ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2025: 85: 501-510

Artículo original

PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA INDUCIDA POR OXALIPLATINO: DIFERENCIAS ASOCIADAS AL SEXO

CONSTANZA A. MIGUEL[1], LUCÍA C. CAVASOTTO[1,2], CLARA LÓPEZ SARTORIO[1,2], NICOLÁS MARCOLINI[3], FERNANDO GAYET[3], MARÍA F. CORONEL[1,2]

[1]Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) CONICET - Universidad Austral,
[2]Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral,
[3]Servicio de Oncología Clínica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: María Florencia Coronel, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional CONICET - Universidad Austral, Av. Pte. Perón 1500, 1629 Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
E-mail: fcoronel@austral.edu.ar
Recibido: 9-X-2024
Aceptado: 20-I-2025

Resumen

Introducción: La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es un efecto adverso frecuente y severo del tratamiento antitumoral. Se desconoce la prevalencia en Argentina y los posibles factores de riesgo.

Materiales y métodos: Se estudió una cohorte de 56 pacientes con carcinoma colorrectal tratados con oxaliplatino. Los registros clínicos fueron analizados retrospectivamente, permitiendo extraer los datos de interés.

Resultados: El estudio incluyó 56 pacientes, 30 hombres (54%) y 26 mujeres (46%). Los esquemas terapéuticos utilizados incluyeron FOLFOX (45%) y XELOX (55%). Un total de 41 pacientes desarrollaron síntomas compatibles con NPIQ, siendo la prevalencia general 73%. La prevalencia fue mayor en mujeres (88%) que en hombres (60%), identificándose asociación entre el sexo femenino y el desarrollo de neurotoxicidad (p=0.01). No se encontraron asociaciones significativas con otros factores como edad, sobrepeso, estadio tumoral, esquema quimioterápico y dosis acumulada (p>0.05 en todos los casos). En la cohorte completa solo se detectaron diferencias asociadas al sexo en la prevalencia de sobrepeso, siendo mayor en hombres (p=0.0167). En el subgrupo de pacientes con NPIQ también se detectaron diferencias asociadas al sexo: los hombres presentaron mayor prevalencia de sobrepeso (p=0.0427) y recibieron dosis acumuladas más altas (p=0.0368), mientras que el esquema XELOX se utilizó más frecuentemente en mujeres (p=0.0495). En el subgrupo tratado con XELOX, se confirmó nuevamente una mayor prevalencia de NPIQ en mujeres (p=0.0278).

Discusión: Nuestros resultados destacan el impacto del sexo en la prevalencia y la presentación clínica de este efecto adverso del tratamiento antitumoral.

Palabras clave: dolor asociado al cáncer; neuropatía; efecto adverso de la quimioterapia; factores de riesgo

Abstract

Prevalence of oxaliplatin-induced neuropathy: sex-related differences

Introduction: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a frequent and severe side effect of cancer treatment. Its prevalence in Argentina, and potential risk factors, remain unknown.

Materials and methods: A cohort of 56 patients with colorectal carcinoma treated with oxaliplatin was studied. Clinical records were retrospectively analyzed to extract relevant data.

Results: The study included 56 patients, 30 males (54%) and 26 females (46%). The therapeutic regimens used were FOLFOX (45%) and XELOX (55%). A total of 41

patients developed symptoms consistent with CIPN, with an overall prevalence of 73%. Prevalence was higher in women (88%) compared to men (60%), with an association found between female sex and the development of neurotoxicity (p=0.01). No significant associations were found with other factors such as age, overweight, tumor stage, chemotherapy regimen, or cumulative dose (p>0.05 in all cases). In the entire cohort, sex-related differences were only detected in the prevalence of overweight, being higher in men (p=0.0167). Among CIPN patients, sex-related differences were also found: men had a higher prevalence of overweight (p=0.0427) and received higher cumulative doses (p=0.0368), while XELOX was more frequently used in women (p=0.0495). In the subgroup of patients treated with XELOX, a higher prevalence of CIPN in women was again confirmed (p=0.0278).

Discussion: Our results highlight the impact of sex on the prevalence and clinical presentation of this adverse effect of cancer treatment.

Key words: cancer-associated pain, neuropathy, chemotherapy-related adverse effects, risk factors

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La neuropatía inducida por quimioterapia es un efecto adverso frecuente y severo del tratamiento antitumoral. Entre los fármacos antineoplásicos, el oxaliplatino se destaca por su marcada neurotoxicidad. La incidencia de neuropatía por oxaliplatino varía considerablemente entre diferentes poblaciones, y no existe consenso sobre los posibles factores de riesgo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este es el primer estudio que describe la prevalencia de neuropatía por oxaliplatino en Argentina, siendo del 73% en la cohorte estudiada, con una mayor prevalencia de síntomas asociados a neurotoxicidad en mujeres y síntomas más severos en hombres. Nuestros resultados destacan el impacto del sexo en la prevalencia y la presentación clínica de este efecto adverso del tratamiento antitumoral.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) constituye la complicación neurológica más frecuentemente asociada al tratamiento del cáncer. Dependiendo del grado de toxicidad generada puede obligar a la reducción de la dosis o a la suspensión del agente quimioterápico, condicionando la efectividad del tratamiento antineoplásico y el pronóstico del paciente[1,2].

