

Original

EFFECTOS DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO ANTI-EGFR EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE DÍA ONCOLÓGICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

ONCOLOGY PATIENTS QUALITY OF LIFE REGARDING ANTI-EGFR INDUCED CUTANEOUS TOXICITY AT BURGOS UNIVERSITY HOSPITAL

Laura Calvo

Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

Correo Electrónico: lauracgar@hotmail.es



RESUMEN

Introducción: Los inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) son fármacos antineoplásicos que actúan de forma dirigida sobre mecanismos implicados en el crecimiento celular neoplásico. No obstante, se asocian con efectos adversos que afectan a la piel, pelo y uñas.

Objetivo: Evaluar el efecto de la toxicidad cutánea en la calidad de vida de los pacientes del Hospital de Día Oncológico del Hospital Universitario de Burgos que reciben el tratamiento anti-EGFR.

Material y método: Estudio descriptivo, transversal, y de tipo cuantitativo. Los 17 pacientes completan el cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), que evalúa la calidad de vida en dominios: físico, emocional, social y funcional.

Resultados y discusión: El dominio que más influye en la calidad de vida es el físico, seguido del emocional, funcional y social. Las mujeres presentan peor calidad de vida en todos los dominios con respecto los hombres. Los pacientes que han suspendido algún ciclo del tratamiento presentan mayor afectación del rash pápulo pústular que los pacientes que no han suspendido ningún ciclo.

Conclusión: La calidad de vida de los pacientes oncológicos se ve afectada negativamente por los efectos adversos.

Palabras clave: Calidad de vida, Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, Toxicidad, Anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Background: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitors are antineoplastic drugs that act in a

targeted manner on mechanisms involved in neoplastic cell growth. However, they are associated with adverse effects that affect the skin, hair and nails.

Objective: To evaluate the effect of dermatological toxicity on the quality of life of *Hospital Universitario de Burgos* patients that receiving the anti-EGFR treatment.

Material and method: Descriptive, transversal, and quantitative study. The 17 patients complete a questionnaire, Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), which evaluates the quality of life in domains: physical, emotional, social, and functional.

Results and discussion: The domain that most influences in the quality of life is the physical, followed by the emotional, functional, and social domain. Women presented worse quality of life in all domains with respect to men. Patients who have discontinued a treatment cycle have a greater involvement of the papulopustular rash than patients who have not stopped any cycle. Nursing is vital for the identification and treatment of the adverse effects.

Conclusion: The quality of life of cancer patients is affected negatively by the adverse effect.

Key words: Quality of life, Receptor, Epidermal Growth Factor, Toxicity, Antibodies, Monoclonal.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, hemos asistido a un cambio paradigmático en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento oncológico¹. El Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF) es considerado

como una de las más importantes innovaciones del arsenal terapéutico en los últimos años.

El Factor de Crecimiento Epidérmico es un péptido que promueve el crecimiento, la proliferación, diferenciación y supervivencia celular a través de la unión con su receptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), presente en la superficie celular. Se encuentra de forma natural en las células epiteliales y está relacionado con la integridad, curación y regeneración cutánea. Sin embargo, se ha observado una sobreexpresión del EGFR en muchos tumores sólidos. Esta desregulación deriva en un crecimiento descontrolado, proliferación y angiogénesis celular asociada a un peor pronóstico y manifestado por un incremento del potencial metastásico^{2,3}. Actualmente existen agentes inhibidores del EGFR, como son los anticuerpos monoclonales, moléculas que se unen específicamente al EGFR y producen su bloqueo. Estos medicamentos incrementan la respuesta citotóxica en los tumores dependientes del EGFR como son: cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario gástrico o vesical^{3,4}.

Los inhibidores de EGFR que actúan de forma dirigida y específica sobre mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento celular neoplásicos han permitido aumentar la sobrevida global de los pacientes, así como utilizar la dosis óptima biológica más tolerable para el paciente^{1,4}. Sin embargo, debido al papel del EGFR en la biología de la piel, todos los inhibidores de EGFR se asocian con una variedad de Efectos Adversos dermatológicos (dAE).

La erupción papulopustular o acneiforme es el dAE más frecuente y se localiza principalmente en áreas seboreicas como la cara, el tronco y el cuero cabelludo. Su incidencia varía dependiendo del tipo de anti-EGFR. En algunos casos, como lesión secundaria a la erupción cutánea se ha descrito infección bacteriana o fúngica. No obstante, solo el 10-20 % presenta lesiones severas.

