

Artículo de revisión

## Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer

*Andrés Felipe Cardona, MD MSc PhD<sup>1-4</sup>, León Darío Ortiz, MD<sup>3,5</sup>, Ludovic Reveiz, MD MSc PhD<sup>2,6</sup>, Henry Alberto Becerra, MD<sup>7</sup>, Natalia Arango, MD<sup>8,9</sup>, Juan Guillermo Santacruz, MD<sup>9</sup>, Jorge Miguel Otero, MD<sup>1,2</sup>, Hernán Carranza, MD<sup>1,2</sup>, Kelman Ojeda, MD<sup>10</sup>, Leonardo Rojas, MD<sup>11</sup>, Carlos Alberto Vargas, MD<sup>1,2</sup>, Myriam Rodríguez, MD<sup>1,2</sup>, Carlos Castro, MD<sup>1,2</sup>, María Isabel Camacho, Enf Esp<sup>9</sup>, Silvia Juliana Serrano, BSc MSc<sup>2</sup>, Diana Torres, BSc PhD<sup>3</sup>, Carmen Balañá, MD PhD<sup>4</sup>*

### Resumen

Los avances recientes en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas han mejorado las tasas de supervivencia. Las intervenciones médicas generan diversos efectos adversos agudos que comprometen el tracto gastrointestinal y la médula ósea, mientras la neurotoxicidad tiende a ser tardía y evoluciona en el tiempo. En el sistema nervioso periférico es frecuente documentar la neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer, hallazgo relacionado con la administración de agentes quimioterapéuticos utilizados para controlar los tumores hematológicos y sólidos. El tratamiento oncológico genera una gran variedad de cambios estructurales y funcionales en los nervios periféricos, incluyendo la afectación de los cuerpos neuronales del sistema de transporte axonal, del recubrimiento mielínico y de las estructuras de soporte glial. Cada agente presenta un espectro de toxicidad único que se relaciona con su mecanismo de acción, eventos que pueden mitigarse gracias a los resultados de múltiples estudios. Gracias al reconocimiento de los efectos devastadores de la neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer en la calidad de vida, la investigación básica y clínica ha empezado a evaluar el papel de múltiples terapias para prevenir y tratar el daño neurológico. Esta revisión integra información seleccionada a partir de búsquedas de estructuras realizadas en las bases de datos biomédicas más relevantes, haciendo énfasis en el diagnóstico y en las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas descritas como parte del manejo de la neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer, que con frecuencia es subvalorada. En conclusión, la información disponible hasta el momento permite establecer los mecanismos de la enfermedad y sugiere el desarrollo de un número mayor de estudios que permitan validar las estrategias descritas hasta el momento. (MÉD.UIS. 2010;23(2):103-27).

**Palabras clave:** Neuropatía periférica. Neoplasia. Enfermedad de los nervios periféricos. Quimioterapia. Taxanos. Vincristina. Cisplatino. Agentes antineoplásicos. Efectos adversos.

### Summary

Neuropathy induced by medical cancer therapy

Recent advances in the development and administration of therapy for malignant diseases have been rewarded with prolonged survival rates. Unlike more immediate toxicities that affect the gastrointestinal tract and bone marrow, chemotherapy-induced neurotoxicity is frequently delayed in onset and may progress over time. In the peripheral nervous system, the major brunt of the toxicity is directed against the peripheral nerve, resulting in cancer therapy-induced peripheral neuropathy. Chemotherapeutic agents used to treat hematologic and solid tumors target a variety of structures and functions in the peripheral nervous system, including the neuronal cell body, the axonal transport system, the myelin sheath, and glial support structures. Each agent exhibits a spectrum of effects unique to its mechanism of action, and recent studies in this field have yielded clearer ideas on how to mitigate injury. Combined with the call for a greater recognition of the devastating effects of cancer therapy-induced peripheral neuropathy on quality of life, basic and clinical researchers have begun to investigate therapy to prevent and treat neurologic damage. This review was made based on relevant information available on international databases concerning cancer therapy-induced peripheral neuropathy and summarizes the evidence for diagnosis, pharmacologic and nonpharmacologic approaches to the management of this commonly unrecognized condition. In conclusion, the information available in this moment establish the mechanisms of the disease and exposes the importance of the development of statistically stronger clinical trials that complement current data available in this moment. (MÉD.UIS. 2010;23(1):103-27).

**Key words:** Peripheral neuropathy. Neoplasm. Peripheral nervous system diseases/chemically induced. Chemotherapy. Taxane. Vincristine. Cisplatin. Antineoplastic agents. Adverse effects.

- <sup>1</sup>Grupo Oncología Clínica y Traslacional. Instituto de Oncología. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá DC.
- <sup>2</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer; investigador asociado ONCOLGroup.
- <sup>3</sup>Investigador Asociado Red Latino Americana de Neuro-Oncología – RedLANO.
- <sup>4</sup>Unidad Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC.
- <sup>5</sup>Grupo Oncología Clínica y Neurología. Instituto de Cancerología. Clínica las Américas, Medellín.
- <sup>6</sup>Departamento de Investigación Clínica y Evaluación de Nuevas Tecnologías. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC.
- <sup>7</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC.
- <sup>8</sup>Departamento de Medicina Interna. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá DC.
- <sup>9</sup>Grupo Cuidado Paliativo. Instituto de Oncología. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá DC.
- <sup>10</sup>Departamento de Urgencias. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá DC.
- <sup>11</sup>Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC.
- <sup>12</sup>Grupo Hematología y Trasplante de Medula Ósea. Instituto de Oncología. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá DC.
- <sup>13</sup>Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC.
- <sup>14</sup>Grupo Neuro-Oncología. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona. España.
- Correspondencia: Dr Cardona. Grupo Oncología Clínica y Traslacional. Instituto de Oncología. Fundación Santa Fe de Bogotá. Calle 119 No. 7 -72 consultorios de Oncología. Teléfono: (+571) 6030303 extensión 5227. e-mail: andres.cardona@fsfb.org.co
- Artículo recibido el 2 de mayo de 2010 y aceptado para publicación el 26 de agosto de 2010

## INTRODUCCIÓN

En 1970, la información disponible sobre el tratamiento del cáncer era mínima y difícilmente comprensible, sin embargo, la transición de las últimas tres décadas ha permitido que al menos 400 moléculas nuevas para el manejo de diversas enfermedades oncológicas sean probadas cada año y que tan sólo en Estados Unidos se encuentren en funcionamiento más de 60 centros para la investigación de la enfermedad, que agrupan cerca de 8000 científicos<sup>1</sup>. Esto se ha visto reflejado en la inclusión de al menos 40 medicamentos antitumorales de uso rutinario entre 1995 y 2005, el doble que los aprobados en cualquier década previa<sup>2</sup>. En paralelo, se publican cerca de 1000 artículos relacionados con oncología en las principales bases de datos cada semana y en la actualidad, entre el 8% y 12% de toda la investigación mundial tiene relación con el cáncer<sup>1,3</sup>. El uso de nuevos medicamentos favorece la manifestación de variados efectos adversos agudos y crónicos que afectan la calidad de vida e incrementan los costos atribuibles a dichas intervenciones.

Estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han mostrado que la prevalencia del dolor en pacientes con cáncer oscila entre el 40% y 60% y que dicho síntoma

explica la mitad de las causas de hospitalización en esta población<sup>4</sup>. Varios estudios realizados en Estados Unidos determinaron que cerca del 1,5% de las personas presentan algún grado de dolor neuropático, que a su vez, causa entre el 25% y 40% de las visitas a clínicas especializadas<sup>4,5</sup>. La tercera parte de quienes tienen cáncer presentan neuropatía inducida por quimioterapia, con frecuencia asociada a dolor secundario, que modifica negativamente la calidad de vida en el 50% de los casos, especialmente cuando se asocia a déficit nutricional, múltiples intervenciones farmacológicas y a una enfermedad oncológica no controlada<sup>6,7</sup>.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como aquel desencadenado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico o central<sup>8</sup>. La Neuropatía Inducida por el Tratamiento Médico del Cáncer (NITMC) y el dolor secundario a ésta, ocasionan un complejo de signos y síntomas que cambian en número e intensidad durante el tiempo. La lesión en porciones periféricas del tejido nervioso produce una cascada de eventos neurobiológicos en la médula y en estructuras cerebrales que reciben información desde las áreas lesionadas, lo que en la clínica se traduce en manifestaciones que incluyen dolores

exagerados, prolongados, evocados y referidos<sup>8-10</sup>.

Los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la neuropatía periférica son los taxanos, platinos, alcaloides de la vinca, epotilonas, talidomida y el bortezomib<sup>10</sup>. En la actualidad, no existen intervenciones preventivas o terapéuticas que permitan modificar el curso del compromiso del sistema nervioso periférico secundario a estos medicamentos, lo que conlleva con frecuencia al abandono del tratamiento oncológico y al deterioro funcional. Este artículo realiza una revisión narrativa exhaustiva de la información publicada al respecto y explora diversas intervenciones para el control de los síntomas relacionados con la NITMC.

#### **FORMATO UTILIZADO PARA LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

La información consignada en la presente revisión fue extraída a partir de búsquedas de literatura médica practicadas en las bases de datos MEDLINE, en el Registro de Estudios Clínicos de la Librería Cochrane (actualizado en Marzo de 2010), en BIOSIS y en EMBASE desde 1966, 1992, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1 de Marzo de 2010, usando la plataforma OVID y múltiples términos clave (anexo 1). Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos LILACS, Best Evidence y CINHALL usando criterios similares; también se recopiló información obtenida de la American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, Society of Neuro-Oncology, European Association of Neuro-Oncology, y del motor general Google, haciendo énfasis en artículos publicados en español, en Colombia y en América Latina.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

Se ha estimado que cerca de dos millones de adultos sufren de dolor neuropático en Estados Unidos<sup>11</sup> y que aproximadamente, la tercera parte de los pacientes con cáncer manifiestan síntomas relacionados con NITMC<sup>7,12</sup>. Una encuesta de la Sociedad Norteamericana de

Enfermeras Oncólogas (Oncology Nursing Society) determinó que el 28% de los pacientes respondedores a quimioterapia combinada con algún taxano y platino presentan neuropatía dolorosa moderada a severa que deteriora de forma significativa la calidad de vida hasta en el 40% de los casos, limitando las funciones rutinarias en 4,1 horas por día<sup>13</sup>.

El reporte preliminar de un estudio que comparó la presencia de síntomas neurológicos y su repercusión en la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama tratadas con un taxano versus un grupo de mujeres sin cáncer, demostró que cerca del 60% de la población que recibió quimioterapia tuvo algún grado de alteración neurológica. Los síntomas más frecuentes tuvieron relación con cambios en la sensibilidad en las manos y en los pies, marcha dolorosa y sensación quemante en los miembros superiores de predominio vespertino<sup>14</sup>. Las mujeres con antecedente de diabetes mellitus presentaron los síntomas con mayor rapidez y tuvieron un compromiso significativo de la calidad de vida respecto de los controles. Otros desenlaces que demostraron diferencias significativas fueron, la puntuación en los índices de neuropatía diabética de Michigan (del inglés, Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS), índice total de neuropatía modificado (del inglés, Modified Total Neuropathy Score, mTNS), índice de desenlace de la funcionalidad en terapias contra el cáncer (del inglés, Functional Assessment Cancer Therapy-Trial Outcome Index, FACT-TOI), en el test de organización sensorial (del inglés, Sensory Organization Test, SOT) y la evaluación objetiva de los cambios en la sensibilidad vibratoria, de la fuerza en las manos y en la capacidad prensil<sup>14,15</sup>.

Varias encuestas han encontrado que la prevalencia de la NITMC es mayor en quienes tienen antecedente de alcoholismo, cuando hay insuficiencia hepática, neuropatía sensitiva paraneoplásica o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth<sup>16</sup>. La incidencia y severidad de la neurotoxicidad es dependiente de las dosis y frecuencia de administración de la quimioterapia; por ejemplo, el 55% de los sujetos que reciben al menos tres dosis de

paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> desarrollan alteraciones sensitivas, comparado con el 30% de aquellos tratados con dosis de 175 mg/m<sup>2</sup><sup>16</sup>. El docetaxel causa síntomas moderados a severos cuando alcanza una dosis acumulada superior a 600 mg/m<sup>2</sup>, mientras que los pacientes que llegan a 300 mg/m<sup>2</sup> suelen presentar compromiso leve<sup>17</sup>. La toxicidad neurológica es mayor cuando el taxano se coloca en infusión de 6 a 24 horas y cuando se asocia con carboplatino, en especial, si la administración es concomitante lo que puede ocasionar daño neurológico irreversible hasta en el 78% de los casos<sup>17,18</sup>. De forma similar, los alcaloides de la vinca (como la vincristina) deterioran los reflejos tendinosos después de dosis superiores a 9 mg/m<sup>2</sup>, y es frecuente encontrar compromiso de la fuerza después de los 12 mg/m<sup>2</sup><sup>18</sup>.

El oxaliplatino produce neuropatía aguda en el 85% de los pacientes, que raramente (menos del 2% de los casos) se asocia con espasmo o disestesias laringo-faríngeas<sup>19,20</sup>; aproximadamente, el 16% de los sujetos que reciben un promedio de dosis de 740 mg/m<sup>2</sup> presentan neurotoxicidad grado 3 a 4 (según la escala del Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute de los Estados Unidos, disponible en <http://www.cancer.gov/>) atribuible a las altas concentraciones intraeritrocitarias del medicamento<sup>21</sup>. A diferencia de los síntomas inducidos por el cisplatino, las molestias generadas por éste análogo suelen ser reversibles, en promedio hacia la semana 13 a 16 después de finalizar la intervención<sup>20</sup>.