Para apreciar su impacto en salud basta mencionar que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se registran casi 20 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo. La mayoría de estos pacientes se trata con quimioterapia, ya sea como primera línea o en adyuvancia. En Argentina, el Instituto Nacional del Cáncer reporta una incidencia media-alta, con alrededor de 125 000 nuevos casos de cáncer por año. Gracias a los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento, el porcentaje de pacientes que sobrevive al cáncer se ha incrementado notablemente, otorgando mayor relevancia a los efectos adversos que las drogas antineoplásicas generan a largo plazo[1].

Varias familias de fármacos quimioterápicos pueden desencadenar neuropatía y dolor. Entre las principales se encuentran los derivados de los platinos (cisplatino, oxaliplatino), los taxanos (paclitaxel, docetaxel), los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), los inhibidores del proteasoma (bortezomib) y algunos antimetabolitos (citarabina)[1,3].

Entre los pacientes tratados con oxaliplatino, agente quimioterapéutico utilizado en el manejo de tumores colorrectales, gastroesofágicos, pancreáticos, entre otros, la incidencia de NPIQ oscila entre el 60-80%, con gran variabilidad entre regiones y poblaciones[4]. Esta neuropatía se caracteriza por ser una axonopatía predominantemente sensitiva, con distribución bilateral, distal y simétrica[4]. Durante la administración del fármaco y en los días posteriores, los pacientes pueden experimentar hipersensibilidad al frío, disestesias faríngeas, disfagia inducida por bebidas frías y calambres musculares[2,4].

La neuropatía inducida por oxaliplatino generalmente sigue un patrón de empeoramiento progresivo durante 2 a 3 meses tras la suspensión del fármaco, fenómeno conocido como

coasting[2,3]. Los pacientes presentan síntomas motores, autonómicos y, en mayor medida, sensitivos. Entre los síntomas más frecuentemente reportados se encuentran la pérdida de sensibilidad frente a estímulos inocuos y el desarrollo de parestesias, disestesias y dolor persistente de tipo neuropático[2,3,5]. Los descriptores más comúnmente utilizados por los pacientes incluyen entumecimiento, hormigueo y dolor. El entumecimiento y el hormigueo suelen preceder al dolor y tienden a ser preponderantes. La distribución de estos síntomas sigue un patrón en "guante y calcetín", iniciándose distalmente en los dedos de las manos y los pies, con progresión proximal conforme la condición empeora[2,4].

En cuanto a los mecanismos involucrados, se sabe que el daño neurotóxico se centra en las neuronas aferentes primarias localizadas en los ganglios anexos de la raíz dorsal[3]. El oxaliplatino, al igual que otros derivados del platino, forma aductos con el ADN nuclear y mitocondrial, alterando la función mitocondrial y el ciclo celular y conduciendo a apoptosis neuronal[1,3].

Actualmente, la única estrategia disponible para el control de la NPIQ y los síntomas asociados es la reducción / suspensión del fármaco antineoplásico; a pesar de ello en muchos casos el daño es irreversible y la sintomatología perdura[1]. Además, los tratamientos sintomáticos disponibles, particularmente para el manejo del dolor, son limitados y resultan efectivos solo en algunos casos[1,2].

Dado que se trata de un efecto adverso potencialmente prevenible, en los últimos años varios grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en identificar factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar NPIQ, con el objetivo de estratificar los pacientes y aplicar estrategias preventivas que resulten efectivas[4]. Además de las propiedades farmacológicas y el perfil de toxicidad específico de cada agente quimioterápico, se ha propuesto que diferentes factores podrían incrementar el riesgo de neurotoxicidad periférica[1,4]. Sin embargo, los hallazgos reportados hasta la fecha no han resultado concluyentes o son contradictorios[1,4]. Por lo cual, aún no se ha alcanzado consenso en cuanto a factores con valor predictivo demostrado.

Entre las variables potencialmente relacionadas con un mayor riesgo de neuropatía y dolor se incluyen características demográficas (edad, sexo), individuales (peso, índice de masa corporal (IMC)), relacionadas al tumor (estadio) y asociadas al tratamiento quimioterápico (esquema, dosis por ciclo, dosis acumulada)[1,4].