Otros efectos adversos son xerosis y prurito, cambios en el pelo (pérdidas de cabello, hipertrichosis facial, tricomegalia en pestañas) y cambios en las uñas (paroniquias)^{3,4}.

Actualmente para clasificar la gravedad de la toxicidad cutánea asociada con la terapia anti-EGFR se emplean los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE, versión 4.03). Es una herramienta estandarizada que clasifica los eventos adversos desde el Grado 1 (marginal) hasta el grado 5 (muerte)^{4,5}. Aunque estos dEA no suponen un riesgo vital, en numerosas ocasiones originan un impacto muy negativo tanto a nivel físico, como psicológico y social, agravado por la situación que deriva ser diagnosticado de cáncer^{4,6,7}.

Estos eventos adversos ocasionan una mala adherencia al tratamiento pudiendo reducirse la dosis de EGFR o incluso puede llegar a desencadenar la suspensión del tratamiento si no se tratan adecuadamente^{5,7}.

A pesar de que se ha demostrado que la gravedad y la rapidez en el momento del inicio de la erupción cutánea se correlacionan con la efectividad del tratamiento anti-EGFR, éste se constituye como el mejor biomarcador actualmente disponible para predecirla^{8,9}.

Las enfermeras de oncología desempeñan un papel esencial al tratar con un número creciente de pacientes

diagnosticados con cáncer que reciben la terapia anti-EGFR⁶. Por consiguiente, resulta vital la aplicación temprana de tratamientos basados en la evidencia para limitar las toxicidades cutáneas, fomentar el alivio de los síntomas y aumentar la adherencia terapéutica del paciente (ya sea por sí sola, o en combinación con las terapias convencionales)^{5,6,8}. Se ha demostrado que la aplicación del tratamiento adecuado reduce significativamente hasta el 50% la severidad de los efectos dermatológicos³.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar el efecto de la toxicidad cutánea en la calidad de vida de los pacientes del Hospital de Día Oncológico del Hospital Universitario de Burgos (HUBU) que reciben el tratamiento antineoplásico anti-EGFR (*cetuximab* y *panitumumab*).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar los factores que más influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.
- Determinar en qué medida el grado de toxicidad cutánea se asocia con la suspensión del tratamiento.

MÉTODO

Estudio descriptivo de prevalencia transversal, y de tipo cuantitativo. En el estudio se incluyen a todos los pacientes del Hospital de Día Oncológico del HUBU atendiendo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes oncológicos que estén recibiendo el tratamiento antineoplásico anti- EGFR: *Cetuximab* y *Panitumumab*.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que quieran participar en el proyecto y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes oncológicos que estén recibiendo otro tratamiento diferente al antineoplásico anti-EGFR: *Cetuximab* y *Panitumumab*.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no quieran participar en el proyecto y no firmen el consentimiento informado.
- Pacientes que presenten discapacidad intelectual o daño cognitivo severo.
- Pacientes que presenten patología dermatológica no relacionada con la terapia antineoplásica.

El tamaño de la muestra es de 17 pacientes oncológicos que reciben el tratamiento antineoplásico anti- EGFR correspondiente al 100% del tamaño muestral total. La muestra es de tipo no probabilístico por conveniencia, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión mencionados.

Los datos a estudio se obtienen durante los meses de febrero y marzo de 2017 en el Hospital de Día Oncológico del HUBU.

Para la recogida de datos, se distribuye un instrumento para la caracterización sociodemográfica de los sujetos. Al mismo tiempo, se adjunta un cuestionario exhaustivo autoadministrado denominado

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) que evalúa el impacto físico, emocional, social y funcional de la toxicidad de la piel, uñas y pelo del tratamiento específico anti- EGFR en la calidad de vida de los pacientes.

Consta de 18 ítems agrupados en dominios: Físico (ítems 1,2,3,4 y 14), emocional (ítems 5,7,9,11,15,17 y 18), social (ítems 8 y 10) y funcional (ítems 6,12,13 y 16). Las escalas de respuesta varían desde "Nada" (0) a "Muchísimo" (4)¹².

Por otra parte, se recogen datos clínicos procedentes de la historia clínica de los pacientes, garantizando la confidencialidad y anonimización de los datos.

