

Crioterapia para la prevención de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia

Dispositivo para el enfriamiento
de manos y pies

Cryotherapy for the prevention of
chemotherapy-induced peripheral
neuropathy

Device for the cooling of hands and feet

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas
y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECEMENTO
EN SAÚDE

Crioterapia para la prevención de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia

Dispositivo para el enfriamiento
de manos y pies

Cryotherapy for the prevention of
chemotherapy-induced peripheral
neuropathy

Device for the cooling of hands and feet

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas
y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



López-Loureiro, Ignacio

Crioterapia para la prevención de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia / Ignacio López-Loureiro, María del Carmen Maceira Rozas, Beatriz Casal Acción. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Unidade de Asesoramento Científico-técnico, Avalia-t; 2022.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-22-159-0

Depósito Legal: C 201-2023

1. Evaluación de la Tecnología Biomédica 2. Crioterapia 3. Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico 4. Quimioterapia I. Maceira Rozas, María del Carmen II. Madrid. Ministerio de Sanidad. III. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Ignacio López-Loureiro, María del Carmen Maceira Rozas, Beatriz Casal Acción.

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Esta ficha técnica ha sido sometida a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece al Dr. Martín Emilio Lázaro Quintela, Facultativo Especialista Área de Oncología del Complejo Hospitalario Álvaro Cunqueiro de Vigo, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edición: 2022

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS;

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-22-159-0

Depósito Legal: C 201-2023

URI: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/17044>

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 06 de mayo de 2021.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe:

López-Loureiro I, Maceira Rozas MC, Casal Acción B. Crioterapia para la prevención de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2022.

Índice

Lista de abreviaturas	7
Fecha de elaboración de la ficha técnica	10
Fecha: abril 2022	10
Datos generales	10
Compañía comercial o elaboradora del producto	10
Breve descripción de la tecnología	11
Guantes y calcetines congelados	11
Dispositivo de crioterapia <i>Hilotherapy-ChemoCare®</i>	12
Criocompresión	14
Población diana	15
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	16
Área de especialización/abordaje	19
Desarrollo y uso de la tecnología	20
Grado de desarrollo de la tecnología	20
Tipo y uso de la tecnología	21
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	21
Relación con tecnologías previas	22
Tecnología alternativa en uso actual	22
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	23
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	24
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	25
Incidencia/prevalencia	25
Carga de la enfermedad	26
Requerimientos para usar la tecnología	27
Requerimiento de infraestructura y formación	27
Coste y precio unitario	28
Resultados	29
Evidencia localizada	29
Riesgos y seguridad	31

Eficacia/efectividad	33
Evaluación económica	40
Impactos	41
Impacto en salud	41
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	41
Impacto económico de la tecnología	41
Difusión e introducción esperada de la tecnología	43
Recomendaciones e investigación en curso	44
Investigación en curso	44
Guías y directrices	48
Puntos clave	50
Referencias bibliográficas	52
Anexos	57
Anexo 1. Búsqueda bibliográfica	57
Anexo 2. Tablas de evidencia	59
Anexo 3. Escalas de calidad	64

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMA: *American Medical Association*

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

CIPN: *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (Neuropatía periférica secundaria a quimioterapia)

CTC-NCIC: Criterios comunes de toxicidad desarrollados por el *National Cancer Information Center*

CTCAE-NCI: *Common Terminology Criteria for Adverse Events-National Cancer Institute* (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos desarrollada por el *National Cancer Institute*)

ECA: Estudio clínico aleatorizado

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EE.UU.: Estados Unidos de América

EORT: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (Escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer)

FACT-GOG-NTX: *Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity* (Escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer versión de neurotoxicidad desarrollada por el grupo de oncología ginecológica)

FACT-Taxane: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane* (Escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer en pacientes tratados con taxanos)

NCS: *Nerve Conduction Study* (Estudios de conducción nerviosa)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PNQ: *Patient neurotoxicity questionnaire* (Cuestionario de neurotoxicidad del paciente)

QLQ-CIPN20: Cuestionario de 20 ítems sobre la calidad de vida en relación a la CIPN

QLQ-C30: Cuestionario de 30 preguntas sobre la calidad de vida para pacientes de cáncer

QST: *Quantitative Sensory Testing* (Test cuantitativos sensoriales)

ROS: *Reactive oxygen species* (Especies reactivas de oxígeno)

TIPN: *Taxane-induced peripheral neuropathy* (Neuropatía periférica secundaria al uso de taxanos)

Lista de tablas

Tabla 1: Signos y síntomas de la CIPN	16
Tabla 2: Fisiopatología de los anticancerígenos más empleados	17
Tabla 3: Escalas de valoración clínica de CIPN	18
Tabla 4: Artículos coincidentes en las revisiones sistemáticas incluidas	30
Tabla 5: Escalas que valoran las diferentes variables de efectividad y el método de crioterapia empleado en cada una	34
Tabla 6: Datos agrupados en el metanálisis de Jia et al	36
Tabla 7: Estudios clínicos en marcha	44
Tabla 8: Búsqueda y criterios de inclusión y exclusión de los estudios	57
Tabla 9: Tablas de evidencia	59
Tabla 10: AMSTAR-2 para Jia et al. 2021	64
Tabla 11: AMSTAR-2 para Bailey et al. 2021.	68
Tabla 12: RoB 2 para Jue et al. 2022.	72
Tabla 13: RoB 2 para Chitkumarn et al. 2022	75
Tabla 14: IHE para Oneda et al. 2020	77

Lista de figuras

Figura 1: Calcetines y guantes Elasto-Gel™	12
Figura 2: Paquetes de gel envueltos en un guante que recubre la extremidad	12
Figura 3: Dispositivo <i>Hilotherapy-ChemoCare</i> ®	14
Figura 4: Dispositivo de criocompresión de <i>Paxman Coolers Ltd.</i>	15

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Fecha: abril 2022

Datos generales

Nombre de la tecnología: Crioterapia

Compañía comercial o elaboradora del producto

Actualmente están disponibles diversos métodos para administrar crioterapia:

- Los **guantes/calzetines congelados**, denominados en inglés *Frozen Gloves*, fueron el primer método diseñado para inducir crioterapia en manos y pies. Inicialmente se emplearon métodos caseros como paquetes de gel o bolsas de hielo sobre guantes/calzetines. Actualmente existe una alternativa comercial, los guantes/calzetines de la marca *Elasto-Gel™*, distribuidos en España por *Aevus Medical Devices*.
- La **refrigeración líquida de las extremidades** emplea un líquido que circula refrigerado por un circuito cerrado, lo que permite establecer una reducción controlada de la temperatura en las extremidades distales. Aunque esta técnica se ha probado con dos dispositivos diferentes en estudios clínicos (1, 2), actualmente el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare®* es el único de estas características que se encuentra en fase de comercialización. Está diseñado por la compañía alemana *Hilotherm®*, en España la empresa *TecnoSan S.L.* se encarga de su distribución.
- La **criocompresión** mezcla la presión con la crioterapia. Este método se aplica con guantes quirúrgicos/calzetines de presión combinados con los guantes/calzetines congelados. Actualmente existe un dispositivo en fase de precomercialización diseñado por la empresa británica *Paxman Coolers Ltd.* Este dispositivo produce una presión controlada y emplea una refrigeración líquida.

Breve descripción de la tecnología

El objetivo de la crioterapia es proporcionar una estrategia preventiva que permita reducir la incidencia y gravedad de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés, *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*), mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Esta tecnología se basa en la aplicación de frío, que reduce los efectos secundarios de la quimioterapia mediante dos vías de acción: 1) reduciendo la cantidad de fármaco en el área gracias a la vasoconstricción; y 2) disminuyendo la captación celular del fármaco como consecuencia de la disminución del metabolismo celular. Como resultado, durante el tratamiento con quimioterapia los terminales nerviosos sufren un menor daño, contribuyendo a disminuir la incidencia y gravedad de la CIPN. Este tratamiento preventivo debe aplicarse durante todos los ciclos que dure la quimioterapia para conseguir la mayor eficacia (3).

Guantes y calcetines congelados

Hace más de una década que el uso de guantes/calzetines congelados en las extremidades mostró resultados prometedores. En muchos servicios hospitalarios este método solo o en combinación con la presión (criocompresión) pasó a ser una opción preventiva contra algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia. Sin embargo, esta estrategia presenta varios inconvenientes que podrían mermar sus efectos positivos: 1) no es capaz de mantener una temperatura controlada y constante; y 2) causa molestias en los pacientes, que en muchos casos optan por abandonar esta estrategia preventiva (4).

Esta estrategia presenta gran variabilidad, ya que cada centro la desarrolla con el material que tiene disponible y no existe un desarrollo estandarizado en los estudios clínicos que evalúan su efectividad. En general, la aplicación se basa en un guante o calcetín comercial como los *Elasto-Gel™* (Figura 1). También se emplean guantes/calzetines cubiertos por un paquete de gel congelado o hielo que envuelve la extremidad (Figura 2) (5).

Figura 1: Calcetines y guantes Elasto-Gel™



Fuente: www.elastogel.es.

Figura 2: Paquetes de gel envueltos en un guante que recubre la extremidad



Fuente: Chitkumarn et al. (6).

Dispositivo de crioterapia *Hilotherapy-ChemoCare®*

La refrigeración líquida de las extremidades, emplea la crioterapia mediante la circulación de un líquido refrigerado. Esta tecnología consta de una unidad

de refrigeración conectada mediante tubos de plástico a unos accesorios que cubren las extremidades. Por los tubos circula el líquido formando un circuito cerrado que permite mantener la temperatura constante. El paso del líquido enfría los accesorios que, a su vez, reducen de forma controlada la temperatura del tejido subyacente. La hipótesis de trabajo de esta estrategia de enfriamiento es que se relaciona con mejores resultados al presentar una mayor tolerancia entre los pacientes, en comparación con el uso de guantes/ calcetines congelados (4, 7).

Para el tratamiento de un paciente con el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®] (Figura 3) se requieren los siguientes instrumentos:

1. Dos unidades de refrigeración modelo HT02-c: Cada una presenta unas dimensiones de 430 mm x 275 mm x 268 mm y 10 kg de peso. Cada unidad de refrigeración se compone de los siguientes elementos:
 - Dispositivo de control de temperatura: Consta de un sistema de calentamiento y enfriamiento que permite mantener una temperatura constante del agua destilada con un rango de precisión de $\pm 1^{\circ}\text{C}$.
 - Dos salidas para tubos conectores: Cada unidad de refrigeración presenta dos salidas para los tubos conectores, cada guante/ calcetín emplea una. Por ello son necesarias dos unidades de refrigeración (4 salidas) para cubrir todas las extremidades distales del paciente.
 - Pantalla: Muestra la temperatura objetivo, presión de bombeo del agua destilada y posibles mensajes de error.
 - Teclado de control: Permite determinar la temperatura a la que se quiere realizar el proceso.
2. Tubos conectores: De plástico, rellenos de agua destilada y recubiertos de un material aislante (neopreno), conectan los guantes/calcetines con la unidad de refrigeración.
3. Accesorios de poliuretano termoplástico con forma de guantes y calcetines: Son elementos fungibles de uso individual para cada paciente que deberán conservarse durante el tiempo que dure el tratamiento.
4. Carro de transporte: Para mantener en todo momento las unidades de refrigeración en posición horizontal y facilitar su transporte.

Figura 3: Dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®]



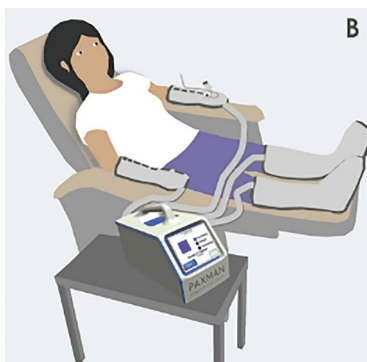
Fuente: Manual de usuario *Hilotherapy-ChemoCare*^{®1}.

Criocompresión

En el método de criocompresión se unen la crioterapia y la compresión para facilitar la vasoconstricción. Se busca un enfriamiento más efectivo de las extremidades, tratando de mejorar la eficacia de la crioterapia. El método habitual emplea guantes o paquetes de gel congelados sobre guantes o calcetines de presión. Algunos estudios comienzan a probar la combinación de la presión con el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®] para ver si incrementa su efectividad. Asimismo, la empresa *Paxman Coolers Ltd* está diseñando un dispositivo que produce una compresión controlada combinada con una refrigeración líquida. (Figura 4) (8, 9).

1 Datos obtenidos del manual de usuario del dispositivo proporcionado por la empresa distribuidora.

Figura 4: Dispositivo de criocompresión de Paxman Coolers Ltd.



Fuente: Binder et al. (9).

Población diana

Los pacientes susceptibles de recibir este tratamiento son pacientes que presentan riesgo de padecer CIPN. Se ha demostrado que el uso de los siguientes tratamientos induce la aparición de la enfermedad: taxanos (60%-70% de pacientes), compuestos de platino (40%-70% de pacientes), alcaloides de la vinca (20% de pacientes), inhibidores del proteasoma (40%-80% de pacientes) y agentes inmunomoduladores (60% de pacientes). Estos tratamientos presentan diferentes mecanismos de acción, lo que explica las diferencias en la incidencia, en el tipo de síntomas y en el tiempo que tardan en desarrollarse. Su uso está ampliamente extendido para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer ginecológico, linfomas y mieloma múltiple. Por lo tanto, se puede estimar que la crioterapia sea empleada en un gran número de pacientes de diferentes rangos de edad (10-12). En general, los ensayos clínicos que evalúan la crioterapia excluyen pacientes que presentan el síndrome de Raynaud y neuropatías previas como la neuropatía diabética. Por lo tanto, la seguridad y efectividad de la crioterapia en este grupo de pacientes no ha sido evaluada (8, 13).

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La neuropatía periférica secundaria a quimioterapia es un nombre empleado para agrupar signos y síntomas provocados por fármacos anticancerígenos que dañan las fibras nerviosas. Las alteraciones sensitivas en las extremidades distales son las más frecuentes. Estas zonas se encuentran inervadas por neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Las células endoteliales del ganglio presentan una elevada permeabilidad, provocando que las neuronas de esta zona sean más sensibles a la acción de los fármacos. El daño de estas fibras provoca sensibilidad al tacto y a la temperatura, sensación de dolor, alteración de la propiocepción y entumecimiento. Algunos fármacos también provocan afectaciones motoras al dañar las motoneuronas de la medula espinal, en estos pacientes aparecen temblores, calambres, pérdida de reflejos y pie caído. También puede haber daños de fibras del sistema nervioso autónomo, que provocan hipotensión ortostática, dolor abdominal, alteraciones de la vejiga y estreñimiento (Tabla 1) (10, 14-17).

