



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2022-2023
Trabajo de Fin de Grado

**Avances en la prevención y manejo
clínico de la neuropatía inducida
por quimioterapia.**

Revisión sistemática

Sonia Concellón Herrero

Tutora: Eva Sobas Abad

RESUMEN

Introducción: La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es uno de los efectos secundarios del tratamiento quimioterapéutico neurotóxico que más repercusiones tiene, tanto en la limitación de la dosis del citostático, como en la calidad de vida de los pacientes que la desarrollan. Se caracteriza por sintomatología de tipo sensorial, en forma de dolor crónico, parestesias y disestesias; además de síntomas motores, caracterizados por debilidad muscular que ocasionan un aumento del riesgo de caídas.

Se calcula que hasta un 68% de los pacientes tratados con antineoplásicos neurotóxicos desarrollarán NIQ, y un 30% presentará síntomas crónicos persistentes más allá de los 6 meses tras la finalización del tratamiento. Su correcto diagnóstico, prevención y tratamiento temprano son vitales para reducir su progresión y las comorbilidades asociadas.

Objetivo: Conocer la evidencia actual sobre el correcto manejo clínico de la neuropatía periférica asociada a la quimioterapia en pacientes oncológicos.

Metodología: Revisión Sistemática. La búsqueda se ha realizado en las bases de datos de Pubmed, Dialnet, SciElo y ScienDirect.

Resultados: Se seleccionaron un total de 23 artículos, evaluados mediante los niveles de evidencia de JBI.

Conclusiones: 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.

Palabras clave: CIPN, NIQ, neuropatía periférica, citostáticos neurotóxicos, dolor neuropático.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Clasificación del dolor	1
1.2. Dolor oncológico	2
1.3. Características de la NIQ.....	4
1.4. Evaluación de la NIQ	5
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
4. HIPÓTESIS	8
5. OBJETIVOS	8
5.1. Objetivo principal	8
5.2. Objetivos secundarios.....	8
6. MATERIAL Y MÉTODOS	9
6.1. Diseño.....	9
6.2. Estrategia de búsqueda	9
6.3. Estrategia de selección.....	9
6.4. Evaluación de la evidencia	10
7. RESULTADOS	10
8. DISCUSIÓN	19
8.1. Análisis de limitaciones y fortalezas	26
8.2. Aplicación a la práctica clínica	27
8.3. Futuras líneas de investigación	27
9. CONCLUSIONES	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29
11. ANEXOS	32

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACL: Acetil-L-Carnitina.

ALA: Ácido alfa lipoico.

ASCO: Sociedad Estadounidense de oncología clínica.

DHA: Ácido docosahexaenoico.

EORTC QLQ- CIPN20: Cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento para el cáncer - CIPN.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

FACT- Taxane: Evaluación Funcional de la Terapia con Taxanos.

GM1: Acido gangliósido-monosiálico.

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

NCI-CTCEA: Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

NIQ: Neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

TENS: Electroestimulación nerviosa transcutánea.

TNS: Puntuación Total de Neuropatía.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

1. INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*Internacional Association for the Study of Pain, IASP*): “el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que se asocia a un daño tisular real o potencial”. Esta definición, señala que el dolor viene influenciado por diversos factores, tanto biológicos, psicológicos, como sociales; actuando así, factores objetivos (fisiológicos), y otros factores del tipo subjetivos (psicológicos y emocionales), que determinan que el dolor sea una experiencia personal que varía entre los diferentes individuos, inclusive, entre la misma persona según el momento en el que se manifieste (1).

1.1. Clasificación del dolor

El dolor puede ser clasificado en función de diferentes criterios, los más característicos e importantes son atendiendo a su duración, origen, localización e intensidad (2,3).

Teniendo en cuenta la **duración del dolor** en el tiempo, se puede diferenciar el dolor agudo y el crónico. El primero, se trata de un fenómeno de corta duración, que se asocia a un daño tisular concreto. Proviene de una respuesta fisiológica normal del organismo frente a una agresión, por tanto, desaparece tras la curación de esta. En cambio, el dolor crónico, presenta una duración mayor a 3 meses, con una etiología variable, ya no asociado a una lesión tisular concreta. Se encuentra fuertemente influenciado por factores subjetivos (psicológicos, ambientales y afectivos), y es considerado una enfermedad en sí mismo (2,3).

Atendiendo al **origen o el mecanismo fisiopatológico** se diferencian 3 grandes grupos. El dolor nociceptivo, que proviene de la activación de receptores del dolor, nociceptores, tras la aparición de un estímulo en tejidos no neuronales. Puede dividirse a su vez en dos tipos, somático y visceral (2,4). El dolor neuropático, que está originado por una lesión directa del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP). Suele acompañarse de hiperalgesia, parestesias, disestesias y alodinia. Es un tipo de dolor más crónico, incapacitante y con peor pronóstico, que disminuye en gran medida la calidad de vida de los pacientes (2,4). Por último, el dolor psicógeno, que no proviene de

una estimulación de los nociceptores, si no que se atribuye a factores psicológicos (2,3).

Según la localización, se encuentra que el dolor nociceptivo puede dividirse en dolor somático o dolor visceral. El primero, atiende a una excitación anormal de nociceptores somáticos o musculoesqueléticos. Se trata de un dolor bien localizado y de tipo punzante. En cambio, el dolor visceral se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales, debido a una lesión de los órganos internos. Es un dolor mal localizado, que puede irradiarse, y que suele acompañarse de sintomatología vegetativa (2,3,4).

Por último, **según la intensidad** se diferencian tres grandes grupos, clasificados en función de la afectación a la realización de actividades diarias y según su respuesta a fármacos analgésicos (2,3). Dolor leve, no interfiere en la realización de actividades diarias y presentan buena respuesta a analgésicos habituales. Dolor moderado, que ya interfiere moderadamente en la realización de actividades diarias y requerirá analgésicos opioides menores. Dolor severo, interfiere tanto en la realización de actividades diarias, como con el descanso, por lo que requerirá analgésicos opioides mayores (3).

1.2. Dolor oncológico

El dolor es uno de los síntomas que con más frecuencia está presente en los pacientes oncológicos. Este, presenta repercusiones tanto en el estado funcional, como en la calidad de vida de quien lo padece (3,4).

El dolor oncológico es complejo, producido tanto por el desarrollo de la enfermedad, como por su tratamiento; además de estar fuertemente influenciado por factores subjetivos. Es un tipo de dolor mixto, fundamentalmente crónico, con una intensidad de moderada a severa. Aunque mayoritariamente sea un dolor crónico, se combina también con situaciones de dolor agudo, derivado de las consecuencias de su tratamiento; como, por ejemplo, el dolor postoperatorio o el producido por los efectos secundarios de la radioterapia y quimioterapia, como mucositis o malestar general producto de náuseas y vómitos, entre otros (3,4).

Los pacientes oncológicos debido al crecimiento de las células tumorales pueden experimentar a la vez tanto dolor de tipo nociceptivo, como neuropático; fundamentalmente producidos por la compresión, infiltración y fibrosis del tumor en las diferentes estructuras corporales, debido a la división celular descontrolada. El dolor neuropático, a menudo es un problema clínico de difícil resolución, que requiere un abordaje multidisciplinar con medidas farmacológicas más fuertes (4,5,6).

Los diferentes abordajes terapéuticos utilizados para el tratamiento oncológico también pueden producir daño real o potencial sobre las diferentes estructuras corporales, y, por tanto, causar dolor (4,6). Uno de los tratamientos de primera línea más ampliamente utilizados contra el cáncer, son los agentes quimioterapéuticos. Estos agentes, actúan atacando células de rápido crecimiento y división, produciendo su apoptosis; consiguiendo así reducir y/o impedir el crecimiento tumoral. El problema de los agentes quimioterapéuticos es que también atacan a células sanas, produciendo consigo los efectos secundarios comúnmente conocidos. Uno de los efectos secundarios asociados a su uso, es la aparición de una neuropatía periférica producida por la lesión de las estructuras que forman parte del SNP. Esta patología se conoce como **neuropatía periférica inducida por quimioterapia** (NIQ, o CIPN por sus siglas en inglés) (3,5,6).

La NIQ, se debe fundamentalmente al uso de agentes quimioterapéuticos neurotóxicos, y está limitada a la dosis del fármaco (6). Se produce por un daño neuronal, que con el tiempo desencadena en un mal funcionamiento del sistema nervioso, lo que genera que el dolor pueda persistir incluso años después de la finalización del tratamiento y de la curación de las lesiones producidas (4,6). Es una neuropatía con predominio de síntomas sensoriales, pero también, se puede acompañar de sintomatología motora y autonómica (7,8). Produce un dolor de tipo crónico, que coexiste con exacerbaciones de dolor agudo de tipo irruptivo tras la administración de los agentes quimioterapéuticos. Este dolor irruptivo, no es más, que una exacerbación de un dolor de base ya presente, que aparece de manera súbita y que presenta corta duración (5,6).

