto las células de Schwann como los axones del nervio periférico requieren de los delicados vasa nervorum para su adecuada irrigación sanguínea y soporte metabólico. Aunque diversos procesos metabólicos e inflamatorios impactan directamente en los nervios periféricos y en los cuerpos celulares neuronales, también pueden ocasionar daño en la vasculatura nerviosa, generando indirectamente daño isquémico, especialmente en los axones. Las vasculitis primarias y otros trastornos reumatológicos como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la vasculitis sistémica de los nervios periféricos, pueden comprometer el suministro vascular a los nervios. Por consiguiente, los cambios isquémicos

representan un mecanismo neuropatológico común mediante el cual los nervios periféricos pueden resultar afectados.

Los espacios entre las fibras nerviosas o fascículos pueden ser el principal sitio de patología. En enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis o la amiloidosis, se observa acumulación de material en el endoneuro, perineuro y epineuro. En el caso de la lepra lepromatosa, la proliferación del *Mycobacterium leprae* en estos espacios puede contribuir al daño axonal. Estas condiciones pueden desencadenar mecanismos patológicos de isquemia o incluso causar daño por compresión directa de los axones. **(6)**

Datos clínicos

El aspecto clínico de las neuropatías periféricas incluye síntomas sensoriales, motores y autonómicos. Los síntomas sensoriales son generalmente crónicos y varían dependiendo del tipo de fibra nerviosa afectada, ya sea de gran calibre (vibración y sensibilidad posicional) o de pequeño calibre (dolor y temperatura). Por lo general, estos síntomas son longitudinales, afectando principalmente las extremidades distales y pueden presentar tanto síntomas positivos (dolor, debilidad) como negativos (pérdida de sensibilidad). La alteración sensorial también puede influir en las anomalías propioceptivas, lo que afecta el patrón de marcha (ataxia). Sin embargo, sólo entre el 10 % y el 15 % de los pacientes diabéticos con neuropatía periférica presentan síntomas.

Las manifestaciones motoras son más comunes en enfermedades desmielinizantes como la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción, así como en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y crónica. El compromiso autonómico raramente se presenta como la manifestación predominante, pero puede incluir síntomas como intolerancia ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, vejiga neurogénica,

disfunción eréctil y alteraciones en la sudoración. La presencia de estos síntomas autonómicos puede indicar la gravedad de la enfermedad y pueden ser causados por diversas patologías como diabetes mellitus, uremia, alcoholismo, enfermedades de depósito y autoinmunes.

Diagnóstico

Se requiere un examen neurológico completo para identificar la causa de la neuropatía periférica, ya que los síntomas son muy variables. Este examen incluye un estudio extenso de la historia clínica (síntomas, ambiente de trabajo, hábitos sociales, exposición a toxinas, consumo de alcohol, riesgo de infección por VIH u otras enfermedades infecciosas, y antecedentes familiares de trastornos neurológicos). Además, se realizan pruebas con frecuencia para determinar la causa de la neuropatía, el grado y el tipo de daño nervioso.

Un examen físico y varias pruebas pueden revelar la presencia de un trastorno sistémico, que está causando daño en los nervios. La presencia de un trastorno sistémico, que daña los nervios, puede ser detectada mediante un examen físico y una serie de pruebas. La presencia de calambres o fasciculaciones, así como las pruebas de fuerza muscular, indican que las fibras motoras pueden estar involucradas. Una evaluación de la capacidad de una persona para sentir vibraciones, roces ligeros, la posición relativa del cuerpo, la temperatura y el dolor puede revelar cualquier daño en los nervios sensoriales y puede indicar si las fibras nerviosas sensoriales pequeñas o grandes están afectadas. Los exámenes de sangre pueden revelar diabetes, deficiencias vitamínicas, disfunción del hígado o los riñones, otros trastornos metabólicos y signos de actividad anormal del sistema inmunitario.

El líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro y la médula espinal puede contener anticuerpos anormales que pueden ser revelados mediante el examen de estos. Algunos exámenes más especializados pueden revelar otras enfermedades de la sangre o cardiovasculares, trastornos del tejido

conectivo o tumores malignos. Se pueden realizar pruebas genéticas para una variedad de neuropatías hereditarias. Se podrían solicitar pruebas adicionales para determinar el tipo y la gravedad de la neuropatía en función de los hallazgos del examen neurológico, el examen físico, el historial médico del paciente y cualquier prueba de detección previa, entre estos:

Pruebas de la velocidad de conducción nerviosa: pueden medir el grado de daño en las fibras nerviosas grandes y determinar si los síntomas son el resultado de la degeneración de la capa 17 de mielina o del axón.

La alta velocidad de la conducción nerviosa se debe a la capa de mielina. En esta prueba, una sonda estimula eléctricamente una fibra nerviosa, la cual responde produciendo un impulso eléctrico propio. Un electrodo se coloca más lejos en el nervio para medir la velocidad de transmisión del impulso a lo largo del axón. Una disminución en la fuerza de los impulsos a velocidades normales es un signo de degeneración axonal, mientras que las velocidades lentas de transmisión o el bloqueo del impulso tienden a indicar daño en la capa de mielina.

Electromiografía: es un método para registrar la actividad eléctrica de los músculos cuando están en reposo y cuando se contraen. La electromiografía puede distinguir entre los trastornos del músculo y del nervio al detectar actividad eléctrica anormal en la neuropatía motora.

Las imágenes de resonancia magnética (MRI): pueden revelar la calidad y el tamaño de los músculos, identificar el reemplazo de grasa en el tejido muscular y ayudar a descartar tumores, hernias de disco u otras anomalías que pueden estar causando neuropatía.

La biopsia del nervio: consiste en extraer una muestra de tejido nervioso, generalmente de la parte inferior de la pierna, y examinar. Aunque es un procedimiento invasivo difícil de realizar y puede causar efectos secundarios neuropáticos, esta prueba puede proporcionar información útil sobre el nivel de daño al nervio.

Biopsia de la piel: una prueba en la que los médicos extraen una muestra de piel y examinan las puntas de las fibras nerviosas. Las ventajas de esta prueba superan las de la prueba de velocidad de conducción y biopsia nerviosas. Esta prueba, a diferencia de la prueba de velocidad de conducción nerviosa, puede revelar el daño en las fibras más pequeñas. La biopsia de la piel es más fácil de realizar, menos invasiva y tiene menos efectos secundarios que la biopsia convencional del nervio. **(8)**

Tratamiento

El manejo de cada tipo de neuropatía periférica depende de la entidad subyacente. Sin embargo, en todos los casos es necesario un enfoque multidimensional que incluye el tratamiento sintomático y de rehabilitación. Con un tratamiento oportuno es posible disminuir la progresión de la enfermedad e incluso revertirla completamente. Aun así, un número considerable de pacientes presentarán secuelas neurológicas. En este caso se describe el tratamiento de las enfermedades más relevantes.

En el caso de la neuropatía diabética debe hacerse hincapié en la prevención, puesto que es una enfermedad irreversible. Para ello, el control glicémico es la primera medida, siendo más eficaz en la diabetes mellitus tipo 1. En la diabetes tipo 2 el control metabólico no disminuye la prevalencia de la neuropatía periférica, pero podría conllevar a la disminución de la progresión y en algunos casos a reversibilidad. Finalmente, cuando la enfermedad está

instaurada el manejo implica control multimodal del dolor, prevención de úlceras y control estricto de las comorbilidades.

El tratamiento de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica puede incluir corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina IV o plasmaféresis, siendo estrategias con similar eficacia. La elección del tratamiento depende del estado clínico del paciente y sus comorbilidades; así, los esteroides son preferidos en cuadros de menor severidad, mientras que la inmunoglobulina IV y la plasmaféresis están indicadas en casos de mayor complejidad.

En el síndrome de Guillain-Barré la administración de inmunoglobulina IV es igual de efectiva que la plasmaféresis y su elección depende de la disponibilidad para un inicio precoz. Se debe evitar el uso de corticosteroides puesto que la evidencia disponible no demuestra beneficio. El manejo debería ser bajo monitor en cuidado intensivo por el alto riesgo de falla respiratoria y disfunción autonómica severa.

En el tratamiento de las neuropatías periféricas asociadas a vasculitis sistémicas la inmunosupresión agresiva es la terapia de elección, mediante el uso de altas dosis de esteroides, la terapia de recambio plasmático y el uso de inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato mofetilo y azatioprina. El rituximab se ha encontrado como una terapia efectiva en las vasculitis de pequeño vaso asociado a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos como la poliangeitis microscópica y la granulomatosis con poliangeitis.

El tratamiento inmunosupresor es beneficioso en las neuropatías asociadas a neoplasias en presencia de anticuerpos onconeuronales. Por el contrario, si se identifica una neuropatía inducida por quimioterapia, deberá

plantearse la modificación de dosis o el retiro del agente implicado y el uso de analgésicos neuromoduladores. Pero, en el caso específico de la neuropatía periférica asociada a bortezomib se ha encontrado un papel fundamental de la administración subcutánea en la prevención de esta alteración.

En las neuropatías asociadas a las discrasias de células plasmáticas debe caracterizarse la entidad subyacente. Si hay pico monoclonal de inmunoglobulina A o G el tratamiento de elección es inmunoterapia. Por el contrario, en presencia de un pico de inmunoglobulina M, hay pobre respuesta al tratamiento inmunosupresor y prima la terapia de la gammapatía monoclonal **(9)**

Pronóstico

El pronóstico de pacientes con neuropatías periféricas puede variar significativamente dependiendo de varios factores, incluyendo la causa subyacente de la neuropatía, la gravedad de los síntomas, la respuesta al tratamiento y el manejo de cualquier condición médica subyacente.

En general, algunas neuropatías periféricas pueden ser reversibles o manejables con tratamiento adecuado, mientras que otras pueden ser crónicas y progresivas. Por ejemplo, si la neuropatía es causada por una deficiencia de vitamina, la suplementación adecuada y oportuna puede revertir los síntomas. Sin embargo, en casos de neuropatía diabética o neuropatía periférica relacionada con enfermedades autoinmunes, el manejo se enfoca en controlar los síntomas y prevenir complicaciones. Las neuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré, se manifiestan de manera abrupta, avanzan rápidamente y se recuperan gradualmente a medida que los nervios dañados se regeneran. En contraste, las formas crónicas de neuropatía tienen un inicio gradual y un progreso lento con el tiempo. Algunos individuos experimentan períodos de alivio seguidos de recaídas, mientras que

otros llegan a una fase estacionaria en la que los síntomas permanecen estables durante meses o años. Aunque algunas neuropatías crónicas pueden empeorar con el tiempo, son escasas las formas que resultan fatales, a menos que se compliquen con otras afecciones. En ocasiones, la neuropatía puede ser un signo de otro trastorno subyacente. **(10)**

Las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia se pueden clasificar en diferentes categorías según varios criterios, como la gravedad de los síntomas, la distribución de los síntomas y el tipo de neuropatía.

Según la gravedad:

Neuropatía periférica leve: Los síntomas son mínimos y no interfieren significativamente con las actividades diarias.

Neuropatía periférica moderada: Los síntomas son más notorios y pueden afectar la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades cotidianas.

Neuropatía periférica grave: Los síntomas son incapacitantes y pueden requerir intervención médica para gestionar el dolor y mejorar la función.

Según la distribución de los síntomas:

Neuropatía periférica simétrica: Los síntomas afectan ambos lados del cuerpo de manera similar, como en el caso de la neuropatía periférica diabética.

Neuropatía periférica asimétrica: Los síntomas afectan un lado del cuerpo de manera más pronunciada que el otro.

Según el tipo de neuropatía:

Neuropatía sensitiva: Se caracteriza principalmente por síntomas sensoriales como hormigueo, entumecimiento y dolor.

Neuropatía motora: Provoca debilidad muscular y dificultades para moverse o realizar actividades físicas.

Neuropatía autonómica: Afecta los nervios que controlan las funciones automáticas del cuerpo, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la digestión y la función sexual.

Fundamentos de la Quimioterapia

Concepto y propósito de la quimioterapia

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

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

Existen varias formas de utilizar la quimioterapia (3):

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

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

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

Desgraciadamente siempre se obtiene determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, esta toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de esta terapéutica antineoplásica. (7).

Tipos de quimioterapia

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

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

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

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

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

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

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

o Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalan, trofosfamida, mecloretamina.

o Nitrosoureas: carmustina, estramustina, lomustina, estreptozocina.

o Etileniminas y metilmelaminas: altretamina (hexametilmelamina), tiotepa.

o Alquilsulfonatos: busulfan.

o Triazenos: dacarbazina, procarbazona.

□ ANTIMETABOLITOS:

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

o Antagonistas de pirimidinas: citarabina, tegafur, floxuridina 5-azatidina, 5-fluorouracilo, ftorafur, gemcitabina.

o Antagonistas de purinas: tioguanina, azatioprina* mercaptopurina, cladribina.

o Antagonistas de adenosina: fludarabina, pentostatina.

o Antagonistas de ácido fólico: metotrexato, trimetrexato, raltitrexed.