En la actualidad, la talidomida se utiliza en múltiples condiciones neoplásicas y no tumorales, en especial como parte del manejo integral del mieloma múltiple. Una revisión sistemática no meta-analítica sobre el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída o refractario tratados con talidomida demostró un 6% de complicaciones neurológicas, especialmente en el grupo que recibió dosis mayores a 400 mg/día y en aquellos expuestos previamente a interferón<sup>21</sup>. Varias series encontraron que cerca del 70% de los pacientes tratados con dosis de talidomida inferiores a 200 mg/día presentan cambios

permanentes en estudios electrofisiológicos seriados que predicen el riesgo de tener dolor de difícil control en los siguientes seis meses<sup>22-24</sup>. La tabla 1 resume la frecuencia de neuropatía relacionada con los principales agentes de quimioterapia asociados a toxicidad neurológica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NITMC se desarrolla habitualmente de forma gradual y en menos del 20% de los pacientes se presenta después de la primera dosis de quimioterapia<sup>8</sup>. El pico de severidad de los síntomas se encuentra después del tercer mes de tratamiento. No obstante, estudios en animales y reportes de casos de pacientes expuestos accidentalmente a altas dosis de paclitaxel, han determinado que dosis únicas superiores a 500 mg/m<sup>2</sup> permiten el desarrollo de la toxicidad en menos de tres días, desplazando el pico de manifestaciones hacia la primera semana<sup>16</sup>. La NITMC se manifiesta con síntomas neurosensoriales simétricos y distales (guante o bota alta) como hipoestesias, hiperestesias, disestesias y en menor proporción, con el compromiso de la sensibilidad vibratoria, cambios en la percepción de la temperatura, sensibilidad discriminatoria y propioceptiva. Los primeros

**Tabla 1. Frecuencia de la neuropatía inducida por diferentes agentes de quimioterapia.**

Agente de quimioterapia	Incidencia de neuropatía periférica
Taxanos	
Paclitaxel (Taxol®)	50%
Docetaxel (Taxotere®)	60%
AbraxaneTM	20%
Alcaloides de la vinca	
Vincristina (Onkovin®)	25%
Vinorelbine (Navelbine®)	30%
Compuestos derivados del platino	
Cisplatino (Platinol®)	45%
Carboplatino (Paraplatin®)	13%
Oxaliplatino (Eloxatin®)	74%
Nadaplatino	19%
Epotilonas	
Ixabepilona (Ixempra®)	50%-70%
Patupilone	50%

sitios afectados suelen ser los pies y tobillos, seguidos de las manos, antebrazos y de la región perioral. La pérdida concomitante de los reflejos tendinosos profundos (37% de quienes reciben alcaloides de la vinca y 90% en el caso de los taxanos) suele ser una manifestación temprana que predice el daño permanente y sólo el 26% de los sujetos con esta alteración refieren dolor moderado a severo<sup>8,16</sup>.

La progresión de los cambios en la sensibilidad a la manifestación de dolor supone alteración en las fibras mielinizadas largas, que posteriormente afectará a las fibras pequeñas amielínicas. Cuando hay cambios neuropáticos severos se pueden encontrar alteraciones laringo-faríngeas, disestesias frías y el signo de Lhermitte (sensación semejante a un choque eléctrico que se irradia desde la parte posterior de la cabeza y baja hacia la columna vertebral cuando se dobla el cuello hacia adelante) en el 67%, 47% y 3%, respectivamente. El oxaliplatino, el paclitaxel y los alcaloides de la vinca pueden generar calambres en el 5,7% a 15% de los casos, mialgias paravertebrales en el 40% y disfunción autonómica en el 40% de los pacientes. La miopatía parece ser secundaria al efecto tóxico directo de los agentes de quimioterapia sobre la unión neuromuscular, hallazgo que es favorecido por la liberación de citoquinas en los sitios donde se produce hiperexcitabilidad y disautonomía<sup>25</sup>. Esta última, es más frecuente con dosis acumuladas superiores a los 9 mg de vincristina, 46 mg de vinblastina y 1000 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino<sup>19</sup>. La tabla 2 discrimina las manifestaciones clínicas de la neuropatía inducida por diversos agentes de quimioterapia.

#### COMPROMISO NEURO-OFTALMOLÓGICO

La quimioterapia puede causar daños en el nervio óptico y en los nervios motores oculares, especialmente la vinblastina, vincristina y la carmustina<sup>26</sup>. El mecanismo de toxicidad visual inducida por cisplatino no se conoce, pero podría estar relacionado con la acumulación del medicamento en el sistema nervioso central después de cuatro a seis ciclos, fundamentalmente con el uso de regímenes que contienen altas dosis<sup>27</sup>; la neuropatía tóxica

incluyendo el edema del disco, el retiniano y la neuritis óptica son raras, pero ocasionalmente se han descrito con el cisplatino, oxaliplatino y con algunos de los alcaloides de la vinca<sup>26</sup>. El tamoxifeno puede causar neuritis óptica bilateral seguida de atrofia retiniana y pérdida visual, efectos que están relacionados con las dosis. De forma similar, el interferón puede generar neuropatía óptica isquémica ocasionalmente bilateral, atrofia del disco y neuritis<sup>28</sup>.

#### MECANISMO PATOLÓGICO Y BIOLOGÍA DEL DAÑO NERVIOSO

El mecanismo fisiopatológico que soporta el desarrollo de la NITMC no está claro, sin embargo, parece ser consecuencia de una alteración en la continuidad de la superficie de la membrana axonal mediada por el transportador de microtúbulos, por la degeneración axonal distal y debido al daño directo de los cuerpos neuronales ubicados en los ganglios dorsales<sup>29-31</sup>. La desmielinización difusa o segmentaria secundaria a la quimioterapia es un hallazgo raro ocasionalmente descrito en sujetos tratados con cisplatino por largos periodos o en aquellos que han recibido suramina<sup>30</sup>. La ausencia de una barrera entre el espacio vascular y nervioso en las vías periféricas facilita la toxicidad sobre las células de soporte que se ve alterada por la presión hidrostática capilar<sup>31</sup>. Varios estudios en autopsias han encontrado altas concentraciones del cisplatino y de sus derivados y de los taxanos, en los nervios periféricos, sin hallar niveles significativos en el cerebro, cordón espinal o en otros tejidos como el hígado y los riñones<sup>31</sup>. Si no fuera por la barrera hematoencefálica, la neurotoxicidad sería el principal factor limitante para la administración de quimioterapia.

