



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS: FACTOR ETIOLÓGICO Y OPCIONES
TERAPÉUTICAS

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR EN PACIENTS
ONCOLÒGICS: FACTOR ETIOLÒGIC I OPCIONS
TERAPÈUTIQUES

PALMAR PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA IN
ONCOLOGICAL PATIENT: ETIOLOGICAL FACTOR AND
THERAPEUTIC OPTIONS

Alumna: Maria Aranda Salido

Tutora: Paqui Uribe Agüera

Curso académico: 2024-2025/ Grado en Podología

ÍNDICE

i. RESUMEN.....	4
ii. RESUM.....	5
iii. ABSTRACT.....	6
ABREVIATURAS.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
3.1. FUENTE DE DATOS.....	4
3.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	4
3.3. RESULTADOS ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	5
3.4. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA.....	6
3.5. TABLA NIVEL DE EVIDENCIA.....	7
4. RESULTADOS:.....	8
5. DISCUSIÓN.....	13
5.1 Fármacos implicados en la aparición de EPP.....	13
5.2 Estrategias terapéuticas.....	15
6. CONCLUSIONES.....	18
6.1. Conclusión 1.....	18
6.2. Conclusión 2.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19
8. AGRADECIMIENTOS.....	26
ANEXOS.....	27

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1: Grados de toxicidad EPP	2
Tabla 2: Ecuaciones de búsqueda.....	4
Tabla 3: Nivel de evidencia artículos.....	7
Tabla 4: Resultados primer objetivo	9
Tabla 5: Resultados segundo objetivo.....	11
Tabla 6: Resumen fármacos que provocan EPP.....	14

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo método PRISMA	6
---	---

ÍNDICE ANEXOS

Identificación y reflexiones sobre los objetivos del desarrollo sostenible.....	26
---	----

i. **RESUMEN**

Introducción: La eritrodisestesia palmo-plantar, eritema acral o síndrome mano-pie, es una reacción adversa cutánea asociada al tratamiento con agentes quimioterapéuticos, que afecta a manos y pies. Se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón, dolor, ardor y alteración de la sensibilidad. Puede llegar a producir en casos más severos, descamación, ampollas y dolor intenso, llegando a afectar al día a día de los pacientes y requiriendo modificaciones en el tratamiento oncológico. **Objetivos:** Los objetivos principales de este trabajo final de grado son enumerar los principales agentes quimioterápicos asociados al desarrollo de la Eritrodisestesia Palmo-plantar y determinar los diversos tratamientos para la Eritrodisestesia Palmo-plantar. **Material y métodos:** Revisión sistemática actualizada en la base de datos de Medline y Scopus, en la que se describen los fármacos implicados y las medidas tanto preventivas como terapéuticas del eritema acral. **Resultados:** Entre los fármacos implicados se encuentran antraciclinas, antimetabolitos, inhibidores de la tirosina quinasa, y anticuerpos monoclonales. No obstante, existen diferentes opciones de tratamiento tanto preventivos como terapéuticos para tratar la EPP. **Conclusiones:** No está completamente claro el mecanismo etiopatogénico de esta patología, sin embargo, se ha observado mayor prevalencia de esta toxicidad cutánea en la administración de tratamientos prolongados o altas dosis. Aunque existen varias estrategias terapéuticas y preventivas, la evidencia de su eficacia es limitada.

Palabras clave: Eritrodisestesia palmo-plantar, quimioterapia, efectos adversos, prevención, tratamiento, planta pie

ii. **RESUM**

Introducció: La eritrodisestesia palmo plantar , eritema acral o síndrome mà-peu, és una reacció adversa cutània associada al tractament amb agents quimioterapèutics, la qual afecta a mans i peus. Es caracteritza per envermelliment, inflor, dolor, sensació de cremor, i alteració de la sensibilitat. Pot arribar a produir, en casos més greus, descamació, butllofes i dolor intens, arribant a afectar al dia a dia dels pacients i requerint modificacions en el tractament oncològic. **Objectius:** Els objectius principals d'aquest treball de final de grau és enumerar els principals agents quimioterapèutics associats al desenvolupament de la Eritrodisestesia Palmo-Plantar i determinar els diversos tractaments per a la Eritrodisestesia Palmo-Plantar. **Material i mètodes:** Es va realitzar una revisió sistemàtica actualitzada en la base de dades de Medline i Scopus, en la qual descriu els fàrmacs implicats i les mesures tant preventives com terapèutiques de l'eritema acral. **Resultats:** Entre els fàrmacs implicats es troben antraciclins, antimetabòlits, inhibidors de tirosina quinasa, i anticossos monoclonals. No obstant, existeixen diferents opcions de tractaments tan preventius com terapèutics per a tractar la eritrodisestesia palmo plantar. **Conclusions:** No està completament clar el mecanisme etiopatogènic d'aquesta patologia, tanmateix, s'ha observat major prevalença d'aquesta toxicitat cutània en l'administració de tractaments prolongats o altes dosis. Tot i que, existeixin diverses estratègies terapèutiques i preventives, la evidència de la seva eficàcia és limitada.

Paraules clau: Eritrodisestesia palmo-plantar, quimioteràpia, efectes adversos, prevenció, tractament, planta peu.

iii. **ABSTRACT**

Introduction: Palmar plantar erythrodysesthesia , acral erythema, or hand-foot syndrome is an adverse skin reaction associated with the treatment with chemotherapeutic agents, which affects hands and feet. It is characterized by redness, swelling, pain, burning and the alteration of the sensitivity. Besides in severe cases, it can cause peeling, blisters and intense pain, affecting the daily life of patients and requiring modifications in the oncological treatment. **Objectives:** The main objectives of this final degree project are, the enumeration of the main chemotherapeutic agents associated with the development of palmar plantar erythrodysesthesia and to determine the different treatments for this pathology. **Material and methods:** Systematic review in the Medline and Scopus database, in which it describes the drugs involved and both therapeutic and prevntive measures for acral erythema. **Results:** The drugs involved include anthracyclines, antimetabolites, tyrosine kinase inhibitors, and monoclonal antibodies. However, there are various treatment options, both preventive and therapeutic to treat palmar plantar erythrodysesthesia. **Conclusions:** The etiopathogenic mechanism of this condition is not fully understood; however, a higher prevalence of this cutaneous toxicity has been observed with prolonged administration or high doses treatment. Although various preventive and therapeutic strategies exist, the evidence supporting their effectiveness is limited.

Keywords: Palmar-plantar erythrodysesthesia, chemotherapy, adverse effects, prevention, treatment, sole of the foot.