Tabla 1: Signos y síntomas de la CIPN

Sensitivos	Sensibilidad a la presión, sensibilidad al tacto, sensibilidad a la temperatura, entumecimiento, hormigueo, alteración de la propiocepción, dolor neuropático
Motores	Temblores, calambres, pie caído, pérdida de reflejos
Autónomos	Ortostasis, dolor abdominal, alteraciones de la vejiga, estreñimiento

Fuente: Colvin et al., Derman et al., Desforges et al., Jordan et al.(10, 14-16).

Esta gran variabilidad de signos y síntomas se debe a que los fármacos presentan diferentes vías de acción, lo que provoca que la CIPN se presente de forma muy heterogénea (Tabla 2). Por ejemplo, en los taxanos predominan las alteraciones sensoriales y el dolor, provocados por la atrofia de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. En estas células, los taxanos inducen la alteración del funcionamiento mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otra parte, los compuestos de platino también afectan a las células del ganglio de la raíz dorsal, pero provocando alteraciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que desestabilizan las mitocondrias y provocan neurotoxicidad (18).

Tabla 2: Fisiopatología de los anticancerígenos más empleados

Grupo de fármacos	Signos y Síntomas	Fisiopatología
Compuestos de platino	Sensoriales	Cambios en la estructura del ADN, alteración mitocondrial e incremento de ROS; alteración de los canales iónicos
Taxanos	Sensoriales	Disfunción mitocondrial e incremento de ROS; alteración de la estructura de los microtúbulos, disfunción axonal; alteración de los canales iónicos
Alcaloides de la vinca	Sensoriales, motores y autónomos	Inhibición de la polimerización de los microtúbulos, alteración del transporte axonal, disfunción mitocondrial
Inmunomoduladores	Sensoriales y autónomos	Inhibición de la angiogénesis y factores neurotróficos, hipoxia y daño de las fibras nerviosas
Inhibidores de proteasoma	Sensoriales	Liberación intracelular de calcio, disfunción mitocondrial y apoptosis

Abreviaturas: ADN: ácido desoxirribonucleico; ROS: especies reactivas de oxígeno.
Fuente: Burgess et al., Wasilwski et al. (18, 19).

En la gravedad de la CIPN influyen: el tipo de síntomas, el fármaco empleado y la dosis administrada. La clasificación de esta gravedad es compleja y carece de un *gold standard*. Habitualmente se realiza a través de una combinación de procedimientos objetivos y subjetivos. Entre las estrategias objetivas destacan los estudios de conducción nerviosa (NCS, por sus siglas en inglés, *Nerve Conduction Study*), que valoran la amplitud y velocidad de propagación del potencial de acción y los test cuantitativos sensoriales (QST, por sus siglas en inglés, *Quantitative Sensory Testing*), que valoran la sensibilidad al tacto y la temperatura.

Con respecto a las estrategias subjetivas, destaca la escala de Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos desarrollada por el *National Cancer Institute* (CTCAE- NCI, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events-National Cancer Institute*), donde el personal sanitario emplea una escala para determinar la gravedad de los síntomas. Esta escala permite clasificar la gravedad de la CIPN en diferentes grados. Existen otras escalas de valoración similares como la desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) o los criterios comunes de toxicidad del *National Cancer Information Center* (CTC-NCIC) (Tabla 3). También es importante

resaltar las escalas subjetivas basadas en cuestionarios desarrollados por los propios pacientes como el cuestionario de neurotoxicidad del paciente (PNQ, por sus siglas en inglés, *Patient neurotoxicity questionnaire*). En otros cuestionarios, en lugar de evaluar directamente la gravedad de la CIPN se determina el impacto de los síntomas sobre la calidad de vida. Ejemplo de esto son los cuestionarios de calidad de vida de 20 preguntas (QLQ-CIPN20) y 30 preguntas (QLQ-C30) desarrollados por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORT) o la escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer (FACT-G). Esta última escala tiene varias subescalas como la versión de neurotoxicidad desarrollada por el grupo de oncología ginecológica (FACT-GOG-NTX) y la versión para pacientes tratados con taxanos (FACT-Taxane) (5, 13, 15, 18, 20-22).

Tabla 3: Escalas de valoración clínica de CIPN

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
CTCAE		Asintomática: pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesias	Síntomas moderados, limita las actividades de la vida cotidiana	Síntomas severos, limita las actividades básicas de la vida cotidiana	Discapacidad, riesgo de mortalidad	Muerte
OMS	Sin síntomas	Presencia de parestesias y/o pérdida de reflejos tendinosos profundos	Parestesias severas y/o ligera debilidad muscular	Parestesias intolerables y/o debilidad muscular notable	Parálisis	
NCIC-CTC	Sin síntomas	Parestesias leves y/o pérdida de reflejos tendinosos profundos	Pérdida sensorial leve o moderada y/o parestesias moderadas	Pérdida sensorial o parestesias que interfieren con la función		
ECOG	Sin síntomas	Pérdida de reflejos tendinosos profundos, parestesias leves	Pérdida sensorial leve o moderada, parestesias moderadas	Pérdida sensorial o parestesias que interfieren con la función		

Abreviaturas: CIPN: *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (Neuropatía periférica secundaria a quimioterapia); CTCAE: Criterios de terminología común para eventos adversos; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; NCIC-CTC: Criterios comunes de toxicidad desarrollados por el *National Cancer Information Center*; OMS: Organización mundial de la salud.

Fuente: Karplow et al. (20)

Área de especialización/abordaje

La tecnología está relacionada con los servicios de oncología y hematología. Como es una estrategia preventiva, deberá aplicarse durante la quimioterapia. Por lo tanto, se prevé su uso en hospitales de día de onco-hematología y servicios de oncología hospitalarios. Su aplicación requiere de personal formado en el manejo del dispositivo.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Actualmente, el único tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica para la CIPN es la duloxetina, un antidepresivo para reducir el dolor crónico y combatir la pérdida de calidad de vida que se produce en estos pacientes (12, 16). Sin embargo, la ficha técnica del medicamento (revisada en 2020) no considera su uso para la CIPN, sino para la neuropatía periférica diabética (23). La duloxetina ha demostrado una efectividad moderada en el tratamiento de los síntomas de la CIPN con un nivel de evidencia intermedio (12, 16). La falta de tratamiento efectivo hace que la prevención sea una estrategia muy prometedora en el manejo de esta patología. Actualmente no existe una estrategia farmacológica recomendada para prevenir esta dolencia. Por ello, la prevención consiste en la aplicación de estrategias no farmacológicas basadas en no emplear, interrumpir o reducir la dosis de los tratamientos de quimioterapia descritos anteriormente, lo que puede afectar al pronóstico del paciente (12).

La reducción de la temperatura ha demostrado su potencial en diversas terapias como la neuroprotección, cirugía cardíaca y en la prevención de algunos efectos secundarios de la quimioterapia, como la alopecia (8, 24, 25). Sin embargo, su uso como terapia preventiva de la CIPN es un tema controvertido entre los expertos en el campo de la oncología. Por una parte, la guía clínica publicada por la *American Society of Clinical Oncology*, no hace recomendaciones para el uso de la crioterapia por falta de evidencia (10, 12). Por otra parte, la *European Society for Medical Oncology* contempla el uso de la crioterapia (16). Estas discrepancias pueden explicarse por la heterogeneidad de los resultados publicados, desarrollados con pocos pacientes y diferentes metodologías de crioterapia y de evaluación de la CIPN (18).

Dentro de las metodologías de crioterapia, la más testada es la aplicación de frío a través de guantes/calzetines congelados. Esta aproximación produce molestias en los pacientes, muchos de los cuales interrumpen la crioterapia o reducen la dosis de frío (8, 23, 25). Otra estrategia para aplicar la crioterapia es la refrigeración líquida. Actualmente, el único dispositivo en el mercado que emplea esta tecnología en la prevención de la CIPN es el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®]. Los autores defienden que la capacidad del dispositivo para mantener una temperatura constante, permite inducir

la hipotermia a una temperatura más elevada y, por tanto, favorece un mayor grado de aceptación entre los pacientes (5). Existe otro dispositivo desarrollado por la empresa Paxman Coolers Ltd, actualmente en fase de precomercialización, que combina la refrigeración líquida anteriormente descrita con un mecanismo que permite aplicar presión sobre las extremidades del paciente (criocompresión). La presión favorece un enfriamiento más eficaz del tejido de las extremidades, lo que podría mejorar la efectividad de la crioterapia. Esta combinación de presión y enfriamiento a través de un líquido circulante supone una nueva estrategia muy prometedora en la prevención de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia (6).

Tipo y uso de la tecnología

La crioterapia tiene un carácter preventivo, busca reducir la incidencia y gravedad de los síntomas de la CIPN. Su acción profiláctica se realiza gracias al frío, que induce la vasoconstricción y reduce la cantidad de fármaco presente en la zona distal de las extremidades, donde podría ejercer parte de su efecto tóxico. Además, el frío también reduce el metabolismo celular, disminuyendo la cantidad de fármaco que alcanza el interior de la célula (7).

El uso de esta tecnología podría aplicarse a todos los pacientes tratados con fármacos que incrementen la probabilidad de padecer una neuropatía periférica (taxanos, alcaloides de la vinca, compuestos de platino, inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la aplicación de frío puede causar malestar en los pacientes. Es necesario prestar especial atención a aquellos que presentan una especial sensibilidad al frío, como los que sufren el síndrome de Raynaud, que son excluidos de los ensayos que emplean esta tecnología (25).

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Esta tecnología es susceptible de aplicarse en los centros donde se lleve a cabo el tratamiento con quimioterapia. Esto incluye hospitales de día de onco-hematología y servicios de oncología hospitalarios. Es recomendable que su aplicación comience unos minutos antes de la administración del tratamiento y finalice unos minutos después. Los tiempos empleados son variables entre los diferentes estudios, pero generalmente la crioterapia comienza 15 minutos antes de la quimioterapia y se mantiene hasta 15 minutos después de la finalización del tratamiento (5).

Relación con tecnologías previas

Actualmente no existen tratamientos preventivos de la CIPN que hayan demostrado una efectividad consistente en la práctica clínica. La falta de evidencia científica provoca que las guías clínicas no recomienden una estrategia para la prevención de esta patología. Esta situación se traduce en que la única estrategia preventiva posible es interrumpir, modificar o postergar la quimioterapia, lo que supone un riesgo para el pronóstico del paciente (12, 16, 24).

Tecnología alternativa en uso actual

Como consecuencia de la ausencia de tratamiento efectivo, la prevención se ha convertido en una estrategia prioritaria para abordar esta dolencia. En este sentido, en los últimos años se han testado numerosas metodologías preventivas tanto farmacológicas (complejos multivitamínicos, acetilcisteína, etc.) como no farmacológicas (compresión, ejercicio, crioterapia, etc.). En general, las estrategias preventivas no farmacológicas presentan un menor riesgo para el paciente en relación con el posible beneficio. Sin embargo, el elevado coste que puede tener su implementación en los servicios sanitarios requiere investigar su grado de efectividad y su mecanismo de acción sobre la CIPN. Hoy en día, todavía se está estudiando la posible efectividad de estas estrategias por lo que ninguna presenta un uso extendido en la clínica. De entre ellas, la crioterapia y el ejercicio son las más prometedoras ya que presentan un grado de evidencia más elevado (16, 26).

El ejercicio ya ha demostrado su efectividad en el tratamiento de otras dolencias como dolor crónico y cáncer. En la CIPN parece que podría tener un rol protector al mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y la coordinación. Su acción sería, por lo tanto, fortalecer y mejorar la respuesta sensorimotora para amortiguar el efecto de la CIPN. La comparación en la efectividad de crioterapia y ejercicio no está clara debido a la gran variedad de metodologías tanto de crioterapia como de ejercicio y a la heterogeneidad de resultados que presentan los estudios clínicos. En un estudio publicado en el 2021, Simsek et al. compararon el efecto del ejercicio y el de la crioterapia con paquetes de gel frío. El estudio mostró que el ejercicio era más efectivo en la prevención de la CIPN. A pesar de estos resultados, hay que tener presente que estas tecnologías no son excluyentes. De demostrarse una clara efectividad de estas terapias, habría que estudiar su posible uso combinado para mejorar los resultados obtenidos individualmente (12, 16, 18, 26, 27).

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Como se ha citado anteriormente, la prevención de la CIPN carece de un *gold standard*. Esto ha provocado que cada centro emplee la metodología que considera adecuada entre la gran variedad de alternativas como: crioterapia, suplementos vitamínicos, ejercicio o simplemente una vigilancia activa.

Dentro de la crioterapia, la alternativa más utilizada son las bolsas de hielo y guantes/calzetines congelados para reducir la temperatura de las extremidades durante el tratamiento con quimioterapia. Esta metodología presenta gran malestar en los pacientes e incrementa el riesgo de congelación debido a las bajas temperaturas de los elementos empleados para inducir frío. Otro inconveniente es que las bolsas de hielo y los guantes/calzetines congelados deben ser reemplazados durante el tratamiento, lo que podría provocar una disminución de la efectividad de la terapia al interrumpir la aplicación de frío (7).

La nueva tecnología de crioterapia como la desarrollada por el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®] se basa en la refrigeración constante de un líquido que permite reducir la temperatura de las extremidades de forma controlada. Al tratarse de una refrigeración constante, pueden aplicarse temperaturas más moderadas (10° C/12°C) comparado con las bolsas de hielo y guantes/calzetines congelados (-10°C/-20°C). Según los autores, esto permite reducir el malestar en los pacientes y el riesgo de congelación sin comprometer la efectividad del tratamiento, lo que implica una mayor aceptación por parte del paciente y mejores resultados. Por otra parte, este dispositivo controla la temperatura de forma autónoma, lo que supone una ventaja con respecto a los guantes/calzetines congelados que requieren de una renovación periódica para mantener la temperatura (7,26).