Algunos medicamentos como el cisplatino, la talidomida y el bortezomib ocasionan muerte neuronal, apoptosis mediada por acción del receptor vanilloide-4 (TRPV4), de las calpain proteasas, del sensor para el calcio tipo-1 (NCS-1) y del receptor para el inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3R)<sup>8</sup>. También degeneración axonal directa por interferencia con el

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la neuropatía inducida por diversos agentes de quimioterapia.

Fármaco	Dosis límite	Síntomas principales	Localización	Desencadenante	Síntomas motores	Tiempo	Recuperación	Otras manifestaciones	
Cisplatino	Sí	Parestesias, disestesias ataxia sensitiva	Extremidades	No	No	Tardía	No	Ototoxicidad	
Oxaliplatino	Neuropatía aguda	No	Parestesias y disestesias	Extremidades y región perioral	Exposición al frío	Miopatía leve	Aguda	Sí	Disestesias faringolaríngeas
	Neuropatía crónica	Sí	Parestesias, disestesias y ataxia sensitiva	Extremidades	Intervenciones quirúrgicas	No	Tardía	Parcial (<30%)	Ninguna
Carboplatino	Sí	Parestesias y disestesias	Extremidades	No	No	Subaguda	Sí	Síntomas autonómicos	
Vincristina	Sí	Parestesia, disestesia, neuropatía óptica	Extremidades, facial, ocular, intestinal	No	Parálisis nervios craneales (oculomotores, facial)	Aguda y Crónica	Parcial	íleo paralítico	
Paclitaxel	Sí	Parestesias, disestesias, Percepción vibratoria aumentada	Extremidades (manos y pies)	No	Debilidad muscular, fasciculación	Aguda	Sí	Disminución de ROT	
Docetaxel	Sí	Parestesias, disestesias, Percepción vibratoria aumentada	Extremidades (manos y pies)	No	Raro	Aguda	Sí	Disminución de ROT	
Talidomida	Sí	Hipoestesia, "hormigueo"	Manos y pies	No	Raro	Crónica	Parcial	Ninguna	
Bortezomib	No	Hipoestесias, hiperestесias, parestesia, dolor tipo ardor	Extremidades	No	Mono-neuropatía múltiple	Subaguda	Sí	Neuropatía desmielinizante	

suministro de nutrientes al axón distal mediado por el flujo axoplásmico anterógrado. Por el contrario, los taxanos alteran la estructura y función de los microtúbulos que a su vez modifican la acción de las proteínas kinesina y actina<sup>8</sup>. Observaciones hechas en pacientes tratados con alcaloides de la vinca no han podido confirmar la presencia de daño en los microtúbulos, por lo que se sospecha que las

alteraciones secundarias a estos medicamentos sean ocasionadas por disrupción mitocondrial en las neuronas que componen las fibras mielinizadas<sup>16</sup>.

Por otra parte, la evidencia de invasión del perineurium por linfocitos T y por macrófagos además del hallazgo de altas concentraciones de anticuerpos anti-Hu (anticuerpos específicos

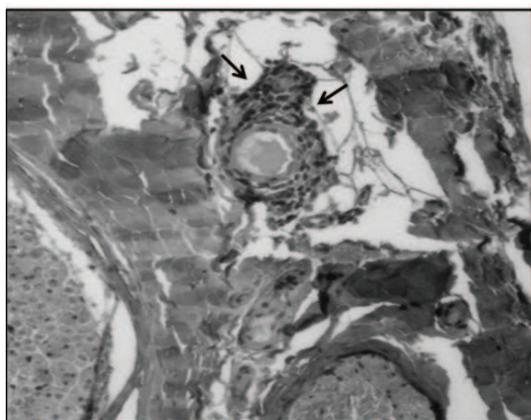
neuronales antinucleares), sugieren la presencia de neuropatía subaguda paraneoplásica subyacente (Figura 1)<sup>32</sup>. El dolor asociado a la NITMC parece estar relacionado con el incremento en la liberación y en la biodisponibilidad de los transportadores del ácido glutámico en las astas dorsales de la médula espinal<sup>33,34</sup>.

### PRONÓSTICO

Un estudio retrospectivo determinó en un grupo de 125 mujeres con cáncer de ovario tratadas con carboplatino y paclitaxel, que el 37%, 25% y 15% resolvieron los síntomas en los primeros dos meses, entre dos y seis meses y después de seis meses de suspender la intervención, respectivamente<sup>35</sup>. Sin embargo, al completar la mediana de seguimiento (18 meses), el 23% de los sujetos permanecía con dolor que limitaba sus actividades rutinarias hasta en el 30%<sup>35</sup>. Otras series han permitido estimar que el compromiso residual crónico en pacientes tratados con alcaloides de la vinca y derivados del platino oscila entre el 20% y 30% aproximadamente<sup>7</sup>.

### DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN

Para estandarizar la clasificación de la NITMC se han creado y validado múltiples escalas que intentan graduar la severidad para



**Figura 1.** Linfocitos y macrófagos localizados en el espacio vascular epineural y al interior del área endoneural, en la biopsia del nervio sural de un paciente con neuropatía severa inducida por talidomida (cortesía, Pedro Algibar).

predecir el comportamiento de la neurotoxicidad a largo plazo<sup>37-40</sup>. Estos índices incluyen variables clínicas, resultados de estudios no invasivos, neurofisiológicos e incluso el resultado de biopsias de piel y de los nervios periféricos<sup>38</sup>. La escala utilizada con mayor frecuencia es la propuesta por el National Cancer Institute of Canada (Common Toxicity NCI-CTC9, que al ser comparada con las descritas por el Eastern Cooperative Oncology Group por la OMS, encontraron diferencias en un tercio de las evaluaciones<sup>16</sup>. Intentando homogenizar los resultados, Cavalleti y colaboradores, agruparon la información en una clasificación sencilla conocida como Escala de Neuropatía total (del inglés, Total Neuropathy Scale, TNS) (Ver tabla 3).

El Test Cuantitativo Sensorial (del inglés, Quantitative Sensory Test, QST) está constituido por un panel no invasivo de pruebas que miden los cambios al tacto y con estímulos térmicos en sujetos con neuropatía periférica de diferentes etiologías. La prueba requiere un equipo técnico con entrenamiento y por el momento se encuentra limitada a pocos centros. Sin embargo, los estudios que han evaluado su utilidad en sujetos con neuropatía inducida por taxanos, platinos y por el bortezomib, la describen como una herramienta de fácil uso capaz de modificar tempranamente el curso del daño neurológico inducido por quimioterapia<sup>40-2</sup>.