Actualmente, no se conoce la prevalencia de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes tratados con oxaliplatino en Argentina. Tampoco se sabe si variables como la edad, el sexo, el peso, el IMC, el estadio tumoral, el esquema de quimioterapia o la dosis acumulada constituyen factores de riesgo. Por lo tanto, el objetivo general de este trabajo fue determinar la prevalencia de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes con carcinoma colorrectal tratados con oxaliplatino en un hospital de referencia de la Provincia de Buenos Aires, y analizar la posible asociación con variables que podrían aumentar el riesgo de desarrollar esta complicación clínica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, que fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral (CIE #016-23) y la Comisión Conjunta de Investigación en Salud de la Provincia de Buenos Aires (NO-2024-15921014-GDEBA-DPEGSFFMSALGP).

Se incluyeron pacientes adultos con adenocarcinoma colorrectal que recibieron tratamiento con oxaliplatino en el Hospital Universitario Austral, centro de referencia de la Provincia de Buenos Aires, durante los años 2019 y 2021. Se excluyeron aquellos con cuadros de neuropatía y dolor crónico de etiología no relacionada a la quimioterapia, y pacientes de los que no se contaba con información completa. Se utilizó una técnica de muestreo consecutivo de manera que todos los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron incluidos en el estudio.

Se realizó la revisión retrospectiva de las historias clínicas electrónicas y se registraron los datos de interés en una planilla de Excel. En particular, se registró la edad al momento del diagnóstico, el sexo, el IMC (según definición de OMS), el rango de peso (sobrepeso: IMC>25; normopeso: 18.5-25; bajo peso: IMC<18.5), el estadio tumoral (I-IV), el esquema quimioterápico utilizado (FOLFOX o XELOX), la dosis de oxaliplatino por ciclo (85 o 130 mg/m^2), la dosis acumulada (en mg/m^2), el desarrollo de síntomas compatibles con NPIQ, el período de manifestación de los síntomas (solo durante, solo después, o tanto durante como después del tratamiento quimioterápico), y la

necesidad de reducir la dosis/interrumpir el tratamiento quimioterápico.

Como se mencionó, los pacientes incluidos en el estudio recibieron oxaliplatino en esquema FOLFOX o XELOX. El esquema FOLFOX consiste en una combinación de oxaliplatino (85 mg/m^2), leucovorina (ácido folínico) y 5-fluorouracilo[6]. Este esquema se repite cada 14 días. El esquema XELOX combina oxaliplatino (130 mg/m^2) con capecitabina (una pro-droga oral de 5-fluorouracilo)[6]. Este esquema se repite cada 21 días. Para ambos esquemas, por lo general se administran entre 4 y 12 ciclos de quimioterapia. El número total de ciclos depende de la decisión médica basada en la evaluación de la efectividad del tratamiento y la tolerancia del paciente[6,7].

El diagnóstico de la neuropatía inducida por oxaliplatino se basó en el reporte de síntomas frecuentemente asociados a este efecto adverso del tratamiento antitumoral como la presencia de parestesias, disestesias, dolor, calambres musculares, etc[4], y fue realizado por el oncólogo a cargo del seguimiento de cada paciente. Por su parte, las modificaciones de la dosis de oxaliplatino (reducción/interrupción del fármaco) se realizaron siguiendo protocolos vigentes[6]. Brevemente, la dosis se redujo entre un 20% y 30% en caso de parestesias persistentes entre ciclos, y se discontinuó el tratamiento si las parestesias se asociaban con deterioro funcional.

El análisis estadístico se realizó utilizando medidas descriptivas para resumir las características demográficas y clínicas de la población. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar las asociaciones entre variables categóricas se aplicó la prueba de Chi-cuadrado usando InfoStat. En particular, esta prueba se utilizó para analizar la asociación entre el desarrollo de NPIQ y variables como el sexo, la presencia de sobrepeso, el estadio tumoral, el esquema quimioterápico y el rango de dosis acumulada. También para analizar la asociación entre el sexo del paciente y las variables recién mencionadas, la necesidad de reducir/interrumpir el tratamiento quimioterápico y el período de manifestación clínica. En los casos donde no se cumplían los supuestos del Chi-cuadrado, se utilizó la prueba exacta de Fisher, empleando el *software* SPSS.

Para analizar la asociación de NPIQ con una variable numérica como la edad se utilizó la prueba exacta de Fisher, empleando el *software* SPSS. Finalmente, para comparar variables numéricas como el IMC entre hombres y mujeres se realizó la prueba t de Student utilizando GraphPad Prism. En todos los casos, se consideraron estadísticamente significativas las asociaciones con un valor de p inferior a 0.05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los siguientes programas: InfoStat 2020, IBM SPSS Statistics versión 29.0.2.0, y GraphPad Prism 9.0.2.