Otro método de crioterapia, la criocompresión, combina las terapias preventivas de crioterapia y compresión. La presión favorece la vasoconstricción y paralelamente produce un enfriamiento más eficiente. Esta tecnología comenzó a emplearse con elementos de compresión (como guantes quirúrgicos de talla pequeña), en combinación con guantes/calzetines congelados. Hoy en día, esta tecnología también puede combinarse con dispositivos como el *Hilotherapy-ChemoCare*[®], que permiten una refrigeración controlada. Actualmente, la empresa *Paxman Coolers Ltd* está desarrollando un dispositivo que induce frío mediante un líquido refrigerante, a la vez que aplica presión. Este dispositivo permite ejercer presión de una forma más estandarizada a la vez que se aplica una crioterapia controlada. Por lo tanto, en este dispositivo convergen las nuevas tecnologías de aplicación de presión y frío (8, 9).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Guantes y calcetines congelados

La guía de uso de los guantes/calcetines de *Elasto-Gel™*, actualizada en 2019, presenta el marcado CE que habilita su comercialización en Europa (27).

Hilotherapy-ChemoCare®

El dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare®* cuenta con el marcado CE para su comercialización en Europa (28). Además, ha superado las pruebas de biocompatibilidad referentes al certificado ISO 10993 (29).

Criocompresión de *Paxman Coolers Ltd*

El dispositivo está en fase de diseño por lo que aún no ha obtenido el marcado CE.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

En el año 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de casos de cáncer a nivel mundial. De seguir la tendencia actual, en los próximos 20 años se prevé un incremento de la incidencia del 47%, hasta los 28.4 millones de pacientes anuales (30). Con respecto a la supervivencia, durante los últimos años se ha observado un incremento debido al desarrollo de mejores tratamientos y a un diagnóstico temprano (18). Solo en los Estados Unidos de América (EE.UU.), se espera que la cifra de supervivientes de cáncer alcance los 20.3 millones para 2026 (31). Este incremento de la incidencia y supervivencia de cáncer va ligado a un incremento de los casos de CIPN (14), debido a que muchos de los tratamientos anticancerígenos provocan alteraciones en las fibras nerviosas de los pacientes (10). Además, otros factores de riesgo como la edad y la dosis de tratamiento, también influyen en el desarrollo de la enfermedad, que puede aparecer o empeorar varios meses después de recibir el último ciclo de quimioterapia en un proceso denominado *coasting* (17).

Los diferentes estudios sobre la incidencia de la CIPN encuentran resultados discrepantes según el tipo de fármaco empleado, la media de edad de los pacientes y la dosis del tratamiento. Esta variabilidad en los resultados se ve incrementada porque no hay un *gold standard* para el diagnóstico de la CIPN (17, 18). Algunos estudios establecen que el 90% de los pacientes presenta algún síntoma durante el tratamiento con quimioterapia (11), otros establecen una incidencia del 30% durante los seis primeros meses después del tratamiento (32). En general, los datos indican que entre el 30% y el 60% de los pacientes de cáncer desarrollan CIPN (33).

Con respecto a la prevalencia de la enfermedad, también se encuentran grandes discrepancias entre los estudios, que presentan valores desde el 12% al 96% (32). Esto se debe a que cada fármaco presenta una vía de acción propia, lo que implica que la velocidad del desarrollo de la CIPN y su evolución son variables. En general, los estudios concuerdan en que los síntomas tienden a mejorar o incluso a desaparecer si son leves. Sin embargo, la enfermedad puede volverse crónica en un elevado número de pacientes. La prevalencia de la CIPN oscila entre el 48%-68% en el primer

mes, 30%-33% a los seis meses y 28.7% al año. En estudios a largo plazo se observó que un 25% de los de pacientes presentaron secuelas graves a los dos años, mientras que los síntomas más leves se presentaban en el 80% de los pacientes. Otros estudios mostraron una prevalencia del 47% a los 6 años y del 53% a los 8,5 años después de finalizar el tratamiento (15, 18, 22, 33-35). Pese a la variabilidad de los resultados se puede observar que la CIPN presenta una elevada prevalencia que condiciona la calidad de vida de los pacientes supervivientes de cáncer (33).

Carga de la enfermedad

El incremento en la incidencia y supervivencia del cáncer convierten a la CIPN en una enfermedad emergente que tiene un doble efecto sobre los pacientes. Por una parte, esta dolencia produce un impacto directo en el pronóstico de los pacientes, al condicionar una modificación del tratamiento anticancerígeno. Por otro lado, los propios signos y síntomas de la CIPN provocan una disminución de la calidad de vida de los pacientes (36). La alteración sensorial provoca desde entumecimiento e hipersensibilidad, a dolor neuropático altamente incapacitante. Por su parte, entre las alteraciones motoras destacan la debilidad muscular, el pie caído y la pérdida de equilibrio. Estos trastornos se relacionan con problemas en el manejo de utensilios y caídas frecuentes que pueden producir un daño adicional en el paciente. Con respecto a las alteraciones autónomas, los pacientes pueden presentar estreñimiento e hipotensión ortostática que provoca visión borrosa y mareo. En conjunto, estas alteraciones dificultan la realización de las tareas diarias, reduciendo enormemente la calidad de vida del paciente (11, 33). Esta reducción de la calidad de vida se evalúa habitualmente a través de cuestionarios de evaluación de la calidad de vida como el cuestionario de 20 ítems *Quality of Life Questionnaire-CIPN* (QLQ-CIPN20) desarrollado por la EORTC. Este cuestionario incluye preguntas donde el paciente indica del 1 al 4 el impacto en acciones cotidianas como dificultad para abrir una botella, dificultad para escribir, etc. (22, 37).

En el aspecto económico, un estudio realizado en EE.UU. muestra que los pacientes de cáncer que presentan CIPN tienen un coste adicional de 17 344\$ (12 023.7€, a fecha de 15 de septiembre de 2011) por paciente comparado con los pacientes de cáncer que no presentan CIPN. Este incremento en el coste económico está provocado por un incremento en el consumo de analgésicos, visitas médicas y mayor tiempo de hospitalización. Estos gastos directos asociados a los servicios sanitarios se combinan con el coste indirecto de la enfermedad, que reduce la productividad, autonomía y capacidad de trabajo de los pacientes (11, 15, 18, 38).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Guantes y calcetines congelados

Los guantes/calcetines de *Elasto-Gel™* deben enfriarse en el congelador como mínimo dos horas antes de su uso. Dado que los dispositivos deben sustituirse cuando se calientan, dependiendo de la duración de la quimioterapia es posible que varios pares deban estar preparados para cada paciente. Por lo tanto, es necesario contar con un espacio de almacenamiento capaz de mantener refrigerados los dispositivos necesarios para el tratamiento de los pacientes que acudan al centro durante una jornada laboral. Además, el personal sanitario debe estar formado en la preparación y manteniendo de estos dispositivos. El uso de guantes/calcetines caseros requiere un mantenimiento similar, ya que hay que mantener los paquetes de gel/hielo fríos.

Hilotherapy-ChemoCare®

El empleo del dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare®* requiere la formación del personal responsable de la aplicación de la quimioterapia para que configure y monte el dispositivo de crioterapia antes de comenzar la sesión. Hay que tener en cuenta que el dispositivo puede tardar varios minutos en enfriar el agua destilada hasta la temperatura objetivo. En relación a la infraestructura, es necesario tener un espacio de almacenamiento que permita guardar los dispositivos de refrigeración en posición horizontal. Así mismo, también es necesario un espacio para almacenar los accesorios en forma de guantes y calcetines (de uso individual) durante las semanas que dure el tratamiento, ya que cada paciente empleará los mismos accesorios a lo largo de todas las sesiones de quimioterapia.

Criocompresión de *Paxman Coolers Ltd*

Dado el estado de precomercialización del producto es poca la información disponible. Sin embargo, dado que emplea un mecanismo de refrigeración similar al dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare®* podemos inferir que presentará unas necesidades similares de formación del personal y almacenamiento.

Coste y precio unitario

Guantes y calcetines congelados

El precio de estos dispositivos puede variar enormemente entre los modelos comerciales y las alternativas no comerciales. Ruddy et al. (39) diseñaron la estrategia más simple encontrada en la bibliografía, que consiste en sumergir las extremidades (protegidas por guantes de algodón) en bolsas de hielo. Sin embargo, no valoraron el precio de la técnica. Por otra parte, Chitkumarn et al. (6) emplearon una técnica basada en envolver paquetes de gel frío con terciopelo y situarlos sobre las extremidades. Los autores estimaron el precio de su modelo no comercial en 80 \$ (65.52 € a fecha de 1 de junio de 2021) por 2 pares de accesorios y citan que las alternativas comerciales costarían 360 \$ (284.87 € a fecha de 1 de junio de 2021) dos pares de accesorios (6).

La alternativa comercial de los guantes y calcetines de la empresa *Elasto-Gel* es un método muy extendido de crioterapia entre los estudios clínicos. Estos elementos están distribuidos en España por *Aevus Medical Devices*, la empresa no ha contestado los intentos de contacto por lo que no disponemos del precio de comercialización del producto. En una búsqueda en internet realizada en marzo de 2022 encontramos existencias del producto a un precio de 400 € por dos pares de accesorios.

Hilotherapy-ChemoCare[®]

La empresa *TecnoSan S.L.* valora distribuir el dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*[®] como un producto fungible. La cesión del equipo de refrigeración será gratuita a cambio del suministro de elementos fungibles para el tratamiento de cada paciente. Los elementos fungibles constarán de dos guantes y dos calcetines para conectar al dispositivo de refrigeración. Estos accesorios serán de uso individual y deberán ser guardados por el hospital mientras dure el tratamiento del paciente. La empresa valora distribuir estos elementos fungibles en un maletín o bolsa de material impermeable que facilite su almacenamiento e identificación. El precio de los elementos fungibles no ha sido especificado por la empresa y dependerá de una negociación con los hospitales.

Criocompresión de *Paxman Coolers Ltd*

La empresa *Paxman Coolers Ltd* aún está realizando el diseño del dispositivo de crioterapia por lo que no se ha podido recopilar información acerca del modo de comercialización ni el coste del producto.

Resultados

Evidencia localizada

A fecha de marzo de 2022 se realizó una búsqueda sistemática basada en unos criterios establecidos previamente. En el anexo 1 se encuentra una tabla (tabla 8) que contiene las bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda y los criterios empleados para incluir/excluir los estudios.

La búsqueda recuperó 248 resultados de los que se seleccionaron 19 referencias. Entre ellas se encontraron tres revisiones sistemáticas, una guía clínica y quince estudios. En búsquedas posteriores de la bibliografía surgió una guía clínica más. Todos los estudios presentaron información referente a la eficacia/efectividad o seguridad de la tecnología y ninguno realizó una evaluación económica. Los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas coinciden con las referencias seleccionadas de la búsqueda (tabla 4). Además de los resultados coincidentes, se detectaron tres estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas. Dos de estos estudios, que evalúan la efectividad y seguridad de la tecnología, se publicaron en 2022 por Chitkumarn et al. y Jue et al. El trabajo de Chitkumarn et al. (6) es un ECA que incluye 78 mujeres con cáncer ginecológico (38 tratadas vs 38 control), mientras que el estudio de Jue et al. fue realizado en 48 mujeres con cáncer de mama (24 tratadas vs 24 control (40)). Por último, el tercer estudio fue publicado en 2020 por el grupo de Oneda et al. (1), que evalúa la seguridad del dispositivo en 64 pacientes con cáncer de mama, ginecológico y pancreático. Después de leer las revisiones sistemáticas a texto completo, una fue excluida por estar desactualizada. Las dos revisiones restantes, contienen la siguiente información:

- Bailey et al. (24) realizaron una revisión sistemática narrativa publicada en 2021, donde incluyeron 11 estudios (2526 pacientes) agrupados según el método de crioterapia empleado. Uno de los estudios no fue valorado por no adaptarse a nuestros criterios de inclusión. El método de crioterapia más frecuente son los guantes/calzetines congelados, que se emplean en cuatro estudios clínicos aleatorizados (ECAs), un estudio de cohortes, un análisis post hoc y dos estudios no aleatorizados. Los otros métodos analizados son la refrigeración líquida continua de la extremidad con un ECA y, por último, la criocompresión con un estudio no aleatorizado.
- Jia et al. (5) realizaron una revisión sistemática con un metanálisis de 9 estudios publicada en 2021, con un total de 2250 pacientes, donde buscaron evidencia sobre el rol protector de la crioterapia en la CIPN.

Los guantes y calcetines congelados se emplearon en ocho estudios de los que tres eran ECAs, dos estudios no aleatorizados, un estudio de cohortes, uno retrospectivo observacional y un análisis post hoc. Por último, la criocompresión fue analizada por un estudio no aleatorizado.

Las dos revisiones coinciden en 7 de los estudios incluidos (tabla 4).

Tabla 4: Artículos coincidentes en las revisiones sistemáticas incluidas		
Artículo // revisión	Bailey et al. 2021 (24)	Jia et al. 2021 (5)
Eckhoff et al. 2013 (41)	x	x
Griffiths et al. 2018 (42)	x	
Hanai et al. 2018 (43)	x	x
Sato et al. 2016 (44)	x	x
Sundar 2017 (2)	x	
Ruddy et al. 2019 (39)	x	x
Rosenbaek et al. 2019 (45)	x	x
Shigematsu et al. 2020 (46)	x	x
Beijers et al. 2020 (13)	x	
Bandla et al. 2020 (8)	x	x
Ng et al. 2020 (26)		x
Shimanuki et al. 2021 (47)		x

Fuente: Elaboración propia

Riesgos y seguridad

Guantes y calcetines congelados

Dentro de este método encontramos una variedad de estudios donde destaca el uso de la marca comercial Elasto-Gel™. En estos trabajos se determinó que esta metodología es segura al no observar la presencia de efectos adversos duraderos como congelación en los dedos de las extremidades. Sin embargo, los datos de tolerancia son muy dispares. Por una parte, los trabajos de Jue et al. (40) y Chitkumarn et al. (6), presentan unas tasas de abandono cercanas al 10% por malestar relacionado con el frío. Por otro lado, estudios incluidos en la revisión de Bailey et al. (24) (Griffiths et al. (42), Shigematsu et al. (46) y Beijers et al. (13)) muestran un abandono por problemas de tolerancia con el frío entorno al 30%. Es destacable el trabajo de Ng et al. (26), incluido en la revisión de Jia et al. (5), donde el 80,9% de los pacientes tratados tuvieron que interrumpir momentáneamente la crioterapia por intolerancia al frío. Estas discrepancias podrían explicarse por el diferente rango de temperaturas de los guantes, el tiempo de duración de la crioterapia, el uso de los guantes en la extremidad contralateral y la frecuencia con la que se sustituyen los guantes. La variabilidad en la tolerancia podría explicar la heterogeneidad de los resultados que se muestra en estos estudios.