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

□ COMPLEJOS DE PLATINO

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

□ ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS:

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

o Antraciclinas: daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina, amsacrina.

u Otros: bleomicina, mitomicina C, actinomicina D, mitramicina.

□ INHIBIDORES DE ESTEROIDES ADRENALES:

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

o Supresor adrenocortical: aminoglutetimida, hidroxiurea, mitotano.

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

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

o Alcaloides del podofilo: etopósido, tenipósido.

o Alcaloides de la vinca: se unen a la tubulina inhibiendo la mitosis:

vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina.

o Taxoides: se unen a la tubulina incrementando la mitosis y estabilizarla haciéndola poco funcional: docetaxel, paclitaxel.

o Derivados de camptotecina: irinotecan, topotecan

o Enzima: rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo: L-Asparaginasa.

Toxicidad de la quimioterapia

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

- Local y dérmica: alopecia que suele ser reversible, fotosensibilidad y cambios en la pigmentación de la piel (5-fluoracilo), flebitis, lesiones vesicantes por extravasación (principalmente alcaloides de la vinca), eritrodisestesia palmo-plantar (principalmente carpecitabina, adriamicina liposomal).

- Mielosupresión: los efectos pueden ser acumulativos y en algunos casos, irreversibles. Las drogas más mielotóxicas son los agentes alquilantes.

- Infecciones: la integridad de las barreras infecciosas (mucosas y piel) se ve comprometida lo que se puede sumar la neutropenia.

- Cardiotoxicidad: adriamicina y sus derivados. Es dosis acumulativa y se presenta como una insuficiencia cardíaca congestiva. Drogas cardio tóxicas: adriamicina y derivados y los taxanos.

- Toxicidad pulmonar: el daño es debido a una neumonitis crónica que conlleva a una fibrosis pulmonar, aunque ocasionalmente puede deberse a una hipersensibilidad. Las drogas que la ocasionan: bleominina, la mitomicina C y el metrotexato.

- Toxicidad hepática: alteraciones enzimáticas, colangitis, necrosis hepática y enfermedad vino-oclusiva. Las drogas más que la originan: metotrexato, nitrosureas y la 6-mercaptopurina.

- Toxicidad gastrointestinal:

 - o Estomatitis y otras mucosis: frecuentes con el uso de anti metabólicos.

 - o Náuseas y vómitos: los más emetizantes son el cisplatino, la darcabacina, la actinomicina-D y la procarbicina.

 - o Estreñimiento: puede ser causado por los alcaloides de la Vinca pudiendo ocasionar íleo paralítico.

- Reacciones alérgicas: el metotrexane produce reacciones pulmonares agudas. La bleomicina puede causar anafilaxia, reacciones cutáneas, fiebre y fibrosis pulmonar. Los Taxanos provocan reacciones de hipersensibilidad debiéndose administrar con premedicación.

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

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

Clasificación de neurotoxicidad

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

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

Debidas al propio tumor, bien por afectación del sistema nervioso o por síndromes paraneoplásicos. El cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (SNC) tienen una probabilidad muy alta de producir efectos incapacitantes a largo plazo, incluso los tumores cerebrales denominados benignos o de bajo grado.

- Debidas al tratamiento del tumor, tanto por la quimioterapia como por radioterapia, inmunoterapia, analgésicos, corticoides. Por ejemplo, la toxicidad de los órganos y tejidos sanos incluidos en los campos de irradiación necesarios para el tratamiento de radioterapia (14); la neurotoxicidad inducida por opioides (NIO)

causada por la acumulación de ciertos metabólicos tóxicos en la toma de altas dosis de opioides, su escalada rápida o el uso prolongado entre otras causas. Sobre todo, tiene efectos a nivel neurológico, que van desde los trastornos cognitivos (confusión, déficit de atención y cálculo), delirium, alucinaciones hasta las hiperalgias, las mioclonías incluso convulsiones (15).

□ Debidas a causas no relacionadas con el tumor ni con sus tratamientos: infecciones, accidentes cerebrovasculares y complicaciones metabólicas. Se observan diversos síntomas clínicos (16):

a. Encefalopatías: insomnio, agitación, somnolencia, que aparecen tras el tratamiento por ej. tras el uso de 5-fluorourado.

b. Síndrome cerebeloso: ataxia, náuseas, vómitos, nistagmo por ej. tras la administración de nitrosoureas.

c. Crisis convulsivas: pueden aparecer tras administración de cisplatino, L-asperginisa o vincristina.

d. Neuropatía periférica: parestesias, pérdida de reflejo profundo, debilidad distal de extremidades que, tras el tratamiento con vincristina, paclitaxel y cisplatino cursa en casi todos los pacientes. Es acumulativa y parcialmente reversible al interrumpir el fármaco.

e. Neuropatía craneal: pérdida auditiva, visual, gustativa que puede aparecer tras el uso de cisplatino, vincristina y nitrosoureas.

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

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

g. Neuropatía asociada a la combinación de quimioterapia y radioterapia.

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

Overview of important mitotic inhibitors				
Subgroup	Agent	Mechanism of action	Indications	Adverse effects
Microtubule	• Vincristine	<ul style="list-style-type: none"> • Binding of β-tubulin = inhibition of β-tubulin polymerization into microtubules = prevention of mitotic spindle formation = cell lysis and of the cell in mitotically (M-phase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumors • Neuroblastoma • Rhabdomyosarcoma • Nephroblastoma • Other • Acute myeloid leukemia • Hodgkin lymphoma • NHL 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicity (e.g., encephalopathy, peripheral neuropathy) • Paralytic ileus, constipation • Extravasation can cause significant irritation and/or ulceration of local tissue • Acute bronchospasm • Uric acid overexcretion
	• Vincelutime		<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumors • Kaposi sarcoma • Lymphoid cell leukocytosis • Testicular cancer • Other • Hodgkin lymphoma • NHL 	<ul style="list-style-type: none"> • Myelosuppression • Extravasation can cause significant irritation of local tissue • Pulmonary toxicity
	• Vinorelbine		<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC • Breast cancer 	<ul style="list-style-type: none"> • Myelosuppression • Hypersensitivity reactions

Taxanes	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperstabilization of polymerized microtubules → ↓ mitotic spindle breakdown → mitotic arrest in metaphase (not proceeding to anaphase) 	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer Ovarian cancer Prostate cancer Gastric cancer Kaposi sarcoma NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression Neuropathy Hypercalcemia Hyperuricemic reaction Fluid retention Nail changes (e.g. nail bed atrophy, onycholysis, nail pigmentation, splinter hemorrhages, subungual discoloration)
Non-tubulin microtubule inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> Eribulin 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of mitotic spindle formation → mitotic blockage → cell cycle arrest at the G2/M phase 	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer Lung cancer 	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression Peripheral neuropathy GI intolerance
	<ul style="list-style-type: none"> Irinotecan Epothilone 	<ul style="list-style-type: none"> Binding to β-tubulin → hyperstabilization of the microtubules → ↓ breakdown of mitotic spindles → mitotic arrest in metaphase 	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivity Myelosuppression Peripheral neuropathy

Neuropatías Periféricas Inducidas por Quimioterapia

La neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos es una complicación neurológica que ocurre como efecto secundario de la quimioterapia, es el trastorno del sistema nervioso más frecuente en general, se estima que afecta a un tercio de los pacientes, los síntomas pueden incluir; dolor, sensibilidad al tacto, debilidad muscular, problemas de equilibrio y coordinación, cambios de marcha, entre otros. La neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos deteriora la funcionalidad, compromete la calidad de vida y, frecuentemente, conlleva la reducción y/o suspensión del tratamiento.

Mecanismos de daño a los nervios periféricos

Síntomas y manifestaciones clínicas

El sistema nervioso periférico es el punto de unión entre el cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo, permitiendo un trayecto de transmisión de información para transformarlos en acción, lo que permite que los músculos se muevan, se perciban sensaciones y la regulación de los órganos internos. (Ref2).

Hay diferentes tipos de neuropatías periféricas y estas pueden definirse por sus causas las cuales son variadas y atribuidas a diferentes factores como diabetes, exposición a toxinas o factores ambientales (REF2). Las Neuropatías periféricas inducidas por quimioterapias (NPIQ) se trata de la presencia de estos síntomas como debilidad muscular, entumecimiento, hormigueo, Dolor, Pérdida de la sensibilidad, Problemas de equilibrio y coordinación. (REF3).

La exposición a toxinas, como los medicamentos utilizados en tratamientos de quimioterapia pueden dañar directamente los nervios periféricos provocando daños (SN06).

Los síntomas pueden ser sensoriales, motores y afectación a miembros autónomos originando cada una de estas afectaciones una lista distinta de síntomas. Las Neuropatías periféricas pueden afectar a un solo nervio (mononeuropatía), dos o más nervios en diferentes áreas (mononeuropatías múltiples) o a muchos nervios (polineuropatías) (SN06)

Mecanismos de Desarrollo y Patogenia

A. Explicación de los procesos biológicos implicados

B. Efectos específicos de ciertos agentes quimioterapéuticos

Factores de Riesgo y Predisposición

Identificación de Factores de Riesgo

Los principales elementos que inciden en el desarrollo de neuropatías inducidas por quimioterapia (NIQ) son la dosis y la duración del tratamiento. Además, se han propuesto factores demográficos, de comorbilidad e incluso genéticos como predisponentes a un mayor riesgo de experimentar las consecuencias neurotóxicas de estos agentes. Los individuos con neuropatía, aunque subclínica, parecen ser más susceptibles al efecto neurotóxico de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos y suelen desarrollar neuropatías más severas. Con el bortezomib, se ha observado un mayor riesgo de neuropatía de alto grado en aquellos con neuropatía previa. Aunque algunos autores no detectaron un aumento en la incidencia general, estudios de Cavaletti y nuestras observaciones demuestran un mayor riesgo de neuropatía por bortezomib en pacientes con neuropatía preexistente. En el caso de las neuropatías hereditarias, se ha documentado el empeoramiento o el desenmascaramiento del síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) en individuos expuestos a vincristina. En sujetos con diabetes mellitus, el papel como factor de riesgo neurotóxico es controvertido. Además, la relación entre la edad y el riesgo de NIQ muestra resultados contradictorios en la literatura. Las alteraciones en la función hepática y renal también se han propuesto como posibles factores de riesgo, aunque su implicación precisa aún no está clara.

En la actualidad, se conoce poco acerca de los genes o variantes genéticas que podrían predisponer a los individuos expuestos a estos fármacos a un mayor riesgo de neuropatía periférica. Los estudios de farmacogenética, que analizan los polimorfismos en genes que codifican enzimas relacionadas con las vías de metabolización (CYP450), respuesta al estrés oxidativo (glutación S-transferasas [GST]), reparación del ADN o proteínas transportadoras (glicoproteína P), buscan establecer una relación entre las diferencias individuales en la respuesta-toxicidad al tratamiento y la carga genética de los pacientes. Aunque la información disponible es preliminar,

estos estudios podrían contribuir en el futuro no solo a predecir la respuesta al tratamiento oncológico, sino también a determinar el riesgo individual de neuropatía asociada a la quimioterapia.

Las tasas de NIQ reportadas en la literatura son altamente variables, con incidencias que oscilan entre el 10% y el 100%, dependiendo de diversos factores como el tipo de agente citostático, el esquema de tratamiento, el tipo de tumor, las características del paciente y la presencia concomitante de otros fármacos neurotóxicos, así como los criterios o técnicas utilizadas para el diagnóstico y la evaluación de la neuropatía.

a. Influencia de Condiciones Médicas en la Vulnerabilidad

La presencia de condiciones médicas agregadas a la patología del paciente en tratamiento con quimioterapéuticos puede aumentar la vulnerabilidad en el desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ), el plan de terapia y la dosis de quimioterapéutico administrado, la enfermedad de base siendo tratada y el estadio de la misma tienden a desarrollar una vulnerabilidad elevada al desarrollo de NIPQ.

Pacientes en tratamiento por quimioterapéuticos a dosis considerables:

Estudios han demostrado que los quimioterapéuticos utilizados a elevadas dosis aumentan la vulnerabilidad de desarrollar neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ) en paciente en tratamiento por estos, mayor cantidad de ciclos en la terapia con quimioterapéuticos ha sido demostrado en aumentar vulnerabilidad de desarrollar NIPQ, la familia de quimioterapéuticos de los platinos a través de diversos estudios se ha vinculado con el aumento de la vulnerabilidad de desarrollo de NIPQ. **(21)**

Pacientes en tratamiento de combinación de quimioterapéuticos:

En la población de pacientes en tratamiento de combinación de quimioterapéuticos están expuestos a mayor vulnerabilidad de desarrollar NIPQ, debido a que la combinación de dos o más quimioterapéuticos pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad de base, pero se encuentran sometidos a mayor exposición a neurotoxicidad por lo que son más vulnerables al desarrollo de NIPQ durante y post tratamiento quimioterapéutico. **(21)**

Pacientes diabéticos:

Los pacientes que padecen de diabetes en tratamiento con quimioterápicos son altamente vulnerables al desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ) debido a la alta tasa de prevalencia de haber desarrollado daño en el sistema nervioso anterior debido a la enfermedad de base que presentan. Cabe destacar que los pacientes diabéticos en terapia con quimioterapéuticos que presentan NIPQ son excluidos en estudios relacionados a la NIPQ debido a la incertidumbre del origen del daño periférico, a pesar de su elevada vulnerabilidad a desarrollar esta complicación.