ABREVIATURAS

TFG: Trabajo final de grado

EPP: Eritrodisestesia palmo-plantar

MKI: Inhibidores multiquinasa

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

EEUU: Estados Unidos

SOC: System Organ Class

BID: Dos veces al día

PLD: Pegylated liposomal doxorubicin

5-FU: 5-fluorouracilo

MBC: Cáncer de mama avanzado metastásico

Cap: Capecitabina

Oxa: Oxaliplatino

GC: Grupo control

BID: Bis in die, dos veces al día

SOC: System Organ Class

TKI: Inhibidores tirosina quinasa

VEGF: Factor de crecimiento endotelial

HQ: Hiperqueratosis

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

OSSMA: Oficina de Seguridad, Salud y Medio Ambiente

1. INTRODUCCIÓN

Mi motivación y elección para la realización de este Trabajo Final de Grado (TFG) es debido al interés por explorar e indagar una complicación dermatológica relevante en pacientes oncológicos: la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). Esta afectación se desarrolla en manos y pies, englobando el ámbito podológico y requiriendo su evaluación clínica y tratamiento. Para poder abordar de manera correcta y eficaz la EPP, se necesita actualizar sobre sus agentes quimioterapéuticos responsables y sus opciones terapéuticas. Resulta imprescindible su adecuado abordaje para mejorar la calidad de vida del paciente. El propósito de este trabajo es aportar una visión actualizada sobre los tratamientos oncológicos responsables de esta patología y sus opciones preventivas y terapéuticas. Además de poner en valor el sector de la podología como pilar clave en el cuidado de los pies afectados con EPP, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La eritrodisestesia palmo-plantar, eritema acral o síndrome mano-pie, es una reacción adversa cutánea asociada al tratamiento con agentes quimioterapéuticos. Los fármacos antineoplásicos, ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer, constituyen un grupo heterogéneo de sustancias químicas capaces de inhibir el crecimiento y/o los procesos vitales de las células tumorales, con el objetivo de destruir su multiplicación desordenada ¹. La toxicidad cutánea relacionada con la terapia antineoplásica es un problema importante en la práctica oncológica ².

La eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), el síndrome mano pie o el eritema acral, puede clasificarse como un efecto secundario frecuente que limita la dosis después de la administración de agentes quimioterapéuticos, que necesita una medicación eficaz para evitar la reducción o la interrupción de la dosis ³. Algunos de los agentes quimioterapéuticos más recientes han sido identificados como responsables de la aparición de esta patología, entre ellos los inhibidores de multiquinasa (MKI), como el Sorafenib, el Sunitinib y el Axitinib, entre otros. Del mismo modo, también se han asociado a esta condición terapias más antiguas, como la Capecitabina, el 5-fluorouracilo y la Doxorubicina ².

La EPP se caracteriza por eritema, edema y disestesia, y en casos más severos, descamación y formación de ampollas en la palma de las manos y plantas de los pies, pudiendo provocar hasta ulceración. Su aparición suele ser progresiva, iniciándose con una sensación de hormigueo o ardor, seguida de hipersensibilidad, inflamación y, en

estados avanzados, lesiones dolorosas que pueden comprometer la funcionalidad del paciente y afectar su calidad de vida ⁴.

El eritema acral afecta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, y puede llegar a comprometer el tratamiento administrado en ese momento. Dicha patología se clasifica en diferentes grados según la gravedad que presente. El documento CTCAE, escrito por el Departamento de Salud y Servicios de EEUU, agrupa los eventos adversos por System Organ Class (SOC), que se basa en el sistema anatómico o fisiológico afectado, la etiología o el propósito ⁵. Cada evento adverso se clasifica en grados de severidad del 1 al 5. En el caso de la eritrodisestesia palmo-plantar los grados de severidad son del 1 al 3, ya que los grados 4 y 5 hablan de mortalidad: la siguiente tabla representa los grados de severidad de EPP ⁵:

Tabla 1: Grados de toxicidad de EPP

	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Eritrodisestesia palmo-plantar	Leves cambios en la piel sin dolor (HQ, edema o eritema)	Cambios en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras) con dolor, limitando las actividades diarias.	Cambios severos en la piel (ampollas, sangrado, descamación, fisuras etc.) con dolor, limitando las actividades de autocuidado de la vida diaria

El manejo de la EPP es fundamental para evitar la interrupción del tratamiento oncológico y mejorar el bienestar del paciente ³. No se ha establecido con claridad los factores predisponentes para su desarrollo ⁶. Las medidas terapéuticas, como el enfriamiento, los antitranspirantes tópicos o la terapia con esteroides tópicos, muestran una mejora temporal de los síntomas cutáneos, pero no previenen más lesiones cutáneas si se continúa con la quimioterapia asociada y no tienen una eficacia significativa demostrada. Debido a la falta de evidencia de los mecanismos patológicos subyacentes de la EPP, existe la necesidad de mejorar los enfoques preventivos altamente efectivos. La prevención y el tratamiento, así como los mecanismos patológicos, también parecen depender de la sustancia quimioterapéutica ⁷.

El reconocimiento temprano y el manejo correcto son esenciales para minimizar su impacto. Este trabajo tiene como objetivo analizar los agentes terapéuticos más asociados al desarrollo de la EPP y revisar las estrategias terapéuticas disponibles, con el fin de aportar una visión integral sobre su abordaje y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

2. **OBJETIVOS**

- 2.1. Enumerar los principales agentes quimioterápicos asociados al desarrollo de la Eritrodisestesia Palmo-plantar.
- 2.2. Determinar los diversos tratamientos para la Eritrodisestesia Palmo-plantar.

3. **MATERIAL Y MÉTODOS**

3.1. FUENTE DE DATOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos de Medline (PubMed) y Scopus (Elsevier) desde el 15 de diciembre hasta el 13 de febrero. Se llevaron a cabo diferentes ecuaciones de búsqueda (Tabla 1):

Tabla 2: Ecuaciones de búsqueda

Base de datos	Ecuación de búsqueda
Medline: Objetivo 1	("Hand-Foot Syndrome"[MeSH] OR "Palmar-Plantar Erythrodisesthesia" OR "Hand-Foot Skin Reaction" OR "Hand-Foot Syndrome" OR "Erythrodisesthesia") AND ("Antineoplastic Agents"[MeSH] OR "Chemotherapy" OR "Capecitabine" OR "Fluorouracil" OR "Doxorubicin" OR "Sorafenib" OR "Pazopanib") AND ("Adverse Effects"[MeSH] OR "Toxicity" OR "Incidence" OR "Severity" OR "Risk factors")
Medline: Objetivo 2	("Hand-Foot Syndrome"[MeSH] OR "Palmar-Plantar Erythrodisesthesia" OR "Hand-Foot Skin Reaction" OR "Hand-Foot Syndrome" OR "Erythrodisesthesia") AND ("Antineoplastic Agents"[MeSH] OR "Chemotherapy" OR "Capecitabine" OR "Fluorouracil" OR "Doxorubicin" OR "Sorafenib" OR "Pazopanib") AND ("Adverse Effects"[MeSH] OR "Toxicity" OR "Incidence" OR "Severity" OR "Risk factors") AND ("treatment" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "pyridoxine" OR "vitamin B6" OR "sildenafil" OR "oleosomes" OR "corticosteroids")
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("palmoplantar erythrodisesthesia" OR "hand-foot syndrome" OR "acral erythema" OR "skin reactions" OR "dermatological reactions")) AND TITLE-ABS-KEY ("chemotherapeutic agents" OR "chemotherapy drugs" OR "anticancer agents")) AND TITLE-ABS-KEY (adverse AND effects OR toxicity OR risk AND factors)) (AND TITLE-ABS-KEY (capecitabine OR doxorubicin OR fluorouracil OR cytarabine OR docetaxel))