En la búsqueda de información comercial sobre los guantes/calzetines Elasto-Gel™ se encontró información sobre un aviso de retirada del mercado de estos productos en 2017. La empresa responsable (*Southwest technologies inc.*) retiró los guantes/calzetines Elasto-Gel™ del mercado debido a dos casos de congelación en los dedos. El estado actual de comercialización del producto no ha podido ser confirmada por el distribuidor *Aevus medical devices*. En los estudios recuperados en la búsqueda no se ha indicado la presencia de congelación u otro evento secundario duradero. Esto puede deberse a que en algunos estudios indican que entre el guante Elasto-Gel™ y la piel se emplea un guante protector que evita el contacto directo entre la piel y elemento frío (42, 48, 49).

Hilotherapy-ChemoCare®

El dispositivo *Hilotherapy-ChemoCare*® fue testado en un estudio que evaluó 64 pacientes de cáncer que emplearon la crioterapia como estrategia preventiva. En general, los pacientes mostraron un bajo nivel de malestar durante el uso de la crioterapia. Dos de ellos interrumpieron el tratamiento por mostrar elevados niveles de frío. En este estudio no se encontraron efectos adversos dermatológicos ni de otro tipo asociados al uso del dispositivo (7).

Criocompresión de *Paxman Coolers Ltd*

Dado que este dispositivo está en fase de desarrollo, no se ha publicado información relativa a su seguridad. Sin embargo, el mismo grupo de investigación que participa en su desarrollo publicó los resultados de un dispositivo de criocompresión en 2020, (5, 24). Los resultados de este estudio mostraron que la criocompresión permite administrar una menor temperatura manteniendo un nivel de tolerancia similar a la obtenida en un estudio previo (del mismo grupo) donde emplearon refrigeración líquida de la extremidad, Sundar (2). De trece pacientes incluidos, ninguno abandonó el tratamiento y no se observaron efectos adversos duraderos después de finalizar la terapia (8).

Eficacia/efectividad

En la actualidad se emplean varios fármacos anticancerígenos asociados con el desarrollo de la CIPN. Los estudios recuperados en la búsqueda se centran en el tratamiento con taxanos, entre los que destaca el paclitaxel. Este fármaco se emplea solo o en combinación con los compuestos de platino o el docetaxel en todos los estudios evaluados a excepción de uno, que emplea el docetaxel en solitario. Por lo tanto, dada la escasez de estudios que valoren diferentes quimioterapias, la evaluación de la efectividad de la crioterapia se realizará sin tener en cuenta la quimioterapia empleada.

Las variables de efectividad analizadas fueron:

- Incidencia y gravedad de la CIPN.
- Impacto en la calidad de vida.
- Conservación de la transmisión del impulso nervioso.
- Tolerancia a la quimioterapia.

Los datos empleados proceden del metanálisis de Jia et al. (5), la revisión sistemática de Bailey et al. (24) y de dos ECAs (6, 40) publicados posteriormente. Dada la heterogeneidad de los métodos para aplicar la crioterapia, se tratará de analizar la efectividad de cada uno por separado. Sin embargo, el único método que presenta varios estudios son los guantes/calzetines congelados. Tanto la refrigeración líquida de las extremidades como la criocompresión cuentan únicamente con un estudio cada una. Además, hay que tener en cuenta que los dos estudios de estas metodologías emergentes emplean dispositivos diferentes de los que están o van a estar próximamente en el mercado. Actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha que en los próximos años aportarán nueva evidencia sobre estos métodos más vanguardistas.

Cada variable de efectividad puede ser valorada según varias escalas. A continuación, se incluye una tabla resumen (tabla 5) con las escalas empleadas en los estudios valorados por este informe.

Tabla 5: Escalas que valoran las diferentes variables de efectividad y el método de crioterapia empleado en cada una.

Variable de efectividad	Escala	Crioterapia	Estudio
Incidencia y gravedad de la CIPN	CTCAE	Guantes/calzetines congelados	Jia et al. (5)
			Jue et al. (40)
			Sato et al. (44)
		Refrigeración líquida	Sundar et al. (2)
	Criocompresión	Bandla et al. (8)	
PNQ	Guantes/calzetines congelados	Jia et al. (5)	
Impacto en la calidad de vida	QLQ-CIPN20	Guantes/calzetines congelados	Ruddy et al. (39)
			Ng et al. (26)
			Beijers et al. (13)
	QLQ-C30	Guantes/calzetines congelados	Ng et al. (26)
			Beijers et al. (13)
	FACT	Guantes/calzetines congelados	Shigematsu et al. (46)
Chitkurman et al. (6)			
Jue et al. (40)			
Conservación de la transmisión del impulso nervioso	QST	Guantes/calzetines congelados	Griffiths et al. (42)
			Hanai et al. (43)
	NCS	Guantes/calzetines congelados	Ng et al. (26)
		Refrigeración líquida	Sundar et al. (2)
Tolerancia a la quimioterapia	Reducción de dosis	Guantes/calzetines congelados	Jia et al. (5)
			Beijers et al. (13)

Abreviaturas: CIPN: Neuropatía periférica secundaria a quimioterapia; CTCAE: Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos desarrollada por el *National Cancer Institute*; FACT: Escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer; NCS: Estudios de conducción nerviosa; PNQ: Cuestionario de neurotoxicidad del paciente; QLQ-C30: Cuestionario de 30 preguntas sobre la calidad de vida para pacientes de cáncer; QLQ-CIPN20: Cuestionario de 20 ítems sobre la calidad de vida en relación a la CIPN; QST: Test cuantitativos sensoriales.

Fuente: Elaboración propia

Incidencia y gravedad de la CIPN

Como se ha descrito anteriormente hay varias formas de diagnosticar y evaluar la CIPN. Entre las más habituales se encuentran escalas realizadas por el personal clínico, donde se valora la gravedad de los síntomas. Las escalas más empleadas en los estudios evaluados son la CTCAE y la PNQ. La primera divide los síntomas según su grado de severidad entre 0 y 5. Por su parte, la PNQ se divide en grados de A hasta E.

Guantes/calzetines congelados

Jia et al. (5) emplean la $CTCAE \geq 2$ para agrupar pacientes que presentan síntomas graves de CIPN diferenciando entre los síntomas motores y los sensitivos. Los datos extraídos de dos estudios (39, 46), permiten a los autores establecer un $CTCAE \geq 2$ de síntomas motores en 1 de 43 pacientes tratados con crioterapia comparado con 8 de 43 pacientes control, lo que implica un mayor riesgo de presentar síntomas motores de gravedad en pacientes no tratados (RR 0.18, IC95% [0.03, 0.94] $p=0,04$). Con respecto a los síntomas sensitivos, cuatro estudios (39, 41, 46, 47) establecen un $CTCAE \geq 2$ en 197 de 755 pacientes tratados con crioterapia frente a 392 de 969 pacientes control, mostrando una diferencia significativa en el riesgo de desarrollar síntomas sensitivos de gravedad (RR 0.65 IC95% [0.56, 0.75] $p<0.00001$).

Otros estudios no diferencian entre síntomas sensitivos y musculares en la evaluación de la CTCAE, pero refuerzan la evidencia establecida por Jia et al. (5). Jue et al. (40) realizaron un estudio aleatorizado donde observaron que el grupo control desarrolla síntomas graves con una frecuencia tres veces mayor comparado con el grupo tratado con crioterapia (OR3.64, IC95% [2.22, 5.97], $p<0.001$). Así mismo, como refleja la revisión sistemática de Bailey et al. (24), Sato et al. (44) en un estudio no aleatorizado con control retrospectivo observaron una menor incidencia de CIPN de gravedad en el grupo con quimioterapia frente al grupo control (5% vs 22.5% $p<0,05$ en el ciclo 4 de quimioterapia; 7.5% vs 31.7% $p<0.001$ en el ciclo 6 de quimioterapia; 7.5% vs 33.8% $p<0.001$ en el ciclo 7 de quimioterapia).

En la evaluación de la gravedad de la CIPN los estudios también emplean otras escalas como el PNQ. Jia et al. (5) agruparon los pacientes de estudios previos (26, 43, 46) según presentasen un $PNQ \geq D$ para síntomas motores y sensitivos. Con respecto a los síntomas sensitivos, los autores detectaron 4 de 79 pacientes tratados con crioterapia con grado $PNQ \geq D$ frente a 26 de 75 en el grupo control, mostrando una diferencia significativa (RR 0.11, IC95% [0.04, 0.31], $p<0.0001$). Por el contrario, en los síntomas motores no se detectaron diferencias significativas (RR 0.46, IC95% [0.11, 1.88], $p=0.28$).

En los estudios anteriores se observa una heterogeneidad en los resultados tomando como referencia $CTCAE \geq 2$ o $PNQ > D$ (tabla 6). Esto puede

explicarse debido a las diferencias entre las escalas y entre los observadores que las valoran, siendo la primera una escala valorada por el personal clínico y la segunda una escala valorada por el propio paciente. A pesar de ello, los datos aportados muestran que es probable que la crioterapia ejerza un efecto preventivo en la aparición de una CIPN con síntomas graves. El tiempo de uso y la temperatura son variables entre los estudios, uno de ellos emplea bolsas de hielo (39), mientras que otros emplean guantes Elasto-GeI™ con diferentes temperaturas y tiempos de aplicación desde - 30° C durante 180 minutos (44) a - 20° C durante 90 minutos (45).

Tabla 6: Datos agrupados en el metanálisis de Jia et al.

Escala de gravedad	Síntomas	Eventos grupo tratado	Eventos grupo control	P
CTCAE \geq 2	Motores	1/43	8/43	=0,04
	Sensoriales	197/755	392/969	<0,00001
PNQ \geq D	Motores	3/43	6/39	=0.28
	Sensoriales	4/79	26/75	<0.0001

Abreviaturas: CTCAE: Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos desarrollada por el *National Cancer Institute*; PNQ: Cuestionario de neurotoxicidad del paciente.
Fuente: Jia et al. (5), elaboración propia.

Refrigeración líquida

Sundar et al. (2) emplearon un dispositivo para aplicar refrigeración líquida a una extremidad y detectaron un 20% de pacientes con síntomas sensitivos correspondientes a un CTCAE \geq 2. Sin embargo, no se comparó con un grupo control. Se prevé que nueva evidencia aparezca cuando se completen varios estudios en marcha que emplean el sistema *Hilotherapy-ChemoCare*®.

Criocompresión

Bandla et al. (8), estudio incluido en ambas revisiones (5, 24), no detecta pacientes con CTCAE \geq 2. Sin embargo, no se establece comparación con un grupo control. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones al respecto.

Impacto en la calidad de vida

Existen varias escalas en las que los pacientes determinan como la CIPN influye en su calidad de vida, las más empleadas son la QLQ-CIPN20, QLQ-C30 y la FACT. Estas escalas fueron evaluadas en los trabajos de Jue et al. (40), Chitkumarn et al. (6) y en estudios incluidos en la revisión de Bailey et al. (24) como son los trabajos de Ruddy (39), Beijers et al. (13), Ng et al. (26) y Shigematsu et al. (46). Todos ellos emplean guantes/calcomines congelados como método de crioterapia.

Guantes/calzetines congelados

Con respecto a la QLQ-CIPN20, el trabajo de Ruddy et al. (39) mostró diferencias en uno de los ítems del test (problemas al caminar/mantenerse en pie por dificultad para sentir el suelo $p=0.02$). Por otro lado, Ng et al. (26) observaron que los ítems relacionados con el sistema nervioso autónomo estaban mejor conservados en el grupo tratado (B-5.84, IC95% -11.15 a -0.524, $p=0.031$). Beijers et al. (13) destacaron que el uso de crioterapia se asociaba con menos problemas para abrir frascos/botellas por pérdida de fuerza en las manos (B-6.97, IC95% -13.53 a -0.40, $p=0.04$). Además, el hormigueo en dedos y manos también se redujo en el grupo tratado (B-10.20, IC95% -3.94 a -3.14, $p=0.005$).

La escala QLQ-C30 mostró en el trabajo de Beijers et al. (13) que la crioterapia produce una mejora general de la calidad de vida (B 4.79, IC95% 0.37 a 9.22, $p=0.03$) y la función física (B 5.66, IC95% 1.59 a 9.73, $P=0.007$). Además, en este estudio la mejora de la calidad de vida correlaciona con una mejora de algunos síntomas de la CIPN en el grupo de crioterapia. En concordancia con estos datos, Ng et al. (26) mostraron que esta escala muestra una mejor calidad de vida en el grupo de crioterapia (B 10.691, IC95% 1.5 a 19.881, $p=0.024$). Sin embargo, en este trabajo no hay una correlación entre estos datos y la mejora de los síntomas de CIPN en el grupo tratado.

Con respecto a la FACT, en los estudios seleccionados se emplean varias de sus subescalas. Con respecto a la FACT-GOG-NTX en el estudio de Shigematsu et al. (46), los pacientes control presentan una menor puntuación en la escala (peor calidad de vida) comparado con los pacientes tratados con crioterapia (41% vs. 73%, $p=0.03$). En el estudio de Chitkumarn et al. (6), los autores establecen que un empeoramiento de la puntuación de la escala de un 10% entre dos puntos temporales refleja la aparición de la CIPN. En el 25,6% de los pacientes tratados con crioterapia observaron esta reducción de la calidad de vida frente al 100% en el grupo control ($p<0.001$). Jue et al. (40) por su parte, emplearon la FACT-G y la FACT-Taxane y no encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Como podemos observar, en cuanto a la calidad de vida se aprecia una gran heterogeneidad en los resultados. Por una parte, los estudios que emplean la QLQ-CIPN20 encuentran una mejora puntual en alguno de los ítems de la escala, pero no una mejora global. Por otro lado, los estudios que emplean la QLQ-C30 mostraron una mejora global de la calidad de vida al tratar con crioterapia. Sin embargo, en uno de los estudios no se corresponde la mejora de la calidad de vida con la mejora de los síntomas. Con respecto a la FACT, la FACT-GOG-NTX encontró diferencias significativas en la calidad de vida en dos estudios, mientras que la FACT-G y la FACT-Taxane no encontraron diferencias significativas en otro de los estudios. A la hora de interpretar estos datos hay que valorar que estas escalas presentan diferencias entre

ellas y que se basan en cuestionarios subjetivos realizados por el propio paciente.