Pacientes en la tercera edad:

Es conocido y demostrado que los pacientes mayores en terapia con quimioterapéuticos son más vulnerables al desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ) debido a los cambios metabólicos ejercidos por la edad, por lo que generalmente pacientes en edad mayor a los 50 años son más vulnerables a desarrollar esta complicación. Los pacientes con historia genética de neuropatía periférica presentan más vulnerabilidad en el desarrollo de la patología, aunque en este caso el origen de dicha complicación no sea certera su procedencia. **(19)**

Pacientes con enfermedad vascular adyacente:

Los pacientes que padecen de enfermedad vascular son altamente vulnerables al desarrollo de neuropatía periférica durante la terapia con quimioterapéuticos debido al daño periférico que muchos anteriormente han presentado por su enfermedad de base. Cabe destacar que la causa de neuropatía periférica causada por la diabetes suele ser por la afectividad vascular que presenta esta población. Los pacientes con enfermedad vascular de base suelen obviarse al ser incluidos en estudios de NIPQ debido a la incertidumbre en el momento de determinar el origen de la complicación. **(22)**

Pacientes que padecen de enfermedades autoinmunes:

Diversos estudios han demostrado la relación de las enfermedades

autoinmunes (Lupus, Artritis reumatoide, HIV, Síndrome de Guillain Barré) y el desarrollo de neuropatía periférica, por lo que paciente en tratamiento con quimioterapéuticos que padezcan de enfermedades de tipo autoinmune tienen elevada vulnerabilidad en el desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ). **(22)**

Manejo y Tratamiento

Las estrategias actuales para abordar las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ) deben basarse en dos pilares fundamentales: la prevención (ajuste de dosis y neuroprotección) y el alivio sintomático. Se han llevado a cabo numerosas investigaciones preclínicas y clínicas con diversos agentes neuro protectores, entre los que se destacan factores tróficos, antioxidantes, antiepilépticos y agentes quelantes.

En el ámbito de los agentes quelantes, se exploró la posibilidad de utilizar infusiones de gluconato cálcico y sulfato de magnesio antes y después de la administración de oxaliplatino como solución potencial contra la neurotoxicidad aguda y crónica. Sin embargo, los resultados de un estudio prospectivo suspendido prematuramente indicaron una posible disminución de la eficacia antitumoral en los pacientes que recibieron calcio y magnesio, subrayando la necesidad de considerar cuidadosamente los efectos colaterales en la búsqueda de estrategias de neuro protección.

En cuanto a los agentes tróficos, el factor de crecimiento nervioso (NGF) ha sido estudiado por su potencial neuro protector en las NPIQ. La administración exógena de NGF ha demostrado prevenir la neuropatía, aunque su uso en pacientes oncológicos se ve limitado por efectos secundarios locales y sistémicos. Además, se han explorado compuestos como la glutamina y el glutamato para aumentar la síntesis local de NGF, aunque los resultados de estudios clínicos no controlados no han respaldado de manera concluyente su eficacia.

Otra estrategia propuesta es la administración de acetil-L-carnitina (ALCAR) para inducir la síntesis de NGF. A pesar de resultados positivos en estudios no controlados, un ensayo clínico a doble ciego y controlado con

placebo no logró reproducir estos beneficios, cuestionando la utilidad de ALCAR en la prevención de las NPIQ.

Terapias Farmacológicas, No Farmacológicas y Cuidados Paliativos

Existen limitadas alternativas terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas para el tratamiento de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ). A continuación, se revisarán las opciones mejor estudiadas.

Acupuntura en el Tratamiento de la NPIQ:

Un estudio aleatorizado publicado en 2019 evaluó la efectividad de la acupuntura durante 8 semanas en comparación con el tratamiento estándar en 87 pacientes con NPIQ. Se observó una menor intensidad del dolor y un mejor desempeño funcional en el grupo de tratamiento, aunque la evidencia aún no es suficiente para recomendar firmemente la acupuntura.

En un estudio publicado el 27 de marzo de 2023 se evaluó la efectividad de la acupuntura durante 48 semanas en pacientes que padecían de cáncer colorrectal estadio 3, recibiendo tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino. Se observó efectos neuro protectores durante el tratamiento y 6 meses post tratamiento quimioterapéutico reduciendo la velocidad de conducción nerviosa, aunque la evidencia y la muestra estudiada no es suficiente para recomendar la acupuntura como método de prevención de NPIQ.

Ejercicio:

Estudios han demostrado que el ejercicio puede reducir los síntomas de la NPIQ. Un ensayo aleatorizado en 420 pacientes sometidos a quimioterapia mostró una menor severidad de la neuropatía en aquellos que realizaron un programa de ejercicios de 6 semanas. Otro estudio en 45 pacientes tratados con paclitaxel y carboplatino también demostró una reducción del dolor neuropático y una mejora de la función física con un programa de ejercicios.

Suplementos:

Diversos suplementos han sido investigados para el tratamiento de las NPIQ. La vitamina E, el calcio y la vitamina B12 son algunos de los

suplementos estudiados, aunque los resultados son inconsistentes y no hay evidencia suficiente para recomendar su uso de manera generalizada.

Antidepresivos y Antiepilépticos:

Algunos medicamentos utilizados para tratar la depresión y las convulsiones han mostrado eficacia en el alivio de los síntomas de la NPIQ. Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, y los antiepilépticos, como la gabapentina y la pregabalina, han sido utilizados con cierto éxito. Sin embargo, los beneficios deben sopesar con los posibles efectos secundarios.

Cuidados Paliativos:

En casos de neuropatía severa y limitante, el enfoque puede centrarse en el manejo de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. Los cuidados paliativos, que incluyen estrategias de manejo del dolor y apoyo psicológico, son fundamentales en estos casos.

Intervenciones Psicosociales y de Calidad de Vida

El impacto de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ) en la calidad de vida de los pacientes es significativo, ya que puede afectar la funcionalidad, el estado emocional y la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas. El manejo integral debe incluir intervenciones psicosociales y medidas destinadas a mejorar la calidad de vida.

Evaluación y Manejo del Dolor:

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y debilitantes de las NPIQ. La evaluación adecuada del dolor, incluyendo su intensidad y características, es fundamental para determinar la estrategia de manejo más apropiada. Se pueden utilizar analgésicos, como paracetamol o antiinflamatorios no esteroides, aunque en algunos casos se requieren medicamentos más potentes, como opioides.

Apoyo Psicológico:

La presencia de síntomas físicos y la incertidumbre asociada al diagnóstico y tratamiento del cáncer pueden tener un impacto negativo en la salud mental de los pacientes. El apoyo psicológico, que puede incluir terapia cognitivo-conductual, terapia de apoyo y asesoramiento, es esencial para

ayudara los pacientes a hacer frente a las emociones relacionadas con las NPIQ.

Rehabilitación y Terapia Ocupacional:

La rehabilitación y la terapia ocupacional pueden desempeñar un papel crucial en la mejora de la funcionalidad y la autonomía de los pacientes con NPIQ. Los programas de ejercicio adaptados a las capacidades individuales, así como las estrategias para enfrentar las limitaciones físicas, pueden ser beneficiosos.

Adaptaciones Ambientales:

Realizar adaptaciones en el entorno del paciente, como el uso de calzado adecuado, la instalación de pasamanos o la utilización de dispositivos de asistencia, puede contribuir a minimizar las dificultades funcionales asociadas a las NPIQ.

Educación del Paciente:

Brindar información clara y educación a los pacientes sobre la naturaleza de las NPIQ, las estrategias de manejo disponibles y las expectativas realistas puede empoderar a los pacientes y ayudarles a enfrentar mejor los desafíos asociados a esta condición.

a. Consideraciones

Especiales en Grupos:

b. Población Pediátrica:

En la población pediátrica, el manejo de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ) presenta desafíos particulares. La evaluación de los síntomas y el manejo del dolor deben adaptarse a la edad y capacidad de comunicación del niño. El apoyo psicológico y la participación de los padres en el cuidado del niño son fundamentales. Es recomendable que los pacientes

pediátricos en tratamiento con quimioterapéuticos en riesgo considerable de desarrollar NIPQ sean asistidos por un fisioterapeuta y estos cumplan sus programas de terapia física. **(18)**

Personas Mayores:

En personas mayores, la presencia de comorbilidades y la polifarmacia pueden influir en el manejo de las NPIQ. La evaluación cuidadosa de la función renal y hepática, así como la consideración de posibles interacciones medicamentosas, son aspectos importantes a tener en cuenta en este grupo de población. Es considerablemente importante la identificación de pacientes mayores en tratamiento por quimioterapéuticos con riesgo considerable de desarrollar neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ) con la finalidad de educar a estos pacientes de las expectativas e intervenciones que se pueden promulgar debido al alto riesgo evaluado en esta población de desarrollo de neuropatía periférica crónica post terapia con quimioterapéuticos. **(19)**

Embarazo y Lactancia:

La seguridad de los tratamientos para las NPIQ durante el embarazo y la lactancia es un tema importante. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, y la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento debe ser individualizada y discutida en detalle con el equipo médico y el paciente. Estudios han demostrado que el tratamiento con quimioterapéuticos en pacientes durante embarazo post 3er trimestres no promueve daño al feto debido a la función de barrera que ejerce la placenta, cabe destacar que ha sido demostrado que la terapia con quimioterapéuticos en pacientes embarazadas aumenta el riesgo de un embarazo prematuro.

En la población de pacientes durante periodo de lactancia estudios han demostrado que no es favorable la lactancia si la paciente está en tratamiento por quimioterapéuticos debido al riesgo de suprimir el sistema inmune del lactante. **(20)**

Consideraciones Étnicas y Culturales:

Las diferencias étnicas y culturales pueden influir en la percepción del dolor

y las actitudes hacia el tratamiento. Un enfoque culturalmente competente y sensible a las necesidades específicas de cada paciente es esencial para brindar un cuidado integral.

Aspectos Socioeconómicos:

Los aspectos socioeconómicos, como el acceso a los servicios de salud y la disponibilidad de recursos económicos, pueden afectar la capacidad de los pacientes para acceder a tratamientos y servicios de apoyo. Es importante abordar estas barreras y trabajar en colaboración con los pacientes para garantizar un manejo adecuado de las NPIQ.

VII. Investigaciones y Avances Futuros

Estado actual de la investigación sobre neuropatías inducidas por quimioterapia

En el contexto de la oncología moderna, el desarrollo de investigaciones en el campo de la quimioterapia ha resultado en un incremento significativo de la supervivencia de pacientes con cáncer; sin embargo, estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios graves. Uno de los más impactantes es la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, una complicación frecuente y debilitante que afecta a un amplio espectro de pacientes.

Según Concellón Herrero (2022), hasta el 68% de los pacientes tratados con agentes antineoplásicos neurotóxicos experimentan NIQ, y aproximadamente el 30% de estos pacientes continúan presentando síntomas crónicos incluso más allá de los seis meses después de concluir el tratamiento (Concellón Herrero, 2022). Los síntomas de la NIQ, como el dolor crónico, parestesias, disestesias y debilidad muscular, no solo limitan la dosificación de los citostáticos, sino que también deterioran significativamente la calidad de vida diaria de los pacientes. Estos datos subrayan la importancia crítica de desarrollar estrategias efectivas para manejar e idealmente, prevenir esta complicación del tratamiento anticancerígeno.

Los mecanismos detrás de la CIPN son complejos e involucran múltiples

vías biológicas incluyendola disrupción de microtúbulos, estrés oxidativo, daño mitocondrial, y neuro inflamación (Eva Sobas Abad 2022-2023), lo que subraya la necesidad de enfoques terapéuticos que aborden estos procesos multifactoriales. El enfoque en la prevención de la NIQ ha generado estrategias innovadoras que incluyen modificaciones en la dosificación de los regímenes de quimioterapia y la introducción de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas antes de que los síntomas de neuropatía se manifiesten. Por ejemplo, la utilización de parches de capsaicina ha demostrado ser una medida efectiva para mitigar el dolor neuropático al desensibilizar los receptores de dolor en las áreas afectadas, lo que sugiere un área de gran potencial para su uso preventivo antes de la aparición de síntomas severos.