3.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizaron una selección de criterios para la búsqueda bibliográfica:

Criterios de inclusión:

- Artículos que hablasen de pacientes con cáncer y tratados con quimioterapia.
- Artículos que incluyan pacientes diagnosticados con EPP.
- Artículos que incluyen pacientes mayores de edad.
- Artículos con un nivel de evidencia de Oxford entre 1 y 3.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no incluyan la dosis administrada de quimioterapia en los pacientes.
- Artículos que presenten escasos casos clínicos.
- Artículos donde el resumen no resulta de interés, ya sea por falta de información o porque los aspectos abordados no se consideran necesarios.

3.3. RESULTADOS ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con la primera ecuación de búsqueda se obtuvieron un total de 1596 resultados en Medline (PubMed). A la hora de aplicar los filtros de año de publicación y tipo de artículo, quedaron 207 artículos, de los cuáles se descartaron 169 se descartaron leyendo el título y abstract. De los 38 restantes, 30 se descartaron después de la lectura del texto completo. Se escogieron finalmente 8.

Con la segunda ecuación de búsqueda referente al segundo objetivo de tratamiento se obtuvieron un total de 1343 resultados en Medline (PubMed) de los cuales quedaron 133 una vez aplicados los filtros de año de publicación y tipo de artículo. Finalmente, se descartaron 101 por título y abstract que no cumplen los criterios de inclusión. De los 32 restantes, se descartaron 24 después de la lectura del texto completo, quedando 8 escogidos finalmente.

Con la tercera búsqueda se obtuvieron 38 resultados en Scopus de los cuáles se quedaron 17 a la aplicación de los filtros de año de publicación y tipo de artículo. Finalmente se descartaron 15 leyendo título y abstract, y 2 leyendo

el texto completo. Se escogieron 0. La figura 1 presenta el diagrama de flujo PRISMA, especificando la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática.

3.4. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA

La figura 1 presenta el diagrama de flujo PRISMA, especificando la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática ⁸.

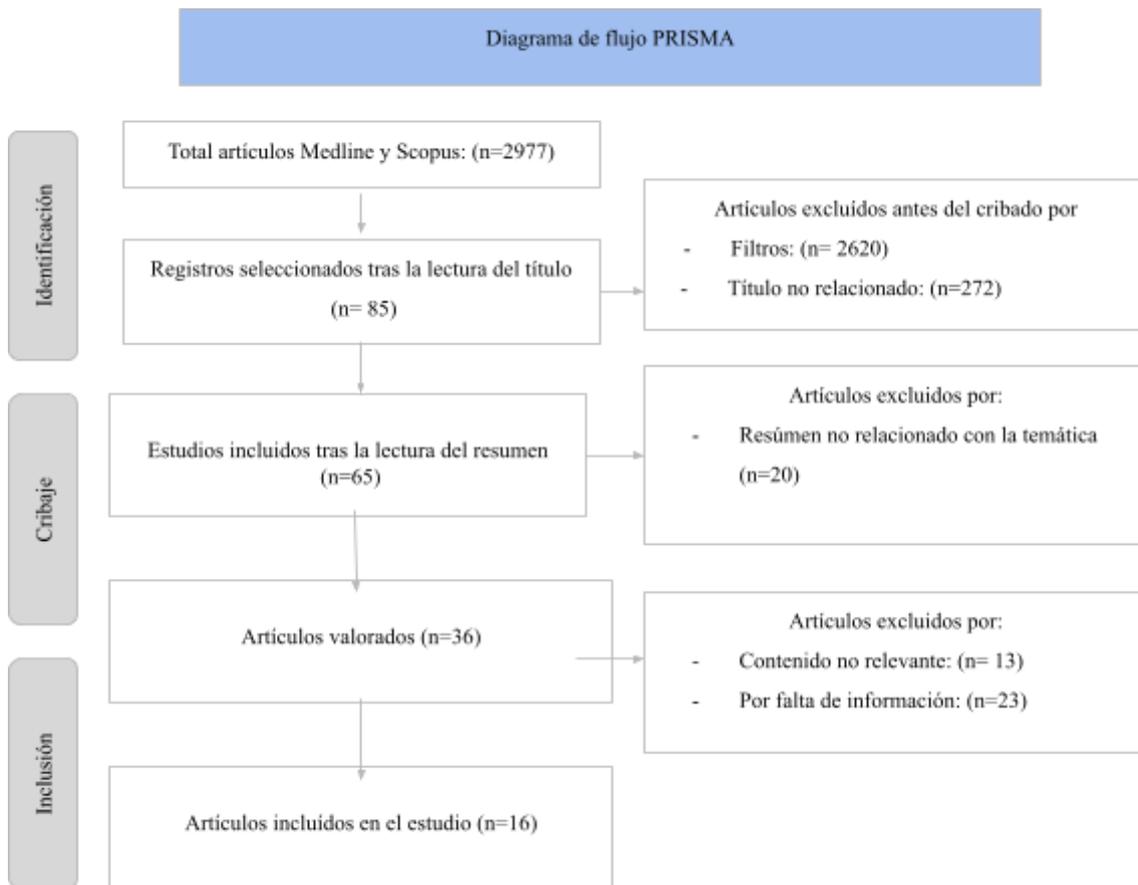


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de selección según metodología PRISMA ⁸.

3.5. TABLA NIVEL DE EVIDENCIA

A continuación, se observa la tabla 2, que muestra el nivel de evidencia de los artículos escogidos para los resultados ⁹.