Los fármacos quimioterapéuticos que producen esta neuropatía son fundamentalmente los agentes antineoplásicos basados en platino, los taxanos, los alcaloides de la vinca y agentes antineoplásicos más modernos como bortezomib o eribulin. Todos ellos presentan diferentes mecanismos antitumorales, pero tienen la característica común de ser neurotóxicos, provocando daño en células neuronales, lo que desencadena la neuropatía (5,6).

1.3. Características de la NIQ

La NIQ produce un daño en los nervios periféricos que se puede desarrollar tanto durante el tratamiento, como tras su finalización; debido a que la sintomatología es acumulativa, progresa en función de la dosis de quimioterapia neurotóxica recibida. Esto ocasiona déficits y sintomatología de tipo sensorial y motora de las extremidades afectadas. Esta sintomatología presenta una **disposición característica en forma de “guante y calcetín”**, ya que se involucran principalmente las zonas más distales de las extremidades; y a medida que avanza y empeora, va progresando hasta zonas más proximales, pudiendo comprometer la totalidad de la extremidad (4,5,7).

La sintomatología que ocasiona es principalmente de tipo sensorial, caracterizada por parestesias y disestesias (como ardor y hormigueo), junto con fenómenos de hiperalgesia, que ocasionan aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos, y alodinia. Pero, además, también se presentan fenómenos de hipoalgesia, caracterizada por entumecimientos de los miembros (4,5).

Además de esta sintomatología de tipo sensorial, también se producen síntomas motores, producto del daño a los nervios periféricos motores. Esto provoca, disfunciones motoras, caracterizadas por un aumento en la debilidad muscular, cambios en la marcha y alteración del equilibrio; además de alteraciones en la propiocepción y en los reflejos tendinosos profundos (4,5,7). Todo ello ocasiona un deterioro en las habilidades motoras, junto con un aumento de la fatiga, lo que dificulta la realización de las actividades de la vida diaria y predispone a presentar un mayor riesgo de caídas. Por tanto, la NIQ ocasiona una disminución de la calidad de vida, ya no solo física, si no emocional y social (9).

El tipo de quimioterapia neurotóxica influye en la presentación y desarrollo de la sintomatología, tanto aguda como crónica (9).

- **Compuestos de platino:** el oxaliplatino, es el que con mayor frecuencia cursa una sintomatología aguda tras su infusión, entre los 30-60 minutos después. Se caracteriza por una hipersensibilidad dolorosa transitoria, que empeora con la exposición al frío. Ocasiona NIQ en aproximadamente el 85-95% de los pacientes.
- **Alcaloides de la vinca:** a dosis altas también pueden ocasionar sintomatología aguda, aunque con menor frecuencia que los compuestos de platino. Ocasiona frecuentemente una debilidad muscular en todo el miembro afectado, fundamentalmente las extremidades inferiores.
- **Taxanos:** destaca el paclitaxel. Están asociados a sintomatología sensitiva, que ocasiona alteración en la percepción del sentido de la vibración, entumecimiento y dolor.
- **Inhibidores del proteosoma (bortezomib):** originan un dolor neuropático intenso, con sensación de ardor, alodinia, disestesias y entumecimiento. Ocasiona NIQ en aproximadamente el 50% de los pacientes.

1.4. Evaluación de la NIQ

Actualmente no existe ningún protocolo estandarizado de evaluación de la NIQ. El diagnóstico, habitualmente es puramente clínico, basándose principalmente en la exploración, historia clínica y datos subjetivos referidos por el paciente; aunque existen también pruebas objetivas complementarias (10,11).

Las pruebas objetivas, son poco utilizadas en la práctica clínica, y normalmente se usan como pruebas complementarias para corroborar el diagnóstico clínico. La más utilizada son los **Estudios de Conducción Nerviosa** (NCS), donde en caso de NIQ, se reflejaría una disminución en la amplitud de los potenciales de acción de las fibras nerviosas (10,11).

Para la evaluación clínica y funcional, existen diversos cuestionarios que permiten evaluar la gravedad de la neuropatía periférica y refutar el diagnóstico clínico, aunque la mayoría no son específicos para la NIQ (Anexo 1). Los más utilizados son (10,11):

- Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI-CTCEA). Permite medir la gravedad de la afectación sensitiva y motora, clasificando la neuropatía en 5 grados en función de la intensidad de los síntomas o efectos adversos producidos, siendo el grado 5 el máximo de ellos (Figura 2).
- Puntuación Total de Neuropatía (TNS). Permite medir el grado de neurotoxicidad, por lo que a mayor puntuación mayor gravedad de los síntomas neuropáticos inducidos por quimioterapia neurotóxica (Figura 3).
- Evaluación Funcional de la Terapia con taxanos (FACT- Taxane). Permite medir los efectos adversos en la terapia con taxanos. El cuestionario está dividido a su vez en 5 subescalas, bienestar físico, bienestar social y familiar, bienestar emocional, bienestar funcional y terapia con taxanos. Las que más se correlacionan para evaluar el grado de neuropatía asociado a Taxanos son, la subescala de bienestar funcional y la terapia con Taxanos. A mayor puntuación mayor gravedad de los efectos adversos (Tabla 2).
- Cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento para el cáncer CIPN (EORTC QLQ- CIPN20). Permite medir la calidad de vida de pacientes afectados por neuropatía. Presenta a su vez 3 subescalas, sensorial, motora y autonómica que se puntúan mediante una escala de tipo Likert, del 1-4, y a mayor puntuación más carga sintomática (Tabla 3).

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.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para formular la pregunta de investigación se ha seguido la estrategia **PICOT**:

P- Paciente: Pacientes oncológicos, mayores de 18 años, con NIQ.

I- Intervención: Manejo farmacológico y no farmacológico de la NIQ.

C- Comparación: No procede.

O- Outcome (Resultado): Avances en la prevención y manejo clínico de la NIQ por parte del personal sanitario.

T- Tiempo: diciembre de 2022 a febrero de 2023.

4. HIPÓTESIS

Conocer los nuevos avances farmacológicos y no farmacológicos, por parte del personal sanitario, sobre la neuropatía inducida por quimioterapia, permite mejorar la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes oncológicos con tratamientos quimioterapéuticos neurotóxicos.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

Como objetivo principal del presente trabajo se plantea:

- Conocer la evidencia actual sobre el correcto manejo clínico de la neuropatía periférica asociada a la quimioterapia en pacientes oncológicos.

5.2. Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios se plantean:

- Analizar las posibles medidas preventivas para evitar la aparición de la NIQ.
- Estudiar la eficacia de medidas farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento del dolor en la NIQ.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño

Para la realización del presente trabajo, se ha llevado a cabo una **Revisión Sistemática** de la literatura científica existente hasta la fecha; utilizando para ello diversas bases de datos de referencia en ciencias de la salud.

6.2. Estrategia de búsqueda

Como **bases de datos de Ciencias de la Salud**, se ha utilizado Pubmed, Dialnet, SciElo y Sciencedirect. 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. El filtro de adultos no se aplicó, ya que retiraba algunos artículos de interés por no especificar la edad, tratándose de estudios en adultos; además de las variaciones en la edad, ya que en algunos consideraba adultos a personas mayores de 18 años, y en otros a partir de 19 años.

6.3. Estrategia de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron todas las publicaciones que cumplieran con los filtros anteriormente señalados en adultos, considerando la franja de edad a partir de los 18 años. Los artículos seleccionados, debían tratar sobre el manejo clínico de la NIQ, medidas farmacológicas y no farmacológicas para el manejo del dolor en pacientes con NIQ, y medidas preventivas para evitar su aparición. Todo ello en pacientes oncológicos, ya sea, que presenten un tumor en la actualidad y estén siendo tratados con citostáticos neurotóxicos, o hayan superado o no la enfermedad, pero hayan finalizado el tratamiento con citostáticos neurotóxicos.

Criterios de exclusión

Se descartaron las publicaciones cuyos temas fueran referidos al dolor neuropático no producido por quimioterapia neurotóxica, los que se centraban en los mecanismos por los que se producía la neuropatía y los artículos cuyo tema principal fueran las características y utilización de quimioterapia neurotóxica. Además, también se descartaron aquellas publicaciones cuyo acceso al texto completo no fuera gratuito, aun buscando en los recursos de la Biblioteca de la Universidad de Valladolid; y los artículos cuyo idioma no fuera inglés o español.

6.4. Evaluación de la evidencia

Para evaluar el nivel de evidencia de los artículos, se utilizaron los niveles de evidencia y grados de recomendación del Instituto Joanna Briggs (JBI) (Anexo 2).