Resultados

La población en estudio consistió en 56 pacientes con carcinoma colorrectal que recibieron tratamiento con oxaliplatino en el Hospital Universitario Austral. Esta cohorte incluyó 30 hombres (54%) y 26 mujeres (46%), con edades comprendidas entre 25 y 84 años al momento del diagnóstico (Tabla 1). Todos los pacientes (n=56, 100%) recibieron oxaliplatino, la mayoría (n=53, 94%) para el tratamiento de estadios avanzados del tumor (Tabla 1). Mientras que el 46% de los pacientes fue tratado en adyuvancia, el 54% recibió oxaliplatino como tratamiento de primera línea. Los regímenes utilizados incluyeron FOLFOX en el 45% de los pacientes y XELOX en el 55% (Tabla 1). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (n=36, 64%) recibió dosis acumuladas de oxaliplatino superiores a 520 mg/m^2 (Tabla 1).

En nuestra cohorte, 41 pacientes desarrollaron síntomas compatibles con NPIQ reflejando una prevalencia general del 73% (Tabla 1, Fig. 1). La mayoría (n=21, 51%) desarrolló síntomas solo durante el tratamiento, mientras que el 19% (n=8) expresó síntomas únicamente postratamiento, y el 29% (n=12) los manifestó tanto durante como después del tratamiento con oxaliplatino.

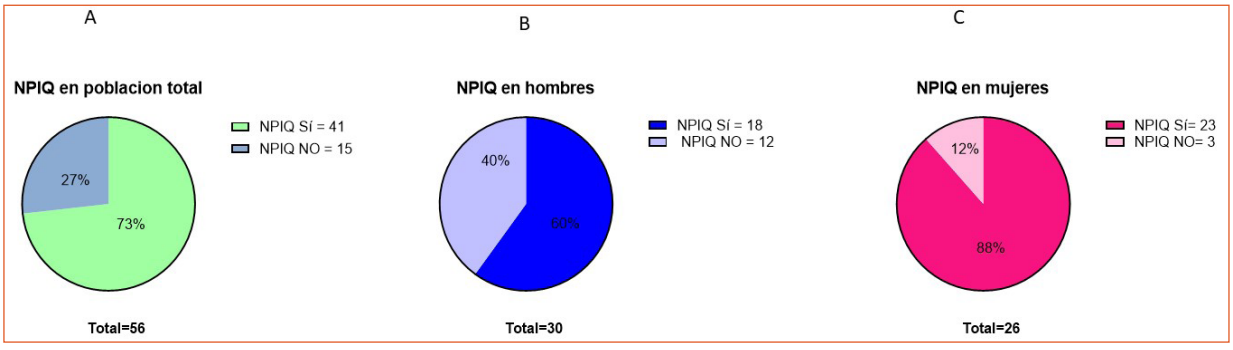
Entre los 41 pacientes que desarrollaron neurotoxicidad periférica, la mayoría (n=23, 56%) fueron mujeres. De este modo, la prevalencia de NPIQ en mujeres (88%) fue mayor a la observada en hombres (60%) (Tabla 1, Fig. 1). Nuestros datos revelan una asociación significativa entre el sexo femenino y el desarrollo de síntomas compatibles con NPIQ (p=0.01, OR=5.11, IC 95%= 1.35-19.38). Por su parte, el 83% de los pacientes con NPIQ tenía entre 45 y 74 años al momento del diagnóstico. La distribución de edad de los que no desarrollaron NPIQ fue más heterogénea (Tabla 1). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la edad y el desarrollo de NPIQ (p>0.05). Asimismo, tampoco se detectó una asociación significativa entre NPIQ y otras variables como el sobrepeso, el estadio tumoral o el esquema quimioterápico utilizado (Tabla 1, p>0.05 en todos los casos). La mayoría de los pa-

Tabla 1 | Variables demográficas, individuales, asociadas al tumor y al esquema quimioterápico utilizado en la población en estudio, diferenciando los pacientes que desarrollaron neuropatía periférica inducida por quimioterapia y aquellos que no

Variable	Todos los pacientes	Pacientes con NPIQ	Pacientes sin NPIQ
n	56 (100)	41 (73)	15 (27)
Sexo			
Masculino	30 (54)	18 (44)	12 (80)
Femenino	26 (46)	23 (56)	3 (20)
Edad			
25-34	2 (4)	1 (2)	1 (7)
35-44	8 (14)	5 (12)	3 (20)
45-54	13 (23)	11 (27)	2 (13)
55-64	15 (27)	12 (29)	3 (20)
65-74	14 (25)	11 (27)	3 (20)
75-84	4 (7)	1 (2)	3 (20)
Sobrepeso			
Sí	29 (52)	20 (48)	9 (60)
No	27 (48)	21 (52)	6 (40)
Estadio tumoral			
I	1 (2)	1 (2)	0 (0)
II	2 (4)	2 (5)	0 (0)
III	24 (42)	18 (44)	6 (40)
IV	29 (52)	20 (49)	9 (60)
Esquema quimioterápico			
FOLFOX	25 (45)	18 (44)	7 (47)
XELOX	31 (55)	23 (56)	8 (53)
Dosis acumulada			
Hasta 520	20 (36)	12 (29)	8 (53)
521-1040	31 (55)	25 (61)	6 (40)
>1040	5 (9)	4 (10)	1 (7)