Los estudios de neuroconducción y la electromiografía, permiten evaluar la conducción y la respuesta motora espontánea y durante estímulos iatrogénicos. Los potenciales motores y sensitivos permiten valorar la disfunción axonal, las velocidades de conducción y los desordenes mielínicos con la intención de distinguir si existe neuropatía, miopatía o desordenes de transmisión<sup>43</sup>. Estudios de seguimiento realizados en sujetos tratados con algún platino o taxano, han permitido determinar que los cambios en los potenciales de acción sensitivos constituyen el principal indicador temprano de daño en el nervio periférico y permiten predecir la probabilidad de alteración

Tabla 3. Total Neuropathy Scale (reproducida con autorización de Callavetti y colaboradores)<sup>37</sup>.

Escala	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Síntomas sensitivos	Ninguno	Síntomas limitados a los dedos y pies	Síntomas en tobillos y muñecas	Síntomas hasta la rodilla o el codo	Síntomas sobre la rodilla o el codo con incapacidad funcional
Síntomas motores	Ninguno	Dificultad leve	Dificultad moderada	Requiere ayuda y asistencia	Parálisis
Síntomas autonómicos	0	1	2	3	4
Sensibilidad	Normal	Reducido en pies y tobillos	Reducido en tobillos y muñecas	Reducido hasta la rodilla o el codo	Reducido sobre la rodilla o el codo
Sensibilidad vibratoria	Normal	Reducido en pies y pies	Reducido en tobillos y muñecas	Reducido hasta la rodilla o el codo	Reducido sobre la rodilla o el codo
Fuerza de los reflejos	Normal	Compromiso leve del reflejo aquiliano	Compromiso moderado del reflejo aquiliano	Ausencia del reflejo aquiliano	Ausencia de todos los reflejos
Sensación vibracional	Normal a 125	126-150	151-200	201-300	>300
Potencial de acción sensitiva del nervio sural	Normal/reducida <5%	76-95	51-75	26-50	0-25
Potencial de acción motor del nervio peroneal	Normal/reducida <5%	76-95	51-75	26-50	0-25

permanente en aproximadamente el 75% de los casos<sup>42</sup>.

### **AGENTES RELACIONADOS CON LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA**

#### **CISPLATINO Y CARBOPLATINO**

La NITMC ocasionada por estos agentes de quimioterapia derivados del cisplatino se explica por el desarrollo de axonopatía, tras la inhibición de la síntesis proteica, que se relaciona con apoptosis neuronal en el ganglio de la raíz dorsal e hiperexcitabilidad nerviosa<sup>8,44</sup>. El cisplatino se relaciona en el 50% de los casos con neuropatía sensitiva dependiente de la dosis empleada, la duración del tratamiento, el esquema, y aparentemente del tiempo de administración<sup>7</sup>. Clínicamente se manifiesta por disestesias y parestesias simétricas en

manos y pies con disminución de los Reflejos Osteotendinosos (ROT). Así mismo, se ha relacionado con ototoxicidad, ataxia sensitiva, debilidad motora, neuropatía autonómica, signo de Lhermitte, convulsiones, mielopatía dorsal y dolor mandibular bilateral<sup>18</sup>.

La neuropatía por cisplatino ocurre progresivamente después de varios ciclos de quimioterapia, especialmente después de una dosis acumulada superior a 300mg/m<sup>2</sup>, aunque se ha reportado la presentación aguda de los síntomas después de un ciclo con dosis mayores de 100 mg/m<sup>2</sup>.<sup>44</sup> Este efecto adverso se potencia al combinarse con otros agentes de quimioterapia como los taxanos y la recuperación suele ser lenta y a menudo incompleta<sup>8</sup>. El carboplatino está asociado a neuropatía sensitiva similar a la que se presenta con el cisplatino (incidencia entre el 13% y

42%) aunque no se ha relacionado con ototoxicidad. La dosis acumulada relacionada con neuropatía suele ser superior a los 400 mg/m<sup>2</sup> 6,8.

### OXALIPLATINO

El oxaliplatino (ACT-078) es un derivado del platino, que se diferencia por su configuración estructural y daño potencial sobre el ADN tumoral. Tiene efectividad demostrada en varias neoplasias, especialmente a nivel gastrointestinal<sup>26,45</sup>. La fisiopatología de la neuropatía mediada por este agente se basa en una alteración de los canales sodio voltaje-dependientes, lo que repercute en el proceso de despolarización (comúnmente por metabolitos como el oxalato y el 1,2-DACH-dicloroplatino)<sup>46</sup>. Otros estudios también han relacionado la neuropatía inducida por oxaliplatino con el déficit de glutatión, con los polimorfismos de la glutatión-S-transferasa-pi (Ile105Val) y posiblemente con disfunción mitocondrial mediada por cambios en la conformación de los canales de potasio dependientes de ATP (KATP)<sup>46</sup>.

El principal efecto adverso neurológico encontrado con el oxaliplatino es la neurotoxicidad sensitiva, que puede llegar a ser muy limitante<sup>26,47</sup>. Los estudios de electrofisiología demuestran de forma habitual una ganglionopatía que se expresa clínicamente de dos formas: una aguda y otra crónica<sup>26,44</sup>. La primera es la más frecuente y ocurre hasta en el 95% de pacientes. Aparece durante la infusión del oxaliplatino o pocas horas después de terminada su administración, suele desencadenarse o agravarse por la exposición al frío, es autolimitada y de rápida recuperación (pocas horas o días). El paciente suele referir parestesia y disestesia en la porción distal de las extremidades y en la región perioral, disestesias faringo-laríngeas (1% a 2% de los casos), neuromiotonía y miopatía<sup>26,44</sup>. La recuperación puede ser completa después de culminar el tratamiento, hecho que no ocurre con la neuropatía crónica donde la recuperación es más prolongada y con frecuencia incompleta<sup>26,44,45</sup>.

La forma crónica se presenta con dosis acumuladas del fármaco superiores a 300 mg/m<sup>2</sup>;

normalmente tiene síntomas muy similares a los descritos para el cisplatino, aunque la ototoxicidad para este caso es rara. También puede encontrarse ataxia que se desencadena en algunos casos por intervenciones quirúrgicas<sup>26,45,46</sup>. La oxcarbamazepina ha mostrado resultados prometedores para reducir la incidencia de la neuropatía en un 31,2%<sup>47</sup>, mientras las soluciones con calcio y magnesio parecen prevenirla y reducir su severidad<sup>48</sup>.

### TAXANOS

Los taxanos son un grupo de agentes citotóxicos efectivos para el manejo de diversos tumores sólidos como el cáncer de mama, pulmón, gástrico, entre otros; a este grupo pertenecen el paclitaxel, docetaxel y el abraxane<sup>TM</sup> (nanopartículas de albúmina unidas a paclitaxel). En general, los taxanos estabilizan los microtúbulos, bloquean la mitosis, inducen la apoptosis e interrumpen el transporte axonal<sup>49</sup>.