7. RESULTADOS

Tras la búsqueda inicial en las bases de datos de Pubmed, Dialnet, Scielo y Science Direct, se encontraron un total de 828 artículos. Utilizando los filtros y los criterios de inclusión y exclusión anteriormente citados, se redujeron a 29 artículos. Además, se descartaron 6 artículos por encontrarse repetidos, seleccionando finalmente un total de 23 artículos (Figura 1).

De los 23 artículos incluidos, estos corresponden a:

- Revisiones Sistemáticas: 8 artículos.
- Revisiones Bibliográficas: 7 artículos.
- Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA): 6 estudios.
- Estudios Retrospectivos: 1 estudio.
- Estudios Cuasiexperimentales: 1 estudio.

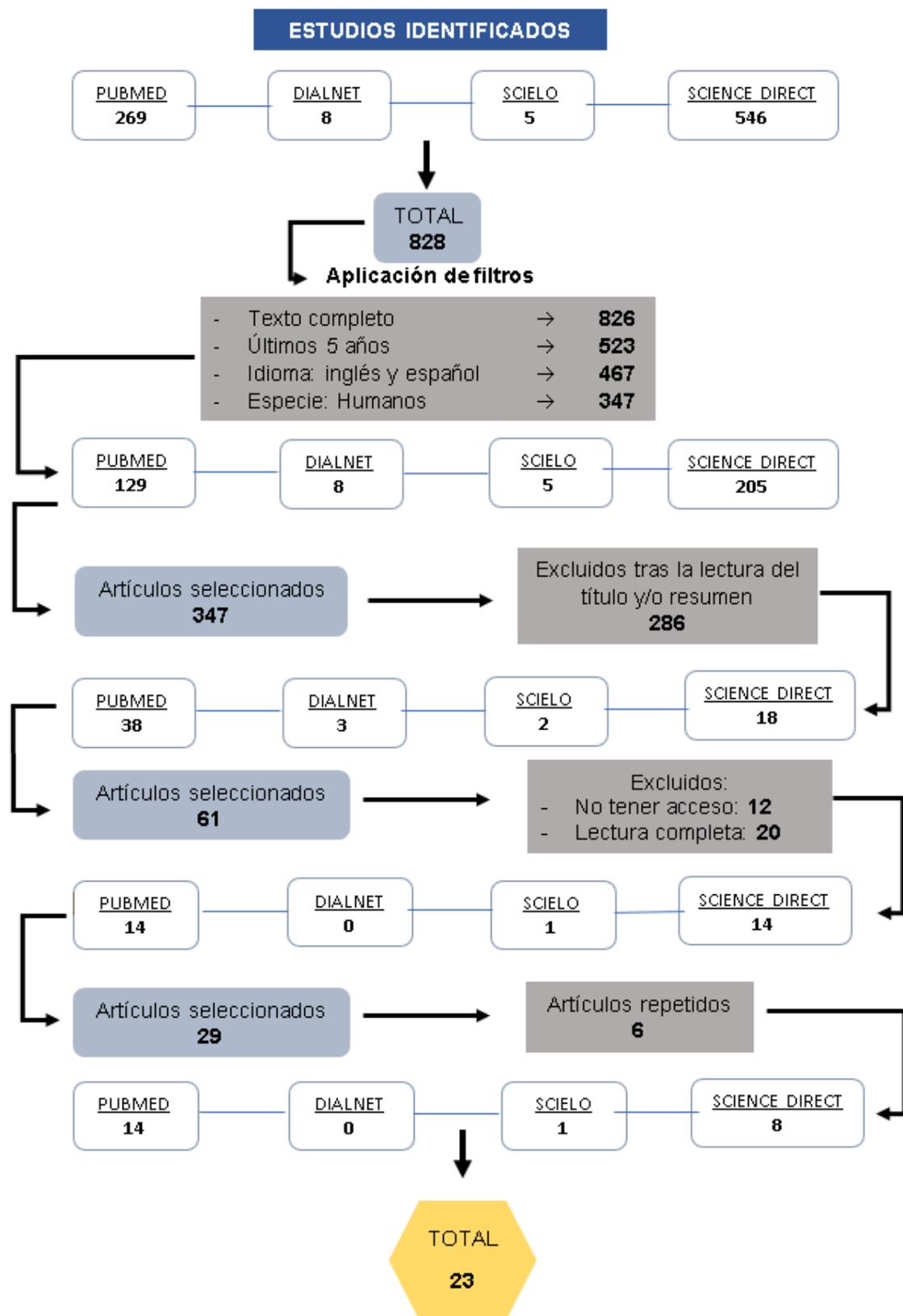


Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos seleccionados.

Las características, conclusiones y resultados de los estudios incluidos en este trabajo se encuentran recogidos en la Tabla 1 que se muestra a continuación:

Tabla 1. Objetivos, resultados, niveles de evidencia y grados de recomendación según JBI, de los artículos incluidos en la Revisión.

Autores, año y país	Tipo de estudio	OBJETIVOS	MUESTRA	CONCLUSIONES	Evaluación evidencia
Desforges AD, et al (2022), EEUU¹⁰	Revisión bibliográfica	Examinar tratamiento farmacológico y no farmacológico y terapias preventivas de la NIQ.	118 artículos	Existen tratamientos prometedores: lidocaína, cannabinoides, glutamina, crioterapia, acupuntura y ejercicio. Se requiere más investigación, debido a los bajos tamaños muestrales de estudios actuales.	4.d A
Loprinzi CL, et al (2020), EEUU¹²	Revisión sistemática	Actualizar la guía ASCO, en la prevención y tratamiento para el manejo de la NIQ crónica	87 artículos	Actualmente con el nivel de evidencia que existe, no se puede recomendar ningún tratamiento preventivo. El único medicamento que muestra evidencia para el manejo del dolor de la NIQ es la duloxetina.	1.d A
Wang C, et al (2022), China¹⁵	Revisión sistemática	Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la NIQ	17 estudios ECA	La metodología en la mayoría de los estudios no fue buena. Aun así, los estudios mostraron mayor eficacia de la pregabalina en la reducción de los síntomas que la duloxetina.	1.a B
Ibrahim EY (2020), EEUU¹⁷	Revisión bibliográfica	Guiar los estudios para identificar, probar y estandarizar los enfoques para el manejo de la NIQ	115 artículos	El conocimiento actual sobre la NIQ es incompleto. Se desconocen procesos fisiopatológicos por los que se desencadena. Tampoco existe ningún tratamiento que haya sido efectivo para su manejo. Los cambios en la dosificación de los agentes antineoplásicos son los únicos métodos actuales que se utilizan para la prevención y manejo de la NIQ. Aunque varios agentes han mostrado potencial para la protección, como el litio o los masajes, los resultados no son concluyentes, se necesita de más investigación.	4.d B

<p>Szkleener K, et al (2022), Polonia¹⁹</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Resumir los datos existentes sobre el tratamiento efectivo de la NIQ para evaluar la justificación de la investigación futura</p>	<p>166 artículos</p>	<p>No se vio una efectividad completa con el uso de ningún tratamiento estudiado. El uso de acetil-L carnitina, ácido docosahexaenoico, el ácido α-lipoico y vitamina E en varios estudios se muestra eficaz para el tratamiento de los síntomas. Sigue faltando nivel de evidencia, que corrobore estos datos.</p>	<p>4.d A</p>
<p>Tamburin S, et al (2022), Italia, Australia y EEUU²⁰</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Aumentar el conocimiento sobre las estrategias no farmacológicas para la prevención y el tratamiento de la NIQ</p>	<p>41 ECA</p>	<p>Los datos analizados de los estudios incluidos presentan gran heterogeneidad y problemas metodológicos que impiden ofrecer resultados con suficiente evidencia. Pese a ello, parece que el ejercicio físico ayuda tanto en la prevención como en la disminución de la sintomatología. En cuanto a la crioterapia, se observa menor incidencia en síntomas en pacientes tratados, pero presenta altas tasas de abandono. Finalmente, las terapias de electroestimulación no ofrecen datos concluyentes.</p>	<p>1.a B</p>
<p>Simsek NY, et al (2021), Turquía²¹</p>	<p>ECA</p>	<p>Comparar los efectos de la aplicación de frío y el ejercicio sobre el desarrollo de la NIQ</p>	<p>90 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos</p>	<p>Los resultados obtenidos mostraron que el ejercicio consiguió reducir la gravedad de la sintomatología, comprobándose que los síntomas de la NIQ son dosis dependiente; pero el ejercicio consigue evitar aumentar la sintomatología, pese al aumento de la dosis. En cambio, la disminución de los síntomas en el grupo de aplicación de frío no fueron significativos, aunque algunos participantes mostraron disminución de entumecimiento y hormigueo.</p>	<p>1.c A</p>