Además de recopilar las variables recogidas en el cuestionario FACT-EGFR 18, se recogen una serie de datos sociodemográficos y clínicos de la población estudiada:

- **Variables sociodemográficas**
- **Variables clínicas:**
 - Diagnóstico oncológico: Ca. Recto- Ca. Colon- Ca. ORL
 - Tiempo que lleva recibiendo el tratamiento con anti-EGFR: ≤4 meses- ≤8 meses- ≤12 meses > 12 meses
 - N° de ciclos recibidos: ≤5 ciclos- ≤10 ciclos- > 10 ciclos.
 - Tipo de anti-EGFR: Cetuximab- Panitumumab
 - Profilaxis: Si- No
 - Radioterapia: Si- No
 - Quimioterapia: Si- No
 - Grado de Rash Pápulo pustular: Grado 0- Grado 1- Grado 2- Grado 3

Se realiza un análisis estadístico de tipo descriptivo. Para la obtención de los resultados, los datos fueron vertidos,

codificados y filtrados en una base de datos creada al efecto mediante el programa informático IBM SPSS v.20 para Windows. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Todas las variables de tipo cualitativo se expresan mediante estadísticos descriptivos. Los datos demográficos y clínicos se expresan mediante frecuencias.

Para facilitar el análisis de los grados de Rash Pápulo Pustular (según el NCI-CTCAE) se agrupan en "poca afectación" correspondiente al *Grado 0* y al *Grado 1* y en "gran afectación" relativa al *Grado 2* y al *Grado 3*.

Las variables del cuestionario FACT-18 se agrupan acorde a los dominios (físico, emocional, funcional y social). Se analiza qué dominio tiene mayor influencia en la calidad de vida calculando la puntuación real total obtenida de los 17 participantes con respecto a la puntuación máxima posible. Para llevarlo a cabo se ha tenido en cuenta que el número de ítems varía en cada dominio. De esta manera, la puntuación real total de cada dominio se ha calculado sumando las respuestas de cada sujeto acorde a la escala del cuestionario (*Nada*= 0; *Un poco*=1; *Algo*=2; *Mucho*=3; *Muchísimo*=4) y de todos los ítems de ese dominio.

Posteriormente se calculan los ítems de cada dominio con mayor y menor influencia en los pacientes. Y para relacionar cada dominio con la variable sexo, se agrupan las puntuaciones obtenidas de cada dominio en "poco influyentes" (*Nada*, *Un poco* y *Algo*) y en "muy influyentes" (*Mucho* y *Muchísimo*). Para determinar si existe significación estadística entre dos variables cualitativas se calcula el índice de

Confianza (IC) y se emplea el Test exacto de Fisher debido al tamaño insuficiente de la muestra, aceptando niveles de significación estadística menores de 0,05.

Para la puesta en marcha, el estudio se evalúa y se aprueba por el Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Burgos.

Los pacientes son informados sobre el objeto de estudio y la realización del cuestionario cuando van a recibir el tratamiento antineoplásico en el Hospital de Día Oncológico, garantizando totalmente el acceso a la investigación con carácter voluntario y anónimo¹³.

RESULTADOS

Se cumplimentaron el 100% de los cuestionarios ofrecidos, resultando los 17 cuestionarios válidos. Los datos demográficos se detallan en la Tabla 1. Los tipos de cáncer diagnosticados entre los participantes se encuentran distribuidos de forma equitativa: cáncer de recto (35,35%), cáncer de colon (35,35%) y cáncer de ORL (29,3%). Respecto al tipo de tratamiento anti-EGFR, el 58,8% de los pacientes se encuentra recibiendo *Panitumumab* y el 41,2% *Cetuximab*. Más de la mitad de los sujetos (52,9%) lleva entre 4 y 8 meses recibiendo el tratamiento y un 47,1% de la muestra ha recibido más de 10 ciclos.

Por otra parte, casi la totalidad de la muestra (94,2%) recibieron tratamiento profiláctico antes de la administración del tratamiento anti-EGFR.

VARIABLES	Nº de pacientes (%)
Sexo	
Hombres	13 (76,5%)
Mujeres	4 (23,5%)
Edad	
≤50 años	0 (0%)
>50 años	17 (100%)
Situación familiar	
Vive solo	1 (5,9%)
Vive acompañado (pareja o familia)	16 (94,1%)
Otros	0 (0%)
Nivel de educación	
Primario	6 (35,3%)
Secundario	4 (23,5%)
Universitario	7 (41,2%)
Otros	0 (0%)
Situación laboral	
Activo	
Desempleado	2 (11,8%)
Jubilado	15 (88,2%)
Otro	
Hijos	
Si	14 (82,4%)
No	3 (17,6%)
Distancia del hospital al domicilio	
Menos de 20km	13 (76,5%)
Más de 20km	4 (23,5%)

Tabla 1. Resultados demográficos.