NPIQ: neuropatía periférica inducida por quimioterapia
Los datos se encuentran expresados como n (%)

Figura 1 | Porcentaje de pacientes que desarrollaron síntomas compatibles con neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ), presentado para la cohorte completa (A) y desglosado por sexo: pacientes masculinos (B) y femeninos (C)



cientes que desarrollaron NPIQ (n=29, 71%) recibieron dosis acumuladas superiores a 520 mg/m^2, mientras que la mayoría de los pacientes que no manifestaron síntomas (n=8, 53%) recibieron dosis acumuladas inferiores. No obstante, no se detectó asociación entre el desarrollo de síntomas compatibles con NPIQ y el rango de dosis (p>0.05).

Dada la mayor prevalencia de NPIQ en mujeres, se decidió analizar la existencia de diferencias asociadas al sexo tanto en la cohorte completa (Tabla 2) como en el subgrupo de pacientes que desarrolló neurotoxicidad (Tabla 3). En la cohorte completa, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres en relación con la edad al momento del diagnóstico del tumor (Tabla 2, p>0.05). Tanto hombres como mujeres recibieron oxaliplatino para el tratamiento de estadios avanzados del tumor, sin evidenciarse asociación alguna entre sexo y estadio tumoral (Tabla 2, p>0.05). Al evaluar la asociación entre sexo y sobrepeso se encontró que el 67% de los hombres (20/30) y el 35% de las mujeres (9/26) presentaban sobrepeso (Tabla 2), identificándose una asociación significativa entre el sexo masculino y la presencia de sobrepeso (p=0.0167, OR=0.26, IC 95%= 0.09-0.78). En efecto, el IMC promedio de los hombres resultó significativamente mayor al de las mujeres (p=0.0335). Finalmente, al analizar la relación entre el sexo y el esquema quimioterápico, se observó una marcada tendencia a que las mujeres fueran tratadas preferentemente con XELOX (p=0.0519). En este sentido, el 57% de los hombres (n=17) recibió FOLFOX, mientras que el 69% de las mujeres (n=18) recibió XELOX (Tabla 2).

Por su parte, en el subgrupo de pacientes que desarrolló NPIQ, el 82% de las mujeres y el 82% de los hombres se encontraba en el rango de edad de 45 a 74 años (Tabla 3). El IMC de los hombres resultó ser significativamente mayor (p=0.0404), identificándose nuevamente una asociación entre el sexo masculino y el sobrepeso (p=0.0427, OR=3.75, IC 95%= 1.06-13.28). Además, la mayoría de los hombres con NPIQ recibió FOLFOX (n=11, 61%), mientras que la mayoría de las mujeres recibió XELOX (n=15, 65%) (Tabla 3), detectándose una asociación entre el sexo femenino y la utilización del esquema XELOX (p=0.0495, OR=3.59, IC 95%= 1.02-12.68). La ma-

Tabla 2 | Variables demográficas, individuales, asociadas al tumor y al esquema quimioterápico utilizado en la población en estudio, diferenciando hombres y mujeres

Variable	Todos los pacientes	Hombres	Mujeres
n	56 (100)	30 (54)	26 (46)
Edad			
25-34	2 (4)	1 (3)	1 (4)
35-44	8 (14)	4 (13)	4 (15)
45-54	13 (23)	6 (20)	7 (27)
55-64	15 (27)	8 (27)	7 (27)
65-74	14 (25)	7 (23)	7 (27)
75-84	4 (7)	4 (13)	0 (0)
Sobrepeso			
Sí	29 (52)	20 (67)	9 (35)
No	27 (48)	10 (33)	17 (65)
Estadio tumoral			
I	1 (2)	0 (0)	1 (4)
II	2 (4)	2 (7)	0 (0)
III	24 (43)	11 (37)	13 (50)
IV	29 (52)	17 (57)	12 (46)
Esquema quimioterápico			
FOLFOX	25 (45)	17 (57)	8 (31)
XELOX	31 (55)	13 (43)	18 (69)

Los datos se encuentran expresados como n (%)

Tabla 3 | Variables demográficas, individuales, asociadas al tumor y al esquema quimioterápico utilizado, así como características relacionadas al período de manifestación y severidad de los síntomas en los pacientes que desarrollaron neuropatía, diferenciando hombres y mujeres