Tabla 3: Nivel de evidencia artículos

AUTOR	NIVEL DE EVIDENCIA OXFORD	DISEÑO DEL ESTUDIO
Jung, S <i>et al.</i> ¹⁰	1b	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
Guo, Y <i>et al.</i> ¹¹	1a	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Anderson, RT <i>et al.</i> ¹²	1b	Ensayo clínico aleatorizado
Nishijima, TF <i>et al.</i> ¹³	1a	Revisión sistemática y metaanálisis
Lai, JS <i>et al.</i> ¹⁴	2b	Análisis de validación de cuestionario
Deng, B <i>et al.</i> ¹⁵	1a	Revisión sistemática y metaanálisis
Zhu, Y <i>et al.</i> ¹⁶	1a	Metaanálisis de ensayos clínicos
Wang, BC <i>et al.</i> ¹⁷	1a	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Jung, S <i>et al.</i> ¹⁸	1b	Ensayo clínico aleatorizado controlado
Lian, S <i>et al.</i> ¹⁹	1a	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Lien, RY <i>et al.</i> ²⁰	2b	Ensayo experimental de doble ciego
Weiqun, L <i>et al.</i> ²¹	1b	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego
Ostwal, V <i>et al.</i> ²²	1b	Ensayo clínico aleatorizado
Huang, XZ <i>et al.</i> ²³	1a	Revisión sistemática y metaanálisis
Xie, Y <i>et al.</i> ²⁴	1b	Ensayo clínico aleatorizado
Santhosh, A <i>et al.</i> ²⁵	1b	Ensayo clínico aleatorizado

4. **RESULTADOS:**

Seguidamente, se encuentran dos tablas de resultados. Se utilizaron 8 de los artículos seleccionados de la revisión sistemática en la tabla número 4, los cuales evalúan los agentes quimioterapéuticos responsables de la aparición de EPP. La tabla número 5, por otro lado, evalúa varias de las estrategias preventivas y terapéuticas utilizadas hasta el momento para la EPP.

Tabla 4: Resultados primer objetivo

Autor (año)	Fármacos	Dosis	Grado de toxicidad	Muestra/ Prevalencia
Jung, S <i>et al.</i> ¹⁰ (2017)	Pegylated liposomal doxorubicin	40-50 mg/m ² cada 4 semanas o 20 mg/m ² cada 2 semanas	Incidencia general: 40-50% EPP grado III: 17-20%	32 pacientes: 20 cáncer de ovario, 12 cáncer de mama
Guo, Y <i>et al.</i> ¹¹ (2016)	Capecitabina combinada con Oxaliplatino (régimen XELOX)	Capecitabina: 1000 mg/m ² + Oxaliplatino: 130 mg/m ² /3sem	Grado III 4,4% EPP	4363 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (8 estudios)
	5-FU combinada con Oxaliplatino (régimen FOLFOX)	5-FU en infusión continua + Oxaliplatino: 85 mg/ m ² / 2sem	Grado III 1,1% EPP	
Anderson, RT <i>et al.</i> ¹² (2015)	Sorafenib	400mg	Capecitabina+ Sorafenib: 40-45%	223 cáncer mama avanzado metastásico
	Capecitabina	1000 mg/m ² BID, 1 y 14 de cada ciclo de 21 días	Capecitabina+ Placebo: 20-25%	
Nishijima, TF <i>et al.</i> ¹³ (2016)	Capecitabina	1000 mg/m ² (1218 pacientes) 1250 mg/m ² (3615 pacientes)	12-19% EPP grado alto	4833 pacientes con MBC y cáncer de mama localmente avanzado
Lai, JS <i>et al.</i> ¹⁴ (2016)	Pazopanib	800 mg/m ²	4,8% incidencia general	169 pacientes
	Sunitinib	50 mg	10,7% incidencia general	

Deng, B <i>et al.</i> ¹⁵ (2018)	5-FU Tegafur (S-1)	5-FU: 400 mg/m ² + 1200 mg/m ²	2.01% incidencia general	2668 pacientes en 28 estudios
Zhu, Y <i>et al.</i> ¹⁶ (2018)	Axitinib	5 mg BID	31,3%	236 pacientes
	Bevacizumab (+Axitinib)	1-5 mg/Kg	≤5 mg/Kg = 51,1% ≤10 mg/Kg = 77,8%	
Wang, BC <i>et al.</i> ¹⁷ (2019)	Bevacizumab	15 mg/Kg/ 3sem 10 mg/Kg/ 2 sem	7,5%-15%	4681 pacientes

5-FU, 5-fluorouracilo; BID, dos veces al día; EPP, eritrodisestesia palmo-plantar; MBC, cáncer de mama avanzado metastásico.

Tabla 5: Resultados segundo objetivo

Autor (año)	Estrategia terapéutica	Muestra	Incidencia	Dosis
Jung, S <i>et al.</i> ¹⁸ (2017)	Pomada antioxidante (Mapisal ®)	32 pacientes/63,9 media de edad	60% EPP con Mapisal® 86% grupo placebo	PLD: 40-50 mg/m ² /4sem 20mg/m ² /2sem en monoterapia Mapisal: 3v/día/16 sem
Lian, S <i>et al.</i> ¹⁹ (2020)	Piridoxina (Vitamina B6)	14 estudios, 1570 pacientes. 804 grupo piridoxina y 766 grupo control (GC)	Sin piridoxina: 19% Con piridoxina: 16%	PLD: 40-50 mg/m ² /4sem 20mg/m ² /2sem Capecitabina: 1250 mg/m ² /día Piridoxina: 100 mg/día-400 mg/día
Lien, RY <i>et al.</i> ²⁰ (2022)	Crema de urea al 10%	129 pacientes carcinoma hepatocelular	Cuidado soporte: 47,6% Crema hidratante: 43,9% Urea al 10%: 42,8%	En manos y pies: tamaño nuez crema urea 10%/2v/día/8 Semanas Sorafenib: 400 mg/2v/día
Weiqun, L <i>et al.</i> ²¹ (2021)	Agua termal Évau, rica en litio y manganeso (EVOSKIN®)	118 pacientes Adenocarcinoma colorrectal	Solución salina: 75,9% EVOSKIN: 56,8%	EVOSKIN: 2v/día/6meses Capecitabina: 1250 mg/m ² /2v/día/14 días consecutivos/3sem
Ostwal, V <i>et al.</i> ²² (2020)	Medidas profiláctica	280 pacientes cáncer colorrectal	Grupo control: 26,1 % Grupo experimental: 28,1%	Medidas profilácticas antes de cada ciclo Capecitabina: 2000 mg/m ² /día/14 días/ciclos 21 días vía oral
Huang, XZ <i>et al.</i> ²³ (2018)	Celecoxib	2081 pacientes total, 122 media por estudio	Sin celecoxib: 30% Con celecoxib: 11,76%	Celecoxib 400 mg/día Capecitabina 1000-1250 mg/m ² /14 días/ciclos 21 días

		Cáncer colorrectal, mama y gástrico		
Xie, Y <i>et al.</i> ²⁴ (2022)	Solución salina 1000 ml, vitamina B12 6000 IU, gentamicina 320 mg, dexametasoba 10 mg	60 pacientes cáncer de mama metastásico	Solución remojo: 48 de 60 manos y pies reducción de grado de EPP, 80% Grupo placebo: 31 de 60 reducción del grado de EPP, 51,7%	Solución en remojo: 3v/día/15 min/4sem Capecitabina 1250 mg/m ² /día/14 días
Santhosh, A <i>et al.</i> ²⁵ (2022)	Diclofenac 1%	264 pacientes cáncer de mama y cáncer gastrointestinal	Grupo diclofenac 1%: 3,8% Grupo placebo: 15%	Capecitabina: 1250 mg/m ² -2000 mg/m ² Diclofenac: gel al 1% (1 gramo en cada mano)/ dos veces día

PLD, doxorubicina liposomal pegilada; EPP, eritrodisestesia palmo-plantar; GC, grupo control.