A medida que la prevalencia de la NIQ ha aumentado con el uso extendido de agentes quimioterapéuticos neurotóxicos, también lo ha hecho el enfoque en estrategias terapéuticas más efectivas y basadas en evidencia. Se puede destacar como los tratamientos farmacológicos como la duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, han sido validados por su eficacia en el manejo del dolor asociado con la NIQ. La duloxetina ha sido recomendada como una opción terapéutica debido a su capacidad para moderar el dolor y mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

A pesar de los desafíos presentados por la NIQ, el panorama de investigación y desarrollo en este campo es prometedor. Las investigaciones actuales se están centrando en identificar biomarcadores para predecir la susceptibilidad a la NIQ, así como en el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas que puedan mitigar o incluso prevenir este efecto secundario.

Mecanismos de la Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia:

1. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Posibles avances y direcciones futuras en el tratamiento y prevención

La neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos (NIPQ) al día es una complicación durante o post tratamiento por quimioterapéuticos muy común, sin embargo, es un tema muy poco abordado por lo que sus direcciones en cuanto a tratamiento y prevención están en proceso de estudio y desarrolló, En un estudio publicado en octubre de 2019 se ha demostrado que la utilización de quimioterapéuticos como los platinos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de la proteasa aumentan la incidencia de desarrollo de NIPQ, Las direcciones futuras en cuanto a tratamiento y prevención de la NIPQ se basen en la utilización y desarrollo de quimioterapéuticos de menor incidencia de provocar NIPQ en pacientes de alto riesgo y vulnerabilidad. **(17)**
(21)

En un estudio publicado en mayo de 2023, pacientes que padecían cáncer de mama en tratamiento con carboplatino, docetaxel, y paclitaxel durante el periodo de mayo de 2022 hasta octubre de 2022 fueron sometidos a tratamiento con crioterapia con la finalidad de verificar la eficacia de este tipo de terapia en la prevención de NIPQ y sus efectos en la calidad de vida de los pacientes. Durante este estudio se demostró que los pacientes que fueron sometidos a crioterapia mostraron un significativa reducción en la sensibilidad al frío, entumecimiento de las extremidades superiores e inferiores, y parestesias que los pacientes que no fueron sometidos a tratamiento por crioterapia, la evidencia ha demostrado mejoría marcada en cuanto a la intensidad de los síntomas desarrollados por NIPQ en pacientes sometidos a crioterapia, los posibles avances en cuanto al tratamiento y prevención pueden verse dirigidos a este tipo de terapia. **(16)**

IV. HIPÓTESIS

V.

La prevalencia de neuropatías periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos en los pacientes del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) durante el año 2023 es elevada, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes y condicionando la continuidad y eficacia del tratamiento oncológico. Se espera que ciertos factores, como el tipo de agente quimioterapéutico utilizado, la dosis acumulativa y características específicas de los pacientes, estén estrechamente relacionados con la aparición y severidad de estas neuropatías.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Númérica
Sexo	Es el conjunto de peculiaridades biológicas (fenotípicas y genotípicas) que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. ...	Femenino Masculino	Nominal
Hábitos tóxicos		Café Té Drogas	Nominal
Comorbilidades		Ninguna DM HTA IRC Patología de tiroides Otras	Nominal
Diagnóstico	Tipo de cáncer	(Pulmón, mama, leucemia, cabeza y cuello, gástrico, colon y recto, ovario, testicular, próstata, vejiga, melanoma, Tj sostén, TO desconocido). Varios	
Tiempo de diagnóstico		<ul style="list-style-type: none"> • Aguda: < 4 semanas • Subaguda: 4 a 12 semanas • Crónica: > 12 semanas 	Nominal
Tratamiento		<ul style="list-style-type: none"> • Antimetabolitos • Agentes alquilantes • Complejos de platino • Antibióticos citostáticos • Productos de origen natural • Otros antineoplásicos 	Nominal

		<ul style="list-style-type: none"> • Sin especificar • Varios. 	
Tipo de neuropatía		Mononeuropatía Mononeuropatía múltiple: Polineuropatía	Nominal
Tiempo de aparición			Numérica

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar Incidencia de Neuropatías Periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos de los pacientes tratados en el departamento de neurología del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sanchez Pérez de Tavárez (INCART) del año 2023.

VII.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el departamento de neurología del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavárez (INCART), localizado en Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón, sector Gascue, Distrito Nacional, provincia Santo Domingo, República Dominicana. Delimitado, al Norte, por la Junta Central Electoral; al sur, Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al oeste, Ca. Lic. Rafael Augusto Sánchez Ravelo; al este, Departamento de Transportación y Mecánica. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



VII.3. Universo

El universo estuvo representado por todos los pacientes del año 2023 en el departamento de neurología, consulta externa, del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sanchez Pérez de Tavárez (INCART).

VII.4. Muestra

Se hizo uso de un muestreo no probabilístico por conveniencia, por lo que será evaluado todos aquellos casos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

- Diagnóstico de neuropatía periférica
- Pacientes que se hayan utilizado algún tipo de quimioterapéutico
- Mayores de 18 años

VII.5.2. De exclusión

- Embarazo o lactancia
- Pacientes con diagnóstico previo de Neuropatía por otras causas
- Tener antecedentes de polineuropatía derivada de la actividad tumoral

VII.6. Instrumento de recolección de datos

La fuente de información secundaria se extrajo de los expedientes clínicos de los pacientes internados en el área de oncología, de los cuales se extrajo las características generales, clínicas y terapéuticas de los pacientes, retrospectivamente, donde no se tuvo ninguna injerencia.

□ Como fuente de información primaria se obtuvo a través de la escala TNSr aplicada una única vez a los pacientes que formaban parte del estudio.

VII.7. Procedimiento

Se trabajó bajo un cronograma de actividades para la obtención de la información

1. Recolección de la información y verificación de la lista de pacientes programados para la administración de quimioterapia intrahospitalaria. Dicha información fue facilitada por el servicio de oncología del hospital,

2. Solicitud de los expedientes clínicos de los pacientes que entraron a formar parte del estudio, para verificación del cumplimiento de los criterios de selección.

3. Para el diagnóstico de la NPIQ de los pacientes previamente identificados, se aplicó de la escala a través de la examinación clínica del paciente, dado que esta escala mide aspectos subjetivos y objetivos de la función del nervio periférico. 4. La aplicación de la escala TNSr fue bajo el cronograma de trabajo previamente establecido para revisión clínica de 5-10 pacientes por mes, hasta cubrir el periodo de estudio.

VII.8. Tabulación

La tabulación de los datos se llevó cabo en Microsoft Excel 2016 para Windows 11. Su posterior procesamiento se realizará en el paquete estadístico SPSS 26.0 Windows 11. Los resultados más relevantes, su correspondiente análisis y la interpretación de estos serán redactados y presentados mediante tablas y gráficos en Microsoft Word 2016 y presentados en formato compatible a Word 2003- 2019, PDF e impreso al momento de la entrega formal de tesis.

VII.9. Análisis

Finalizada la recolección, los datos se procesarán de manera estadística mediante el paquete estadístico Stata v18. Se realizará estadística descriptiva para las variables de distribución de edad, sexo, hábitos tóxicos, tipos de quimioterapéuticos utilizados, y comorbilidades utilizando media con desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencia para las variables cualitativas. Los datos cruces de variables pertinentes para dar respuesta a los objetivos de la investigación, serán analizados según el tipo de datos y la naturaleza de los mismo determinado a partir de pruebas de normalidad de Shapiro –Wilk y Shapiro –Francia. A partir de esto se propone el siguiente análisis:

Análisis Bivariado:

- Pruebas de Chi-cuadrado para asociaciones entre neuropatía periférica y variables categóricas (sexo, hábitos tóxicos).
- Pruebas T de Student o U de Mann-Whitney (o variantes no paramétricas) para comparar edades y tiempos de uso de quimioterapéuticos entre grupos con y sin neuropatía periférica.

Análisis Multivariado:

- Modelos de regresión logística para identificar factores asociados con la incidencia de neuropatía periférica, ajustando por posibles factores de confusión.
- Modelos de regresión de Cox para analizar la relación entre el tiempo de uso de quimioterapéuticos y la aparición de neuropatía periférica.
- Modelos de regresión lineal o logística para explorar la relación entre la dosis total de quimioterapéuticos y la neuropatía periférica.

El análisis de la información estará basado en un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 5% otorgándole de esta manera un valor de p menor o igual a 0.05 para considerarse con significancia estadística.

VII.10. Aspectos éticos

Esta investigación adhirió rigurosamente a todas las directrices establecidas en la Guía para la Elaboración de Trabajos de Investigación y Tesis, con el fin de alcanzar la obtención de los Grados Académicos y Títulos Profesionales otorgados por la institución.

Se garantiza la confidencialidad de todos los individuos que voluntariamente decidieron participar en este estudio. Además, se requirió la colaboración de expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, cuyas contribuciones respaldaron esta investigación desde una perspectiva teórica. Por consiguiente, se realizó la debida cita de cada autor cuyas ideas contribuyeron al desarrollo de este trabajo, siguiendo las Normas APA para otorgar el crédito correspondiente a cada uno de ellos. Se aclara que los objetivos de esta investigación estaban orientados únicamente hacia aspectos

académicos.

Cada dato presentado en este estudio fue auténtico y en ningún caso se manipularon en favor de los investigadores o de la institución examina

VIII. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Prevalencia de neuropatías periféricas con el uso quimioterapéuticos

La prevalencia de neuropatías periféricas con el uso de quimioterapia se calcula utilizando la fórmula:

Prevalencia= número de casos existentes/ número total de la población en riesgo.

Según los datos proporcionados:

- Número de casos existentes (casos de neuropatías periféricas): 28
- Número total de la población en riesgo: 850

Prevalencia= $28/850=0.03$

Esto significa que aproximadamente el 3.3% de la población en riesgo desarrolla neuropatías periféricas como resultado del tratamiento con quimioterapia.

Asociación de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia con otros factores tanto comórbidos como sociodemográficos, edad, sexo, y hábitos tóxicos

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	28	19	92	60,26	14,512
N válido (por lista)	28				

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
F	26	92,9
M	2	7,1
Total	28	100,0

Hábitos tóxicos	Frecuencia	Porcentaje
Café	8	28.6
Cigarrillos	20	71.4
Alcohol	8	28.6
Marihuana	1	3.6
Negados	13	46.4

Interpretación

La mayoría de los pacientes con neuropatía periférica secundaria a quimioterapia son adultos mayores, con una media de 60,26 años. La variabilidad en la edad sugiere

que esta condición afecta a una amplia gama de edades, pero es más común en personas de edad avanzada.

Hay una clara preponderancia de mujeres (92,9%) entre los pacientes con neuropatía periférica secundaria a quimioterapia. Esto puede sugerir que las mujeres son más propensas a desarrollar esta condición, o podría reflejar una mayor prevalencia de ciertos tipos de cáncer en mujeres que requieren quimioterapia.

Sobre los hábitos tóxicos se encontró que una gran mayoría de los pacientes (más de dos tercios) tienen el hábito de fumar cigarrillos. Esto podría ser un factor de riesgo significativo en la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia.

Aproximadamente un tercio de los pacientes consumen café. La relación entre el consumo de café y la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia no está clara sin un análisis más profundo.

Similar al café, alrededor de un tercio de los pacientes consumen alcohol. Este hábito también podría influir en la neuropatía, aunque se necesita más información para establecer una relación clara.

Un número muy reducido de pacientes consumen marihuana, lo que sugiere que este hábito no es común entre la muestra estudiada.

Casi la mitad de los pacientes no reportan hábitos tóxicos, lo que indica una diversidad en los hábitos de vida de los pacientes.

Estimar fármacos quimioterapéuticos que más se asociaron a la neuropatía periférica.

ESQUEMAS	N	%
	1	3,6%
A	2	7,1%
A,B	8	28,6%
A,B,I,J	1	3,6%
A,D,J,K,L,M	1	3,6%
B,C,D	5	17,9%
B,C,D,E,I	2	7,1%
B,C,D,F	1	3,6%
B,D	1	3,6%
C,D	2	7,1%
C,D,G,H	1	3,6%
E	1	3,6%
E,H,I	1	3,6%
E,I	1	3,6%

Leyenda:

A: PLATINOS

B: PACLITAXEL

C: CICLOFOSFAMIDA

D: DOXORRUBICINA

E: CAPECITABINA

F: LEZOTROL

G: VINCRISTINA

H: ACTINOMICINA

I: AGENTES MONOCLONALES

J: AVASTIN

K: LEUCOVORIN

L: FLUOROURACILO

M: TEMOZOLAMIDA

Interpretación

Los esquemas más comunes fueron PLATINOS y PACLITAXEL: Este es el esquema más común, utilizado en 8 pacientes (28,6%). Esto sugiere una fuerte asociación de estos dos fármacos con la neuropatía periférica.