El 100% de los participantes reciben conjunto con el tratamiento oncológico quimioterapia. No obstante, tan solo el 5,8% de los sujetos recibe radioterapia. Cabe hacer especial mención a que más de la mitad de los sujetos (52,9%) ha suspendido algún ciclo debido a la toxicidad cutánea inducida por el tratamiento anti-EGFR correspondiente al 75% de las mujeres (IC: 30% a 95,4%) y al 46,15% de los hombres (IC: 23,21% a 70,86%). Por consiguiente, al aplicar el Test Exacto de Fisher se observa que $p=0,576$, no pudiéndose

establecer significación estadística entre la suspensión del tratamiento y la variable sexo.

En relación con el Rash Pápulo Pustular (RPP), el 35,34% de los pacientes demuestra tener un *Grado 2* y tan sólo el 17,6% manifiesta tener un *Grado 0*.

Al relacionar la variable suspensión del tratamiento con el grado de RPP se puede observar cómo de los 9 pacientes que suspendieron algún ciclo debido al tratamiento anti-EGFR, el 77,78% de los sujetos (IC 95%: 45,26% a 93,68%) demuestra gran afectación (*Grado 2* y *Grado 3*) debido al RPP. En contraposición tan sólo el 25% de los pacientes que no han suspendido ningún ciclo del tratamiento (IC 95%: 7,2% a 59,07%) presenta gran afectación por RPP.

Al aplicar el Test Exacto de Fisher ($p=0,056$) se muestra que no existe significación

estadística entre los pacientes que suspendieron el tratamiento con el grado de afectación del RPP.

Por otra parte, se compara el grado de afectación del RPP los pacientes que han suspendido el tratamiento con respecto al sexo. Se constata que el 83,33% (IC 95%: 7,15% a 59%) de los hombres que han suspendido el tratamiento poseen gran afectación por el RPP, frente al 66,66% de las mujeres (IC 95%: 20,7% a 93,8%). Al emplear el Test Exacto de Fisher ($p>0,05$) no se observa significación estadística.

También se analizó el grado de RPP en relación con el tipo de fármaco antineoplásico recibido donde el 60% de los pacientes que reciben *cetuximab* presenta gran afectación (*Grado 2 y Grado 3*), frente al 42,85% de los pacientes que reciben *panitumumab*. Los datos clínicos se resumen en la Tabla 2.

VARIABLES CLÍNICAS	Nº PACIENTES (%)
Diagnóstico oncológico	
Cá. Recto	6 (35,35%)
Ca. Colon	6 (35,35%)
Ca. ORL	5 (29,3 %)
Tipo de tratamiento anti-EGFR	
Cetuximab	10 (58,8%)
Panitumumab	7 (41,2%)
Tiempo que lleva recibiendo el tratamiento	
≤ 4 meses	6 (35,3%)
≤ 8 meses	9 (52,9%)
≤ 12 meses	0 (0%)
>12 meses	2 (11,8%)
Nº ciclos recibidos	
≤ 5 ciclos	1 (5,8%)
≤ 10 ciclos	8 (47,1%)
> 10 ciclos	8 (47,1%)
Profilaxis	
Si	16 (94,2%)
No	1 (5,8%)
Quimioterapia	
Si	17 (100%)
No	0 (0%)
Radioterapia	
Si	1 (5,8%)
No	16 (94,2%)

Tabla 2: Variables clínicas.

Respecto a las 4 áreas que valora el cuestionario FACT-18, el dominio físico es el área que más se ha visto influenciado por el tratamiento oncológico con una puntuación de 159

(equivalente al 46,76% de la puntuación máxima). El ítem que mayor puntuación ha obtenido ha sido el ítem 3 relativo a *picor cutáneo o del cuero cabelludo* seguido del ítem 1, *irritación en la piel o cuero cabelludo*.