5. DISCUSIÓN

5.1 FÁRMACOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE EPP

El análisis de la literatura revisada, respalda una evidencia científica que establece una vinculación entre determinados tratamientos quimioterapéuticos y el desarrollo de la eritrodisestesia palmo-plantar. Entre los fármacos implicados se encuentran antraciclinas, antimetabolitos, inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), anticuerpos, y monoclonales. La aparición de EPP depende de múltiples factores, incluyendo la clase y dosis del agente quimioterapéutico, el esquema de administración, la acumulación de fármaco en palmas y pies, además de las características individuales del paciente. Sin embargo, el mecanismo etiopatogénico de este efecto adverso cutáneo permanece, en gran medida, desconocido. A pesar de ser en gran medida desconocido, se han barajado algunas hipótesis como; la acumulación de fármaco en las glándulas sudoríparas y piel acral, o el daño directo en las células epiteliales, además se ha observado mayor prevalencia de esta toxicidad cutánea en la administración de tratamientos prolongados o altas dosis de este tratamiento ²⁶.

En el grupo de las antraciclinas, se encuentra la doxorrubicina liposomal pegilada (PLD), una formulación específica de la doxorrubicina. Se reportaron diversas tasas de incidencia de síndrome mano-pie con PLD. En el artículo de Jung *et al.*¹⁰, se documentó hasta un 80% de afectación en grados I-III. Por el contrario, en el estudio llevado a cabo por Nakayama *et al.*²⁷, se informó una prevalencia de EPP del 45,6% de toxicidad de grado I-III(2), al igual que Von Moos *et al.*²⁸, en un análisis combinado de datos de pacientes con cáncer de mama y/u ovarios, registró una tasa de afectados del 45%.

Por otro lado, dentro de la clasificación de antimetabolitos, se incluyen el 5 fluorouracilo (5-FU) y su pro-fármaco, la Capecitabina. Entre este mismo grupo se han encontrado diferencias significativas en la aparición de EPP. En el artículo escrito por Kruger *et al.*²⁹, documentó que la aparición de EPP después del uso de Capecitabina fue del 38% mientras que Nishijima *et al.*¹³ halló el 52,8% de EPP en los 3 grados de toxicidades. Yap *et al.*³⁰, en su ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, reportó un resultado de prevalencia que oscila entre el 43-71% de EPP con Capecitabina, esta variabilidad en los resultados se atribuye a diferencias en los criterios de evaluación, heterogeneidad entre los estudios analizados, características individuales de los pacientes, así como la variabilidad en la dosis y la duración del tratamiento. Guo

*et al.*¹¹, coincide con Yap *et al.*³⁰, en cuanto a la diferencia entre la quimioterapia utilizada y la dosis, su metaanálisis muestra una incidencia entre el 6%-42% dependiendo del medicamento utilizado, mostrando una incidencia 4.12 veces mayor en el grupo XELOX (capecitabina más oxaliplatino, siendo precursor del fluorouracilo) que en el de FOLFOX (fluorouracilo más oxaliplatino). Deng B *et al.*¹⁵, en una revisión sistemática, comparó la afectación entre capecitabina y 5-FU, encontrando una prevalencia menor con 5-FU de un 2,01%, frente a la capecitabina que se encuentra entre el 51-78%.

En cuanto a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como el sorafenib, pazopanib, sunitib y axitinib, también se vinculan con la aparición de EPP. En su estudio, Lai *et al.*¹⁴ realizó una comparación entre los efectos adversos causados tanto del pazopanib como del sunitib, evidenciando una menor aparición de casos con la utilización de Pazopanib, de un 4,8% comparada con un 10,7% del Sunitinib, esta diferencia se atribuye a las variaciones en el perfil de inhibición de tirosina quinasa. Kim *et al.*³¹, concluyó al igual que Lai *et al.*¹⁴, una prevalencia más elevada en el grupo de pacientes tratados con Sunitinib, donde reportó una afectación del 51% mientras que aquellos tratados con Pazopanib fue del 16,7%.

Otro de los TKI responsables de la EPP según Anderson *et al.*¹², el Sorafenib mostró en su ensayo doble ciego, aleatorizado con 223 pacientes (cáncer de mama avanzado), una prevalencia de 40-45% en pacientes con cáncer de mama tratados con capecitabina combinado con sorafenib, mientras que en el grupo placebo, donde se usó Capecitabina combinado con placebo, la afectación fue menor de un 20-25%. En el estudio realizado por Vuong *et al.*³², que incluyó 101 pacientes (carcinoma medular de tiroides metastásico), se observó una prevalencia del síndrome mano-pie del 69% en los pacientes tratados con Sorafenib.

Para acabar con los TKI, Zhu *et al.*¹⁶, analizaron el impacto del Axitinib, encontrando una afectación del 31,1% en su estudio con dosis de 5mg BID. En este mismo estudio se demostró un aumento del porcentaje de pacientes afectados, llegando a un 77,8%, al combinar Axitinib con Bevacizumab en dosis mayores a 10 mg/Kg.

En el contexto de la quimioterapia neoadyuvante, la incorporación de anticuerpos monoclonales, más en concreto el Bevacizumab, contribuye a una estrategia terapéutica relevante. En particular, el Bevacizumab se emplea como agente biológico para reducir

el crecimiento y propagación de los tumores, bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Wang *et al.*¹⁷, mostró que el Bevacizumab en combinación con otros agentes quimioterapéuticos incrementa la aparición del síndrome mano-pie. En su estudio los pacientes con tratamiento combinado se vieron afectados entre un 7%-15% más que los pacientes tratados sin Bevacizumab. Tal como se indicó en el artículo de Zhu *et al.*¹⁶, la combinación de Bevacizumab con tratamientos de quimioterapia, en este caso con los inhibidores de multiquinasa, aumenta el impacto de la EPP.

La siguiente tabla muestra los agentes quimioterapéuticos en orden de más afectación a menos:

Tabla 6: Resumen fármacos que provocan EPP ^{10, 12, 17}.