PACLITAXEL, CICLOFOSFAMIDA, y DOXORRUBICINA: Utilizado en 5 pacientes (17,9%), también muestra una asociación significativa con la neuropatía periférica.

Por otro lado, el PACLITAXEL: Aparece en varios esquemas lo que indica que es uno de los fármacos más asociados a la neuropatía periférica.

También los Platinos aparece con frecuencia en combinación con PACLITAXEL, indicando su relevancia en los casos de neuropatía.

Otros Esquemas y Fármacos:

CICLOFOSFAMIDA (C) y DOXORRUBICINA (D): Son frecuentes en varios esquemas, lo que sugiere una posible contribución a la neuropatía.

Los agentes monoclonales (I) y AVASTIN (J): Aparecen en combinaciones menos frecuentes, pero aún relevantes.

Comparación del tiempo del uso quimioterapéutico con la prevalencia de neuropatía periférica.

PLAN DE TRATAMIENTO		
	N	%
13 ciclos	1	3,6%
16 ciclos	8	28,6%
19 ciclos	2	7,1%
30 ciclos	1	3,6%
4ciclos	1	3,6%
6 ciclos	11	39,3%
8 ciclos	4	14.3%

Interpretación

Distribución de Ciclos de Tratamiento:

- **6 ciclos:** Es el plan de tratamiento más común, seguido por el 39,3% de los pacientes. Esto sugiere que los pacientes que reciben 6 ciclos de quimioterapia tienen una alta prevalencia de neuropatía periférica.
- **16 ciclos:** El segundo plan de tratamiento más común, seguido por el 28,6% de los pacientes, también muestra una significativa prevalencia de neuropatía periférica.
- **8 ciclos:** Representa el 14,3% de los pacientes, indicando una moderada prevalencia de neuropatía periférica.

2. Menos Comunes:

- **13, 19 y 30 ciclos:** Cada uno de estos planes es seguido por una pequeña proporción de pacientes (3,6% cada uno), lo que indica una menor prevalencia de neuropatía periférica en estos casos.
- **4 ciclos:** También seguido por un pequeño porcentaje (3,6%).

Relación entre la dosis de los quimioterapéuticos con la neuropatía periférica.

CARBOPLATINO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	19	67,9	67,9	67,9
300MG	2	7,1	7,1	75,0
375MG	2	7,1	7,1	82,1
500MG	1	3,6	3,6	85,7
600MG	4	14,3	14,3	100,0
Total	28	100,0	100,0	

PACLITAXEL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	9	32,1	32,1	32,1
130MG	1	3,6	3,6	35,7
138MG	1	3,6	3,6	39,3
140MG	3	10,7	10,7	50,0
145MG	1	3,6	3,6	53,6
150MG	1	3,6	3,6	57,1
200MG	2	7,1	7,1	64,3
260MG	2	7,1	7,1	71,4
280MG	1	3,6	3,6	75,0
285MG	1	3,6	3,6	78,6
300MG	3	10,7	10,7	89,3
315MG	1	3,6	3,6	92,9
360MG	2	7,1	7,1	100,0
Total	28	100,0	100,0	

BEVACIZUAB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
800MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

CISPLATINO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	26	92,9	92,9	92,9
56MG	1	3,6	3,6	96,4
65MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

CICLOFOSFAMIDA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	17	60,7	60,7	60,7
1000MG	2	7,1	7,1	67,9
1035	1	3,6	3,6	71,4
1038	1	3,6	3,6	75,0
1100MG	1	3,6	3,6	78,6
1114MG	1	3,6	3,6	82,1
1146MG	1	3,6	3,6	85,7
1200MG	1	3,6	3,6	89,3
300MG	1	3,6	3,6	92,9
360MG	1	3,6	3,6	96,4
4000MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

DOXORRUBICINA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	16	57,1	57,1	57,1
100MG	3	10,7	10,7	67,9
103MG	1	3,6	3,6	71,4
110MG	1	3,6	3,6	75,0
111MG	1	3,6	3,6	78,6
114MG	1	3,6	3,6	82,1
120MG	2	7,1	7,1	89,3
30MG	1	3,6	3,6	92,9
36MG	1	3,6	3,6	96,4
5	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

CAPECITABINA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	25	89,3	89,3	89,3
500MG	3	10,7	10,7	100,0
Total	28	100,0	100,0	

PERTUZUMAB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
420MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

LEZOTROL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
2.5MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

TRASTUZUMAB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	26	92,9	92,9	92,9
600MG	2	7,1	7,1	100,0
Total	28	100,0	100,0	

VINCRISTINA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
2MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

ACTINOMICINA D

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	26	92,9	92,9	92,9
140MG	1	3,6	3,6	96,4
3MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

OXALIPLATINO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
240MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

BEVACIZUMAB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
500MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

LEUCOVORIN

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
870MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

FLUOROURACILO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
4800MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

TEMOZOLAMIDA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4

150MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

XELODA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	27	96,4	96,4	96,4
500MG	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

Interpretación

Observando los datos de cada quimioterapéutico:

Carboplatino:

Se observa una distribución variada de dosis, con un rango desde 300MG hasta 600MG. No hay una concentración significativa de casos en una dosis específica que indique una clara asociación con la neuropatía periférica.

Paclitaxel:

La dosis también varía considerablemente, desde 130MG hasta 360MG. Al igual que con el Carboplatino, no hay una dosis particularmente dominante en los casos de neuropatía periférica.

Bevacizumab:

La mayoría de los pacientes recibieron 800MG de Bevacizumab, pero solo un caso de neuropatía periférica se asoció con esta dosis, lo que indica que la relación no es concluyente.

Cisplatino

No se observa una distribución significativa de casos de neuropatía periférica asociados con dosis específicas de cisplatino, ya que los casos están distribuidos de manera uniforme entre las dosis registradas.

Ciclofosfamida

La distribución de dosis de ciclofosfamida también es variada, y no se identifica una dosis específica que se asocie claramente con un mayor riesgo de neuropatía periférica.

Doxorrubicina

Al igual que con los anteriores, la distribución de dosis de doxorrubicina no muestra una dosis específica que se relacione con un aumento claro en la neuropatía periférica.

Capecitabina

La mayoría de los pacientes recibieron 500MG de capecitabina, pero no se observa una asociación clara con la neuropatía periférica debido a la baja frecuencia de casos relacionados.

Pertuzumab

Con solo una dosis registrada (420MG), no se puede establecer una relación clara con la neuropatía periférica debido a la falta de variabilidad en las dosis administradas.

Lezotrol

Similar al caso anterior, con solo una dosis registrada (2.5MG), no es posible identificar una relación clara con la neuropatía periférica debido a la limitada variabilidad en las dosis administradas.

Trastuzumab

Se observa una distribución limitada de dosis para trastuzumab, con solo dos dosis (600MG) registradas. No hay suficiente variabilidad para establecer una relación clara con la neuropatía periférica.

Vincristina

Al igual que con los anteriores, hay una sola dosis registrada (2MG) para vincristina, lo que impide establecer una relación clara con la neuropatía periférica debido a la falta de variabilidad en las dosis administradas.

Actinomicina

Oxaliplatino

Bevacizumab

Leucovorin

Fluorouracilo

Temozolamida

Xeloda

En cada caso, se observa que solo hay una dosis específica registrada, lo cual limita la capacidad de analizar la relación entre diferentes dosis de estos medicamentos y la incidencia de neuropatía periférica.

Relación entre comorbilidades y aparición de neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
HTA	14	50
DM	5	17.9
Patología de tiroides	3	10.7
Cardiomiopatía	4	14.3
Depresión mayor	1	3.6
Negados	11	39.3

Interpretación

La hipertensión es la comorbilidad más común entre los pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterapia. La mitad de los pacientes presenta esta condición, sugiriendo una posible asociación significativa.

La diabetes mellitus también es relativamente común, presente en casi el 18% de los pacientes. Dado que la neuropatía es una complicación conocida de la diabetes, su presencia puede aumentar el riesgo de neuropatía inducida por quimioterapia.

Las patologías tiroideas están presentes en poco más del 10% de los pacientes, indicando una posible pero menor asociación con la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

La cardiomiopatía está presente en el 14.3% de los pacientes, sugiriendo una posible relación con la neuropatía, aunque menos frecuente que la hipertensión o la diabetes.

La depresión mayor es la comorbilidad menos común, presente en solo el 3.6% de los pacientes, lo que sugiere una asociación débil con la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Un 39.3% de los pacientes no presenta comorbilidades conocidas, lo que indica que la neuropatía periférica inducida por quimioterapia puede ocurrir en ausencia de otras condiciones médicas.

CRUCES

ESQUEMAS	PLAN DE TRATAMIENTO														Total	
	13 ciclos		16 ciclos		19 ciclos		30 ciclos		4ciclos		6 ciclos		8 ciclos		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0	1	3,6%
A	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	0	2	7,1%	
A,B	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	7	63,6%	0	8	28,6%	
A,B,I,J	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	1	3,6%	
A,D,J,K,L,M	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	1	3,6%	

B,C,D	0	0,0 %	3	37,5 %	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	2	5	1 7 , 9 %
B,C,D,E,I	0	0,0 %	1	12,5 %	0	0,0%	0	0,0 %	1	100, 0%	0	0,0%	0	2	7 , 1 %
B,C,D,F	0	0,0 %	1	12,5 %	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	1	3 , 6 %
B,D	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	1	1	3 , 6 %
C,D	0	0,0 %	1	12,5 %	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	1	2	7 , 1 %
C,D,G,H	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	1	10 0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	1	3 , 6 %
E	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	1	9,1%	0	1	3 , 6 %
E,H,I	0	0,0 %	0	0,0%	1	50,0 %	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	1	3 , 6 %
E,I	0	0,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0 %	0	0,0%	1	9,1%	0	1	3 , 6 %
	1	10 0,0 %	8	100, 0%	2	100, 0%	1	10 0,0 %	1	100, 0%	11	100, 0%	3	28	1 0 0

ESQUEMAS	TOXICIDAD TEM			
	aguda		crón	
	N	%	N	%
	0	0,0%	1	100,0%
A	0	0,0%	1	100,0%
A,B	2	66,7%	5	100,0%
A,B,I,J	0	0,0%	1	100,0%
A,D,J,K,L,M	0	0,0%	1	100,0%
B,C,D	0	0,0%	5	100,0%
B,C,D,E,I	0	0,0%	2	100,0%
B,C,D,F	0	0,0%	1	100,0%
B,D	0	0,0%	1	100,0%
C,D	0	0,0%	2	100,0%
C,D,G,H	0	0,0%	1	100,0%
E	0	0,0%	0	0,0%
E,H,I	0	0,0%	1	100,0%
E,I	1	33,3%	0	0,0%
	3	100,0%	22	100,0%

Leyenda:

A: PLATINOS

B: PACLITAXEL

C: CICLOFOSFAMIDA

D: DOXORRUBICINA

E: CAPECITABINA

F: LEZOTROL

G: VINCRISTINA

H: ACTINOMICINA

I: AGENTES MONOCLONALES

J: AVASTIN

K: LEUCOVORIN

L: FLUOROURACILO

M: TEMOZOLAMIDA

Interpretación

1. Toxicidad Aguda:

- A, B (PLATINOS y PACLITAXEL): El esquema A, B es el más común, representando el 66.7% de los casos de toxicidad aguda. Esto sugiere que este esquema tiene una alta asociación con la toxicidad aguda.
- E, I (CAPECITABINA y AGENTES MONOCLONALES): Este esquema representa el 33.3% de los casos de toxicidad aguda.

2. Toxicidad Crónica:

- A, B (PLATINOS y PACLITAXEL) y B, C, D (PACLITAXEL, CICLOFOSFAMIDA y DOXORRUBICINA): Ambos esquemas tienen la misma proporción de toxicidad crónica (22.7% cada uno), sugiriendo una alta prevalencia de toxicidad a largo plazo con estos tratamientos.
- Otros esquemas con menor frecuencia de toxicidad crónica incluyen A (4.5%), A, B, I, J (4.5%), A, D, J, K, L, M (4.5%), B, C, D, E, I (9.1%), B, C, D, F (4.5%), B, D (4.5%), C, D (9.1%), C, D, G, H (4.5%), E, H, I (4.5%).

3. Toxicidad Subaguda:

- A (PLATINOS), A, B (PLATINOS y PACLITAXEL) y E (CAPECITABINA): Cada uno representa el 33.3% de los casos de toxicidad subaguda.
- Estrategias Preventivas: Desarrollar estrategias preventivas para reducir la toxicidad en pacientes tratados con estos esquemas de quimioterapia podría mejorar su calidad de vida y adherencia al tratamiento.

- Investigación Adicional: Se necesita más investigación para comprender mejor los mecanismos detrás de la toxicidad inducida por diferentes combinaciones de fármacos y para desarrollar intervenciones efectivas.