<p>Avallone A, et al (2022), Italia²²</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Ofrecer nuevos conocimientos para nuevas perspectivas terapéuticas</p>	<p>104 artículos</p>	<p>Los tratamientos no farmacológicos (acupuntura, ejercicio) son relativamente seguros y parecen actuar reduciendo los síntomas de la NIQ. En cuanto a tratamientos farmacológicos el uso de lidocaína, cannabinoides o fingolimod, parece ofrecer resultados prometedores, aunque es necesario de más estudios para probar su eficacia.</p>	<p>4.d A</p>
<p>Hao J, et al (2020), Australia²³</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Explorar la evidencia sobre los beneficios y la seguridad de intervenciones no farmacológicas para prevenir y tratar la NIQ</p>	<p>28 revisiones sistemáticas de ECA</p>	<p>No hay resultados concluyentes sobre el beneficio de la vitamina E, suplementos de omega 3, ejercicio o crioterapia para el manejo de la NIQ. La acupuntura muestra beneficios en la mayoría de los estudios analizados, al mejorar la conducción nerviosa. El uso de acupuntura y ejercicio muestra beneficios potenciales en la reducción de la sintomatología, además de ser tratamientos relativamente seguros.</p>	<p>1.a A</p>
<p>Hu S, et al (2019), EEUU²⁴</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Proporcionar una visión general de las estrategias emergentes en el tratamiento de la NIQ</p>	<p>75 artículos</p>	<p>La NIQ tiene múltiples efectos intracelulares, por lo que el uso de fármacos que bloquean solo uno de los efectos nocivos a nivel celular solo tiene efectos protectores parciales. El GM1 y la duloxetina muestran beneficios en la disminución de la gravedad de los síntomas y manejo del dolor. La pregabalina no mostró beneficios para la reducción del dolor en la NIQ, pese a sí conseguirlo en otras neuropatías, lo que indica que la NIQ es una afección distinta e independiente de otras neuropatías periféricas.</p>	<p>4.d A</p>

<p>Zhoua L, et al (2021), China²⁵</p>	<p>ECA</p>	<p>Investigar la eficacia del GM1 en el tratamiento de la NIQ por oxilaplatino crónica</p>	<p>145 pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento con oxaliplatino</p>	<p>Los resultados mostraron reducción de los síntomas de gravedad de la NIQ en comparación con el grupo control, con mejoras en parámetros de entumecimiento y de calidad de vida. En cambio, la reducción general de sintomatología neurotóxica no obtuvo datos significativamente estadísticos.</p>	<p>1.c B</p>
<p>Wang M, et al (2022), China²⁶</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Explorar los avances en las intervenciones de tratamiento de la NIQ</p>	<p>42 ECA</p>	<p>Parece que las intervenciones de tipo no farmacológicas aportan mayores beneficios para el manejo de la sintomatología. La duloxetina produjo efectos moderados en el alivio de dolor. No se encontraron evidencias de beneficio con el uso de analgésicos tópicos o suplementos vitamínicos. El ejercicio muestra ciertos beneficios para el control de la sintomatología, aunque el principal problema es la adherencia a este. En cuanto a la acupuntura, los estudios no son concluyentes, aunque parecen reportar cierto beneficio en el alivio del dolor.</p>	<p>1.a A</p>
<p>Blanton HL, et al (2019), EEUU²⁷</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Evaluar el efecto terapéutico de los medicamentos cannabinoides en el alivio de la NIQ</p>	<p>187 artículos</p>	<p>El uso de los cannabinoides para el tratamiento del dolor de NIQ no presenta un claro efecto analgésico. Son necesarios más estudios. Como líneas de tratamiento, duloxetina (1º), parches capsaicina y opioides débiles (2º), y finalmente opioides fuertes (3º).</p>	<p>4.d B</p>

<p>Bienfait F, et al (2023), Francia²⁸</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de las aplicaciones de parches de capsaicina de alta concentración en NIQ</p>	<p>57 pacientes con NIQ (80,7% mujeres)</p>	<p>El uso de parches de capsaicina redujo significativamente el dolor en el 61,8% de los pacientes tratados. Produjo un efecto analgésico mayor, en pacientes que habían recibido taxanos; pero una menor reducción del dolor en pacientes que habían recibido sales de platino. El inicio del efecto analgésico fue menos de una semana (72,2% pacientes). No se encontraron grandes efectos secundarios, los que se produjeron fueron locales, como ardor o eritema.</p>	<p>2.d A</p>
<p>Cabezón L, et al (2020), España²⁹</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Examinar la evidencia de los estudios sobre la eficacia y tolerabilidad del uso parches de capsaicina (8%) en pacientes con NIQ</p>	<p>5 ECA (prospectivos y retrospectivos)</p>	<p>Según estudios preliminares el parche de capsaicina es capaz de aliviar de manera significativa el dolor en la NIQ, además de poder ayudar a la regeneración de las fibras nerviosas afectadas. Los estudios evaluaron la eficacia del parche en 12 semanas con efectos secundarios locales controlables. Pese a ello hay ausencia de una evidencia científica sólida, debido al número limitado de estudios y participantes y a errores metodológicos.</p>	<p>1.a B</p>
<p>Bland KA, et al (2019), Canadá³⁰</p>	<p>ECA</p>	<p>Evaluar el efecto del ejercicio sobre la NIQ</p>	<p>27 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con taxanos</p>	<p>El ejercicio puede ayudar a ralentizar la progresión de los síntomas de gravedad de la NIQ, y a mejorar la adherencia terapéutica. A partir del ciclo 4, los efectos son menos significativos, pero parece que tiene cierto efecto sobre factores neurotróficos y mejora las puntuaciones de la calidad de vida con respecto al grupo control.</p>	<p>1.c A</p>

Kneis S, et al (2019), Alemania³¹	ECA	Evaluar la eficacia de los ejercicios de equilibrio en la reducción de los síntomas de la NIQ	41 supervivientes de cáncer con NIQ crónica	El grupo que realizaba ejercicios de equilibrio mejoró la calidad de la marcha. Ambos grupos consiguieron mejoras en la puntuación de equilibrio y menor riesgo de caídas, lo que sugiere que tanto el ejercicio de resistencia como ejercicios de equilibrio son potencialmente efectivos para tratar síntomas de la NIQ.	1.c A
Chen SC, et al (2020), Taiwán³²	Estudio cuasi-experimental	Examinar los efectos de un programa de entrenamiento en el manejo de NIQ	42 pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con oxaliplatino	El beneficio más significativo obtenido fue sobre el aumento de la fuerza muscular y resistencia de los participantes. En los demás puntos de síntomas sensoriales y motores no hubo beneficios significativos claros. Pese a ello la percepción de calidad de vida aumentó	2.c A
Brett L, et al (2022), EEUU³³	Revisión bibliográfica	Evaluar la literatura existente sobre el entrenamiento físico como terapia para prevenir o mitigar los efectos secundarios nocivos de la quimioterapia	5 ECA	Los resultados obtenidos mostraron que el ejercicio parece ralentizar tanto la aparición como la gravedad de los síntomas de la NIQ. Cuando los síntomas ya están establecidos, se observa un empeoramiento comparando con el grupo control. Por ello la intervención con ejercicio muestra un efecto positivo en la prevención y tratamiento de la NIQ. Pese a ello es necesario seguir investigando.	4.a A
Fonseca A, et al (2019), Brasil³⁴	Revisión sistemática	Analizar y sintetizar el conocimiento sobre el efecto de la acupuntura en los síntomas de NIQ en adultos con cáncer	5 estudios (cuasi-experimentales y cohorte)	Se encontró que la acupuntura tuvo efectos positivos en los síntomas de la NIQ para la mayoría de los participantes, con un nivel de evidencia III.	2.b A

<p>Stringer J, et al (2022), UK³⁵</p>	<p>ECA</p>	<p>Investigar la eficacia de un curso de acupuntura de 10 semanas en el tratamiento de los síntomas de NIQ</p>	<p>120 pacientes >18 años con cáncer con neurotóxicos</p>	<p>Se observó una reducción de la sintomatología en el brazo de acupuntura en el 68% de los participantes; con mejora de al menos 2 puntos en puntuación de sistemas sensoriales y de dolor. Todo ello se tradujo en una mejora de la funcionalidad en el grupo de acupuntura.</p>	<p>1.c A</p>
<p>Bao T, et al (2018), EEUU³⁶</p>	<p>Ensayo piloto</p>	<p>Evaluar la eficacia preliminar de la acupuntura para prevenir empeoramiento de la NIQ</p>	<p>27 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con paclitaxel</p>	<p>26 de las 27 participantes no avanzaron al grado III de NIQ, lo que sugiere que la acupuntura podría ayudar a la estabilización del desarrollo de los síntomas de la NIQ. Es preciso ECAs para establecer la eficacia.</p>	<p>2.c B</p>
<p>Wang M, et al (2022), China³⁷</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Evaluar la utilidad de las técnicas de neuromodulación no invasivas para el tratamiento de la NIQ</p>	<p>18 artículos (ECA, estudios piloto y cuasiexperimentales)</p>	<p>Las técnicas de neuromodulación, son seguras y prometedoras para el tratamiento de la NIQ, sobre todo las de neuromodulación central. Aunque el nivel de evidencia todavía es bajo.</p>	<p>1.d B</p>

8. DISCUSIÓN

La neuropatía asociada al tratamiento quimioterapéutico presenta un gran desafío, ya que su aparición es uno de los efectos adversos, que aparecen con el tratamiento quimioterapéutico neurotóxico, que más limita la dosis de este; llegando a ser necesario la reducción de la dosis, o incluso la suspensión del tratamiento (13,15).