La neuropatía periférica es uno de los principales efectos secundarios de los taxanos, con una prevalencia que está entre el 50% y 70%<sup>49,50</sup>. Varios factores se han relacionado con la presentación de la toxicidad, entre ellos la dosis administrada, el esquema, la duración de la infusión y la dosis acumulada<sup>51-54</sup>. Nabholtz y colaboradores, reportaron una proporción de presentación del 7% con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, mientras Winer informó un 33% de neuropatía sensitiva cuando la dosis fue de 250 mg/m<sup>2</sup> 51. De manera similar, Mouridsen encontró un 1%, 2% y 4% de neuropatía con 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup> y 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, respectivamente<sup>50</sup>.

Con el abraxane<sup>TM</sup> se ha reportado una incidencia de neuropatía del 4% cuando se usan 100 mg/m<sup>2</sup> y del 17% con 125 mg/m<sup>2</sup> 49. Los estudios que compararon esquemas infusionales de paclitaxel (administración en 24 horas) con los convencionales (infusiones de una a tres horas), evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los periodos más cortos donde la presentación de los síntomas neurológicos fue la mitad que en el último grupo. La dosis

acumulada relacionada con mayor toxicidad son 370 mg/m<sup>2</sup> y 715 mg/m<sup>2</sup> para el docetaxel y paclitaxel. Contribuyen además otros factores relacionados como la diabetes mellitus y edad<sup>49</sup>.

Los síntomas más frecuentes son los sensitivos, dados por parestesias y disestesias dolorosas en manos y pies; la severidad puede ser variable y generalmente desaparecen al terminar la quimioterapia. Para el paclitaxel en infusión, los cambios se pueden presentar agudamente (dentro de las primeras 24 horas) y al cabo de dos a cuatro días se ha descrito una reacción paroxística dolorosa que se asocia con molestias musculares y óseas en las extremidades inferiores. Eventualmente se puede presentar debilidad muscular, alteraciones en la motricidad fina o en casos más severos pie caído<sup>49</sup>. Clínicamente el primer signo relacionado con la toxicidad mediada por taxanos es un aumento de la percepción vibratoria en la porción distal de las extremidades, asociado a pérdida de la nocicepción y de la termopercepción. La alteración de la propiocepción puede ser muy severa e incluso se pueden abolir los ROT<sup>49,50</sup>.

#### **EPOTILONAS**

Las epotilonas (EPO906, ixabepilona) son una serie de lactonas macrocíclicas estabilizadoras de microtúbulos con una acción similar a la de los taxanos<sup>55</sup>. Su principal utilidad clínica se ha descrito para el cáncer de mama, próstata, pulmón y colorectal<sup>55</sup>. La neuropatía periférica suele ser de predominio sensitivo y se presenta en el 4% a 20% de los sujetos<sup>50</sup>. Guarda estrecha relación con la dosis y la velocidad de administración y se encuentra en el 5% de aquellos que reciben dosis acumuladas de 30 mg/m<sup>2</sup> y en el 20% a 30% de los que se exponen a 40 mg/m<sup>2</sup> o más. Los síntomas son similares a los descritos para los taxanos<sup>50,55</sup>.

#### **ALCALOIDES DE LA VINCA**

Los alcaloides de la vinca son agentes que bloquean el ciclo celular tras inhibir la formación de microtúbulos; han mostrado

eficacia en el tratamiento de cáncer de mama, pulmón, testículo, sarcomas y ovario. Dentro de sus efectos adversos se ha reportado la neuropatía sensitiva, motora y autonómica con una incidencia que llega hasta el 30%<sup>44,48</sup>. La neurotoxicidad se debe a la unión del fármaco con la tubulina, lo que genera inestabilidad de los microtúbulos produciendo degeneración axonal primaria. Los principales factores de riesgo relacionados con la toxicidad neurológica son, al igual que para los otros grupos de medicamentos, la dosis empleada y acumulada<sup>44</sup>.

En la etapa inicial de la neuropatía, el paciente refiere hormigueo y pérdida de sensibilidad en la punta de los dedos (primeras 4 a 5 semanas). Posteriormente, se presenta disfunción autonómica que se manifiesta con constipación, hipotensión ortostática e impotencia<sup>56</sup>. También se han reportado parestesias y disestesias en las extremidades parálisis de nervios craneales, neuropatía óptica, disfunción urogenital e hiperestesias<sup>8,44</sup>.

Clásicamente los cambios se presentan entre uno y tres meses luego de suspender el tratamiento o tras reducir la dosis. Los síntomas musculares resuelven rápidamente al discontinuar la terapia, mientras que dos terceras partes de los pacientes persisten con cambios por un tiempo más prolongado<sup>8,56</sup>.

#### **TALIDOMIDA**

La talidomida tiene usos en dermatología, gastroenterología, reumatología y oncología<sup>8,55,57</sup>. Ha demostrado cierta eficacia para el manejo de la leucemia mieloide, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata y para los gliomas de alto grado<sup>58</sup>. La neuropatía inducida por talidomida es un efecto secundario frecuente, de instauración crónica que se relaciona con la dosis acumulada y con la degeneración axonal distal sin desmielinización<sup>8,44</sup>.

La incidencia de neuropatía varía de acuerdo a las dosis usadas, siendo 30% para 50 mg/día y 75% con dosis entre 200 y 400 mg/día<sup>8,44</sup>. En

un estudio reciente, Plasmati y colaboradores reportaron una incidencia global del 83%, con síntomas predominantemente sensitivos después de alcanzar una dosis acumulada de 21 g<sup>57</sup>. Otros factores de riesgo relacionados al desarrollo de la toxicidad son: la neuropatía pre-existente, edad avanzada, mujeres o el uso concomitante de quimioterapia potencialmente neurotóxica. Así mismo, se ha relacionado con alteración genética en el metabolismo del medicamento (acetiladores lentos)<sup>58</sup>. Los síntomas más frecuentes son las hipoestésias, disestésias y parestesias en manos y pies con distribución simétrica que se recuperan de forma parcial o total al suspender el tratamiento<sup>8,57</sup>.

### **BORTEZOMIB**

El bortezomib es un antineoplásico que inhibe de manera reversible del proteosoma S26 y de la vía de las ubiquitinas, que resulta en citotoxicidad directa e inducción de apoptosis. Se ha utilizado para el manejo de algunas neoplasias hematológicas (mieloma múltiple y algunos tipos de linfoma) y a nivel histológico ocasiona cambios en las células de Schwann, en la mielina y degeneración axonal<sup>59</sup>. Se ha demostrado una incidencia de neuropatía moderada a severa hasta en el 37% de los pacientes expuestos al medicamento, que manifiestan principalmente cambios sensitivos, consistentes en disestésias, hipoestésias, parestesias y dolor neuropático, especialmente en las extremidades, donde se encuentra una presentación subaguda y mejora luego de reducción de dosis<sup>8,44</sup>. También puede presentarse mononeuropatía múltiple y neuropatía desmielinizante, sin que haya sido posible establecer una dosis limitante.