Variable	Total	Pacientes con NPIQ	
		Hombres	Mujeres
n	41 (100)	18 (44)	23 (56)
Edad			
25-34	1 (2)	0 (0)	1 (4)
35-44	5 (12)	2 (11)	3 (13)
45-54	11 (27)	4 (22)	7 (30)
55-64	12 (29)	6 (33)	6 (26)
65-74	11 (27)	5 (28)	6 (26)
75-84	1 (2)	1 (6)	0 (0)
Sobrepeso			
Sí	20 (49)	12 (67)	8 (35)
No	21 (51)	6 (33)	15 (65)
Esquema quimioterápico			
FOLFOX	25 (45)	11 (61)	7 (30)
XELOX	31 (55)	7 (39)	15 (65)
Período de manifestación			
Durante QT	21 (51)	6 (33)	15 (65)
Después QT	8 (20)	2 (11)	6 (26)
Durante y después QT	12 (29)	10 (56)	2 (9)
Reducción de dosis o suspensión del tratamiento	17 (41)	9 (50)	8 (35)

NPIQ: neuropatía periférica inducida por quimioterapia; QT: quimioterapia
Los datos se encuentran expresados como n (%)

yoría de las mujeres (65%) manifestaron síntomas solo durante el período de administración de oxaliplatino, mientras que la mayoría de los hombres (55%) manifestaron síntomas tanto durante como después de la quimioterapia (Tabla 3). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre el sexo y el período de presentación clínica ($p>0.05$). Interesantemente, sí se identificó asociación entre el sexo masculino y la administración de dosis acumuladas superiores a 520 mg/m^2 ($p=0.0368$, OR= 4.58, IC 95%= 1.12-18.76). Finalmente, mientras solo 8 (35%) de las mujeres con NPIQ requirió reducir la dosis/interrumpir el tratamiento con oxaliplatino, el 50% (n=9) de los hombres debió hacerlo (Tabla 3). No obstante, la asociación entre sexo y modificación / interrupción del esquema terapéutico resultó ser no significativa.

Dada la mayor prevalencia de NPIQ en mujeres y la observación de que, en el subgrupo de pacientes que desarrolló neurotoxicidad periférica, las mujeres fueron tratadas preferentemente con XELOX, se decidió realizar un análisis específico en el grupo que recibió XELOX (n=31). En este subgrupo, 7 de los 13 hombres y 15 de las 18 mujeres presentaron síntomas compatibles con NPIQ (Tabla 3), identificándose nuevamente una mayor prevalencia de NPIQ en mujeres y una asociación significativa entre el sexo femenino y el desarrollo de neuropatía ($p=0.0278$, OR=6.86, IC 95%= 1.26-37.34). Al analizar el grupo de los tratados con FOLFOX, no se identificó asociación entre sexo y desarrollo de neurotoxicidad ($p>0.05$). Finalmente, dado que en el subgrupo de pacientes que desarrolló neurotoxicidad periférica, las mujeres mostraron menor IMC ($p<0.040$), se decidió realizar este análisis también en el grupo de pacientes tratados con XELOX (n=31). En esta población no se observaron diferencias en el IMC de hombres y mujeres ($p=0.1425$), ni tampoco asociación entre sexo y sobrepeso ($p=0.2130$).

Discusión

Los resultados de este estudio destacan la elevada prevalencia de neuropatía inducida por oxaliplatino en pacientes con carcinoma colorrectal en Argentina. Con una prevalencia general del 73%, nuestros hallazgos son consistentes con la literatura internacional, que reporta una incidencia media del 60% al 80% entre los pacientes tratados con este derivado del platino[4,8–10]. De manera interesante, el porcentaje de pacientes afectados es también similar al observado en otro estudio realizado en Argentina, enfocado en pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel[11], otro quimioterápico con alto potencial neurotóxico.

Notablemente, entre las variables investigadas como posibles factores de riesgo, observamos una asociación significativa con el sexo femenino. En contraste, la incidencia de NPIQ no demostró asociación con la edad, el sobrepeso, el estadio tumoral, el esquema quimioterápico empleado, la dosis de oxaliplatino administrada en cada ciclo, ni la dosis acumulada

De este modo, uno de los aspectos más relevantes de este trabajo es la clara asociación entre el sexo femenino y el riesgo de desarrollar NPIQ, con una mayor prevalencia de síntomas asociados a neurotoxicidad en mujeres. Por otra parte, la severidad del cuadro clínico parece ser mayor en los hombres, evidenciado por una mayor frecuencia de reducción de dosis o interrupción del tratamiento.