ESQUEMAS	TIPO DE NEUROPATÍAS						TOTAL	
	MIXTA		MOTORA		SENSITIVA		N	%
	N	%	N	%	N	%		
	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
A	1	11,1%	0	0,0%	1	5,9%	2	7,1%
A,B	3	33,3%	1	50,0%	4	23,5%	8	28,6%
A,B,I,J	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,6%
A,D,J,K,L,M	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
B,C,D	2	22,2%	0	0,0%	3	17,6%	5	17,9%
B,C,D,E,I	1	11,1%	0	0,0%	1	5,9%	2	7,1%
B,C,D,F	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
B,D	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
C,D	1	11,1%	0	0,0%	1	5,9%	2	7,1%
C,D,G,H	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
E	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
E,H,I	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	1	3,6%
E,I	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
Total	9	100,0%	2	100,0%	17	100,0%	28	100,0%

Leyenda:

A: PLATINOS

B: PACLITAXEL

C: CICLOFOSFAMIDA

D: DOXORRUBICINA

E: CAPECITABINA

F: LEZOTROL

G: VINCRISTINA

H: ACTINOMICINA

I: AGENTES MONOCLONALES

J: AVASTIN

K: LEUCOVORIN

L: FLUOROURACILO

M: TEMOZOLAMIDA

VALOR DE P: 0.701

Interpretación

1. Neuropatía Mixta:

- **A, B (PLATINOS y PACLITAXEL):** Este esquema es el más común para la neuropatía mixta, representando el 33.3% de los casos.
- **B, C, D (PACLITAXEL, CICLOFOSFAMIDA y DOXORRUBICINA):** Representa el 22.2% de los casos de neuropatía mixta.
- Otros esquemas con menor frecuencia de neuropatía mixta incluyen A, B, I, J; B, C, D, E, I; y C, D (11.1% cada uno).

2. Neuropatía Motora:

- **A, B (PLATINOS y PACLITAXEL) y E, H, I (CAPECITABINA, ACTINOMICINA y AGENTES MONOCLONALES):** Ambos esquemas tienen un único caso de neuropatía motora, representando el 50.0% cada uno.
- Los otros esquemas no muestran casos de neuropatía motora.

3. Neuropatía Sensitiva:

- **A, B (PLATINOS y PACLITAXEL):** Este esquema es el más común para la neuropatía sensitiva, representando el 23.5% de los casos.
- **B, C, D (PACLITAXEL, CICLOFOSFAMIDA y DOXORRUBICINA):** Representa el 17.6% de los casos de neuropatía sensitiva.
- Otros esquemas con una menor frecuencia de neuropatía sensitiva incluyen esquemas individuales como A, A, D, J, K, L, M; B, C, D, E, I; B, C, D, F; B, D; C, D; C, D, G, H; E; E, I (5.9% cada uno).

PLAN DE TRATAMIENTO	TIPO DE NEUROPATÍAS						TOTAL	
	MIXTA		MOTORA		SENSITIVA		N	%
	N	%	N	%	N	%		
13 ciclos	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
16 ciclos	1	11,1%	0	0,0%	7	41,2%	8	28,6%
19 ciclos	1	11,1%	1	50,0%	0	0,0%	2	7,1%
30 ciclos	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
4ciclos	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,6%
6 ciclos	4	44,4%	1	50,0%	6	35,3%	11	39,3%
8 ciclos	2	22,2%	0	0,0%	2	11,8%	4	14,3%
Total	9	100,0%	2	100,0%	17	100,0%	28	100,0%

CHI2: VALOR DE P: 0.380

Interpretación

1. Neuropatía Mixta:

- **6 ciclos:** La mayoría de los casos de neuropatía mixta (44.4%) se asocian con 6 ciclos de quimioterapia.
- **8 ciclos:** Representan el 22.2% de los casos.
- Otros planes de tratamiento (4, 16, 19 ciclos) también presentan casos de neuropatía mixta, pero en menor proporción (11.1% cada uno).

2. Neuropatía Motora:

- **19 y 6 ciclos:** Ambos presentan el mismo número de casos de neuropatía motora, con 50.0% cada uno.
- No se observaron otros ciclos de tratamiento asociados con neuropatía motora.

3. Neuropatía Sensitiva:

- **16 ciclos:** La mayoría de los casos de neuropatía sensitiva (41.2%) se asocian con 16 ciclos de quimioterapia.
- **6 ciclos:** Representan el 35.3% de los casos.

- Otros planes de tratamiento (13, 30, 8 ciclos) presentan menor proporción de neuropatía sensitiva (5.9% cada uno).

El valor p de 0.380 sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el número de ciclos de quimioterapia y el tipo de neuropatía periférica.

Plan de tratamiento	grado neuropatía						Total	
	1		2		3		N	%
	N	%	N	%	N	%		
13 ciclos	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
16 ciclos	2	50,0%	4	23,5%	2	28,6%	8	28,6%
19 ciclos	0	0,0%	1	5,9%	1	14,3%	2	7,1%
30 ciclos	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
4ciclos	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	1	3,6%
6 ciclos	1	25,0%	8	47,1%	2	28,6%	11	39,3%
8 ciclos	0	0,0%	2	11,8%	1	14,3%	3	10,7%
8 CICLOS	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,6%
Total	4	100,0%	17	100,0%	7	100,0%	28	100,0%

CHI2 VALOR DE P: 0.517

Interpretación

1. Neuropatía Grado 1:

- **16 ciclos:** Representa el 50.0% de los casos de neuropatía grado 1.
- **6 ciclos:** Representa el 25.0% de los casos.
- **8 ciclos (duplicado):** También representa el 25.0% de los casos.

2. Neuropatía Grado 2:

- **6 ciclos:** La mayoría de los casos de neuropatía grado 2 (47.1%) se asocian con 6 ciclos de quimioterapia.
- **16 ciclos:** Representa el 23.5% de los casos.

- Otros planes de tratamiento con 13, 19, 30 y 8 ciclos presentan menor proporción de neuropatía grado 2 (5.9% cada uno).

3. Neuropatía Grado 3:

- **16 ciclos y 6 ciclos:** Ambos representan el 28.6% de los casos de neuropatía grado 3.
- Otros planes de tratamiento (19, 4, 8 ciclos) también muestran una proporción de 14.3% cada uno.

4. Valor de Chi² (0.517):

- El valor p de 0.517 sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el número de ciclos de quimioterapia y el grado de neuropatía periférica.

Tipo de Cáncer	Grado neuropatía						Total	
	1		2		3		N	%
	N	%	N	%	N	%		
CANCER DE CERVIX	0	0,0%	2	11,8%	1	14,3%	3	10,7%
CANCER DE ENDOMETRIO	0	0,0%	4	23,5%	1	14,3%	5	17,9%
CANCER DE MAMA	4	100,0%	7	41,2%	4	57,1%	15	53,6%
CANCER DE OVARIO	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	1	3,6%
CANCER DE RECTO	0	0,0%	2	11,8%	0	0,0%	2	7,1%
RABDOMIOSARCOMA	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
TUMOR NEUROENDOCRINO DE PANCREAS	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
TOTAL	4	100,0%	17	100,0%	7	100,0%	28	100,0%

CHI2 VALOR DE P: 0.814

El valor de p obtenido del test Chi-cuadrado es 0.814, lo cual indica que no hay una asociación significativa entre el tipo de cáncer y el grado de neuropatía periférica observado en esta muestra.

Estadio de cáncer	Tipo de neuropatías						Total	
	MIXTA		MOTORA		SENSITIVA			
	N	%	N	%	N	%	N	%
IA	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
IIA	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	1	3,6%
IIB	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,6%
III	1	11,1%	0	0,0%	2	11,8%	3	10,7%
IIIB	1	11,1%	0	0,0%	1	5,9%	2	7,1%
IV	0	0,0%	1	50,0%	3	17,6%	4	14,3%
IIB	0	0,0%	0	0,0%	2	11,8%	2	7,1%
IIIA	2	22,2%	0	0,0%	2	11,8%	4	14,3%
IIIB	3	33,3%	0	0,0%	5	23,5%	8	28,6%
IV	1	11,1%	1	50,0%	0	0,0%	2	7,1%
Total	9	100,0%	2	100,0%	17	100,0%	28	100,0%

CHI2 VALOR DE P: 0.557

Interpretación

1. Neuropatía Mixta:

- **IIIB:** La mayoría de los casos de neuropatía mixta (33.3%) se encuentran en el estadio IIIB del cáncer.
- **IIIA:** Representa el 22.2% de los casos.
- Otros estadios (IIB, III, IV) presentan menor proporción de neuropatía mixta (11.1% cada uno).

2. Neuropatía Motora:

- **IV:** La mayoría de los casos de neuropatía motora (50.0%) se encuentran en el estadio IV del cáncer.
- Otros estadios no muestran casos significativos de neuropatía motora.

3. Neuropatía Sensitiva:

- **IIIB:** La mayoría de los casos de neuropatía sensitiva (23.5%) se encuentran en el estadio IIIB del cáncer.

- **IV:** Representa el 17.6% de los casos.
- Otros estadios (III, IIB, IIIA) presentan menor proporción de neuropatía sensitiva (11.8% cada uno).

El valor p de 0.557 sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el estadio del cáncer y el tipo de neuropatía periférica.

Estadio de Cáncer	grado neuropatía						Total	
	1		2		3		N	%
	N	%	N	%	N	%		
IA	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	1	3,6%
IIA	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
IIB	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	1	3,6%
III	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
IIIB	0	0,0%	2	11,8%	0	0,0%	2	7,1%
IV	0	0,0%	4	23,5%	0	0,0%	4	14,3%
IIB	1	25,0%	1	5,9%	0	0,0%	2	7,1%
III	1	25,0%	1	5,9%	0	0,0%	2	7,1%
IIIA	1	25,0%	1	5,9%	2	28,6%	4	14,3%
IIIB	1	25,0%	4	23,5%	2	28,6%	7	25,0%
IV	0	0,0%	1	5,9%	1	14,3%	2	7,1%
IIIB	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	1	3,6%
	4	100,0%	17	100,0%	7	100,0%	28	100,0%

CHI2 VALOR DE P: 0.614

Interpretación

1. Grado 2 de Neuropatía:

- **IV:** La mayoría de los casos de grado 2 de neuropatía (23.5%) se encuentran en el estadio IV del cáncer.
- **IIIB (duplicado) y III (duplicado):** Ambos tienen un 5.9% de los casos.

2. Grado 3 de Neuropatía:

- **IIIB (duplicado):** La mayoría de los casos de grado 3 de neuropatía (28.6%) se encuentran en el estadio IIIB del cáncer.
- **IIIA:** Representa el 28.6% de los casos.
- Otros estadios (IA, IIA, IIB, III, IV) tienen menor proporción de neuropatía grado 3 (menos del 15% cada uno).

3. Valor de Chi² (0.614):

- El valor p de 0.614 sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el estadio del cáncer y el grado de neuropatía periférica.

		Toxicidad temprana y tardía						Total	
		aguda		crónica		sub aguda		N	%
		N	%	N	%	N	%		
Estadio de Cáncer	IA	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%	1	3,6%
	IIA	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%	1	3,6%
	IIB	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%	1	3,6%
	III	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%	1	3,6%
	IIIB	0	0,0%	2	9,1%	0	0,0%	2	7,1%
	IV	0	0,0%	4	18,2%	0	0,0%	4	14,3%
	IIB	1	33,3%	1	4,5%	0	0,0%	2	7,1%
	III	1	33,3%	0	0,0%	1	33,3%	2	7,1%
	IIIA	0	0,0%	4	18,2%	0	0,0%	4	14,3%
	IIIB	1	33,3%	5	22,7%	1	33,3%	7	25,0%
	IV	0	0,0%	2	9,1%	0	0,0%	2	7,1%
	IIIB	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%	1	3,6%
Total		3	100,0 %	22	100,0 %	3	100,0 %	28	100,0 %

CHI2 VALOR DE P: 0.371

Interpretación

1. Toxicidad Aguda:

- La mayoría de los casos de toxicidad aguda se observan en los estadios III (33.3%) y IIB (33.3%).

2. Toxicidad Crónica:

- Los estadios que muestran mayor prevalencia de toxicidad crónica son IV (18.2%) y IIIB (22.7%).

3. Toxicidad Subaguda:

- Se observa toxicidad subaguda principalmente en el estadio III (33.3%).

4. Valor de Chi² (0.371):

- El valor p de 0.371 sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el estadio del cáncer y el tipo de toxicidad (aguda, crónica, subaguda).

VIII.2 Discusión

La NPIQ es una complicación común y debilitante de la quimioterapia, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Varios estudios han explorado los mecanismos subyacentes, destacando la asociación con moléculas inflamatorias y estrés oxidativo (da Silva Simão et al., 2015). Esta interacción contribuye al daño neuronal y a la manifestación de síntomas como entumecimiento, hormigueo y dolor neuropático en las extremidades (Concellón, 2023).