Los mecanismos por los que los citostáticos neurotóxicos producen el daño neuronal, y por tanto desencadenan toda la sintomatología de la NIQ, no se conocen actualmente con exactitud. Su conocimiento permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y de tratamientos efectivos, al poder actuar sobre los mecanismos concretos que desencadenan el daño. El tipo de quimioterapia utilizada desencadena unos efectos adversos, a nivel de los nervios del SNP, diferentes y específicos, pero que se podrían agrupar en 4 efectos indeseados que actualmente son los más conocidos y estudiados. Estos serían: los cambios en los canales iónicos, que provocaría cambios en los potenciales de acción de las células neuronales; la inflamación neuronal y mitocondrial, el aumento del estrés oxidativo y finalmente el cambio de determinadas células inmunitarias (4,5,6,7).

Actualmente, no existe ningún tratamiento completamente efectivo y con evidencia científica suficiente para el manejo sintomatológico y la prevención de la NIQ, aparte de la reducción de la dosis de quimioterapia como se mencionó anteriormente (5,8,12,13). Pese a que esta reducción, es el único tratamiento que actualmente se lleva a cabo, no existe ningún protocolo que indique verdaderamente cuando se debe empezar a disminuir la dosis, la decisión recaerá únicamente en el oncólogo del paciente (16). Se sabe, que la gravedad de la NIQ es dependiente de la dosis de citostático neurotóxico, y que la toxicidad producida es acumulativa (16,17). Por ello, normalmente los médicos recomiendan reducir la dosis hasta un 25% cuando se presenta una NIQ de grado 2, siguiendo la clasificación de NCI-CTCEA y/o TNS; y retrasar o interrumpir la administración de citostático, para NIQ de grado 3 o más (16). Con esta reducción se pretende disminuir la morbilidad de NIQ en los pacientes, ya que dosis más bajas o la reducción de la duración de los ciclos de quimioterapia,

reducen el desarrollo y la progresión de la neuropatía, consiguiendo así evitar significativamente la aparición de la NIQ crónica y persistente (16,17). Los factores que se deberán tener en cuenta a la hora de la modificación de la pauta del quimioterapéutico, según Hertz DI, serán: el pronóstico del paciente (a mejor pronóstico habrá más posibilidad de reducir la dosis), el objetivo del tratamiento (si es curativo o paliativo), y si existe la posibilidad de un tratamiento alternativo al citostático neurotóxico (16).

Según la revisión de Ibrahim EY et al, algunos artículos estudiados indicaban que, con una administración de quimioterapia neurotóxica más espaciada en el tiempo, mínimo cada 3 meses, aunque fuera en dosis mayores, se reducía el riesgo de desarrollo de NIQ. Además, informó, como cambiando las vías de administración de ciertos citostáticos, se conseguía reducir la gravedad de la sintomatología. Algunos de los ejemplos mostrados fueron con los platinos, donde se vio que la sintomatología mejoraba con la administración intraarterial, en comparación con la intravenosa; o como con los inhibidores del proteasoma, donde la administración subcutánea podría mejorar la sintomatología producida por estos (17).

El conocimiento de **medidas preventivas**, puede ser un factor clave para un correcto manejo de la NIQ (5,18). Conocer el riesgo que presenta un paciente de padecer esta neuropatía antes del tratamiento de quimioterapia, puede ayudar al personal sanitario a valorar otras alternativas de tratamiento, además de ayudar a detectarla con mayor rapidez y poner medidas cuanto antes para evitar su progresión (12,19). Por ello, el conocimiento de los factores de riesgo de la NIQ es una medida fundamental de prevención. Los artículos de Laprinzi et al y Szklener et al muestran como los factores de riesgo más importantes de desarrollo de NIQ son, haber recibido un tratamiento neurotóxico anteriormente, combinar varios compuestos neurotóxicos a la vez, la edad avanzada, la obesidad, pacientes que presentan ya una neuropatía de base (pacientes con neuropatía diabética), el deterioro de la función renal, estilos de vida sedentarios, hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), tomar ciertos medicamentos cardiovasculares y presentar niveles bajos de albúmina (asociado a un estado nutricional deficiente) (12,18,19).

Ibrahim EY et al observó en un estudio retrospectivo, que pacientes con trastorno bipolar tratados con litio y que se encontraban en tratamiento con taxanos, presentaban una menor incidencia de NIQ. El litio, es un ion que se utiliza como estabilizador del estado de ánimo, para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar. A nivel celular, permite controlar el aumento de calcio intracelular, lo que podría reportar beneficios para la prevención de la NIQ; ya que con el tratamiento con taxanos se producen cambios en los canales iónicos que generan aumento de calcio intracelular, dando lugar a pérdidas de funciones celulares. Por ello, el litio actuaría como factor preventivo para la aparición de NIQ, siendo solo necesario cuando el taxano esté presente en el interior celular. Aun así, faltan estudios que avalen estos hallazgos en personas sanas (17).

Varios estudios muestran como la crioterapia puede ayudar a retrasar la aparición de los síntomas de NIQ, además de conseguir reducir la sintomatología cuando ya está establecida. Esto se basaría en que la aplicación de frío en manos y pies, usando guantes o medias entre -4°C — -25°C durante 30min-1h, incluso durante el tratamiento neurotóxico, reduciría la sensibilidad al dolor, gracias a la disminución del flujo sanguíneo y a la reducción en la liberación de las sustancias vasodilatadoras (10,12,20,21). En contra posición, otros estudios no mostraron resultados concluyentes, ni estadísticamente significativos que refuten el uso de la crioterapia como medida preventiva y de alivio de síntomas de la NIQ. Además, se observan altas tasas de abandono, debido a los problemas potenciales del uso prolongado del frío local, como quemaduras, o problemas cutáneos (22,23).

Dos estudios analizan el uso del Ácido Gangliósido-Monosialico (GM1) para la prevención y manejo de la NIQ en pacientes en tratamiento con oxaliplatino. El GM1 es un gangliosfingolípido presente en la membrana plasmática celular, con funciones principales para el desarrollo, diferenciación y reparación de las células neuronales (12,24). Hu S et al muestra el posible beneficio del GM1 en la reducción de la neurotoxicidad, consiguiendo disminuir síntomas de entumecimiento y dolor. Zhouk L indicó, que el GM1 se asoció a una disminución de la gravedad de NIQ y a mejoras en parámetros de calidad de vida durante el tratamiento con oxaliplatino, medido por los cuestionarios TNS y EORTC QLQ-

CIPN20. Pese a ello, todavía son necesarios más estudios, con más tamaño muestral para determinar estos datos y la dosis mínima efectiva (25).

En cuanto a los suplementos alimenticios, existen multitud de estudios que han tratado de investigar los posibles efectos preventivos de su consumo. Los más estudiados son, las sales de calcio y magnesio, vitaminas del grupo B y vitamina E, ácidos grasos esenciales (ácido docosahexaenoico, DHA y ácido alfa lipoico, ALA) y acetil-L-carnitina (ACL) (10,12,19).

Las sales de calcio y magnesio se han utilizado tradicionalmente para el tratamiento y la reducción de la sintomatología de la NIQ, sobre todo en pacientes tratados con platinos. En un principio, su uso ayudaría a reducir la hiperexcitabilidad y el daño neuronal, lo que conduciría a una reducción de la prevalencia de NIQ y una menor gravedad de los síntomas cuando aparecen. Los resultados de los estudios son contradictorios, aunque las últimas investigaciones sugieren que no existen diferencias significativas entre pacientes que toman las sales y los de placebo, por lo que no se debería recomendar ni utilizar en la práctica clínica (10,12).