El sexo es una de las variables más estudiadas como posible factor de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad por oxaliplatino. Se ha propuesto que factores hormonales, metabólicos, farmacocinéticos, así como diferencias en la respuesta al estrés, podrían influir en una vulnerabilidad diferencial[12,13]. No obstante, las observaciones de estudios previos no han sido consistentes[9,10,14,15], sugiriendo la elevada complejidad de las interacciones entre los factores involucrados. En particular, nuestros hallazgos concuerdan con reportes previos que también identificaron una mayor prevalencia de neuropatía inducida por oxaliplatino en mujeres, aunque con una mayor frecuencia de cuadros severos en hombres[10]. Por su parte, Ahmed y col. mostraron una prevalencia de neurotoxicidad por oxaliplatino similar en ambos sexos, pero con un mayor riesgo de desarrollar síntomas severos en mujeres[14]. Por el contrario, otros estudios no han identificado diferencias significativas relacionadas con el sexo en cuanto al riesgo a desarrollar el cuadro clínico o a la severidad de los síntomas[9,15,16]. La disparidad en los resultados obtenidos subraya la complejidad de la temática, así como la necesidad de realizar nuevos estudios, idealmente prospectivos y multicéntricos, que aborden esta cuestión.

En cuanto a la edad, nuestros resultados muestran que la mayoría de los pacientes con NPIQ se encontraba en el rango de 45 a 74 años. Este patrón etario es similar al reportado en otras series, donde los pacientes de edad media y avanzada fueron los más afectados, probablemente debido a la presencia de comorbilidades que pueden predisponer a la neurotoxicidad[17]. No obstante, la ausencia de una asociación significativa en nuestra cohorte sugiere que el impacto de la edad en el desarrollo de NPIQ es menor en comparación con el sexo, como también se ha observado en estudios previos[18,19].

Otro hallazgo interesante de nuestro estudio es la falta de asociación entre el esquema quimioterápico y la prevalencia de NPIQ. Los dos esquemas utilizados en nuestros pacientes difieren en la dosis de oxaliplatino administrada en cada ciclo, el intervalo de tiempo entre ciclos, y los fármacos antineoplásicos co-administrados. El esquema FOLFOX implica la administración de dosis menores de oxaliplatino con una mayor frecuencia, en combinación con 5-fluorouracilo[6]. En contraste, el esquema XELOX utiliza dosis más altas con mayores intervalos entre dosis, y se combina con capecitabina[6]. Dado que, al igual que estudios previos[18,19], no encontramos diferencias en la prevalencia de neuropatía entre los pacientes tratados con FOLFOX y aquellos tratados con XELOX, podríamos postular que ni la dosis por ciclo, ni la duración del intervalo entre dosis, ni la combinación con otros agentes antineoplásicos son factores determinantes en el desarrollo de neurotoxicidad en la población en estudio.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que desarrolló síntomas compatibles con NPIQ, se observó una asociación significativa entre el sexo femenino y la utilización del esquema XELOX, indicando que la mayoría de las mujeres que desarrollaron NPIQ recibieron dicho esque-

ma. Además, el IMC de las mujeres con NPIQ fue menor al de los hombres. Estos hallazgos sugieren que la neurotoxicidad en mujeres podría estar relacionada con dosis más altas por ciclo y un menor volumen de distribución del fármaco. Este menor volumen de distribución, consecuencia del IMC más bajo (particularmente por una menor masa muscular), podría dar lugar a concentraciones plasmáticas de oxaliplatino aún más elevadas, aumentando la exposición de las neuronas aferentes primarias y potenciando los efectos neurotóxicos.

En efecto, una revisión sistemática reciente[20] sostiene que dosis altas de oxaliplatino por ciclo se correlacionan con una mayor frecuencia de síntomas de neurotoxicidad periférica. Sin embargo, estos hallazgos no han sido siempre consistentes. Mientras que algunos estudios reportan una mayor prevalencia de NPIQ en pacientes tratados con el esquema XELOX (130 mg/m^2)[21], otros muestran una prevalencia similar luego de la administración de FOLFOX (85 mg/m^2)[17,18].

La relación entre la dosis acumulada y el riesgo de neurotoxicidad por oxaliplatino ha sido más consistentemente identificada en diversos estudios[4,12,21,22]. Sin embargo, al igual que otros autores[17,18], no encontramos una asociación significativa con dicho parámetro en nuestra cohorte. La falta de asociación podría atribuirse al tamaño relativamente pequeño de la población estudiada en este estudio retrospectivo. Sin embargo, también podría explicarse por el hecho de que el umbral de dosis acumulada reportado en estudios previos oscila entre 1000 y 1800 mg/m^2, mientras que, en la población estudiada, solo un pequeño porcentaje de pacientes alcanzó tales dosis. La administración de menores dosis acumuladas podría estar relacionada con cambios en la práctica clínica tras la publicación del estudio IDEA en 2018[7]. Dicho estudio demostró que, en pacientes con bajo riesgo de recaída, el uso de 3 meses de tratamiento adyuvante con XELOX no es inferior a 6 meses en términos de supervivencia libre de recaída y mortalidad, además de estar asociado con una menor incidencia de neuropatía[7].