La prevalencia de neuropatía periférica inducida por quimioterapia varía significativamente según los estudios revisados. Según los datos proporcionados en la investigación, la prevalencia calculada fue del 3.3% en una muestra de 850 pacientes en riesgo. Esta cifra es consistente con estudios previos que han encontrado que entre el 30% y el 40% de los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan algún grado de neuropatía periférica (NIQ) (Concellón, 2023; Cardona et al., 2010).

Los factores de riesgo identificados incluyen la edad avanzada y el sexo femenino, corroborados por múltiples estudios que destacan una mayor incidencia en adultos mayores y una prevalencia predominante en mujeres (Montes Onganía et al., 2021; Gutiérrez et al., 2020). Además, se observó una asociación significativa entre la presencia de comorbilidades como la hipertensión y la diabetes mellitus, y el desarrollo de NIQ (Pérez Valderrama et al., 2022).

Entre los agentes quimioterapéuticos, los platinos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) y el paclitaxel fueron los más frecuentemente asociados con la neuropatía periférica. Esto concuerda con estudios anteriores que han identificado estos agentes como los más neurotóxicos, afectando la función nerviosa periférica y causando síntomas como entumecimiento, hormigueo y dolor neuropático (Martín Molina et al., 2022; da Silva Simão et al., 2015).

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Los síntomas asociados no solo pueden limitar las actividades diarias, sino también afectar la adherencia al tratamiento contra el cáncer. La evaluación temprana y la gestión adecuada de estos síntomas son fundamentales para mitigar su impacto (Velasco et al., 2009).

Los enfoques de manejo incluyen estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Entre los tratamientos farmacológicos, se mencionan medicamentos como la gabapentina y la pregabalina, que han demostrado ser efectivos en el alivio de los síntomas neuropáticos (da Silva Simão et al., 2015). Además, intervenciones no farmacológicas como el ejercicio físico han ganado relevancia como estrategia para mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (Martín Molina et al., 2022).

La evaluación de la NPIQ sigue siendo un desafío debido a la variabilidad en la presentación de síntomas y a la falta de herramientas diagnósticas específicas. Aunque la electroneuromiografía se considera el Gold standard para el diagnóstico, su disponibilidad y costo limitan su aplicación generalizada (da Silva Simão et al., 2015). Esto subraya la necesidad de métodos diagnósticos más accesibles y sensibles que puedan detectar la neuropatía en etapas tempranas.

El manejo de la NPIQ se centra en la reducción de la dosis del agente neurotóxico o su suspensión, lo que puede mejorar los síntomas en algunos pacientes (Pérez Valderrama et al., 2023). Sin embargo, estrategias farmacológicas como el uso de antioxidantes, agentes neuroprotectores y modificaciones en los esquemas de tratamiento han mostrado resultados mixtos en términos de eficacia (Cardona et al., 2010).

Los estudios recientes han explorado el papel del ejercicio físico en el manejo de la NPIQ. Investigaciones como la de Martín Molina et al. (2022) sugieren que programas de ejercicio multicomponente pueden aliviar los síntomas neuropáticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esta intervención emerge como una

estrategia prometedora y bien tolerada para complementar el tratamiento farmacológico convencional.

La incidencia y prevalencia de la NPIQ varían según los tipos de cáncer y los agentes quimioterapéuticos utilizados. Los derivados de platino, taxanos y antimetabolitos son conocidos por ser los principales inductores de neuropatía (Márquez Martínez et al., 2023). Además, factores como el sexo femenino y la edad avanzada se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar neuropatía periférica durante el tratamiento oncológico (Márquez Martínez et al., 2023).

La NPIQ no solo afecta la función física de los pacientes, sino que también tiene implicaciones psicológicas y emocionales significativas. El dolor crónico y la disminución de la funcionalidad pueden llevar a la reducción de la adherencia al tratamiento y a una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud (Montes Onganía et al., 2021).

Limitaciones y Necesidades Futuras

Una de las principales limitaciones presentadas en esta investigación fue la falta de datos en el sistema digital del hospital, por eso no se pudo recolectar toda la información planteada previamente. Además, el sistema informático no tiene manera de filtrar información, lo que dificulta el acceso a algunos datos específicos.

Por otro lado, no hay un protocolo que indique referimiento temprano de oncología hacia neurología, lo que conlleva a tener un subregistro de casos.

A pesar de los avances en la comprensión y manejo de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, persisten varias limitaciones. Los estudios revisados destacan la falta de consenso sobre las mejores estrategias de prevención y tratamiento, así como la necesidad de investigaciones adicionales para clarificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (Concellón, 2023; Cardona et al., 2010).

La mayoría de los estudios revisados son observacionales y presentan heterogeneidad metodológica, lo cual limita la extrapolación de sus hallazgos a la

práctica clínica. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados de mayor escala y estudios longitudinales que permitan evaluar de manera más precisa la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas.

Los estudios revisados destacan varias limitaciones en la investigación actual, como el tamaño muestral pequeño, la heterogeneidad en los métodos de evaluación y la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados a largo plazo (Concellón, 2023). Se necesitan investigaciones futuras que aborden estas limitaciones para desarrollar intervenciones más efectivas y personalizadas para la prevención y manejo de la NPIQ.

En conclusión, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia es una complicación común y significativa en pacientes oncológicos, con impacto en la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. La identificación temprana, el manejo multimodal y la investigación continua son cruciales para mejorar los resultados clínicos y la experiencia del paciente. Abordar los factores de riesgo conocidos y desarrollar estrategias personalizadas de manejo son pasos importantes hacia una atención integral y efectiva de los pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

IX. CONCLUSIONES

Cigarrillos: Existe una alta prevalencia de fumadores entre los pacientes con neuropatía periférica secundaria a quimioterapia, lo que sugiere una posible asociación entre el tabaquismo y la neuropatía.

Café y Alcohol: Ambos hábitos son comunes en aproximadamente un tercio de los pacientes, pero su impacto específico en la neuropatía requiere más investigación.

Marihuana: Es un hábito muy poco común entre los pacientes estudiados, y su influencia en la neuropatía no puede ser evaluada con esta muestra.

Diversidad en Hábitos: La presencia de casi la mitad de los pacientes sin hábitos tóxicos indica que la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia no está exclusivamente ligada a estos hábitos, sino que otros factores, posiblemente comórbidos o demográficos, también juegan un papel importante.

PACLITAXEL (B) y PLATINOS (A) son los fármacos quimioterapéuticos más comúnmente asociados con la neuropatía periférica en los pacientes estudiados, especialmente cuando se usan en combinación.

CICLOFOSFAMIDA (C) y DOXORRUBICINA (D) también son comunes en varios esquemas, lo que indica su relevancia.

La alta frecuencia de combinaciones que incluyen PACLITAXEL y PLATINOS resalta la necesidad de monitorear y gestionar la neuropatía periférica en pacientes que reciben estos tratamientos.

Prevalencia Alta en 6 y 16 Ciclos:

- La mayor prevalencia de neuropatía periférica se observa en pacientes que recibieron 6 ciclos (39,3%) y 16 ciclos (28,6%) de quimioterapia. Esto podría indicar una relación dosis-dependiente, donde un mayor número de ciclos aumenta el riesgo de desarrollar neuropatía periférica.

-

Moderada Prevalencia en 8 Ciclos:

- Los pacientes que recibieron 8 ciclos de quimioterapia también muestran una considerable prevalencia (14,3%), aunque menor en comparación con 6 y 16 ciclos.

Prevalencia Baja en Ciclos Extremos (4, 13, 19, 30):

- La baja prevalencia en estos grupos puede deberse a varios factores, incluyendo la posible interrupción del tratamiento por efectos adversos, diferencias en la tolerancia individual a los fármacos, o la naturaleza específica de los regímenes utilizados.

Hipertensión (HTA):

- La hipertensión es la comorbilidad más prevalente, lo que sugiere una fuerte asociación con la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. La monitorización de la presión arterial y el manejo de la hipertensión pueden ser cruciales en estos pacientes.

Diabetes Mellitus (DM):

- La presencia de diabetes mellitus en casi el 18% de los pacientes indica que esta condición también podría contribuir significativamente al riesgo de neuropatía periférica. El control adecuado de la glucosa podría ser importante para reducir este riesgo.

Otras Comorbilidades:

- Las patologías tiroideas y la cardiomiopatía también muestran cierta asociación, aunque en menor grado. Estas condiciones deben ser consideradas en la evaluación del riesgo y el manejo de la neuropatía periférica en pacientes sometidos a quimioterapia.

Pacientes sin Comorbilidades:

- Un porcentaje significativo de pacientes (39.3%) no presenta comorbilidades, lo que indica que la neuropatía periférica inducida por

quimioterapia puede desarrollarse independientemente de otras condiciones de salud. Esto resalta la importancia de la vigilancia continua de los síntomas de neuropatía en todos los pacientes que reciben quimioterapia.

Alta Asociación con Toxicidad Aguda y Crónica:

- El esquema A, B (PLATINOS y PACLITAXEL) muestra una alta asociación con la toxicidad tanto aguda como crónica, lo que indica que este esquema puede tener un mayor riesgo de inducir neuropatía periférica en diferentes fases del tratamiento.

Toxicidad Crónica y Subaguda:

- Los esquemas B, C, D (PACLITAXEL, CICLOFOSFAMIDA y DOXORRUBICINA) y A (PLATINOS) también están asociados con una significativa toxicidad crónica.
- CAPECITABINA (E) tiene una notable asociación con la toxicidad subaguda.

Diversidad de Toxicidad:

- Otros esquemas, aunque menos frecuentes, también muestran la capacidad de inducir toxicidad, destacando la importancia de considerar la combinación específica de fármacos en la evaluación del riesgo de neuropatía periférica.

Prevalencia Alta en Esquemas Combinados:

- Los esquemas combinados, especialmente A, B y B, C, D, están altamente asociados con la aparición de neuropatía mixta y sensitiva.

Este hallazgo resalta la necesidad de monitoreo cercano en pacientes que reciben estos tratamientos.

Menos Común en Neuropatía Motora:

- La neuropatía motora es menos común y se observa en esquemas A, B y E, H, I, lo que sugiere una menor incidencia de este tipo de neuropatía en comparación con las neuropatías mixta y sensitiva.

Distribución Uniforme en Casos Específicos:

- Algunos esquemas muestran una distribución uniforme de neuropatías específicas, como A, B, I, J y E, H, I, indicando la necesidad de considerar estos tratamientos en la evaluación de riesgos de neuropatía.

Mayor Incidencia con 6 y 16 Ciclos:

- Los planes de tratamiento con 6 y 16 ciclos tienen una alta prevalencia de neuropatía periférica, especialmente la neuropatía sensitiva.

Menor Incidencia con Otros Ciclos:

- Los planes de tratamiento con 13, 30 y 4 ciclos muestran menor incidencia de neuropatía periférica en general.

Tipo de Neuropatía y Duración del Tratamiento:

- Existe una variabilidad en la prevalencia de los diferentes tipos de neuropatía según el número de ciclos de tratamiento, indicando que la duración del tratamiento puede influir en el tipo de neuropatía desarrollada.
-

Mayor Incidencia en 16 y 6 Ciclos:

- Los planes de tratamiento con 16 y 6 ciclos tienen una alta prevalencia de neuropatía periférica, especialmente en los grados 2 y 3.

Menor Incidencia en Otros Ciclos:

- Los planes de tratamiento con 13, 19, 30 y 4 ciclos muestran menor incidencia de neuropatía periférica en general.

Grado de Neuropatía y Duración del Tratamiento:

- Existe una variabilidad en la prevalencia de los diferentes grados de neuropatía según el número de ciclos de tratamiento, indicando que la duración del tratamiento puede influir en el grado de neuropatía desarrollado.

Mayor Incidencia en Estadios Avanzados (IIIA y IIIB):

- Los estadios avanzados, especialmente IIIB y IIIA, tienen una alta prevalencia de neuropatía periférica, especialmente la neuropatía mixta y sensitiva.

Menor Incidencia en Estadios Tempranos (IA, IIA):

- Los estadios tempranos del cáncer (IA, IIA) muestran una menor incidencia de neuropatía periférica en general.

Tipo de Neuropatía y Estadio del Cáncer:

- Existe una variabilidad en la prevalencia de los diferentes tipos de neuropatía según el estadio del cáncer, indicando que la progresión del cáncer puede influir en el tipo de neuropatía desarrollada.

Distribución Variable por Estadio:

- La distribución del grado de neuropatía periférica varía entre los diferentes estadios del cáncer, con una tendencia hacia mayores grados en estadios más avanzados (IIIB, IV).
- .

Distribución de Toxicidad Variable:

- La distribución de los tipos de toxicidad varía entre los diferentes estadios del cáncer, pero no hay suficiente evidencia para afirmar una asociación significativa.