El 35,3% de los sujetos califica como "*mucho*" o "*muchísimo*" el prurito cutáneo o del cuero cabelludo experimentado en los últimos 7 días, subrayando que ningún sujeto constata ausencia completa de prurito. Por el contrario, el ítem 4 es el que menor puntuación ha obtenido, donde más de la mitad de los sujetos (58,8%) refiere no *sangrar fácilmente*. Los resultados del dominio físico se muestran en la tabla 3. Al comparar el dominio físico agrupado en "poco influyentes" (*Nada, Un poco y Algo*) y en "muy influyentes" (*Mucho y Muchísimo*) con respecto a la variable sexo se obtiene que el 85% de las mujeres (IC 95%: 63,9% a 94,7%) reflejan gran influencia debido a los síntomas físicos en su vida diaria frente al 9,33% de las puntuaciones de los hombres (IC 95%: 4,4% al

42,23%). Al aplicar el Test Exacto de Fisher se observa que $p < 0,05$, de manera que se puede establecer significación estadística entre el dominio físico y el sexo. El segundo dominio que más se ha visto influenciado ha sido el emocional con una puntuación de 117 (equivalente al

28,67% de la puntuación máxima). El ítem 7 (*el problema que tengo en la piel afecta a mi estado de ánimo*) ha sido el que más puntuación ha alcanzado.

de influencia emocional y la variable sexo.

	Item 1 Siento irritación en la piel o en el cuero cabelludo	Item 2 Tengo la piel o el cuero cabelludo seco	Item 3 Me pica la piel o el cuero cabelludo	Item 4 La piel me sangra con facilidad	Item 14 Tengo los ojos secos
Nada	0 (0%)	3 (17,6%)	0 (0%)	10 (58,8%)	2 (11,76%)
Un poco	5 (29,41%)	2(11,76%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)
Algo	6 (35,3%)	7 (41,17%)	8 (47,1%)	1 (5,9%)	9 (52,94%)
Mucho	3 (17,6%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)	0 (0%)	3 (17,6%)
Muchísimo	3 (17,6%)	2 (11,76%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	0 (%)

Tabla 3. Cuestionario FACT-18. Dominio físico.

El 47% de los participantes señala como "mucho" o muchísimo" el grado de afectación del problema cutáneo en relación con su estado de ánimo. No obstante, un 23,5% refiere que su estado de ánimo no se ha visto afectado por la toxicidad cutánea.

Los datos del dominio emocional se detallan en la Tabla 4. Si se analiza el dominio emocional con relación a la variable sexo se observa que el 32,30% de las mujeres (IC 95%: 23,57% a 57,59%) refiere gran influencia emocional en los últimos 7 días en comparación con el 12% de los hombres (IC 95%: 6,89% a 20,36%). Al aplicar el Test Exacto de Fisher ($p= 0,0037$) se puede confirmar la existencia de significación estadística entre el grado

Con respecto al dominio funcional el resultado obtenido es de 68 (equivalente al 25% de la puntuación máxima).

El ítem que más se ha visto influenciado ha sido el ítem 16 (*la sensibilidad que tengo alrededor de las uñas hace que sea difícil hacer los quehaceres del hogar*). No obstante, el ítem que menos se ha visto influenciado ha sido el 12 (*los cambios en el problema que tengo en la piel hacen que mi vida diaria sea difícil*) donde el 64,7% de los sujetos consideran que el problema cutáneo no les afecta "nada" en su vida diaria. Los datos del dominio funcional se muestran en la Tabla 5.

Al comparar el dominio funcional con la variable sexo, se contempla cómo el 62,50% de las mujeres (IC 95%: 38,64% a 81,52%) señalan gran influencia en el dominio funcional

frente al 5,77% de los hombres (IC 95%: 1,98% A 15,64%). Al aplicar el Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$) se puede confirmar que existe significación estadística entre el grado de influencia en el dominio funcional y el sexo.

salir a lugares públicos debido al aspecto que tiene mi piel) ha sido el que menos se ha visto afectado.

Los datos del dominio social se reflejan en la Tabla 6.

	Item 5 Me molesta el cambio en la sensibilización de mi piel	Item 7 El problema cutáneo afecta a mi estado anímico	Item 9 Me da vergüenza el problema cutáneo	Item 11 Me siento poco atractivo debido al aspecto cutáneo	Item 15 Me molesta la sensibilidad alrededor de las uñas	Item 17 Me molesta la pérdida de cabello	Item 18 Me molesta el aumento de vello en la cara
Nada	10 (58,8%)	4 (23,5%)	12 (70,6%)	9 (52,9%)	4 (23,5%)	11 (64,7%)	11 (64,7%)
Un poco	3 (17,6%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	0 (0%)	3(17%)	3 (17,6%)
Algo	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	4 (23,5%)	8 (47%)	0 (0%)	1 (5,9%)
Mucho	2 (11,8%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0 (0%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)
Muchísimo	0 (0%)	4 (23,5%)	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 4. Cuestionario FACT-18.
Dominio emocional.