En cuanto a las vitaminas, pese a que los resultados no son concluyentes, parece que salvo que exista algún déficit, su consumo como medida preventiva o de manejo de la NIQ no estaría recomendado (10,12,19). Las vitaminas del grupo B actúan como coenzimas en importantes procesos metabólicos, la deficiencia de B12 es causa directa de neuropatía, con síntomas de parestesias y entumecimiento; y donde su suplementación, sí consigue reducir sintomatología sensitiva. Más allá de eso no parece reportar beneficios. La vitamina E se utiliza para el manejo de otras neuropatías, además de utilizarse para aliviar síntomas de toxicidad producida por quimioterapia, gracias a su potente efecto antioxidante. Es por su fuerte poder antioxidante, por lo que durante años se ha estudiado su uso en la NIQ, ya que se pensaba que podría reducir el daño nervioso causado por el exceso de radicales libres. Pese a que algunos estudios mostraron que podría reducir la prevalencia y algunos síntomas como dolor o alodinia, medidos por la escala TNS, los resultados no son estadísticamente significativos (12,19,26).

Los ácidos grasos esenciales son vitales para el correcto funcionamiento cerebral. Szwajgier K en su revisión, destacó que el DHA y ALA podrían ayudar a prevenir y reducir la neuropatía producida por bortezomib, en un estudio donde se trató a pacientes con mieloma múltiple, aunque presentó un muy bajo tamaño muestral. En contra posición, en una revisión realizada por la Sociedad Estadounidense de oncología clínica (ASCO), se muestra como el ALA, no solo no reportó beneficios, si no que hubo altas tasas de abandono debido a que era mal tolerado por los pacientes (12,19).

El ACL, es un éster naturalmente presente en el sistema nervioso que tiene funciones principales en el metabolismo de las grasas, ejerciendo efectos neuroprotectores, neurotróficos y analgésicos (19). Se usa en el tratamiento de la neuropatía diabética para el alivio del dolor, pero parece ser que en la NIQ no aporta tantos beneficios claros. Avallone A en su revisión, encontró un gran ECA donde la suplementación con ACL, no solo no reportó beneficios sobre la NIQ, sino que produjo una sintomatología mayor (22). Estos datos también se reflejan en la revisión de la ASCO, donde resaltan que un uso prolongado ocasiona una aparición de NIQ más grave (12).

En cuanto al **tratamiento farmacológico** para el manejo de la NIQ establecida, las principales líneas de investigación se centran en el empleo de duloxetina, pregabalina y gabapentina, parches de capsaicina y cannabinoides. La duloxetina, es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina, que parece ofrecer un alivio moderado del dolor, entumecimiento y hormigueo en pacientes con NIQ, además de reportar beneficios en el estado de ánimo e insomnio, fruto de su mecanismo de acción; con efectos secundarios leves y aceptables, entre los que destacan náuseas y estreñimiento o disfunción sexual (10,12,15,17,22,24,26). El efecto analgésico es debido a que al bloquear los canales de serotonina también produce una inhibición de los canales de sodio, dando lugar a una inhibición parcial de las redes neuronales inhibitorias descendentes del dolor, por lo que los impulsos dolorosos no son transmitidos al SNC (24). Wang M en su revisión, muestra que los beneficios se producen a partir de dosis diarias de entre 30-75mg (26). Desforgues A habla también de otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, Venlafaxina, que reduce el dolor en pacientes con NIQ, pero con un efecto inferior (10,15).

La pregabalina y la gabapentina, son antiepilépticos que consiguen disminuir los neurotransmisores excitatorios. Actualmente se usan para el tratamiento del dolor neuropático, presentando efectos secundarios leves, como somnolencia y sedación. En el caso de la NIQ, no está claro su beneficio para la reducción del dolor y de otros síntomas. Los artículos muestran resultados contradictorios, y la mayoría no evidencia una disminución del dolor estadísticamente significativa (12,22,26). Peso a ello algunos estudios muestra como la pregabalina fue más eficaz en la disminución del dolor que la duloxetina (10,15,26). Ibrahim EY muestra como la asociación de oxicodona o naloxona, junto con pregabalina o gabapentina, presenta una mayor efectividad para el alivio del dolor que su utilización de forma aislada (17).

El uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico y el dolor neuropático es ampliamente conocido, ya que presenta una gran efectividad para la reducción del dolor. Blanton H en su estudio, revela que, pese a que en estudios preclínicos con roedores se ha observado beneficios en su uso para el tratamiento de los síntomas de NIQ, su empleo en humanos como tratamiento del dolor de NIQ, no presenta ni el efecto analgésico, ni la reducción de la sintomatológica esperada ni deseada (27).

Dos estudios muestran el potencial del empleo de los parches de capsaicina al 8% para el alivio y el control del dolor en pacientes con NIQ. Los resultados son prometedores, pese a que son necesarios más estudios con un mayor grupo muestral. Parece que el uso de los parches consigue reducir el dolor en el 60% de los pacientes, con aplicaciones en manos y pies de entre 30min-1h, en pacientes en tratamientos con platinos. Su mecanismo de acción consiste en antagonizar receptores neuronales encargados de la transmisión de señales dolorosas, provocando una desensibilización que ocasiona un aumento del umbral del dolor. Además, presenta efectos secundarios locales y controlables, como eritemas o ardor (28,29).

En cuanto al tratamiento no farmacológico para el manejo de la NIQ, parece que existen resultados muy prometedores. Las líneas principales de investigación que destacan son el ejercicio, la acupuntura, la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS) y terapia codificadora (10,22).

Existen resultados muy prometedores sobre los beneficios de entrenamientos específicos para el manejo y reducción de la sintomatología en pacientes con NIQ; en concreto ejercicios de fuerza, equilibrio y resistencia (12,20,21,23,30). Los estudios muestran como reduce síntomas sensitivos, el dolor y/o produce un desarrollo de NIQ no tan grave, además de mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo el riesgo de caídas (10,20). Bland KA en su estudio, muestra como mujeres en terapia con taxanos durante 10 semanas de entrenamiento, mejoran los datos de fatiga, estado físico y calidad de vida; además de ralentizar la progresión de NIQ, debido a que estimula factores neurotróficos y protectores, (23,30). Kneis S, además, obtuvo resultados en los que muestra como tanto los grupos sometidos a entrenamientos de fuerza, como a ejercicios de equilibrio, logran reducir sintomatología, por lo que ambas intervenciones serian efectivas (31). Pese a ello, algunos estudios no mostraron cambios estadísticamente significativos en la reducción de los síntomas sensoriales, como el de Chen S, en un estudio piloto, o el de Brett L; informando, además, de la existencia de una investigación muy heterogénea y con resultados no corroborados mediante medidas objetivas (32,33).

La acupuntura es un tratamiento muy utilizado en la medicina tradicional china, varios estudios hablan sobre el uso de esta para el manejo de la NIQ, aunque con resultados dispares. Mientras que algunos hablan de que no está justificada su utilización, al no producir cambios estadísticamente significativos (10,22,26). Otros muestran su posible potencial en la reducción del dolor, entumecimiento y hormigueo, debido a que podrían ayudar a mejorar la neurotransmisión central de receptores GABA, adrenérgicos y serotoninérgicos (12,23). Fonseca A, habla de un nivel de evidencia III, en la reducción de síntomas de NIQ (34). Dos estudios piloto, muestran resultados de reducción del dolor neuropático y paralización de la progresión de NIQ en entorno 60% de los pacientes (35,36).

En cuanto a la TENS y terapia codificadora, los resultados no son concluyentes. Pero en líneas generales no parece poder demostrarse su eficacia en la reducción del dolor y los síntomas de NIQ según la mayoría de los estudios analizados (26,37).

Finalmente, la Sociedad Estadounidense de oncología clínica (ASCO), solo recomienda el uso de la duloxetina, con un grado de recomendación moderado, como único tratamiento eficaz, con suficiente evidencia clínica, para el alivio del dolor de la NIQ. Indicando, además, que otras terapias farmacológicas y no farmacológicas, no presentan suficiente evidencia clínica, como para poder ser recomendadas como terapias de prevención y/o tratamiento (10,12). En cambio, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), sí considera el uso de otros tratamientos, aparte de la duloxetina, para el manejo de la NIQ, como el ejercicio o los parches de capsaicina; debido a los primeros resultados prometedores en el alivio del dolor y la sintomatología en algunos ensayos clínicos actualmente en desarrollo (10,28).