### **CITARABINA**

La citarabina es un análogo de la pirimidina que activa la vía citotóxica del nucleótido trifosfato y que ha demostrado eficacia en el tratamiento de leucemias, linfomas y para el manejo de metástasis leptomeningeas<sup>60</sup>. Puede causar diversos trastornos neurológicos como encefalopatía, síndrome cerebeloso, convulsiones, leucoencefalopatía y neuropatía

periférica en 10% a 30% de los pacientes<sup>8</sup>. El mecanismo de la toxicidad neurológica es desconocido y se ha establecido una dosis acumulada limitante de 1g/m<sup>2</sup>. La instauración de los síntomas es aguda (24 horas) y la recuperación puede presentarse después de días o semanas luego de haber suspendido el tratamiento<sup>60</sup>. Comúnmente induce neuropatía sensitivo-motora simétrica, que en algunos casos puede ser permanente al asociarse con debilidad muscular, limitación para la marcha, parestesias, entumecimiento, hipoalgesia y mialgias<sup>8</sup>. La tabla 4 resume los tipos de neuropatía periférica para diversos agentes antineoplásicos.

### **PREVENCIÓN**

Existe una creciente cantidad de estudios que han evaluado la utilidad de diversas moléculas para prevenir la neurotoxicidad secundaria a quimioterapia intentando evitar la necesidad de reducir las dosis de los agentes antineoplásicos o la supresión de los mismos (Ver tabla 5). Se han diseñado algunos criterios básicos para el desarrollo de los neuroprotectores, como son: la tolerancia al agente y la morbilidad que adiciona su utilización, la interferencia con la quimioterapia y la capacidad para evitar la presentación de la NITMC<sup>7</sup>. Algunas moléculas han tenido resultados promisorios en el laboratorio, sin embargo, su uso clínico no ha resultado favorable<sup>7</sup>.

Una revisión sistemática que evaluó 16 experimentos clínicos con 1420 pacientes encontró alguna evidencia para considerar el uso del amifostine, glutatión, dietildihidrocarbamato, ORG2766 y de la vitamina E, como agentes preventivos de la neuropatía inducida principalmente por cisplatino<sup>61</sup>. Otras intervenciones más sencillas como el uso del gluconato de calcio y del sulfato de magnesio (Ca/Mg) han sido útiles para prevenir la presentación de disestésias frías y las contracciones musculares relacionadas con el oxaliplatino; no obstante, al menos un estudio divergente encontró un efecto negativo de Ca/Mg al modificar la efectividad de los tratamientos antineoplásicos<sup>62</sup>. La utilización de estos electrolitos fue motivada

**Tabla 4. Agentes antineoplásicos relacionados con el desarrollo de neuropatía periférica.**

Agente	Neuropatía					Control
	Sensitiva			Motora	Mixta	
	Frecuencia	Compromiso severo	Estudios electrofisiológicos			
Taxanos	50 - 60%	17% (Predisposición genética según variación en el polimorfismo ABCB1 2677GG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Denervación distal en eventos severos.</li> <li>•Miopatía proximal.</li> <li>•Cambios por desmielinizante.</li> </ul>	Si	Sí	Descontinuar el tratamiento en presencia de síntomas severos no reversibles.
Derivados del platino	15 - 70%	20% (Relacionado con la presencia de polimorfismos del GSTM1/3)	Oxaliplatino: <ul style="list-style-type: none"> <li>•CMAPs repetitivos con la estimulación del nervio único.</li> <li>•SNAPs normales.</li> <li>•Descargas espontáneas de alta frecuencia en múltiples unidades motoras.</li> </ul>	Si	Sí	Suspender tratamiento según severidad.
Alcaloides de la vinca	25 - 30%	12% (Sobredosis acumulada de 30 mg a 50 mg, y en presencia de la duplicación del gen PMP22) Compromiso autonómico mayor en el 20% los casos entre los que se puede encontrar retención urinaria, ileo e hipotensión ortostática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Patrón axonal con compromiso motor y sensitivo.</li> <li>•Disminución de la amplitud del CMAP.</li> <li>•Preservación de las velocidades de conducción y hallazgos electromiográficos compatibles con denervación distal.</li> </ul>	Si	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vigilar pérdida temprana de los reflejos osteotendinosos.</li> <li>•Monitorizar neuropatía craneal (II, IIX, IX).</li> <li>•Posible reversibilidad tardía del déficit (la mejoría de la ataxia sensitiva y de la debilidad distal pueden observarse hasta 2 años después de finalizado el tratamiento).</li> </ul>
Bortezomib	30 - 46%	15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución en la amplitud de los SNAPs.</li> <li>•Normal.</li> </ul>	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Si parestesias o pérdida de reflejos sin evidencia de dolor, continuar igual tratamiento.</li> <li>•Si hay dolor que interfiere mínimamente con las funciones habituales, disminuir las dosis a 1.0 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>•Si el dolor compromete las actividades diarias, suspender el tratamiento hasta la resolución de los síntomas. Si hay mejoría reiniciar las dosis semanales usando 0.7 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>•Si el dolor es severo o causa hipotensión postural se indica suspender el tratamiento.</li> <li>•Regresión de la sintomatología después de suspender el tratamiento en el 73% de los casos.</li> </ul>

Talidomida	30 - 50%	Toxicidad dependiente de dosis (70% con dosis acumuladas superiores a 20 gr - 50 gr) y tiempo de uso (100% después de 9 meses).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida axonal con manifestaciones sensitivas distales, simétricas y faciales.</li> <li>• Mayor compromiso en piernas que en brazos.</li> <li>• Cambios electromiográficos compatibles con denervación distal.</li> </ul>	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regresión parcial con persistencia de dolor que representa intensidad variable, se sugiere suspender la intervención al documentar debilidad de los tendones extensores en manos y pies.</li> </ul>
Suramina	10 - 15%	<5% (Relacionada con dosis acumuladas superiores a 18 gr, o ante la evidencia de niveles plasmáticos >350 u/ml).	Patrón desmilitinante.	Sí	Sí	Vigilancia de niveles séricos
Gemcitabina	10%	-	-	-	-	No específico
Etopósido	4 - 10%	Compromiso sensitivo severo <2% con ocasional afectación autonómica.	-	-	-	No específico
Ifosfamida	8%	2% (dosis superiores a 10 gr/m <sup>2</sup> )	Pequeños SNAPs	-	Sí	Descontinuar el tratamiento en presencia de síntomas severos.
Interferon	2 -5% (dependiente de las dosis).	-	-	-	No	No específico
Citarabina	10 - 30%	<2% (en presencia de dosis superiores a 1 gr/m <sup>2</sup> ).	-	Sí	Sí	No específico

por el efecto del oxalato, un metabolito del oxaliplatino que ocasiona quelación precipitando alteraciones en los canales de las neuronas del asta dorsal que median las manifestaciones de la NITMC<sup>63</sup>. A continuación se realiza una revisión detallada de los medicamentos utilizados para prevenir la NITMC.