Fármaco	Tipo	Prevalencia estimada
Capecitabina	Antimetabolito	28-74%
PLD	Antraciclina liposomal	20-50%
5-FU	Antimetabolito	5-45%
Sorafenib	TKI	20-30%
Sunitinib	TKI	11-28%
Pazopanib	TKI	5-13%
Axitinib	TKI	5-12%
Bevacizumab	Anti-VEGF monoclonal	1-5%

PLD, doxorubicina liposomal pegilada; 5-FU, 5-fluorouracilo; TKI, inhibidor tirosina quinasa.

5.2 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Para abordar la eritrodisestesia palmo plantar inducida por la quimioterapia, se han propuesto diversas estrategias terapéuticas, tanto para la prevención, como tratamientos tópicos y sistémicos. En casos más severos en los que las estrategias terapéuticas no logren un control efectivo de los síntomas, o la toxicidad afecta la calidad de vida del paciente, se puede llegar a considerar la modificación del régimen de tratamiento, así como la interrupción temporal o definitiva de este.

Por un lado, se encuentran tratamientos preventivos como serían el Mapisal, crema de úrea al 10%, piridoxina, EVOSKIN, las medidas profilácticas y el Diclofenac.

En primer lugar, se encuentra la pomada compuesta por variedad de antioxidantes y extractos naturales con la función neutralizar los radicales libres. Jung *et al.*¹⁸, realizó un estudio clínico aleatorizado de doble ciego, demostrando que el tratamiento con Mapisal puede ayudar a reducir la prevalencia de EPP en pacientes sometidos a quimioterapia con PLD. En el grupo tratado con Mapisal la incidencia general fue 60% frente al 86% del grupo placebo. En cambio Hofheinz *et al.*³³, encontró diferentes resultados en un estudio clínico aleatorizado, en el cual comparó la eficacia de Mapisal frente a la crema urea al 10% en pacientes sometidos a Capecitabina. Se incluyeron 152 pacientes, de los 76 tratados con Mapisal, 39,5% desarrollaron EPP, mientras que los 76 pacientes restantes tratados con urea al 10%, 22,4% desarrollaron EPP.

En segundo lugar, Lien *et al.*²⁰, al igual que Hofheinz *et al.*³³, evaluó la eficacia de la crema con urea al 10%. El ensayo incluyó tres grupos de intervención: el grupo comparación (solo cuidados de apoyo) se observó una prevalencia de EPP del 47,6%, el grupo A (cuidados de apoyo + crema hidratante) con un 43,9% de afectación, y el grupo B (cuidados de apoyo + crema con urea al 10%) el cual alcanzó un 42,8%. Los resultados sugieren que estas intervenciones no lograron una reducción significativa en la prevalencia de EPP. Wongkraisri *et al.*³⁴, en su estudio evaluó la eficacia de la urea al 10%, obteniendo una prevalencia del 56% en el grupo control a diferencia de un 62,4% en el grupo placebo. Llegando a la misma conclusión que Hofheinz *et al.*³³, los resultados indican que la crema de urea al 10% no redujo ni la prevalencia, ni la gravedad de EPP.

En tercer lugar, también se ha investigado la efectividad de medidas profilácticas intensivas, entre las que encontraríamos la higiene y cuidado de la piel (duchas frescas), protección y vestimenta adecuada, y evitar factores irritantes entre otros. En un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, realizado por Ostwal *et al.*²², se evaluó la efectividad de dichas medidas, concluyendo la escasa o nula reducción de la prevalencia o gravedad de la EPP. Se estudiaron 280 pacientes tratados con Capecitabina, hubo un 33,3% de pacientes afectados en el grupo de intervención (140 pacientes), mientras que en el grupo control (140 pacientes) la afectación fue del 32,8%.

Para continuar con la prevención de EPP, se encuentra la Piridoxina (Vitamina B6), cuyo efecto ha sido evaluado en diferentes estudios. En el estudio de Lian *et al.*¹⁹, no se encontró ninguna diferencia significativa entre la prevalencia del grupo que recibió Piridoxina (100-400 mg/día), donde se vieron afectadas el 28,98% (804 pacientes), frente al grupo control con una prevalencia del 31,86% (766 pacientes). Por el contrario,

Xiaozhe *et al.*³⁵, en el grupo con piridoxina (100 mg, dos veces día), solo el 5,8% de los pacientes a diferencia del 20,8% del grupo control.

Otra medida preventiva utilizada para tratar la EPP fue valorada en el estudio clínico aleatorizado y doble ciego de Weiqun *et al.*²¹, el cual evaluó el uso profiláctico de crema hidratante con agua termal rica en litio y manganeso (EVOSKIN®) en pacientes tratados con Capecitabina. Los resultados demostraron la disminución de casi un 20% de prevalencia de EPP en el grupo tratado con la crema (56,8%), en comparación con el grupo control tratados con solución salina (75,9%).

Finalmente, otra estrategia preventiva para evitar la aparición de EPP, se encuentra el diclofenac. Santhosh *et al.*²⁵, observó una prevalencia de EPP menor en el grupo de pacientes tratados con diclofenac de un 3,8%, comparada con un 15% de aparición en el grupo placebo, siendo un 11,2% de diferencia absoluta entre ambos grupos.

Por otro lado, una vez aparece la EPP, existen varias estrategias terapéuticas:

En primer lugar, el tratamiento tópico con Celecoxib se estudia como una alternativa prometedora para el manejo de la EPP. En el estudio de Shayeganmehr *et al.*³⁶, el 60 % de los pacientes lograron una mejora de grado en la extremidad tratada con celecoxib, en el 10% ambas extremidades mejoraron (tanto la de Celecoxib como la del placebo). Además, Huang *et al.*²³, coinciden con Shayeganmehr *et al.*³⁶, demostrando en sus estudios analizados, la mejoría en la afectación de EPP con Celecoxib. La prevalencia de la EPP de grado ≥ 2 fue 17,1% en el grupo control, mientras en el grupo de Celecoxib se redujo a un 3,1%.

Continuando con una solución compuesta por suero fisiológico, vitamina B12, gentamicina y dexametasona, publicada por Xie *et al.*²⁴, en la que observó una mejora de los grados de toxicidad de EPP en los pacientes tratados de un 80% (48 pacientes de 60) con esta solución comparada con el grupo placebo que mejoró un 51,7% (31 de 60 pacientes).

Fortalezas:

Las fortalezas de este trabajo son varias, empezando por el seguimiento de la metodología PRISMA, la cuál ayuda a realizar una búsqueda meticulosa y a escoger artículos de la mejor calidad posible. Estos artículos se escogieron en bases de datos científicas sólidas y consolidadas, como serían *PubMed* y *Scopus*. Además, la EPP cada vez es más reconocida en oncología y dermatología, lo que lleva a que cada vez haya

más estudios actualizados sobre el tema, esto ha ayudado a tener artículos recientes en este trabajo. Finalmente, se declara que no existen conflictos de interés que puedan haber influido en la objetividad de este trabajo.