Refrigeración líquida

Esta variable no se analiza en el estudio recuperado que emplea la refrigeración líquida.

Criocompresión

Esta variable no se analiza en el estudio recuperado que emplea la criocompresión.

Conservación de la transmisión del impulso nervioso

Existen varias técnicas cuantificables y objetivas que permiten valorar el grado de afectación de la transmisión nerviosa. Los estudios incluidos emplean test cuantitativos sensoriales (QST) para determinar umbrales del dolor a través del tacto y la temperatura, y estudios de conducción nerviosa (NCS) donde se valora la amplitud del potencial de acción y la velocidad de conducción.

Guantes/calzetines congelados

Con respecto a los QST, en la revisión de Bailey et al. (24) se mencionan varios estudios. Por un lado, el trabajo de Griffiths et al. (42) no encuentra diferencias significativas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio presentó un elevado grado de abandono y solo 7 pacientes pudieron ser analizados. Por otro lado, en el estudio de Hanai et al. (43) se encontraron menos alteraciones táctiles en manos y pies en pacientes tratados con crioterapia ($p < 0.001$). Además, la sensibilidad sensorial al calor también estaba preservada en estos pacientes, en manos ($p = 0.02$) y pies ($p = 0.04$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad sensorial relacionada con el frío. Asimismo, los estudios de NCS llevados a cabo por Ng et al. (26) no encuentran diferencias significativas. En este estudio el 89.9% de los pacientes interrumpieron momentáneamente la crioterapia debido a problemas con el frío. Por lo tanto, los resultados de este estudio deben ser valorados cuidadosamente.

Refrigeración líquida

La revisión de Bailey et al. (24) sobre el trabajo de Sundar et al. (2), determina que los estudios de conducción nerviosa (NCS) no muestran diferencias en la conservación del potencial de acción entre la extremidad enfriada y la contralateral. Sin embargo, en este estudio se muestra que hay una relación

entre la reducción de la temperatura y una mayor conservación del potencial de acción motor.

Criocompresión

La revisión de Bailey et al. (24) determina que, pese al reducido número de pacientes del estudio, Bandla et al. (8) muestran que la crioterapia produce una conservación de la amplitud del potencial de acción motor medida en el tobillo ($8.1 \pm 21.4\%$, $p=0.004$), bajo la cabeza del peroné ($12.7 \pm 25.6\%$, $p=0.0008$) y sobre la cabeza del peroné ($9.4 \pm 24.3\%$, $p=0.002$).

Tolerancia a la quimioterapia

La aplicación de crioterapia podría reducir la frecuencia de aparición y gravedad de los síntomas de CIPN. Basándose en esa premisa, varios autores comprueban si la crioterapia favorece que los pacientes puedan completar la dosis de quimioterapia programada o cuanta dosis acumulada de fármaco reciben antes de la aparición de los síntomas.

- Guantes/calzetines congelados

Los datos proporcionados por el metanálisis de Jia et al. (5) valoran los resultados de los trabajos de Rosenbaeck et al. (45), Sato et al. (44), Ruddy et al. (39) y Shimanuki et al. (47). En estos trabajos 9 de 183 pacientes tratados con crioterapia precisaron una reducción de dosis frente a 37 de 346 control, lo que supone una diferencia significativa ($p=0,04$). Sin embargo, Beijers et al. (13) no encuentran diferencias en la dosis acumulada o la reducción de dosis entre los pacientes tratados con crioterapia y los pacientes control.

- Refrigeración líquida

Esta variable no se valora en el estudio que emplea la refrigeración líquida.

- Criocompresión

Esta variable no se valora en el estudio que emplea la refrigeración líquida.

Evaluación económica

El coste de los diferentes métodos de crioterapia no ha podido confirmarse con las empresas suministradoras. Asimismo, no se ha recuperado bibliografía que aporte datos sobre el coste/efectividad de esta tecnología.

Los guantes/calzetines congelados tienen un coste variable dependiendo de si se emplea un método casero o una alternativa comercial. Chitkumarn et al. (6) realizan la crioterapia con unos guantes fabricados con paquetes de gel y estiman su coste aproximado en 80 \$ (65.52 € a fecha de 1 de junio de 2021) por dos pares de accesorios. Por otra parte, la alternativa comercial de la marca Elasto-Gel™ se estima en 400 € aproximadamente. Sin embargo, como estos elementos deben reemplazarse cuando se calientan, son necesarios varios pares para tratar a un paciente, incrementando el número de elementos que deben estar disponibles y el coste por paciente. El número necesario dependerá del tiempo de duración de la quimioterapia y la frecuencia con la que se sustituyan.

Con respecto a la refrigeración líquida, el único dispositivo actualmente en el mercado es el *Hilotherapy-ChemoCare*®. Este dispositivo emplea una unidad de refrigeración conectada a elementos accesorios en manos y pies para producir la hipotermia. Los elementos accesorios se consideran elementos fungibles de uso individual para cada paciente por el periodo de duración del tratamiento con crioterapia. La empresa distribuidora informó que los dispositivos son cedidos de forma gratuita a cambio del suministro de los elementos fungibles. El precio de estos elementos será objeto de negociación dependiendo de la cantidad necesaria.

La criocompresión no dispone de dispositivos comercializados. Actualmente el único dispositivo que se conoce en fase de diseño es el de *Paxman Coolers Ltd*. Los datos sobre este dispositivo son escasos y su estrategia de comercialización no está definida.

Impactos

Impacto en salud

La CIPN provoca síntomas graves que en muchos casos llegan a ser incapacitantes. Asimismo, la incidencia y prevalencia de esta dolencia está en aumento por el incremento de la tasa de supervivencia de los pacientes de cáncer. En este contexto, es necesaria una tecnología que prevenga o reduzca el impacto de esta dolencia. Aunque el papel de la crioterapia aún no está del todo definido, su seguridad y la ausencia de tratamiento para la CIPN favorecen su uso. La variedad de métodos de crioterapia y la heterogeneidad de resultados hacen difícil estimar el impacto de esta terapia preventiva. Sin embargo, numerosos estudios clínicos están actualmente en marcha con nuevos dispositivos que aplican la hipotermia de una forma más segura y estandarizada, por lo que en un futuro próximo habrá más evidencia a favor o en contra de esta tecnología (32, 33).

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se esperan consecuencias éticas, legales, políticas o culturales en la inclusión de esta tecnología. La reducción de la gravedad de los síntomas de la CIPN con el uso de la crioterapia podría producir una menor dependencia de los pacientes y favorecer su calidad de vida. Por lo tanto, se prevé un impacto social positivo de la implementación de esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

En la actualidad no existe una estrategia efectiva para el tratamiento o prevención de la CIPN. Además, en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia debido al incremento de la supervivencia de los pacientes de cáncer. Por lo tanto, se espera un incremento del coste sanitario de esta dolencia y no existe ningún medio para reducir este impacto. Según un estudio que analiza el sistema sanitario estadounidense, los costes asociados a la CIPN alcanzan los 17 344 \$ (12 023.7 €, a fecha de 15 de septiembre de 2011) por paciente debido a la gravedad de unos síntomas que pueden llegar a ser incapacitantes. Aunque no se ha recuperado evidencia sobre el impacto económico de la implantación de esta tecnología, los elevados

costes sanitarios de la CIPN hacen necesario implementar una estrategia que reduzca su impacto en el sistema sanitario (18).

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Dado el creciente número de ensayos clínicos en marcha y de dispositivos para aplicar la crioterapia que están comenzando o van a comenzar su comercialización, parece que esta tecnología está en un periodo de expansión. Además, la ausencia de tratamiento o estrategia preventiva de la CIPN provoca que si se demuestra la eficacia y seguridad de esta tecnología se produzca una difusión rápida de la misma.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

La búsqueda bibliográfica realizada en marzo de 2022 recuperó un total de 8 estudios en marcha en las bases de datos de ensayos clínicos. Los datos referentes a la búsqueda se pueden consultar en anexos (anexo 1). Entre los estudios recuperados, dos no aportan información sobre la fecha de finalización, cinco se encuentran en desarrollo y uno está finalizado pero los datos no se han encontrado publicados, por lo que suponemos que está en fase de publicación. Las fechas de finalización de los estudios descritos se sitúan en 2022/2023, por lo que en los próximos años se aportará nueva evidencia sobre el uso preventivo de la crioterapia.

Tabla 7: Estudios clínicos en marcha

Número de identificador	Características
NCT03248193	<p>Título: <i>Concomitant limb cryocompression and scalp cooling to reduce paclitaxel-induced neuropathy and alopecia.</i></p> <p>Diseño: Estudio de seguridad.</p> <p>Objetivo: Evaluar la tolerancia y seguridad del tratamiento concomitante de criocompresión en cabeza y extremidades. Establecer la temperatura y presión óptimas.</p> <p>Intervención: Dispositivo de criocompresión de extremidades y cabeza.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Seguridad y tolerancia en pacientes sanos y con cáncer.</p> <p>Variables secundarias: Diferencia en la gravedad de los síntomas de la CIPN y en test de conducción nerviosa.</p> <p>N estimada: 50.</p> <p>Fecha de inicio: 4 de agosto de 2017.</p> <p>Fecha de finalización: 30 de abril de 2017.</p> <p>Organización/Patrocinador: National University Hospital, Singapore.</p> <p>País: Singapore.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248193</p>

Número de identificador	Características
NCT03329131	<p>Título: <i>Evaluation of Cryotherapy and TRPA1 Receptors in Chemotherapy Induced Neuropathy.</i></p> <p>Diseño: Estudio aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Determinar incidencia y gravedad de la CIPN en pacientes tratados con el dispositivo Elasto-Gel.</p> <p>Intervención: Dispositivo Elasto-Gel para manos y pies.</p> <p>Control: Grupo autocontrolado.</p> <p>Variables primarias: Reducción de CIPN en cuestionarios de pacientes a los 6 meses de terminar la quimioterapia.</p> <p>N estimada: 65.</p> <p>Fecha de inicio: 13 de noviembre de 2017.</p> <p>Fecha de finalización: diciembre 2023.</p> <p>Organización/Patrocinador: The University of Texas Health Science Center at San Antonio.</p> <p>País: EE.UU.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329131</p>
CTRI/2018/06/014578	<p>Título: <i>A Randomized Control Trial to study the effect of indigenous Cryotherapy on prevention of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) in cancer patients receiving neurotoxic drugs attending Chemotherapy units.</i></p> <p>Diseño: Aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Evaluar la reducción de los síntomas provocados por el uso de guantes/calzetines congelados.</p> <p>Intervención: Guantes/calzetines congelados caseros.</p> <p>Control: Tratamiento de rutina, suplementos de calcio y magnesio.</p> <p>Variables primarias: CIPN medida con la escala CTCAE.</p> <p>Variables secundarias: Mejora de la calidad de vida.</p> <p>N estimada: 60.</p> <p>Fecha de inicio: NI.</p> <p>Fecha de finalización: NI.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>Post Graduate Institute of Medical education and research, Chandigarh.</i></p> <p>País: India.</p> <p>URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014578</p>

Número de identificador	Características
ACTRN12619000974101	<p>Título: <i>A randomized controlled study of cold therapy (cryotherapy) in the prevention of chemotherapy induced nerve damage in breast and gynaecological cancer patients.</i></p> <p>Diseño: Aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Determinar la eficacia de los paquetes de hielo en la prevención de la CIPN.</p> <p>Intervención: Paquetes de hielo.</p> <p>Control: Tratamiento estándar (no tratar).</p> <p>Variables primarias: Valorar la severidad de la neuropatía empleando la EORTC-QLQ-CIPN20.</p> <p>Variables secundarias: Determinar la calidad de vida con la EORTC QLQ-C30, valorar la tolerancia a crioterapia con la CTCAE y comprar la incidencia de caídas.</p> <p>N estimada: 64.</p> <p>Fecha de inicio: NI.</p> <p>Fecha de finalización: NI.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>Mater Clinical Research Seeding Grant by Mater Medical Research Institute.</i></p> <p>País: Australia</p> <p>URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000974101</p>
NCT04256512	<p>Título: <i>Cryotherapy to Prevent Taxane-Induced Sensory Neuropathy of the Hands and Feet.</i></p> <p>Diseño: Aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Determinar la eficacia y tolerancia de los Guantes/ Calcetines Elasto-gel.</p> <p>Intervención: Guantes/Calcetines Elasto-gel.</p> <p>Control: NI.</p> <p>Variables primarias: Incidencia de CIPN.</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>N estimada: 80.</p> <p>Fecha de inicio: 23 de enero de 2020.</p> <p>Fecha de finalización: 31 de diciembre de 2022.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>Mayo Clinic; NCI</i></p> <p>País: EE.UU.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256512</p>

Número de identificador	Características
NCT04563130	<p>Título: <i>Use of Cryocompression to Reduce Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Gynecologic Cancer: a Randomized Controlled Trial.</i></p> <p>Diseño: Aleatorizado autocontrolado.</p> <p>Objetivo: Evaluar el efecto de la criocompresión en la incidencia y el grado de la CIPN.</p> <p>Intervención: Criocompresión con guantes y bolsas de hielo.</p> <p>Control: Extremidad contralateral no tratada.</p> <p>Variables primarias: Cambios en PNQ después de cada dosis y al mes; y cambios en el test del monofilamento (QST).</p> <p>Variables secundarias: Cambios en FACT-Taxane, tolerancia y aceptación a la criocompresión.</p> <p>N estimada: 100.</p> <p>Fecha de inicio: 11 de enero de 2021.</p> <p>Fecha de finalización: enero de 2023.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>Duke University.</i></p> <p>País: EE.UU.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563130</p>
NCT05095051	<p>Título: <i>A Novel Limb Cryocompression System for Prevention of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy.</i></p> <p>Diseño: No aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Evaluar la tolerancia y seguridad de un nuevo dispositivo de criocompresión.</p> <p>Intervención: Dispositivo de criocompresión.</p> <p>Control: NI.</p> <p>Variables primarias: Incidencia de efectos adversos en sujetos sanos y enfermos medido por la CTCAE y la escala análoga visual.</p> <p>Variables secundarias: Diferencias en tolerancia medida por la CTCAE y la escala análoga visual para diferentes presiones y temperaturas; Diferencia en síntomas cualitativos evaluados por la EORTC QLQ-CIPN-20.</p> <p>N estimada: 33.</p> <p>Fecha de inicio: 3 de noviembre de 2021.</p> <p>Fecha de finalización: septiembre de 2023.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>National University Hospital, Singapore.</i></p> <p>País: <i>Singapore.</i></p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05095051</p>