Finalmente, el dominio que menos se ha visto influenciado por los participantes ha sido el social con una puntuación de 25 (equivalente al 18,38% de la puntuación máxima). El ítem 10 (*evito*

Al comparar el dominio social con el sexo se observa cómo casi la totalidad de las mujeres, el 87,50% (IC 95%: 52,91% a 97,76%) señalan gran influencia en el dominio social en comparación con los hombres. La totalidad de los hombres refieren poca

	Item 6 El problema cutáneo interfiere en el sueño	Item 12 Los cambios cutáneos dificultan mi vida diaria	Item 13 Los efectos secundarios interfieren en las labores del hogar	Item 16 La sensibilidad en las uñas dificultan los quehaceres del hogar.
Nada	11 (64,7%)	11 (64,7%)	12 (70,6%)	8 (47,1%)
Un poco	2 (11,8%)	3 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Algo	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	7 (41,17%)
Mucho	1 (5,9%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Muchísimo	3 (17,6%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)

Tabla 5. Cuestionario FACT-18.
Dominio funcional.

influencia en el ámbito social (IC 95%: 0,0% a 12,87%). Al aplicar el Test Exacto de Fisher se puede confirmar que existe significación estadística entre el grado de influencia en el dominio social y el sexo.

	Item 8 El problema cutáneo interfiere en mi vida social	Item 10 Evito salir a lugares públicos debido al aspecto que tiene mi piel
Nada	11 (64,7%)	13 (76,5%)
Un poco	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Algo	0 (0%)	0 (0%)
Mucho	3 (17,6%)	3 (17,6%)
Muchísimo	1 (5,9%)	0 (%)

Tabla 6. Cuestionario FACT-18.
Dominio social.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El FACT-18 mide de forma específica los efectos adversos del tratamiento anti-EGFR, no obstante, en otros estudios se han empleado otros instrumentos como son el Skindex-16 el Skindex-29 y el Dermatology Life Quality Index (DLQI)^{14,15}, obteniendo resultados similares.

Los resultados del presente estudio indican que no existen diferencias en cuanto al tipo de tratamiento antineoplásico recibido (*cetuximab* o *panitumumab*) con respecto al grado de RPP, puesto que ambos tienen el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, en otros estudios se pudo observar que el 70% de los pacientes que reciben otro tipo de agentes anti-EGFR (*gefitinib* y *erlotinib*) desarrollan RPP, frente al 90% de los pacientes que se someten a tratamiento con *cetuximab* y *panitumumab*¹⁶.

Por otra parte, Rosen et al. comparó la calidad de vida entre pacientes sometidos a tratamientos convencionales y pacientes que reciben el anti-EGFR y observó que los pacientes sometidos al tratamiento anti-EGFR experimentaron un número significativamente mayor de efectos adversos ($p=0,001$), así como peor calidad de vida (medida a través del cuestionario Skindex-16) en comparación con las terapias no dirigidas.

Con relación a los pacientes que suspendieron algún ciclo debido a la toxicidad cutánea del tratamiento se observa que presentan mayor afectación del RPP (Grado 2 y Grado 3) en comparación con los pacientes que no suspendieron ningún ciclo (a pesar de que no se evidencia significación estadística). Del mismo modo, Joshi et al. demostró que el aumento de la

severidad del RPP (según el grado CTCAE) se correlaciona con el aumento del dominio físico, emocional y funcional de los resultados medidos con el cuestionario Skindex-16⁷.

En cuanto a los resultados obtenidos en el cuestionario FACT-18, se documenta que el dominio que más se ha visto afectado ha sido el dominio físico, seguido del dominio emocional. De igual manera, Andreis et al. demostró que los pacientes con cáncer de colon avanzado experimentaban mayor impacto sobre la calidad de vida en el dominio físico, (medido con el cuestionario Skindex-29)¹⁷. No obstante, en otro estudio en el que se empleó el cuestionario Skindex 16, se observó que el dominio emocional se vio más afectado que el dominio físico inducido por el tratamiento anti-EGFR⁷. Quizás esta variación es debida a que en el cuestionario Skindex 16 el dominio físico se encuentra más limitado que en el cuestionario FACT-18, puesto que en este último incluye además de los efectos adversos en la piel, las uñas y el pelo.

Tras un análisis de los ítems del cuestionario, en relación a los síntomas, el prurito o irritación cutánea es el efecto que más afecta a la calidad de vida de los pacientes, coincidiendo con el resto de los estudios publicados^{7,9,17,18}.