8.1. Análisis de limitaciones y fortalezas

En cuanto al análisis de las limitaciones y fortalezas del presente estudio, quedan recogidas a continuación:

LIMITACIONES: las limitaciones principales que se han encontrado han sido:

- El escaso conocimiento general acerca de la NIQ, debido a que es una entidad aislada dentro de los otros tipos de neuropatías conocidas. Por ello, los tratamientos y mecanismos de prevención que son eficaces para otro tipo de neuropatías, en el caso de la NIQ, resultan en su mayoría ineficaces.
- La inexistencia de protocolos, pruebas y cuestionarios específicos que permitan la evaluación y la correcta detección de la NIQ. Esto genera que con frecuencia esté infradiagnosticada, y, por tanto, no se ponga solución a la sintomatología que presentan los pacientes afectados.
- La investigación tan heterogénea que existe, debido a que no existen protocolos de diagnóstico ni evaluación, por lo que cada investigador utiliza el que considera más apropiado para su estudio. Además, de por el bajo tamaño muestral de la mayoría de los estudios, y la amplia gama de citostáticos neurotóxicos que la ocasionan, lo que dificulta la extrapolación de los datos y genera un bajo nivel de evidencia de los resultados obtenidos.

FORTALEZAS: en cuanto a las fortalezas se encuentra:

- ✓ Existen números estudios de investigación en diferentes fases que están estudiando diferentes medidas para la prevención y manejo de la NIQ, siendo algunos de ellos muy prometedores.
- ✓ El empleo de estudios muy actuales, para la realización del presente trabajo.
- ✓ La capacidad de reunir en este trabajo, la evidencia científica actual acerca del manejo clínico de la NIQ, sirviendo de ayuda para dar a conocer la problemática al personal sanitario, dando información actualizada y basada en la evidencia científica más reciente, acerca de la mejor forma de abordar la sintomatología que ocasiona.

8.2. Aplicación a la práctica clínica

El mejor conocimiento sobre la NIQ permitirá al personal sanitario abordar de una mejor manera a los pacientes oncológicos con neuropatía periférica inducida por quimioterapia, reduciendo costes sanitarios y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Siendo, especialmente útil para los profesionales de enfermería, ya que son ellos los que se encargan de la administración de los tratamientos, por lo que son claves para la detección de los signos tempranos de la NIQ, para su posterior evaluación y determinación de la gravedad, y para educar al paciente en el reconocimiento de los síntomas de esta patología. Pudiendo así conseguir reducir su impacto y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

El conocimiento sobre las medidas farmacológicas y no farmacológicas por parte del personal sanitario permitirá guiar y educar a los pacientes para actuar adecuadamente en la reducción de los síntomas y el dolor. Y enfermería, tendrá un papel importante en el apoyo de una adecuada adherencia al tratamiento, en especial cuando se ponen en marcha medidas no farmacológicas.

8.3. Futuras líneas de investigación

Como futuras líneas de investigación se propone:

- Elaboración de protocolos de actuación para un adecuado manejo y evaluación de la NIQ.

- Realización de ensayos clínicos, con un mayor tamaño muestral y homogenización de los métodos y cuestionarios empleados para detección y evaluación de los síntomas de NIQ, que evalúen la eficacia, seguridad y factibilidad del empleo de medidas farmacológicas y no farmacológicas para el manejo clínico de la NIQ.
- Estudios sobre los factores de riesgo a tener en cuenta para el desarrollo de NIQ y mecanismos eficaces de prevención.

9. CONCLUSIONES

- Para un correcto manejo clínico de la neuropatía periférica asociada a la quimioterapia, es necesario realizar un correcto diagnóstico y evaluación que permita guiar la práctica clínica, además de conocer los factores de riesgo que predisponen a su desarrollo, para implementar medidas preventivas y de tratamiento adecuadas. La evidencia actual es limitada, pese a ello, hay varias líneas de investigación que resultan muy prometedoras, tanto de medidas farmacológicas, como no farmacológicas.
- Las líneas de prevención se basan en el conocimiento de los factores de riesgo personal para el desarrollo de la neuropatía, y en el empleo de GM1 en pacientes en tratamiento con oxaliplatino, aunque son necesarios más estudios. El empleo de suplementos vitamínicos, sales de calcio y magnesio y de ácidos grasos esenciales (DHA y ALA) resulta ineficaz para prevenir la aparición de la NIQ. Además, el empleo de ACL resulta contraproducente, ya que se ha comprobado que puede producir una aparición de NIQ más grave.
- En cuanto al abordaje terapéutico se pueden diferenciar 2 líneas: Tratamiento farmacológico, donde la duloxetina y los parches de capsaicina son los únicos fármacos que han mostrado eficacia en la reducción del dolor y otra sintomatología de tipo sensitiva. Todos los demás tratamientos actualmente muestran resultados dispares. Tratamiento no farmacológico, es la línea de investigación más prometedora. Principalmente destacan los beneficios del ejercicio físico, ya no solo en la reducción de sintomatología de tipo sensitiva, sino también motora, consiguiendo así mejorar la calidad de vida; y de la acupuntura, aunque en esta última los resultados no son tan claros.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. IASP Announces Revised Definition of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP). Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-reviseddefinition-of-pain/>
2. del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Farm Prof. 2015; 29(1):36-43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
3. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncol Barc. 2005; 28(3):33-7. Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006
4. Young Yoon S, Young Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. Korean J Intern Med. 2018; 33 (6): 1058-1069. doi: [10.3904/kjim.2018.162](https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162)
5. Flatters SJ. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. BJA. 2017; 119 (4): 737-749. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aex229>
6. Hu L, Mi WL, WuG, Wang YQ, Mao-Ying Q. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral.Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. Curr Neuropharmacol. 2019; 17 (2): 184-196. doi: [10.2174/1570159X15666170915143217](https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915143217)
7. Staff N, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. Ann Neurol. 2017; 81 (6): 772-781. doi: [10.1002/ana.24951](https://doi.org/10.1002/ana.24951)
8. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. IASP. 2014; 155 (12): 2461-2470. doi: doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020
9. Shangming Z. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and rehabilitation: A review. Seminars in Oncology. 2021; 48 (3): 193-207. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.09.004>.
10. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. Biomed Pharmacother. 2022; 147:112671. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222000592>
11. Calvo AB. Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la CIPN [Tesis doctoral]. España: Universidad de Salamanca; 2019.
12. Laprinzi CH, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020; 38 (28): 3325-3347. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01399?role=tab>
13. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): where are we now? Pain. 2019; 160 (1): 1-10. Doi: [10.1097/j.pain.0000000000001540](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001540)
14. SEOM. Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

15. Wang C, Chen S, Jiang W. Treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review of randomized control trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13. Doi: [10.3389/fphar.2022.1080888](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1080888)
16. Hertz DI, Childs D, Park S, et al. Patient-centric decision framework for treatment alterations in patients with Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Cancer Treat Rev.* 2021; 99: 102241. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102241>
17. Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 145:102831. Doi: [10.1016/j.critrevonc.2019.102831](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102831)
18. Li T, Mizrahi D, Goldstein D, et al. Chemotherapy and peripheral neuropathy. *Neurol Sci.* 2021; 42 (10): 4109-4121. Doi: [10.1007/s10072-021-05576-6](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05576-6)
19. Szklener K, Szklener S, Michalski A, et al. Dietary Supplements in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A New Hope? *Nutrients.* 2022; 14(3):625. Doi: [10.3390/nu14030625](https://doi.org/10.3390/nu14030625)
20. Tamburin S, Park S, Schenone A, et al. Rehabilitation, exercise, and related non-pharmacological interventions for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Systematic review and evidence-based recommendations. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2022; 171: 103575. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842821003620>
21. Simsek NY, Demir A. Cold Application and Exercise on Development of Peripheral Neuropathy during Taxane Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2021; 8 (3): 255-268. Disponible e: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2347562521000445>
22. Avallone A, Bimonte S, Cardone C, et al. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Anticancer Res.* 2022; 42(10):4667-4678. Doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.15971>
23. Hao J, Zhu X, Bensoussan A. Effects of Nonpharmacological Interventions in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Integr Cancer Ther.* 2020;19. Doi: [10.1177/1534735420945027](https://doi.org/10.1177/1534735420945027)
24. Hu S, Huang KM, Adams EJ, et al. Recent Developments of Novel Pharmacologic Therapeutics for Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(21):6295-6301. Doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-2152](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2152)
25. Zhou L, Huang D, Li H, et al. Monosialotetrahexosylganglioside in the treatment of chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: TJMUCH-GI-001, a randomised controlled trial. *J Clin Med.* 2021; 41: 101157. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021004375>
26. Wang M, Pei Z, Molassiotis A. Recent advances in managing chemotherapy- induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Eur J Oncol Nurs.* 2022; 58:102134. Doi: [10.1016/j.ejon.2022.102134](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102134)
27. Blanton HL, Brelsfoard J, DeTurk N, et al. Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs.* 2019 Jun;79(9):969-995. Doi: [10.1007/s40265-019-01132-x](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01132-x)