Número de identificador	Características
NCT04913376	<p>Título: <i>Effectiveness of Hilotherapy for the Prevention of Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy and Pain in the Treatment of Gastrointestinal Tumors: A Randomized Controlled Trial.</i></p> <p>Diseño: Aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Evaluar la efectividad de la hiloterapia en la prevención de la neuropatía severa inducida por oxaliplatino.</p> <p>Intervención: Hilotherapy ChemoCare.</p> <p>Control: Tratamiento habitual.</p> <p>Variables primarias: Tiempo hasta PRO-CTCAE\geq2 durante las primeras 12 semanas.</p> <p>Variables secundarias: Tiempo para el desarrollo de CIPN medido con PRO-CTCAE durante las primeras 24 semanas; Tiempo para la aparición de dolor en manos y pies medido con PRO-CTCAE durante las primeras 24 semanas; Tiempo para el desarrollo de CIPN medido con EORTC-QLQ-CIPN20; Tiempo para la aparición de dolor en manos y pies medido con EORTC-QLQ-CIPN20 durante las primeras 24 semanas; Tolerancia a la crioterapia.</p> <p>N estimada: 66.</p> <p>Fecha de inicio: 17 de mayo de 2021.</p> <p>Fecha de finalización: 16 de mayo de 2022.</p> <p>Organización/Patrocinador: <i>Universitaire Ziekenhuizen Leuven.</i></p> <p>País: Bélgica.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913376</p>
<p>Abreviaturas: CIPN: Neuropatía periférica secundaria a quimioterapia; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EE.UU.: Estados Unidos de América; EORTC-QLQ-CIPN20: Cuestionario de 20 ítems sobre la calidad de vida en relación a la CIPN desarrollado por la <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; EORTC QLQ-C30: Cuestionario de 30 preguntas sobre la calidad de vida para pacientes de cáncer desarrollado por la <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; FACT-Taxane: Escala de evaluación funcional para el tratamiento de cáncer en pacientes tratados con taxanos; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; NI: No información; PNQ: <i>The Patient Neurotoxicity Questionnaire</i>; PRO-CTCAE: variante de la CTCAE que recoge la valoración del paciente. Fuente: Clinicaltrials.gov; ICTRP.</p> <p>Fuente: elaboración propia con datos de los estudios</p>	

Guías y directrices

En la búsqueda se recuperaron dos guías de práctica clínica internacionales, publicadas en 2020 por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (16) y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (10). De esta última se publicó un resumen en 2021, por la *American Medical Association* (AMA) (12).

La actualización de la guía de la ASCO (12) se realiza a través de una revisión sistemática donde se valoran estrategias preventivas y tratamientos

para la CIPN, tanto farmacológicos como no farmacológicos. Debido a la baja evidencia recuperada sobre la crioterapia, los autores no realizan una recomendación. Además, establecen que esta terapia presenta un riesgo moderado de provocar daños en los pacientes (10). Por otro lado, la guía de la ESMO (16) establece que, pese a la heterogeneidad de los datos proporcionados por los estudios clínicos, puede recomendarse la crioterapia para la prevención de la CIPN con un nivel de evidencia y grado de recomendación IIC.

Puntos clave

- El cáncer es un problema de salud pública debido a su creciente incidencia y elevada mortalidad. En los últimos años el número de pacientes supervivientes al cáncer se ha incrementado gracias al desarrollo de nuevos fármacos y estrategias de diagnóstico precoz. Paralelamente, también se han incrementado los pacientes que presentan neuropatía periférica (CIPN), un efecto secundario del tratamiento con fármacos anticancerígenos neurotóxicos que aparece en un 30-60% de los pacientes.
- La CIPN viene acompañada de síntomas como la pérdida del equilibrio, dolor, alteraciones de la percepción, debilidad muscular, etc. Dependiendo de su gravedad, los síntomas pueden interferir en las actividades diarias del paciente, reduciendo su calidad de vida. En casos graves pueden incluso llegar a ser incapacitantes.
- La prevalencia es variable, llegando en algunos estudios al 96% de los pacientes afectados. Esta situación se ve agravada porque, según las guías de práctica clínica publicadas por la ESMO y la ASCO, en la actualidad el único fármaco recomendado para esta dolencia es la duloxetina, un fármaco antidepresivo para tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este contexto de ausencia de tratamiento, la prevención se ha postulado como la mejor alternativa para reducir el impacto de la CIPN. Entre las estrategias preventivas más prometedoras destaca la crioterapia.
- Dentro de la crioterapia existen varios métodos de aplicación de frío. El más empleado es el uso de guantes/calzetines congelados. Otras estrategias de hipotermia más novedosas y menos estudiadas son la refrigeración líquida de extremidades y la criocompresión.
- El cuerpo de la evidencia es amplio, contando con un metanálisis y varios estudios aleatorizados y no aleatorizados. El metanálisis recuperado muestra que el uso de crioterapia podría prevenir o disminuir la gravedad de los síntomas de la CIPN. Sin embargo, hay que destacar que el efecto protector puede estar limitado debido a la baja tolerancia a la crioterapia que se ha detectado en algunos estudios, especialmente con el uso de guantes/calzetines congelados. Los nuevos dispositivos de crioterapia que emplean refrigeración líquida de las extremidades y criocompresión, podrían mostrar una mayor tolerancia debido a su mejor control de la temperatura.

- El elevado número de estudios clínicos en marcha muestran que en los próximos años se publicará nueva evidencia que ayudará a definir mejor el papel de la crioterapia, especialmente en las metodologías de refrigeración líquida de las extremidades y criocompresión, que actualmente cuentan con poca evidencia publicada.
- En términos económicos, no hay estudios que valoren el impacto de la crioterapia. Sin embargo, el elevado coste de la dependencia que puede generar la CIPN lleva a pensar que la implantación de la crioterapia podría tener un efecto positivo en la economía de los sistemas sanitarios.
- El grado de difusión de la crioterapia es limitado debido a la baja evidencia con la que cuenta esta terapia preventiva. De demostrarse una cierta efectividad, el bajo riesgo que presenta esta estrategia sumado a la ausencia de una alternativa terapéutica, aseguran una rápida difusión de la tecnología.

Referencias bibliográficas

- 1, Oneda E, Meriggi F, Zanotti L, Zaina E, Bighè S, Andreis F, et al. Innovative Approach for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Pilot Study With the Hilotherm Device, the Poliambulanza Hospital Experience. *Integrative cancer therapies*. 2020;19:1534735420943287. PubMed PMID: 32856475.
- 2, Sundar R, Bandla A, Tan SS, Liao LD, Kumarakulasingham NB, Jeyasekharan AD, et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Front Oncol*. 2017;6:274. PubMed PMID: 28119855.
- 3, Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, et al. Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2020;49:219-24. PubMed PMID: 31901783.
- 4, Coolbrandt A, Vancoille K, Dejaeger E, Peeters H, Laenen A, Neven P, et al. Preventing taxane-related peripheral neuropathy, pain and nail toxicity: a prospective self-controlled trial comparing hilotherapy with frozen gloves in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;192(2):293-301. PubMed PMID: 34982322.
- 5, Jia J, Guo Y, Sundar R, Bandla A, Hao Z. Cryotherapy for Prevention of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:781812. PubMed PMID: 34912720.
- 6, Chitkumarn P, Rahong T, Achariyapota V. Efficacy of Siriraj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022. PubMed PMID: 35147758.
- 7, Oneda E, Abeni C, Zanotti L, Zaina E, Bighe S, Zaniboni A. Chemotherapy-induced neurotoxicity in the treatment of gynecological cancers: State of art and an innovative approach for prevention. *World journal of clinical oncology*. 2021;12(6):458-67. PubMed PMID: 34189069.
- 8, Bandla A, Tan S, Kumarakulasingham NB, Huang Y, Ang S, Magarajah G, et al. Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy. *Support care cancer*. 2020;28(8):3691-9. PubMed PMID: 31811482.

- 9, Binder J, Unver E, Clayton J, Burke P, Paxman R, Sundar R, et al. A Limb Hypothermia Wearable for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Mixed-Methods Approach in Medical Product Development. *Front Digit Health*. 2020;2:573234. PubMed PMID: 34713046.
- 10, Derman BA, Davis AM. Recommendations for Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA*. 2021;326(11):1058-9. PubMed PMID: 34546311.
- 11, Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102831. PubMed PMID: 31783290.
- 12, Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-48.
- 13, Beijers AJM, Bonhof CS, Mols F, Ophorst J, de Vos-Geelen J, Jacobs EMG, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(1):131-6. PubMed PMID: 31912787.
- 14, Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019;160 Suppl 1:S1-S10. PubMed PMID: 31008843.
- 15, Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022;147:112671. PubMed PMID: 35104697.
- 16, Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(10):1306-19. PubMed PMID: 32739407.
- 17, Gordon-Williams R, Farquhar-Smith P. Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2020;9. PubMed PMID: 32201575.
- 18, Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. 2021;9(2):385-450. PubMed PMID: 34655433.
- 19, Wasilewski A, Mohile N. Meet the expert: How I treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(1):1-5. PubMed PMID: 32561202.
- 20, Kaplow R, Iyere K. Grading chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults. *Nursing*. 2017;47(2):67-8. PubMed PMID: 28121792.

21. Oyama F, Futagami M, Oikiri H, Takabayashi A, Akaishi A, Kodama T, et al. Quantitative evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by using intraepidermal electrical stimulation. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(2):169-74. PubMed PMID: 32714541.
22. Jordan B, Jahn F, Sauer S, Jordan K. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2019;14(2):79-84. PubMed PMID: 31798378.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Duloxetina Cifra: CIMA-AEMPS; 2020 [consultado 29 jun 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79546/FT_79546.html#1-nombre-del-medicamento.
24. Bailey AG, Brown JN, Hammond JM. Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2021;27(1):156-64. PubMed PMID: 32955997.
25. Gocol R, Hudziak D, Bis J, Mendrala K, Morkisz L, Podsiadlo P, et al. The Role of Deep Hypothermia in Cardiac Surgery. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13). PubMed PMID: 34280995.
26. Ng DQ, Tan CJ, Soh BC, Tan MML, Loh SY, Tan YE, et al. Impact of Cryotherapy on Sensory, Motor, and Autonomic Neuropathy in Breast Cancer Patients Receiving Paclitaxel: A Randomized, Controlled Trial. *Frontiers in neurology*. 2020;11:604688. PubMed PMID: 33424755.
27. Southwest Technologies. Directions for use [Internet]. North Kansas City: Southwest Technologies, Inc; 2019 [consultado 29 jun 2022]. Disponible en: <https://elastogel.info/wp-content/uploads/2021/04/HCTORN-DFU-VER-1.0-1020-SKU-9-860-130-Orange-Hot-Cold-Therapy-DFU-English-Only.pdf>.
28. Hilotherm. EC-Declaration of Conformity [Internet]. Eisenharz: Hilotherm; 2021 [consultado 29 jun 2022]. Disponible en: https://hiloterapia.net/wp-content/uploads/Declaraci%C3%B3n-de-Conformidad-Atenci%C3%B3n-Domiciliaria_-2021-01-14.pdf.
29. Hilotherm. ChemoCare Operating Instruction [Internet]. Eisenharz: Hilotherm; 2021 [consultado 29 jun 2022]. Disponible en: https://www.hilotherm.com/wp-content/uploads/2021/03/ChemoCare_HT02-c-deutsch-2020-08-04.docx.pdf.
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. PubMed PMID: 33538338.
31. Hulvat MC. Cancer Incidence and Trends. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):469-81. PubMed PMID: 32402294.

32. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JSK, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav.* 2019;9(6):e01312. PubMed PMID: 31063261.
33. Zhang S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and rehabilitation: A review. *Seminars in oncology.* 2021;48(3):193-207. PubMed PMID: 34607709.
34. Kandula T, Farrar MA, Cohn RJ, Mizrahi D, Carey K, Johnston K, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Long-term Survivors of Childhood Cancer: Clinical, Neurophysiological, Functional, and Patient-Reported Outcomes. *JAMA Neurol.* 2018;75(8):980-8. PubMed PMID: 29799906.
35. Kanzawa-Lee GA, Knoerl R, Donohoe C, Bridges CM, Smith EML. Mechanisms, Predictors, and Challenges in Assessing and Managing Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):253-60. PubMed PMID: 31053396.
36. Alberti P, Cavaletti G, Cornblath DR. Toxic neuropathies: Chemotherapy Induced Peripheral Neurotoxicity. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):676-83. PubMed PMID: 31306214.
37. EORT Quality of life Group. QLQ-CIPN20 [Internet]. EORTC; 2003 [consultado 23 feb 2022]. Disponible en: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CIPN20-English.pdf>.
38. Cavaletti G, Alberti P, Argyriou AA, Lustberg M, Staff NP, Tamburin S, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A multifaceted, still unsolved issue. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24 Suppl 2:S6-S12. PubMed PMID: 31647155.
39. Ruddy KJ, Le-Rademacher J, Lacouture ME, Wilkinson M, Onitilo AA, Vander Woude AC, et al. Randomized controlled trial of cryotherapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy (RU221511I): An ACCRU trial. *J Clin Oncol Conf.* 2018;36(15 Supplement 1).
40. Jue MY, Shah D, Stiles A, Nisar T. Impact of Cold Therapy on Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy and Quality of Life in Patients With Breast Cancer. *Clinical journal of oncology nursing.* 2022;26(1):93-9. PubMed PMID: 35073298.
41. Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ejlersen B, Ewertz M. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2013;142(1):109-18. PubMed PMID: 24132874.
42. Griffiths C, Kwon N, Beaumont JL, Paice JA. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2018;26(10):3461-9. PubMed PMID: 29681015.

43. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):141-8. PubMed PMID: 29924336.
44. Sato J, Mori M, Nihei S, Kumagai M, Takeuchi S, Kashiwaba M, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*. 2016;2:33. PubMed PMID: 27891244.
45. Rosenbaek F, Holm HS, Hjelmberg JVB, Ewertz M, Jensen JD. Effect of cryotherapy on dose of adjuvant paclitaxel in early-stage breast cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(8):3763-9. PubMed PMID: 31828491.
46. Shigematsu H, Hirata T, Nishina M, Yasui D, Ozaki S. Cryotherapy for the prevention of weekly paclitaxel-induced peripheral adverse events in breast cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(10):5005-11. PubMed PMID: 32036471.
47. Shimanuki Y, Hashimoto H, Kawazoe H, Uozumi R, Udagawa R, Watabe D, et al. Preventive effects of self-administered cryotherapy on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: a propensity score analysis. *Die Pharmazie*. 2021;76(6):261-5.
48. Southwest Technologies. Urgent: medical device recall notice. Hypothermia caps, mittens and slippers [Internet]. North Kansas City: Southwets Technologies, Inc; 2017 [consultado 07 abr 2022]. Disponible en: https://www.elastogel.com/images/stories/pdf/recall_letter_2017.pdf.
49. U S Food and Drug Administration. Class 2 Device Recall ElastoGel (™) [Internet]. Bethesda: FDA; 2017 [consultado 07 abr 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=162228>.
50. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
51. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. PubMed PMID: 31462531.
52. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; 2016. consultado 24 may 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.

Anexos

Anexo 1: Búsqueda bibliográfica

Tabla 8: Búsqueda y criterios de inclusión y exclusión de los estudios.

Diseño	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda bibliográfica	<p>Fecha: marzo 2022</p> <p>Bases de datos generales: Medline (PubMed), Embase (Ovid), Cochrane Library (Wiley), Web of Science, Prospero (University of York)</p> <p>Bases de datos de ensayos clínicos en marcha: Clinicaltrials.gov, ICTRP</p> <p>Principales términos empleados:</p> <ul style="list-style-type: none">• Peripheral Nervous System Diseases/chemically induced.• Chemotherapy, chemical induced*, peripheral neuropath*.• Cryotherapy, cryocompression, cold, frozen therapy, frozen glove, Hilotherapy, hilotherm.
Selección de estudios (criterios de inclusión/exclusión)	<p>Diseño de estudio y tipo de publicación:</p> <p>Inclusión</p> <p>Revisiones sistemáticas/metanálisis, ECAs, estudios observacionales (cohortes), estudios post hoc y estudios no aleatorizados con grupo de comparación.</p> <p>Exclusión</p> <p>Casos únicos de estudio y revisiones narrativas.</p> <p>Tipo de intervención:</p> <p>Inclusión</p> <p>Aplicación simultanea de quimioterapia y frío en manos y pies.</p> <p>Exclusión</p> <p>Otras terapias preventivas o crioterapia en otras zonas que no incluyan manos y pies.</p> <p>Tamaño muestral:</p> <p>Sin limitación</p> <p>Población:</p> <p>Inclusión</p> <p>Pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia asociada al desarrollo de CIPN.</p>

Diseño	Revisión sistemática
<p>Selección de estudios (criterios de inclusión/exclusión)</p>	<p>Exclusión Pacientes que ya han desarrollado CIPN.</p> <p><u>Medidas de resultado:</u></p> <p>Efectividad Escala de valoración de la CIPN subjetivas (CTCAE, NCIC-CTC), cuestionarios subjetivos (PNQ), cuestionarios sobre la calidad de vida (QLQ-CIPN20, QLQ-30, FACT-G, FACT-Taxane), evaluación objetiva (estudios de conducción nerviosa y estudios de sensibilidad) y tolerancia a la quimioterapia (porcentaje de pacientes que requieren una reducción de la dosis de quimioterapia).</p> <p>Seguridad Tolerancia, efectos adversos.</p> <p><u>Idioma:</u> Inglés y castellano.</p>
<p>Síntesis de la evidencia y valoración calidad de la evidencia</p>	<p>Los datos de los estudios serán volcados en tablas resumen de la información, con un análisis descriptivo de fortalezas y limitaciones de los estudios.</p>

Anexo 2. Tablas de evidencia

Tabla 9: Tablas de evidencia

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Jia et al. 2021	<p>Diseño: Revisión sistemática con metanálisis</p> <p>Objetivos: Evaluar la evidencia disponible para determinar el papel de la crioterapia en la prevención de la CIPN en pacientes tratados con taxanos.</p> <p>Localización y periodo de realización: Búsqueda en Medline, Embase y Cochrane hasta agosto 2021. Búsqueda realizada en base a pautas PRISMA</p>	<p>Población: Pacientes tratados con taxanos y sometidos a crioterapia</p> <p>Intervención: Aplicación profiláctica de crioterapia</p> <p>Comparación: Control no tratado; crioterapia como tratamiento;</p> <p>Resultados analizados: Incidencia de crioterapia; Reducción de la dosis de taxanos; Alteraciones en los estudios de conducción nerviosa</p>	<p>Tipo de estudios incluidos: Incluidos: estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados. Excluidos: resúmenes de conferencias, revisiones y reporte de casos.</p> <p>Método evaluación calidad: MINORS, para estudios no aleatorizados; Jadad, para estudios aleatorizados.</p> <p>Extracción de datos: Por pares</p> <p>Evaluación de la calidad: No especificado</p>	<p>Nº estudios incluidos: 9 estudios, 2250 pacientes (36 autocontrolados, 946 casos que reciben crioterapia profiláctica y controles sin crioterapia)</p> <p>Resultados: Crioterapia, tratamiento de quimioterapia y tipo de cáncer</p> <p>7 estudios emplearon paclitaxel, 6 para tratar el cáncer de mama (5 emplearon guantes/calzetines congelados, 1 hielo picado) y 1 para cáncer ginecológico (empleando guantes/calzetines congelados). El docetaxel se empleó en un 1 estudio de cáncer de mama que empleo guantes/calzetines congelados. Otro estudio combinó pacientes tratados con docetaxel para cáncer de próstata y paclitaxel para cáncer de mama (empleando criocompresión).</p> <p>Efectividad</p> <p>La incidencia y gravedad de la neuropatía se valoraron según las escalas CTCAE \geq grado 2 y PNQ \geq grado D. Ambas medidas mostraron diferencias significativas con respecto al control en la neuropatía sensorial, pero solo CTCAE \geq grado 2 mostró diferencias en la neuropatía motora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTCAE sensorial: 4 estudios, N casos = 755, N controles = 969. (RR 0.65, IC95% [0.56 a 0.75], $p < 0.00001$). • CTCAE motor: 2 estudios, N casos = 43, N controles = 43. (RR 0.18, IC95% [0.03, 0.94], $p = 0.04$). • PNQ sensorial: 3 estudios, N casos = 79 y N controles = 75, (RR 0.11, IC95% [0.04, 0.31], $p < 0.0001$). <p>Los estudios objetivos de conducción nerviosa muestran datos discrepantes. Aunque un estudio muestra diferencias significativas en la amplitud del impulso nervioso en nervios motores, otro no encuentra diferencias. Con respecto a la reducción de dosis de taxanos, la aplicación de crioterapia reduce significativamente la necesidad de reducir la dosis de quimioterapia. 4 estudios (N casos = 183 y N controles = 346):(RR 0.48, IC95% [0.24, 0.95], $p = 0.04$)</p> <p>Seguridad: No fue evaluada en esta revisión.</p>	<p>Los autores señalan que, el tratamiento con quimioterapia puede prevenir la neuropatía derivada de la aplicación de taxanos. Sin embargo, la variedad de métodos de crioterapia descritos en los estudios hace difícil recomendar un protocolo definitivo para la aplicación de esta terapia. Además, dado el limitado número de estudios y la baja calidad de estos no se puede concluir el papel de la crioterapia en la prevención de la neuropatía inducida por taxanos. Por lo tanto, son necesarios más estudios clínicos de alta calidad para probar la efectividad de la crioterapia.</p> <p>Financiación: Declaran no tener financiación para la realización del estudio.</p> <p>Conflicto de interés: Autores declaran ausencia de conflictos, pero han recibido fondos de empresas.</p>	AMSTAR: calidad baja

Abreviaturas: CIPN: neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, CTCAE: Criterios de terminología común para eventos adversos (gravedad de quimioterapia), PNQ: Cuestionario de N del Paciente, TIPN: neuropatía periférica inducida por taxanos.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Bailey et al 2021	<p>Diseño: Revisión sistemática sin metanálisis</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la crioterapia en la prevención de la CIPN</p> <p>Localización y periodo de realización: Búsqueda en base a pautas prisma realizada en Medline y Embase hasta febrero 2020</p>	<p>Población: Pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia asociada al desarrollo de CIPN</p> <p>Intervención: Aplicación profiláctica de crioterapia</p> <p>Comparación: Control no tratado; Tratado con otro método de crioterapia (compresión, flujo continuo); Aplicación de crioterapia como tratamiento</p> <p>Resultados analizados: Incidencia y gravedad de los síntomas medidos con escalas y cuestionarios subjetivos; Estudios objetivos de sensibilidad a estímulos y conducción nerviosa; Tolerancia a crioterapia</p>	<p>Tipo de estudios incluidos: Incluidos: Estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados.</p> <p>Excluidos: Series de casos.</p> <p>Método evaluación calidad: MINORS, para estudios no aleatorizados; Jadad, para estudios aleatorizados.</p> <p>Extracción de datos: Mediante protocolo estandarizado</p> <p>Evaluación de la calidad: Inclusión por pares</p>	<p>Nº estudios incluidos:11 estudios</p> <p>Resultados: Diseño del estudio, tratamiento y método de crioterapia 6 estudios son aleatorizados y emplean paclitaxel (uno en combinación con docetaxel/oxaliplatín). Entre ellos 4 emplean guantes congelados como crioterapia, uno hielo picado y uno refrigeración continua de extremidades. Otros 3 son estudios no aleatorizados, dos emplean guantes congelados y emplean paclitaxel, otro criocompresión con paclitaxel/docetaxel. Otro estudio es de cohortes retrospectivo con paclitaxel que emplea guantes congelados. Por último, también hay un estudio que realiza un análisis post-hoc en paciente tratados con docetaxel y guantes congelados.</p> <p>Efectividad Los diferentes estudios evalúan este parámetro de varios métodos: empleando la incidencia mediante escalas clínicas de valoración de la CIPN subjetivas (4 estudios), otros emplean la calidad de vida del paciente medida a través de cuestionarios que realiza el propio paciente (3 estudios), también se emplean métodos objetivos como estudios de sensibilidad y conducción nerviosa (3 estudios) y un estudio emplea la finalización de la dosis de la quimioterapia. Los estudios que emplean escalas clínicas presentan diferencias significativas comparado con los grupos control, mientras que en los cuestionarios de calidad de vida y los estudios de sensibilidad y conducción nerviosa muestran resultados discrepantes. Con respecto a la dosis de quimioterapia, el único estudio que la evalúa muestra diferencias significativas.</p> <p>Seguridad Uno de los estudios no informa sobre la tolerancia o los efectos adversos. El resto de estudios citan valores dispares con respecto a la tolerancia al tratamiento, oscilando entre una gran tasa de abandono por efecto del frío y ningún abandono. Con respecto a los efectos adversos, ningún estudio informa de su presencia.</p>	<p>Los autores señalan que, aunque algunos datos son contradictorios, la crioterapia ha probado una reducción de la incidencia de CIPN en algunos pacientes. La crioterapia presenta mínimos efectos secundarios y los pacientes la toleran bien. Dado que parece efectiva y presenta bajo riesgo podría emplearse como método profiláctico para la CIPN. Sin embargo, más estudios clínicos son necesarios para dilucidar el papel de la crioterapia en la prevención de la CIPN.</p> <p>Financiación: Declaran no tener financiación</p> <p>Conflicto de interés: Los autores declaran ausencia de conflicto de interés</p>	AMSTAR: calidad baja

Abreviaturas: CIPN: neuropatía periférica inducida por la quimioterapia.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Jue et al 2022	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Comparar la incidencia y severidad de la neuropatía periférica (CIPN) y su impacto en la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama sometidos a crioterapia comparado con el tratamiento estándar</p> <p>Localización y periodo de realización: Houston Methodist Hospital en Texas entre 2014 y 2019</p>	<p>Población: Mujeres con un diagnóstico de cáncer de mama que reciben tratamiento con paclitaxel durante una hora cada semana durante 12 semanas</p> <p>Intervención: Aplicación de crioterapia mediante guantes y calcetines de la marca Elasto-Gel</p> <p>Comparación: No especifica el tipo de control</p> <p>Resultados analizados: La incidencia y gravedad de la CIPN medido por la escala CTCAE y el impacto en la calidad de vida medido con el cuestionario FACT-Taxane y el FACT-General (FACT-G)</p> <p>Tiempo de seguimiento: El seguimiento es semanal durante las 12 semanas que dura la quimioterapia y a las 16 semanas como tiempo final</p>	<p>Nº participantes/grupo: 24 control y 24 tratados</p> <p>Intervención grupo experimental: Se emplearon guantes/calzetines congelados (-20/-24°C) de la marca Elasto-Gel 15 minutos antes del tratamiento con paclitaxel y durante la hora de duración del mismo. Cuando los guantes/calzetines se calentaron fueron sustituidos por otros fríos</p> <p>Intervención grupo control: Tratamiento estándar (no hacer nada)</p> <p>Método enmascaramiento: No</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Control, 13 pérdidas debido a: uso de antidepresivos (1), solicitar crioterapia (4), uso de gabapentina (6) y cambios en la quimioterapia (2). Tratamiento, 9 pérdidas debido a: uso de antidepresivos (1), pérdidas de seguimiento (1), intolerancia al frío (2), uso de gabapentina (4) y cambios en la quimioterapia (1). El desgaste global de la muestra fue del 46% (control 54% vs. tratamiento 38%).</p>	<p>Características generales: No hubo diferencias significativas entre los dos grupos para todas las variables demográficas (edad, IMC, etnia o estadio) al inicio del estudio.</p> <p>Resultados:</p> <p>Eficacia En relación a la incidencia y gravedad de la CIPN, los individuos del grupo control presentaron una probabilidad tres veces mayor de desarrollar algún grado de polineuropatía periférica (OR=3.36, IC95% [1.3, 8.67], p=0.01). La probabilidad de que la polineuropatía periférica fuera de gravedad también fue tres veces mayor para el grupo control (OR=3.64, IC95% [2.22, 5.97], p=0.001). Respecto a la calidad de vida, no hubo diferencias significativas entre los grupos.</p> <p>Seguridad Dos de 24 pacientes decidieron parar el tratamiento con crioterapia debido a malestar producido por el frío. No se observaron otros efectos adversos.</p>	<p>Según los autores, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la CIPN. Sin embargo, esta conclusión no puede ser extrapolada a otras poblaciones debido al pequeño tamaño muestral y al desarrollo unicéntrico del estudio.</p> <p>Financiación: Beca de J. Patrick Barnes de la Fundación DAISY</p> <p>Conflicto de interés: No se especifica</p>	RoB 2: sesgo alto