Importancia del Monitoreo y Manejo:

- Es crucial monitorear y gestionar adecuadamente la toxicidad en cada estadio del cáncer para optimizar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Basándonos en estos datos, no parece haber una relación clara entre la dosis específica de Carboplatino, Paclitaxel o Bevacizumab y la aparición de neuropatía periférica. Sería útil realizar análisis estadísticos más detallados, como pruebas de asociación o regresión, para investigar si hay factores adicionales que podrían estar influyendo en esta relación.

En todos los casos analizados (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y capecitabina), la distribución de dosis no muestra una tendencia clara que sugiera una relación directa entre la dosis específica del quimioterapéutico y la incidencia de neuropatía periférica. Esto indica que otros factores además de la dosis podrían estar contribuyendo a la aparición de neuropatía periférica en estos pacientes, y sería necesario realizar análisis estadísticos más avanzados para identificar posibles factores de riesgo adicionales.

En todos los casos analizados (Pertuzumab, Lezotrol, Trastuzumab y Vincristina), la limitada variabilidad en las dosis administradas no permite establecer una relación clara con la neuropatía periférica. Para evaluar adecuadamente esta relación, sería necesario contar con datos que incluyan una mayor diversidad de dosis administradas y realizar análisis estadísticos apropiados para determinar cualquier asociación significativa.

Basado en los datos proporcionados y en el análisis realizado:

- Los tratamientos que incluyen Paclitaxel (B) parecen estar asociados con una mayor incidencia de neuropatía periférica en comparación con otros esquemas.
- Es crucial considerar estas asociaciones al seleccionar o ajustar los regímenes de tratamiento para minimizar los efectos adversos como la neuropatía periférica.

X. RECOMENDACIONES

- **Monitorización y Manejo:** Es crucial monitorizar a los pacientes de manera más estricta durante y después de 6 y 16 ciclos de quimioterapia para detectar y gestionar los síntomas de neuropatía periférica. Se recomienda un monitoreo regular y un manejo temprano de los síntomas de neuropatía periférica en pacientes que siguen estos planes de tratamiento para mejorar su calidad de vida y la adherencia al tratamiento.
- **Estrategias Preventivas:** Los hallazgos sugieren la necesidad de desarrollar estrategias preventivas específicas para los pacientes en estos grupos de ciclos de tratamiento para minimizar el riesgo de neuropatía periférica.
- **Investigación Adicional:** Se requiere más investigación para comprender mejor la relación entre la duración del tratamiento y la neuropatía periférica, y para identificar posibles intervenciones que puedan reducir este riesgo. Se necesita más investigación para comprender mejor las diferencias en la incidencia de tipos de neuropatía entre diferentes esquemas de quimioterapia y para desarrollar estrategias de prevención efectivas.
- **Evaluación de Riesgos:** Es crucial realizar una evaluación de riesgos detallada antes de iniciar tratamientos con esquemas altamente asociados con neuropatías, y considerar alternativas si los riesgos son altos.

VIII. REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Neuropatía periféricas. Capítulo 4. En: Manual de uso racional de medicamentos en oncología. [Internet]. Madrid: SEOM. [citado el 28 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo4.pdf>

2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Neuropatía periférica: síntomas y diagnóstico. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares; 2016 Noviembre. Pag 3 [citado el 28 de abril de 2024] Disponible en: <https://catalog.ninds.nih.gov/sites/default/files/publications/neuropatia-periferica.pdf>

3. Concellón Herrero Sonia. Avances en la prevención y manejo clínico de la neuropatía inducida por quimioterapia. Revisión sistemática. Universidad de Valladolid Grado en Enfermería Facultad de Enfermería de Valladolid. 2003. Citado [junio 2024]. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/59970/TFG-H2772.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/59970/TFG-H2772.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

4. da Silva Simão. Neuropatía periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. Rev. dor 16 (3) • Jul-Sep 2015. Disponible en: • <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150043>

5. Cardona, León Darío Ortiz, Ludovic Reveiz, Henry Alberto Becerra, Natalia Arango, Juan Guillermo Santacruz. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. **Med. UIS**; 23(2): 103-127, mayo-ago. 2010. tab, ilus. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-604102>

6. Montes Onganía Agustín, de Muria Mariano, Finn Bárbara C., Julio E. Bruetman¹, Luciana León Cejas², Pablo Young. Neuropatía periférica inducida por quimioterapia. *Fronteras en Medicina* 2021;16(2):113123; citado [junio 2023]. Disponible en: <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202102/01130123>

7. Martín Molina S. Ejercicio en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia revisión bibliográfica y propuesta de intervención grado en fisioterapia. Universidad Pública de Navarra. 2022; citado [junio 2024]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://academica-e.unavarra.es/xmlui/bitstream/handle/2454/44079/MARTIN%20MOLINA%20Sara%20_TFG.pdf?sequence=1

8. Pérez Valderrama B; Corral Jaime JEsus ; Casas Fernadez Ana. Neurotoxicidad por quimioterapia. Cap. 6. Servicio de oncología médica. Hospital universitario virgen del rocío. Sevilla. 2019. Citado [junio 2024].

9. Márquez Martínez L. Incidencia y prevalencia de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. 2023. Citado [junio 2024].

Disponible en:
<https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/39417>

10. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. *Neurología*. 2010 Mar;25(2):116-31

11. Gutiérrez Zeledón, Cruz Javier (2020) *Diagnóstico de la Neuropatía Periférica por Quimioterapia en pacientes internados en el Servicio de Oncología del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez. Octubre a Diciembre del 2020*. Otra thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Citado [junio 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/15685/>

12.

13. Neuropatías periféricas, un enfoque multidimensional y práctico de una compleja condición". *CES Medicina*. [Internet]. 2022; 36(1): 49-50. [citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v36n1/0120-8705-cesm-36-01-46.pdf.f>.

14. Neuropatías periféricas, un enfoque multidimensional y práctico de una compleja condición". *CES Medicina*. [Internet]. 2022; 36(1): 48-49. [citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v36n1/0120-8705-cesm-36-01-46.pdf.f>.

15. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatías periféricas dolorosas. *Revista Brasileira de Anestesiología*. 2011; 61(5): 351-360. [citado el 2 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rba/a/SnQgHmxmvPS8XdF3G7BKc3P/?format=pdf&lang=es>.

16. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1510-8.

doi:10.1001/jamaneurol.2015.2347. PMID: 26437251; PMCID:
- PMC5087804. [citado el 9 de mayo de 2024]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087804/#SD1>

17. Neuropatías periféricas, un enfoque multidimensional y práctico de una compleja condición". CES Medicina. [Internet]. 2022; 36(1): 50-51. [citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v36n1/0120-8705-cesm-36-01-46.pdf.f>.

18. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Neuropatía periférica: síntomas y diagnóstico. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares; 2016 Noviembre. Pag 15-18 [citado el 28 de abril de 2024]
Disponible en:
<https://catalog.ninds.nih.gov/sites/default/files/publications/neuropatia-periferica.pdf>

19. Neuropatías periféricas, un enfoque multidimensional y práctico de una compleja condición". CES Medicina. [Internet]. 2022; 36(1): 53-54. [citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v36n1/0120-8705-cesm-36-01-46.pdf.f>.

20. Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS). Neuropatía Periférica. [Internet]. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares; [actualizado en 2022 Jan; citado el 12 de mayo de 2024]. Disponible
en:<https://espanol.ninds.nih.gov/es/trastornos/neuropatia->

21. Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. Neurología [Internet]. 2010 [citado el 8 de marzo de 2024];25(2):116–31. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neuropatia-inducida-por-quimioterapia-un-S0213485310700360>

22. Sistema. Efectos secundarios de la quimioterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2019 [citado el

8 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia>

23. ¿Qué es la neuropatía periférica? [Internet]. Cancer.org. [citado el 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/efectos-secundarios/sistema-nervioso/neuropatia-periferica/que-es-neuropatia-periferica.html>

24. Huang MC, Chang SC, Liao WL, Ke TW, Lee AL, Wang HM. Acupuncture May Help to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized, Sham-Controlled, Single-Blind Study. The oncologist [Internet]. 2023 Marzo 27 [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/oncolo/article/28/6/e436/7087084?login=false>

25. Xu M, Wang F, Zhu X, Hao Z. Efficacy of cryotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: a propensity score-matched study. Annals of medicine and surgery [Internet]. Mayo 23 2023 [citado el 12 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10289575/>

26. Staff NP, Guido Cavaletti, Islam B, Lustberg M, Dimitri Psimaras, Stefano Tamburin. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. Journal of the peripheral nervous system [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6818741/>

27. Moore RJ, Groninger H. Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. Curēus [Internet]. 2013 Junio 14 [citado 13 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094363/>

28. Wasilewski A, Nimish Mohile. Meet the expert: How I treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Journal of geriatric oncology/Journal of geriatric oncology (Online) [Internet]. 2021 enero 1 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879406820301405#>

[~:text=Older](#)

[%20patients%20undergoing%20cancer%20treatment,the%20health%20of%20peripheral%20nerves.](#)

29. Wang C, Chen S, Jiang W. Treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review of randomized control trials. *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 2022 Diciembre 23 [Citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9822574/>

30. Kerckhove N, Collin A, Sakahlé Condé, Carine Chaletex, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 2017 Feb 24 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00086/full>

31. Lees JG, Preet G.S. Makker, Tonkin RS, Abdulla M, Park SB, Goldstein D, et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer* [Internet]. 2017 Marzo 1 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804916330957>

32. Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez A, Castro Bande M, Pérez Arviza L, López Soto C, Román Nuñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;19(6):318–24.

33. Li, K, Giustini G, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e147–54. Schwenk M, Grewal G, Holloway D, Muchna A, Mohler J, Najafi B. Wearable sensor-based balance training in older adult cancer patients with chemotherapy-induced neuropathy: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;

34. Wolf, Barton, Qin, Wos, Sloan, Liu, et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-

induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. Support care cancer. 2012;

35. Gewandter JS, Dworkin RH, Finnerup NB, Mohile NA. Painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Lack of treatment efficacy or the wrong clinical trial methodology? Pain. 2016;158(1):30–3.

IX. ANEXOS

IX.1. Instrumento de recolección de datos

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Incidencia de Neuropatías Periféricas inducidas por agentes quimioterapéuticos de los pacientes del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) del año 2023.

DATOS GENERALES:

Edad:

Sexo: F M

DATOS CLINICOS:

Hábitos tóxicos:		
	SI	NO
Café:		
Té		
Drogas		

Comorbilidades		
	SI	NO
Ninguna		
DM		
HTA		
IRC		

Patología de tiroides		
Otras		

Diagnóstico:

Tiempo de diagnóstico

Tratamiento:	
Fármaco	
Dosis	
Frecuencia	
Tiempo de tratamiento:	

Tipo de neuropatía:

Tiempo de aparición:

❖ Cuestionario NCI-CTCEA

Efectos adversos	Grado				
	1	2	3	4	5
Neuropatía periférica motora	Asintomática: clínica o sólo observaciones de diagnóstico. Intervención no indicada	Síntomas moderados: limitación instrumental ADL*	Síntomas severos: limitado auto cuidado indicado dispositivo de asistencia	Consecuencias potencialmente mortales: indicada intervención urgente	Muerte

Definición: Un desorden caracterizado por inflamación o degeneración del nervio periférico motor.

Neuropatía periférica sensorial	Asintomática: pérdida de reflejos profundos en tendones	Síntomas moderados: limitación instrumental ADL	Síntomas severos: limitado auto cuidado ADL	Consecuencias potencialmente mortales: indicada intervención urgente	Muerte
----------------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	--------

Definición: Un desorden caracterizado por inflamación o degeneración del nervio periférico sensorial

* (ADL): actividades básicas o de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse a si mismo, usar el baño, tomar medicamentos).

❖ Cuestionario TNS

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

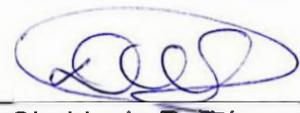
IX.4. Evaluación

Sustentante:


Dr. Juan Carlos De Los Santos Calderón

Asesores:

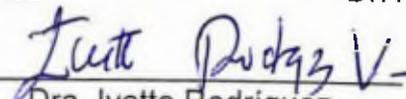

Dra. Martha Estévez
Asesor clínico


Dra. Claridania Rodríguez
Asesor metodológico

Jurado:

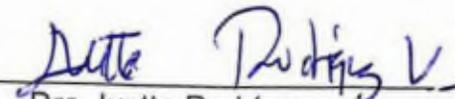

Dra. Katty del Pilar López
Jurado no. 1


Dr. Alejandro Mercedes
Jurado no. 2


Dra. Ivette Rodríguez
Jurado no.3

Autoridades


Dra. Katty del Pilar López
Coordinadora Residencia de Oncología Médica


Dra. Ivette Rodríguez
Encargada Departamento Oncología Médica


Dr. Alejandro Mercedes
Encargado División Residencias Médicas


Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de Posgrado
y Residencias Médicas




Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias
de la Salud

Fecha de Presentación: 20/06/2024

Calificación: 85