28. Bienfait F, Julienne A, Jubier S, et al. Evaluation of 8% Capsaicin Patches in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Study in a Comprehensive Cancer Center. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (2): 349. Doi: [10.3390/cancers15020349](https://doi.org/10.3390/cancers15020349)
29. Cabezón L, Custodio S, Palka M, et al. High-Dose 8% Capsaicin Patch in Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 60 (5): 1047-1054. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392420305698>
30. Bland KA, Kirkham AA, Bovard J, et al. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(6):411-422. Doi: [10.1016/j.clbc.2019.05.013](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.013)
31. Kneis S, Wehrle A, Müller J, et al. Balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):414. Doi: [10.1186/s12885-019-5522-7](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5522-7)
32. Chen S, Huang HP, Huang WS, et al. Non-randomized preliminary study of an education and elastic-band resistance exercise program on severity of neuropathy, physical function, muscle strength and endurance & quality of life in colorectal cancer patients experiencing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Eur J Oncol Nurs*. 2020; 49: 101834. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1462388920301149>
33. Brett L, Zachary W, Kundur P, et al. Beneficial effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and sleep disturbance: A review of literature and proposed mechanisms. *Gynecol Oncol*. 2022; 39: 100927. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578922000078>
34. Fonseca A, Olson K, de Paula JM, et al. Acupuntura en adultos con neuropatía periférica inducida por quimioterapia: una revisión sistemática. *Rev Latino-AM Enfermagem*. 2019; 27: 3126. Doi: [10.1590/1518-8345.2959.3126](https://doi.org/10.1590/1518-8345.2959.3126)
35. Stringer J, Ryder WD, Mackereth PA, et al. A randomised, pragmatic clinical trial of acupuncture plus standard care versus standard care alone for Chemotherapy Induced peripheral Neuropathy (ACUFOCIN). *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 60: 102171. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1462388922000795>
36. Bao T, Seidman AD, Piulsom L, et al. A phase IIA trial of acupuncture to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity during neoadjuvant or adjuvant weekly paclitaxel chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018; 101: 12-19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804918309006>
37. Wang M, Yin Y, Yang H, et al. Evaluating the safety, feasibility, and efficacy of non-invasive neuromodulation techniques in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 58:102124. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102124>
38. Institute TJB. Joanna Briggs Institute New Levels of Evidence; 2013 Edition. <https://evidencia.com/wp-content/uploads/2015/06/Niveles-de-evidencia-JBI.pdf>
39. Institute TJB. Joanna Briggs Institute New Grades of Recommendation; 2013 Edition. <https://evidencia.com/wp-content/uploads/2015/06/Grados-de-recomendacion-JBI.pdf>

11. ANEXOS

Anexo 1

❖ Cuestionario NCI-CTCEA

Efectos adversos	Grado				
	1	2	3	4	5
Neuropatía periférica motora	Asintomática: clínica o sólo observaciones de diagnóstico. Intervención indicada	Síntomas moderados: limitación instrumental ADL*	Síntomas severos: limitado auto cuidado indicado dispositivo de asistencia	Consecuencias potencialmente mortales: 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: 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 sí mismo, usar el baño, tomar medicamentos).					

Figura 2. Cuestionario NCI-CTCEA para la valoración de la severidad de los síntomas de la NIQ (11).

❖ Cuestionario TNS

Parámetro	PUNTUACIÓN				
	0	1	2	3	4
Síntomas Sensoriales	Ninguna	Limitado a dedos y pies	Síntomas extendidos a muñecas/ tobillo	Síntomas a extendidos a codos/ rodillas	Síntomas extendidos más allá de codos/ rodillas o están deshabilitados
Síntomas Motores	Ninguna	Dificultad Baja (Independiente)	Dificultad moderada (Independiente)	Requiere asistencia	Parálisis
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/ 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

Figura 3. Cuestionario TNS para la valoración de la gravedad de la NIQ (11).

❖ FACT- Taxane

Tabla 2. Cuestionario FACT- Taxane, en el que se incluyen dos los ítems de bienestar físico y sintomatología, que permiten medir la neuropatía inducida por taxanos (11).

BIENESTAR FÍSICO	NADA	POCO	MODERADO	BASTANTE	MUCHO
	0	1	2	3	4
Falta de energía					
Nauseas					
Dolor					
Los efectos secundarios me afectan					
Me siento débil					
Solo me apetece estar en la cama					
Sintomatología en terapia con Taxanos	NADA	POCO	MODERADO	BASTANTE	MUCHO
	0	1	2	3	4
Entumecimiento u hormigueo en manos					
Entumecimiento u hormigueo en pies					
Siento incomodidad en las manos					
Siento incomodidad en los pies					
Dolor en articulaciones o calambres musculares					
Debilidad corporal					
Problemas con la audición					
Oír pitidos o zumbidos en el oído					
Problemas para abrocharte					
Problemas en la percepción de la forma de los objetos al tacto					
Problemas al andar					
Sentirse hinchado					
Inflamación en las manos					
Inflamación de piernas					
Dolor en los dedos de pies y manos					

❖ EORTC QLQ- CIPN20

Tabla 3. Cuestionario EORTC QLQ- CIPN20, que permite valorar los síntomas de la NIQ y su afección en la calidad de vida del paciente (11).

Durante la última semana	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
	1	2	3	4
¿Has tenido hormigueo en los dedos o manos?				
¿Has tenido hormigueo en los dedos o pies?				
¿Has tenido entumecimiento en manos?				
¿Has tenido entumecimiento en pies?				
¿Has sentido dolor punzante o quemazón en las manos?				
¿Has sentido dolor punzante o quemazón en los pies?				
¿Tuviste calambres en las manos?				
¿Tuviste calambres en los pies?				
¿Tuvo problemas para pararse o caminar debido a la dificultad para sentir el suelo bajo sus pies?				
¿Tuviste dificultad para distinguir entre agua fría y caliente?				
¿Tuvo algún problema al sostener un bolígrafo, lo que dificultó la escritura?				
¿Tuvo dificultad para manipular objetos pequeños con los dedos (por ejemplo, para abrochar botones pequeños)?				
¿Tuvo dificultad para abrir un frasco o botella debido a la debilidad en sus manos?				
¿Tuvo dificultad para caminar porque sus pies cayeron hacia abajo?				
¿Tuvo dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla debido a la debilidad en las piernas?				
¿Se mareó al levantarse de una posición sentada o acostada?				
¿Tuvo visión borrosa?				
¿Tuvo dificultad para escuchar?				
<u>Solo si conduces un coche:</u> ¿Tuviste dificultad para usar los pedales al conducir?				
<u>Solo si eres hombre:</u> ¿Tuvo dificultades para lograr o mantener una erección?				

Anexo 2

Tabla 4. Niveles de evidencia del JBI (38).

NIVELES DE EVIDENCIA DEL JBI	
Nivel 1- Diseños Experimentales	Nivel a Revisión Sistemática o ECA
	Nivel b Revisión sistemática de ECA y otros diseños de estudio
	Nivel c ECA Nivel 1.d- Pseudo-ECA
Nivel 2- Diseños Cuasiexperimentales	Nivel a Revisión Sistemática de estudios Cuasiexperimentales Nivel
	Nivel b Revisión Sistemática de estudios Cuasiexperimentales y otros diseños menores
	Nivel c Estudio prospectivo controlado cuasiexperimental
	Nivel d Pre-test/Post-test o grupo control histórico/retrospectivo
Nivel 3- Diseños Observacionales Analíticos	Nivel a Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparables
	Nivel b Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparable y otros diseños menores
	Nivel c Estudio de Cohortes con grupo control
	Nivel d Estudios de control de casos
	Nivel e Estudio observacional sin grupo control
Nivel 4- Estudios Observacionales Descriptivos	Nivel a Revisión sistemática de estudios descriptivos
	Nivel b Estudio transversal
	Nivel c Estudio de serie de casos
	Nivel d Estudio de caso
Nivel 5- Opinión de experto e Investigación	Nivel a Revisión Sistemática de opinión experta
	Nivel b Consenso de expertos
	Nivel c Investigación/opinión de un solo experto

Tabla 5. Grados de Recomendación del JBI (39).

GRADOS DE RECOMENDACIÓN DEL JBI	
GRADO A	GRADO B
<p>Recomendación “fuerte”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos deseables superan claramente los indeseables - Existe evidencia de calidad adecuada - Hay un beneficio o no hay impacto en el uso de los recursos - Los valores, preferencias y experiencias del paciente se han tenido en cuenta 	<p>Recomendación “débil”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos deseables parecen superar los indeseables, pero no está claro - La evidencia existente no es de calidad adecuada - Hay un beneficio, ningún impacto o un impacto mínimo en el uso de los recursos - Los valores, preferencias y experiencias del paciente pueden haberse tenido en cuenta o no