Con respecto al dominio de las emociones, los pacientes informan que el problema dermatológico afecta a su estado de ánimo, sin embargo, refieren no sentirse avergonzados por el problema de la piel. Esto puede ser debido a que las preocupaciones y temores acerca de la persistencia o recurrencia de la condición cutánea se ven más afectadas que la imagen personal.

Dentro del dominio funcional, la calidad de vida se ve más afectada por los efectos de la condición cutánea en los quehaceres del hogar, específicamente por la sensibilidad de alrededor de las uñas.

Por último, en el dominio social los pacientes señalan que el problema dermatológico interfiere en su vida social.

Se ha comprobado la existencia de significación estadística entre todos los dominios del cuestionario y la variable sexo en la muestra de estudio. Es decir, se ha observado que las mujeres poseen peor calidad de vida con respecto a los hombres. Del mismo modo, en una investigación similar se estableció que el subgrupo de las mujeres obtuvo puntuaciones más altas (peor calidad de vida) que el subgrupo de hombres, especialmente las mujeres de edades comprendidas entre los 55-65 años¹⁷. A pesar de que las mujeres se han visto más afectadas en todos los dominios que los hombres, no se ha podido afirmar que las mujeres abandonen más el tratamiento que los hombres. Por consecuencia, se ha reflejado cómo casi la totalidad de los hombres que han abandonado el tratamiento ha sido por demostrar una gran afectación de rash papulopustular. Por lo tanto, se podría establecer que a los hombres les afecta de igual forma los efectos del tratamiento que a las mujeres, sin embargo, las mujeres autoperceben peor su estado de salud.

Por otra parte, se observa como casi la totalidad de la muestra (94,2%) recibe tratamiento profiláctico antes de la administración del tratamiento anti-EGFR. No obstante, en otro estudio se comparó un grupo de pacientes que recibían tratamiento profiláctico (grupo preventivo) con pacientes que no recibían profilaxis (grupo reactivo) y se demostró que la incidencia de

toxicidades cutáneas específicas de grado 2 se redujo en más del 50% en el grupo preventivo. El tratamiento preventivo consistía en el uso de crema de protección solar, así como, en la administración de corticoides y doxaciiclina. Además, se documentó que los pacientes del grupo preventivo presentaban menor deterioro de la calidad de vida que los pacientes del grupo reactivo¹⁸.

En base a estas consideraciones, resulta impactante que a pesar de que la gran mayoría de los sujetos de este estudio recibe tratamiento profiláctico, más de la mitad de los pacientes (52,9%) ha suspendido algún ciclo debido a la toxicidad cutánea inducida por el tratamiento. En consecuencia, se pretende resaltar la importancia de aplicar medidas preventivas que optimicen las terapias del tratamiento antineoplásico, favorezcan la adhesión al tratamiento y con ello, la supervivencia del paciente.

La gran limitación de este proyecto es la muestra, la cual no es representativa. No obstante, se pueden evidenciar resultados que, a pesar de no tener significación estadística, sí tienen relevancia clínica en la muestra estudiada. Hubiese sido conveniente prolongar el período de tiempo en la recogida de datos o realizar un estudio de tipo longitudinal para evaluar los cambios que experimentan los pacientes a lo largo del tiempo.

Se ha empleado la clasificación de gravedad NCI- CTCAE en el RPP, no obstante, no se han considerado otros efectos adversos como son la xerosis, paroniquia, mucositis, telangiectasias o alopecia debido a la falta de registro en la historia clínica de cada paciente.

La ausencia de trabajos de investigación sobre el objeto de estudio en el ámbito nacional ha impedido comparar los resultados obtenidos con otros estudios de similares características socioculturales.

El presente estudio pone de manifiesto la importancia de una adecuada gestión del paciente oncológico debido a que como se ha demostrado, la calidad de vida de los pacientes se ve influenciada negativamente debido al tratamiento anti-EGFR. Se debe hacer especial mención a los síntomas físicos que experimentan los sujetos, especialmente al rash papulo pustular y al prurito. Para ello, es fundamental llevar a cabo un abordaje multidisciplinar donde participen de forma conjunta oncólogos, enfermeras, dermatólogos, farmacéuticos, etc, para abordar los eventos adversos derivados del tratamiento. Sin embargo, en la actualidad no existen recomendaciones universales para tratar las toxicidades específicas asociadas al tratamiento anti-EGFR^{19,20,21}. Las recomendaciones que existen actualmente se basan en la opinión de expertos por consenso. Por lo tanto, es necesario que se lleven a cabo investigaciones exhaustivas para el desarrollo de estrategias racionales y efectivas sobre la prevención y tratamiento de los eventos adversos en los pacientes oncológicos.