Limitaciones:

A lo largo de este estudio una de las limitaciones más claras es la escasez de una alta evidencia que apoye la eficacia de los tratamientos tanto preventivos como terapéuticos de la eritrodisestesia palmo plantar. Esto es debido a la gran variabilidad de datos entre estudios, dificultando así una conclusión clara. Además, otra limitación fue las grandes diferencias entre el número de participantes entre los diferentes estudios, dificultando una comparación entre los artículos escogidos. Por otro lado, la ausencia de guías clínicas para el manejo de la EPP, generó una diferencia bastante significativa entre las prácticas clínicas de diferentes profesionales en los diferentes estudios. Asimismo, la amplia variedad entre los diferentes agentes terapéuticos y su prevalencia en las diferentes poblaciones estudiadas, los diferentes regímenes de tratamiento y los criterios utilizados para su evaluación, provocaron una gran dificultad en la comparación entre los diferentes artículos escogidos.

Futuras líneas de investigación:

Considero que sería muy interesante la investigación sobre los mecanismos que provocan la aparición de EPP para así poder desarrollar tratamientos más efectivos. Además del desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas como de guías clínicas para mejorar resultados clínicos y asegurar una seguridad de cara a la calidad de vida del paciente.

También sería muy prometedor la implementación de programas para la educación tanto para profesionales como para pacientes para concienciar sobre la importancia de un diagnóstico temprano, tratamiento preventivo y terapéutico.

6. CONCLUSIONES

6.1. Conclusión 1

La eritrodisestesia palmo-plantar se asocia principalmente con agentes quimioterapéuticos, tanto citotóxicos clásicos (como capecitabina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina liposomal pegilada) como terapias dirigidas (incluyendo sorafenib, pazopanib, axitinib y bevacizumab). Una monitorización clínica rigurosa es clave para su detección precoz y manejo adecuado.

6.2. Conclusión 2

Actualmente no existe tratamiento curativo específico para la eritrodisestesia palmo-plantar, pero sí existen varias estrategias terapéuticas con el objetivo de aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A pesar de existir varios tratamientos, la escasez de una evidencia clara impide establecer con precisión su verdadera importancia clínica.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Chiriac A, Coros MF, Podoleanu C, Stolnicu S. Grade III hand-foot skin reaction induced by sorafenib. *An Bras Dermatol.* 2017 Jul-Aug;92(4):590-591. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176631.
2. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, Camacho F. The Hand-Foot Skin Reaction and Quality of Life Questionnaire: An Assessment Tool for Oncology. *Oncologist.* 2015 Jul;20(7):831-8. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0219. Epub 2015 Jun 17.
3. Shayeganmehr D, Ramezannia F, Gharib B, Rezaeilaal A, Shahi F, Jafariazar Z, Afshar M. Pharmaceutical and clinical studies of celecoxib topical hydrogel for management of chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 Jul;396(7):1571-81. doi: 10.1007/s00210-022-02339-8.
4. de Queiroz MVR, de Medeiros ACTR, Toledo SP, de Abreu Sarmenghi KD, de Vasconcellos VF. Hand-foot syndrome caused by capecitabine: incidence, risk factors and the role of dermatological evaluation. *Ecancermedicalscience.* 2022 May 16;16:1390. doi: 10.3332/ecancer.2022.1390.
5. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 – Quick Reference Guide [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2017 Nov [citado 2025 May 13]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
6. Jung S, Sehouli J, Chekerov R, Kluschke F, Patzelt A, Fuss H, Knorr F, Lademann J. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Support Care Cancer.* 2017 Nov;25(11):3545-9. doi: 10.1007/s00520-017-3781-x.

7. Karol SE, Yang W, Smith C, Cheng C, Stewart CF, Baker SD, Sandlund JT, Rubnitz JE, Bishop MW, Pappo AS, Jeha S, Pui CH, Relling MV. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome following treatment with high-dose methotrexate or high-dose cytarabine. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3602-8. doi: 10.1002/cncr.30762.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. PRISMA 2020 flow diagram [Internet]. London: The PRISMA Statement; 2021 [citado 2025 May 13]. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
9. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(6):705-18. doi: 10.4067/S0716-10182014000600011.
10. Jung S, Sehouli J, Chekerov R, Oberhoff C, Mustea A, Oskay-Özcelik G, *et al*. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Support Care Cancer*. 2017 Dec;25(12):3545-9. doi: 10.1007/s00520-017-3781-x.
11. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis. *Cancer Invest*. 2016;34(2):94-104. doi: 10.3109/07357907.2015.1104689.
12. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, Camacho F. The Hand-Foot Skin Reaction and Quality of Life Questionnaire: an assessment tool for oncology. *Oncologist*. 2015 Jul;20(7):831-8. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0219.
13. Nishijima TF, Suzuki M, Muss HB. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(2):227-36. doi: 10.1007/s10549-016-3756-5.

14. Lai JS, Beaumont JL, Diaz J, Khan S, Cella D. Validation of a short questionnaire to measure symptoms and functional limitations associated with hand-foot syndrome and mucositis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016 Jan 15;122(2):287-95. doi: 10.1002/cncr.29655.
15. Deng B, Sun W. Herbal medicine for hand-foot syndrome induced by fluoropyrimidines: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2018 Jul;32(7):1211-28. doi: 10.1002/ptr.6068.
16. Zhu Y, Zhang X, Lou X, Chen M, Luo P, He Q. Vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody significantly increases the risk of hand-foot skin reaction to multikinase inhibitors (MKIs): A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Jul;45(7):659-67. doi: 10.1111/1440-1681.12935.
17. Wang BC, Fu C, Xie LK, Kuang BH, Zhao YX. Comparative Toxicities of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Bevacizumab in HER2-Negative Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):517-525. doi: 10.1177/1060028019895783. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31855061.
18. Jung S, Sehouli J, Chekerov R, Kluschke F, Patzelt A, Fuss H, Knorr F, Lademann J. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3545-3549. doi: 10.1007/s00520-017-3781-x. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28653108.
19. Lian S, Zhang X, Zhang Y, Zhao Q. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy agents: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jun;46(4):629-35. doi: 10.1111/ced.14486.