De manera interesante, la asociación entre dosis acumuladas altas y el sexo masculino, en conjunto con la mayor frecuencia de reducción de dosis/interrupción del tratamiento quimioterápico en hombres, sugieren que la severidad del cuadro clínico podría ser mayor en pacientes varones, posiblemente consecuencia de dosis acumuladas más elevadas.

Otro hallazgo interesante de nuestro trabajo es la diferencia entre ambos sexos en el período de aparición del cuadro clínico. Mientras que la mayoría de las mujeres manifestaron síntomas únicamente durante el tratamiento, la mayoría de los hombres presentaron sintomatología tanto durante como después de la administración de oxaliplatino. Aunque no se alcanzó significancia estadística para esta variable, esta tendencia podría reflejar diferencias entre los sexos en la acumulación del daño neuronal o en la recuperación post-tratamiento. Como ya se ha mencionado, el daño neurotóxico causado por el oxaliplatino puede persistir o incluso empeorar tras la finalización del tratamiento quimioterápico[2,3], un fenómeno que parece ser más frecuente en los hombres de nuestra cohorte.

En conclusión, nuestros resultados muestran la elevada prevalencia neuropatía inducida por oxaliplatino en pacientes con carcinoma colorrectal en Argentina. Además, refuerzan la importancia del sexo como un factor de riesgo clave en el desarrollo de NPIQ. Mientras que las mujeres pueden experimentar una mayor carga de síntomas clínicos, la presentación en hombres puede resultar más severa. Como se demostrado previamente en otras condiciones de dolor crónico[23], nuestros hallazgos destacan el impacto del sexo en la prevalencia y la presentación clínica de este efecto adverso del tratamiento antitumoral.

Agradecimientos: Agradecemos a la Dra. Angela Suburo la revisión y contribuciones al manuscrito final.

Conflicto de intereses. Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bakogeorgos M, Georgoulias V. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 1045-60.
2. Loprinzi CL, 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: 3325-48.
3. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017; 81: 772-81.
4. Staff NP, Cavaletti G, Islam B, Lustberg M, Psimaras D, Tamburin S. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24 Suppl 2: S26-39.
5. Calls A, Carozzi V, Navarro X, Monza L, Bruna J. Pathogenesis of platinum-induced peripheral neurotoxicity: Insights from preclinical studies. *Exp Neurol* 2020; 325: 113141.
6. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage iii colon cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1436-47.
7. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage iii colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177-88.
8. Zedan AH, Hansen TF, Svenningsen ÅF, Vilholm OJ. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 73-80.
9. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC, Pomerantz S, Tester W. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 275-84.
10. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An unresolved issue. *Neurología* 2010; 25: 116-31.
11. Soriano D, Arana Amantini M, Cordoba G, et al. Prevalence, severity, and persistence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in early-stage breast cancer patients treated with paclitaxel: an observational study in a referral hospital in Latin America. *J Crit Care Emerg Med* 2024; 3: 1-6.
12. Wang RY, Lin XL, Xiang ST, Sun QH, Ding XH. Risk factors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol* Sci 2022; 26: 4028-43.
13. Staurengo-Ferrari L, Green PG, Araldi D, Ferrari LF, Miaskowski C, Levine JD. Sexual dimorphism in the contribution of neuroendocrine stress axes to oxaliplatin-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 2021; 162: 907-18.
14. Ahmed I, Elwakeel L, Tawfik A, Abdel-Malek R. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy grade in females with colorectal cancer patients. *Arch Pharm Sci Ain Shams Univ* 2019; 3: 116-22.
15. Alejandro L, Behrendt CE, Chen K, Openshaw H, Shibata S. Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 331-7.
16. Zribi A, Ben Nasr S, Hamdi S, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy risk factors and management in Tunisian population. *Pan Afr Med J* 2020; 35-41.
17. Mizrahi D, Park SB, Li T, et al. Hemoglobin, body mass index, and age as risk factors for paclitaxel- and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2036695.
18. Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2019; 58: 398-06.
19. Griffith KA, Zhu S, Johantgen M, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and identification of unique severity groups in colorectal cancer. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54: 701-6.e1.
20. Gebremedhn EG, Shortland PJ, Mahns DA. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: A systematic review. *BMC Cancer* 2018; 18: 410.
21. Storey DJ, Sakala M, McLean CM, et al. Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: How significant is peripheral neuropathy? *Ann Oncol* 2010; 21: 1657-61.
22. Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006; 56: 13-6.
23. Osborne NR, Davis KD. Sex and gender differences in pain. Int *Rev Neurobiol* 2022; 164: 277-307.