Por otra parte, el papel de la enfermería desempeña una función vital en el bienestar emocional del paciente. Se debe informar a los pacientes antes de recibir la terapia sobre los posibles efectos secundarios que puedan derivarse, así como se debe enseñar a adoptar comportamientos proactivos de protección cutánea para minimizar el grado de toxicidad dermatológica.

Por otro lado, habría que dedicar una especial atención a aquellos grupos de pacientes que pudiesen verse más

afectados por el impacto de los efectos adversos, como es en el caso de las mujeres, donde el apoyo emocional resulta imprescindible. Se debería investigar el motivo por el cual las mujeres experimentan peor calidad de vida, a pesar de tener los mismos efectos secundarios que los hombres y determinar si una buena educación antes y durante el tratamiento influye positivamente en la calidad de vida.

Sería interesante evaluar si otras características de los pacientes estudiados, aparte de la variable sexo, se correlacionan significativamente con la calidad de vida de los pacientes, como podría ser la edad, y así, determinar otros grupos de pacientes que requieran de atención adicional. En este estudio no se ha podido establecer esa relación debido a que la totalidad de los pacientes eran mayores de 50 años.

Se puede concluir que se han logrado los objetivos planteados al comprobar cómo la calidad de vida de los pacientes oncológicos se ve afectada por los efectos adversos derivados del tratamiento anti-EGFR, estableciendo los factores que más influyen e identificando aquellos grupos que requieren de una especial atención.

REFERENCIAS:

1. Dalmases A, Rojo F, Rovira A, Albanell J. [The use of targeted therapies in oncology and their impact in the design of clinical trials: epidermal growth factor receptors 1 and 2 as a paradigm]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2013;141(4):176–80.
2. Esquirol Causa J HVE. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF): Innovación y Seguridad. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014;1–8.
3. Achell L, Hierro S, Maya I. Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016;15(1):31–39.
4. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR

- inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Supportive Care Cancer* [Internet]. 2017;25(2):651–60.
5. Chanprapaph K, Vachiramom V, Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2014;2014.
 6. Leporini C. Management of dermatologic toxicities associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors: A case review. *J Physiol Pharm Pharmacol*. 2011;1(1):35–9.
 7. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer*. 2010;116(16):3916–23.
 8. Holcman M, Sibilia M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol* [Internet]. 2015;2(4): e1004969.
 9. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: A questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):327–33.
 10. Developed D. Guidelines - Prevention and treatment of rash in patients treated. 2012;1–16.
 11. Schwartzmann L. Health-related quality of life: conceptual aspects. 2003;(2):9–21.
 12. Wagner LI, Berg SR, Hlubocky FJ, Aneja M, Cella D, Lacouture ME, Lynne I, Wagner, Sara R, Berg, Mona Gandhi, Fay J, Hlubocky, Kimberly Webster, Monika Aneja, David Cella & Mario E. Lacouture. Dev a Funct Assess Cancer Ther Quest to assess dermatologic symptoms Assoc with epidermal growth factor Recept Inhib [Internet]. 2013;21(4):1033–41.
 13. Protección de Datos de Carácter Personal. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº 298, p. 43088-43099.
 14. Chan A, Cameron MC, Garden B, Boers-Doets CB, Schindler K, Epstein JB, et al. A systematic review of patient-reported outcome instruments of dermatologic adverse events associated with targeted cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2016;23(8):2231-44.
 15. Chren MM. The Skindex Instruments to Measure the Effects of Skin Disease on Quality of Life. *Dermatol Clin* [Internet]. 2013;30(2):231–6.
 16. Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, et al. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer* [Internet]. 2012;1–10.
 17. Andreis F, Rizzi A, Mosconi P, Braun C, Rota L, Meriggi F, et al. Quality of life in colon cancer patients with skin side effects: preliminary results from a monocentric cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2010;1–7.
 18. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai M V, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Mar 10;28(8):1351–7.
 19. Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, Kobayashi Y, Ocvirk J, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *The Oncologist*. 2016; 21:1483–91.
 20. Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(1):11–7.
 21. Mandala M, Massi D, De Giorgio V. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors clinical and pathological challenges and call to action. *Oncol Hematol* [Internet]. 2013;88(2):318–37.