20. Lien RY, Tung HH, Wu SL, Hu SH, Lu LC, Lu SF. Validation of the prophylactic efficacy of urea-based creams on sorafenib-induced hand-foot skin reaction in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomised experiment study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Jul;5(7):e1532. doi: 10.1002/cnr2.1532.
21. Lu W, Huang Z, Chen S, Lv H, Chen X, Lei J, Ke C, Hong C, Wei Y, Su R, Chen R, Sun Z, Yang P, Tan X, Liu H. The effectiveness of EVOSKIN®Palm and sole moisturizing cream in treating capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):3009-17. doi: 10.21037/apm-21-61.
22. Ostwal V, Kapoor A, Mandavkar S, Chavan N, Gupta T, Mirani J, Saklani A, Desouza A, Murugan K, Nashikkar C, Gupta S, Ramaswamy A. Effect of a Structured Teaching Module Including Intensive Prophylactic Measures on Reducing the Incidence of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: Results of a Prospective Randomized Phase III Study. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1886-92. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0698.
23. Huang XZ, Chen Y, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Wang ZN, Wu J. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Int J Cancer*. 2018 Jun 15;142(12):2567-77. doi: 10.1002/ijc.31269.
24. Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, Peng X, Cheng J. Effect of a Novel Soaking Solution Used in Patients With Hand-Foot Syndrome as a Result of Capecitabine Treatment: A Randomized and Self-Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2022 Jul;22(5):e685-90. doi: 10.1016/j.clbc.2022.01.009.
25. Santhosh A, Sharma A, Bakhshi S, Kumar A, Sharma V, Malik PS, Pramanik R, Gogia A, Prasad CP, Sehgal T, Gund S, Dev A, Cheung WY, Pandey RM, Kumar S, Gupta I, Batra A; D-TORCH Trial Investigators. Topical Diclofenac for Prevention of Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2024 May 20;42(15):1821-29. doi: 10.1200/JCO.23.01730.

26. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):787-94. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.019.
27. Nakayama M, Kobayashi H, Takahara T, Nishimura Y, Fukushima K, Yoshizawa K. A comparison of overall survival with 40 and 50mg/m² pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: Propensity score-matched analysis of real-world data. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov;143(2):246-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.331.
28. von Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, Rayson D, Harrold K, Sehouli J, Scotte F, Lorusso D, Dummer R, Lacouture ME, Lademann J, Hauschild A. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer*. 2008 Apr;44(6):781-90. doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.028.
29. Kruger S, Boeck S, Heinemann V, Laubender RP, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler TC, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Modest DP, Stintzing S, Haas M. Impact of hand-foot skin reaction on treatment outcome in patients receiving capecitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a subgroup analysis from AIO-PK0104. *Acta Oncol*. 2015 Jul;54(7):993-1000. doi: 10.3109/0284186X.2015.1034877.
30. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, Wong NS, Lo SK, Dent RA, Tan S, Mok ZY, Koh KX, Toh HC, Koo WH, Loh M, Ng RCH, Choo SP, Soong RCT. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1538-45. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1269. PMID: 28715540; PMCID: PMC5710192.

31. Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Aug;78(2):325-32. doi: 10.1007/s00280-016-3093-8.

32. Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, Capdevila J, Benekli M, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019 Aug;41(8):2823-29. doi: 10.1002/hed.25832.

33. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, Kronawitter U, Bolz G, Potenberg J, Tauchert F, Al-Batran SE, Schneeweiss A. Mapiisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1;33(22):2444-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.4587.

34. Wongkraisri C, Chusuwanrak K, Laocharoenkeat A, Chularojanamontri L, Nimmannit A, Ithimakin S. Randomized controlled trial on the efficacy of topical urea-based cream in preventing capecitabine-associated hand-foot syndrome. *BMC Cancer.* 2025 Feb 17;25(1):275. doi: 10.1186/s12885-025-13684-1.

35. Xiaozhe L, Meilan C, Beihui H, Junru L, Jingli G, Lifen K, Juan L. Pyridoxine Is Effective for Preventing Hand-Foot Syndrome Induced by Pegylated Liposomal Doxorubicin for Multiple Myeloma: The Results of a Randomized Study. *Integr Cancer Ther.* 2022 Jan-Dec;21:15347354221140402. doi: 10.1177/15347354221140402.

36. Shayeganmehr D, Ramezannia F, Gharib B, Rezaeilaal A, Shahi F, Jafariazar Z, Afshar M. Pharmaceutical and clinical studies of celecoxib topical hydrogel for management of chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 Jul;396(7):1571-81. doi: 10.1007/s00210-022-02339-8.

37. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Objetivos de Desarrollo Sostenible [Internet]. Nueva York: PNUD; [citado 2025 May 19]. Disponible en: <https://www.undp.org/es/sustainable-development-goals>
38. Universitat de Barcelona. Oficina de Seguretat, Salut i Medi Ambient (OSSMA) [Internet]. Barcelona: Universitat de Barcelona; [citado 2025 May 19]. Disponible en: <https://www.ub.edu/ossma/ossma-a-la-ub>
39. Universitat de Barcelona. Els Objectius pel Desenvolupament Sostenible (ODS) al TFG [Internet]. Barcelona: Universitat de Barcelona; [citado 2025 May 19]. Disponible en: <https://www.ub.edu/practicumbiologia/content/els-objectius-pel-desenvolupament-sostenible-ods-al-tfg>

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis dos tutores del Trabajo Final de Grado, Paqui Uribe Agüera y Carles Vergés Salas, por la ayuda y orientación constante, esenciales para poder llevar este trabajo y presentación a cabo.

También quiero agradecer a mi familia y amigos por el apoyo constante durante la realización de este trabajo. En especial, a mis amigas de clase que han hecho que el día a día en la universidad se hiciera más ameno.

ANEXOS

IDENTIFICACIÓN Y REFLEXIÓN SOBRE LOS OBJETIVOS PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE (ODS)

En el año 2015, las Naciones Unidas adoptaron los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), nombrados también Objetivos Globales, como llamamiento universal para el desarrollo sostenible. Aprobaron la Agenda 2030, planteando 17 objetivos distintos, los cuales están interrelacionados para poder erradicar los desafíos globales, desde la pobreza hasta el deterioro del medio ambiente ³⁷.

Por otro lado, la Oficina de Seguridad, Salud y Medio Ambiente (OSSMA) de la Universidad de Barcelona, trabaja en su compromiso con los ODS establecidos por las Naciones Unidas. La Universidad de Barcelona contribuye en la intervención y transformación del mundo a través de la reflexión sobre el impacto del Trabajo Final de Grado (TFG) a través de los ODS ³⁸.

En el contexto de este TFG sobre la Eritrodisestesia Palmo-plantar (EPP) y su vinculación con los tratamientos quimioterapéuticos cabe destacar varios ODS, donde se encuentra el primero y más importante que sería el de “Salud y Bienestar (ODS 3)”, continuado por “Educación de Calidad (ODS 4)”, y finalmente “Alianza para los Objetivos (ODS 17)”³⁹.

Relacionado con el ODS 3, este trabajo contribuye en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EPP, así como los tratamientos disponibles y su eficacia. Seguido del ODS 4, este TFG está basado en una búsqueda sistemática que puede llegar a ser una herramienta en la investigación, acceso y divulgación de otros profesionales. Finalmente, el ODS 17, puede contribuir como hallazgos a una base de conocimientos existentes, para ayudar a otros investigadores a desarrollar estrategias de prevención, tratamiento sobre la EPP, y la cooperación entre ellos ^{38,39}.