Abreviaturas: CIPN: neuropatía periférica inducida por quimioterapia, CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*, IMC: índice de masa corporal.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Chitkumarn et al. 2022	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: El objetivo principal es determinar la eficacia de la crioterapia en la prevención de la neuropatía periférica inducida por taxanos (TIPN), mientras que el objetivo secundario es conocer la incidencia de la TIPN</p> <p>Localización y periodo de realización: Bangkok, Tailandia entre mayo de 2019 y noviembre de 2020</p>	<p>Población: Pacientes con cáncer ginecológico (cáncer de ovario, cuello uterino, endometrio y útero) sometidos a tratamiento con taxanos 175mg/m² (paclitaxel) durante 3 horas cada 3 semanas.</p> <p>Intervención: Crioterapia empleando paquetes de gel fríos en manos y pies (guantes Siriraj)</p> <p>Comparación: No aplicación de crioterapia</p> <p>Resultados analizados: La presencia de CIPN se evaluó con la escala FACT/GOG-Ntx.</p> <p>Tiempo de seguimiento: Se realizó un seguimiento durante 6 ciclos de quimioterapia (un ciclo cada 3 semanas) y un mes después de terminar la quimioterapia.</p>	<p>Nº participantes/grupo: Calculo del tamaño muestral 38 casos por grupo (alfa 0.05 y 80% de potencia). Permitir tasa abandono 20%. 47 control/ 47 tratados.</p> <p>Intervención grupo experimental: Paquetes de gel fríos envueltos en terciopelo sobre manos y pies del paciente durante 3.5h. Los paquetes de gel se cambiaron cada 15 minutos.</p> <p>Intervención grupo control: No</p> <p>Método enmascaramiento: No</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 7 pérdidas en el control por muerte, cambio en la quimioterapia y pérdidas en el seguimiento; 9 pérdidas en el tratado por abandono de la crioterapia, pérdidas en el seguimiento, muerte, metástasis y cambio en la quimioterapia.</p>	<p>Características generales: 79 pacientes (40 grupo control y 39 grupo terapia). No diferencias entre grupos a nivel de edad (p=0.441), IMC (p=0.205) y superficie corporal (p=0.520).</p> <p>Resultados: Eficacia La crioterapia provocó una reducción significativa en la incidencia de TIPN desde el primer ciclo de quimioterapia (15,4% vs. 35% p=0,045). Con el paso de los ciclos la diferencia se incrementó hasta alcanzar el máximo un mes después de finalizar la crioterapia (25,6% vs. 100% p=0,001). Además de una menor incidencia, el grupo tratado con quimioterapia mostró una menor gravedad de los síntomas medidos por la escala FACT/GOG-Ntx desde el ciclo 1 hasta un mes después de finalizar la quimioterapia (40.64 ± 5.70, vs. 30.13 ± 5.13; p=0.001).</p> <p>Seguridad No se apreciaron efectos secundarios del tratamiento. Pese a ello, 4 pacientes abandonaron el tratamiento debido a la incomodidad del contacto con el frío.</p>	<p>Según los autores, los guantes congelados diseñados por el Siriraj Hospital pueden reducir la neuropatía periférica derivada de la administración de taxanos. Los efectos beneficiosos de la crioterapia se perciben desde el primer ciclo de crioterapia y un mes después de terminar la crioterapia.</p> <p>Financiación: El estudio fue financiado por el <i>Siriraj Research Development Fund</i>.</p> <p>Conflicto de interés: Los autores declaran ausencia de conflicto de interés</p>	Rob2: sesgo medio

Abreviaturas: TIPN: neuropatía periférica inducida por taxanos, CIPN: neuropatía periférica inducida por quimioterapia, IMC: índice de masa corporal.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Oneda et al. 2020	<p>Diseño: Ensayo clínico retrospectivo de un solo brazo con pacientes consecutivos.</p> <p>Objetivos: Determinar la eficacia y seguridad del dispositivo Hilotherm. El objetivo primario es determinar la incidencia de CIPN en pacientes con crioterapia. El objetivo secundario es la incidencia de abandono causada por el frío y el impacto de la CIPN en la calidad de vida.</p> <p>Localización y periodo de realización: Brescia, Italia entre abril de 2019 a noviembre de 2019</p>	<p>Población: Pacientes con cáncer de mama, ginecológico y pancreático sometidos a un tratamiento con taxanos</p> <p>Intervención: Empleo del dispositivo Hilotherm para el enfriamiento de pies y manos.</p> <p>Comparación: No (sin grupo de comparación)</p> <p>Resultados analizados: Incidencia y severidad de la CIPN empleando la escala CTCAE. Incidencia del abandono debido a malestar provocado por el frío y calidad de vida medida a través de las siguientes escalas: <i>Visual Analogue Scale for pain</i>, <i>Subjective Tolerance Scale</i>, y EORTC QLQ-C30.</p> <p>Tiempo de seguimiento: Antes de la aplicación de cada ciclo de quimioterapia y 90 días después de finalizar el tratamiento</p>	<p>Nº participantes/grupo: 64 tratados, grupo control retrospectivo no determinado</p> <p>Intervención grupo experimental: El dispositivo Hilotherm consta de un sistema de enfriamiento con un líquido refrigerante a 10°C que circula por unos guantes que cubre la mano y unos calcetines que cubren hasta el tobillo. La crioterapia se aplicó desde 30 minutos antes de la aplicación del tratamiento con taxanos hasta 60 minutos después.</p> <p>Intervención grupo control: No</p> <p>Método enmascaramiento: No</p> <p>Pérdidas: 15 pérdidas debido a: malestar causado por el frío (2), paroniquia (2), reacción a los taxanos (3), toxicidad hematológica (1), disgeusia y astenia (1), hospitalización/cirugía (3), progresión de la enfermedad (3).</p>	<p>Características generales: Pacientes todas mujeres, edad media 57 años, tratadas con diferentes programas de quimioterapia intravenosa en función del tipo de cáncer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42 (65.6%) cáncer de mama (paclitaxel) • 20 (31.3%) cáncer ginecológico (carboplatin/paclitaxel) • 2 (3.1%) cáncer de páncreas (nabpaclitaxel) <p>54 pacientes (84%) completaron todos los ciclos de enfriamiento. 4 pacientes no fueron incluidos en el análisis (1 cáncer mama y 3 pacientes ginecológicos)</p> <p>Resultados: Eficacia Ningún paciente con CTCAE≥2. No se ofrecen datos de calidad de vida y no hay comparación con grupo retrospectivo. La mediana de tiempo de aparición de la CIPN fue de 77 días para toda la población: 77 y 89 días en pacientes con cáncer de mama y ginecológico, respectivamente. Durante el tratamiento pocas pacientes necesitaron una reducción de la dosis del quimioterápico: 3 (7.2%) cáncer de mama 6 (30%) cáncer ginecológico 1(50%) cáncer pancreático</p> <p>Seguridad No se encontraron efectos adversos duraderos derivados de la aplicación del frío o el uso del dispositivo. El 23.8% de los pacientes con cáncer de mama abandonó prematuramente el tratamiento por distintos motivos, en el grupo de tumores ginecológicos el abandono fue del 25%. Razones de abandono (ver pérdidas)</p>	<p>La crioterapia de manos y pies podría ser eficaz y segura para la prevención de la CIPN. Limitados por el reducido número de pacientes, pensamos que el dispositivo Hilotherm precisa una mayor atención y validación para su uso en la CIPN</p> <p>Financiación: Declaran no recibir apoyo financiero</p> <p>Conflicto interés: Declaran no tener conflictos</p>	

Abreviaturas: CIPN: neuropatía periférica inducida por quimioterapia, CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, EORTC QLQ-C30: Cuestionario de 30 preguntas sobre la calidad de vida para pacientes de cáncer.

Anexo 3. Escalas de calidad

Tabla 10: AMSTAR-2 para Jia et al. 2021.

AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. **Jia et al. 2021. Calidad críticamente baja.**

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Sí	OPCIONAL	
<input type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Intervención		
<input type="checkbox"/> Comparación		
<input type="checkbox"/> Resultado (Outcome)		

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Sí Parcial	Sí	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	
<input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:

<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA	

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor		
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio	
<input type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	
<input type="checkbox"/> Resultados	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input type="checkbox"/> Diseños de investigación		
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
Para sí		
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad	<input type="checkbox"/> No Meta-análisis

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	<input type="checkbox"/> No Meta-análisis

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	<input type="checkbox"/> NO
	<input type="checkbox"/> No Meta-análisis

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
	<input type="checkbox"/> NO

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	<input type="checkbox"/> NO

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> No Meta-análisis

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	

Fuente: Tomado de Shea BJ et al. (50)

Tabla 11: AMSTAR-2 para Bailey et al. 2021.

AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. **Bailey et al. 2021. Calidad baja.**

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Sí	OPCIONAL	
<input type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Intervención		
<input type="checkbox"/> Comparación		
<input type="checkbox"/> Resultado (Outcome)		

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Sí Parcial	Sí	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y	
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio	
<input type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	
<input type="checkbox"/> Resultados	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input type="checkbox"/> Diseños de investigación		
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí PARCIAL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
Para sí		
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> NO

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	
<input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad	

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un metanálisis, y	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	
<input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	
<input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí

Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación

- Sí
 NO
 No Meta-análisis

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o

Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.

- Sí
 NO

Fuente: Shea BJ et al.. (50).

Tabla 12: RoB 2 para Jue et al. 2022.

Valoración de sesgo de ensayos aleatorizados mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (RoB 2): Jue et al. 2022					
Ensayo controlado aleatorizado	Sí	Objetivo	Comparar la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica y la calidad de vida en los pacientes tratados con crioterapia en comparación al tratamiento habitual		
Grupo Experimental	Crioterapia con guantes y calcetines Elasto-Gel	Comparador	Tratamiento habitual	Fuente	Artículo publicado
VARIABLES DE RESULTADO	Frecuencia y severidad de la Neuropatía periférica (CTCAE) Calidad de vida (FACT-Taxane)				
Dominio	Preguntas		Respuesta	Comentarios	
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		S		
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		PS		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		N		
	Valoración de riesgo de sesgo		Bajo		

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	S	
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?	S	
	2.3. Si: S/PS/Ni para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?	N	
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?		
	2.5. Si: S/PS/Ni para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?	NI	
	2.7. Si N/PN/Ni para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?	NI	
	Valoración de riesgo de sesgo	Bajo	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	N	
	3.2. Si N/PN/Ni para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	PN	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Es posible que las pérdidas estén asociadas a valor real del resultado*? *Valor real del resultado (<i>true value of the outcome</i>): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos.	N	
	3.4 Si: S/PS/Ni para 3.3. ¿Es probable que las pérdidas estén asociadas al valor real? *La principal diferencia es: si es posible, la evaluación sería "dudosa" y si es probable la evaluación sería evaluación sería de "riesgo alto".		
	Valoración del riesgo de sesgo	Alto	

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	N	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?	N	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?	S	
	4.4 Si S/PS/Ni para 4.3 El conocimiento de la intervención recibida, ¿podría influir en la evaluación de los resultados?	S	
	4.5. Si S/PS/Ni para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones") de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	PS	
	Valoración del riesgo de sesgos	Alto	
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	S	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	N	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	N	
	Valoración del riesgo de sesgos	Medio	
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo	Alto	
Abreviaturas: N: no; NI: no información; PN: probablemente no; PS: probablemente sí; S: sí. Fuente: Sterne et al. (51)			

Tabla 13: RoB 2 para Chitkumarn et al. 2022.

Valoración de sesgo de ensayos aleatorizados mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (RoB 2): Chitkumarn et al. 2022					
Ensayo controlado aleatorizado	Sí	Objetivo	Investigar la eficacia de la crioterapia en la reducción de la CIPN. Determinar la incidencia de la CIPN		
Grupo Experimental	Crioterapia con guantes/ calcetines Siriraj	Comparador	Control	Fuente	Artículo publicado
VARIABLES DE RESULTADO	Calidad de vida (FACT/GOG-Ntx)				
Dominio	Preguntas		Respuesta	Comentarios	
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		NI		
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		ps		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		N		
	Valoración de riesgo de sesgo		Medio		
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?		S		
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?		S		
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?		N		
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?				
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?				
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?		NI		
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?		NI		
	Valoración de riesgo de sesgo		Medio		

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	S	
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?		
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Es posible que las pérdidas estén asociadas a valor real del resultado*? *Valor real del resultado (<i>true value of the outcome</i>): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos.		
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que las pérdidas estén asociadas al valor real? *La principal diferencia es: si es posible, la evaluación sería “dudosa” y si es probable la evaluación sería evaluación sería de “riesgo alto”.		
	Valoración del riesgo de sesgo	Bajo	
	4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	N
4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		N	
4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		S	
4.4 Si S/PS/NI para 4.3 El conocimiento de la intervención recibida, ¿podría influir en la evaluación de los resultados?		S	
4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo (“algunas precauciones”) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.		PS	
Valoración del riesgo de sesgos		Alto	

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	PS	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	N	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	N	
	Valoración del riesgo de sesgos	Bajo	
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo	Medio	
Abreviaturas: N: no; NI: no información; PN: probablemente no; PS: probablemente sí; S: sí. Fuente: Sterne <i>et al.</i> (51)			

Tabla 14: IHE para Oneda et al. 2020.		
Estudio (autor/año): Oneda et al. 2020		Respuesta
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	+
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	+
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	-
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	+
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	+
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	+
Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	+
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	+
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	+
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	+
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	+

Estudio (autor/año): Oneda et al. 2020		Respuesta
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	+
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	+
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	+
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	-
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	+
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	+
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	+

Fuente: Puñal-Riobóo et al. (52).