#### INFUSIONES DE CALCIO Y MAGNESIO

Se ha propuesto que la administración de Ca/Mg intravenoso y oral, previo y posterior a la colocación del oxaliplatino previene la generación de la NITMC al permitir el incremento en la concentración extracelular de calcio que facilita el cierre transitorio de

los canales de sodio, disminuyendo los potenciales de hiperexcitabilidad inducidos por el platino en las neuronas periféricas<sup>64</sup>. En un estudio retrospectivo que incluyó 161 pacientes con carcinoma colorectal avanzado tratados con tres esquemas diferentes basados en oxaliplatino, 96 fueron expuestos a recibir 1g de Ca/Mg antes y después de la quimioterapia; el resto (N=65) sirvieron como control histórico. La mediana acumulada de las dosis de oxaliplatino en el grupo tratado con los iones fue de 1910 mg/m<sup>2</sup> en comparación con 600 mg/m<sup>2</sup> para el control. El 4% y el 31% de los pacientes que recibieron y no recibieron el soporte con Ca/Mg tuvieron que detener la quimioterapia por neurotoxicidad, respectivamente

Tabla 5. Agentes utilizados para la prevención de la NITMC.

Agente	N	Dosis	Mecanismo de acción	Evidencia
Amifostine (Ethiol®)	541	740 mg/m <sup>2</sup> – 910 mg/m <sup>2</sup> IV antes de la quimioterapia	Citoprotector inespecífico	5 EC fase III
Glutati6n	327	1.5 g/m <sup>2</sup> a 5 g antes de la quimioterapia	Quelante de metales pesados	5 EC fase III
Dietildihidro-carbamato (DDTC)	214	1.6 g/m <sup>2</sup> , 15 minutos antes del cisplatino	Quelante metales pesados	1 EC fase III
ORG 2766	311	0.25 a 4.0 mg/kg	An6logo de la hormona adrenocorticotr6pica	4 EC fase II
Vitamina E	27	300 mg/día (iniciar antes de la quimioterapia)	Antioxidante	1 EC fase III
Oxcarbazepina/ carbamazepina	56	600 mg c/12 horas	Bloqueo de los canales de sodio	3 EC fase III
N-actilcisteina	40	1,200 mg/día	Antioxidante	1 EC fase III
Nimodipino	50	360 mg/día	Vasodilatador	2 EC fase III

\*EC: experimento clínic6.

(P=0,00003). Al finalizar la intervenci6n con quimioterapia, el 27% de los pacientes tratados con el esquema preventivo versus el 75% de aquellos incluidos en el grupo de control, demostraron alg6n grado de neuropatía periférica. De forma similar, las disestesias laringofaríngeas afectaron el 9% de los sujetos que no fueron expuestos al soporte i6nico mientras que ninguno de los intervenidos las report6; adem6s, la neurotoxicidad superior al grado 3 fue menos prevalente en el grupo de intervenci6n (8% versus 20%; P=0,003), y un n6mero mayor de pacientes estuvieron en tratamiento activo despu6s del noveno mes sin afectar la eficacia (15% versus 9%; P=0,05)<sup>62</sup>.

Basados en la experiencia previa, el North Central Cancer Treatment Group desarroll6 un experimento clínic6 prospectivo, doble ciego y controlado con placebo (N04C7) para valorar la efectividad de la combinaci6n de Ca/Mg como esquema preventivo para los pacientes con c6ncer colorectal que reciben tratamiento adyuvante con oxaliplatino. Dicho estudio proyect6 la inclusi6n de 300 sujetos y tras el primer an6lisis intermedio, revel6 una disminuci6n significativa en la neurotoxicidad grado 2 entre los pacientes expuestos a la

intervenci6n activa versus el placebo (22% contra 41%; P=0,04)<sup>65</sup>.

Otro estudio clínic6 de grandes dimensiones denominado CONcePT: Combined Oxaliplatin Neuro-toxicity Prevention Trial se diseñ6 utilizando un modelo 2x2 para valorar la capacidad potencial del Ca/Mg para reducir la neurotoxicidad atribuible al oxaliplatino administrado de forma intermitente; a mediados de 2007, el primer an6lisis intermedio sugiri6 una disminuci6n objetiva en la tasa de respuesta para el grupo tratado con el soporte i6nico comparado con el placebo, hallazgo que signific6 el cierre temprano de dicho ensayo. Sin embargo, una evaluaci6n independiente de la secuencia radiol6gica de los pacientes incluidos en este estudio, demostr6 posteriormente que la respuesta fue significativamente superior entre quienes fueron pacientes expuestos a la combinaci6n de Ca/Mg<sup>66</sup>.

Recientemente se presentaron los resultados del estudio franc6s titulado NEUROXA, que incluy6 144 pacientes con carcinoma colorectal candidatos a recibir tratamiento adyuvante y paliativo con base en oxaliplatino soportado con el esquema preventivo de Ca/Mg versus

placebo. El análisis temprano de este estudio reveló una Tasa de Respuesta Global (TRG), y una Supervivencia Global (SG) equivalente entre los dos grupos de intervención. De igual forma, reportó una disminución significativa en la neurotoxicidad de cualquier grado en el grupo de intervención (5% versus 24%;  $P < 0,001$ )<sup>63</sup>. Ishibashi y colaboradores, realizaron un estudio fase IIB para demostrar la eficacia y seguridad de la combinación de Ca/Mg contra placebo, en una población de pacientes tratados con el esquema FOLFOX6 sin encontrar diferencias clínicas en la incidencia de neurotoxicidad, ni en las concentraciones séricas del platino en los diferentes puntos en que se valoró la farmacocinética. En congruencia con los estudios previos, la TRG no difirió en forma significativa entre los dos grupos, al igual que la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) (9,2 versus 8,1 meses;  $P > 0,05$ ) y la supervivencia global ( $P = 0,56$ )<sup>67</sup>.

Al menos una revisión sistemática, publicada en 2007, soporta el uso regular de la combinación de Ca/Mg para prevenir la neurotoxicidad atribuible al oxaliplatino<sup>68</sup>. Sin embargo, parece haber una susceptibilidad individual que podría predecir el daño neurológico y que está relacionada con la función de múltiples enzimas que intervienen en el metabolismo del oxalato, en especial, la glioxilato aminotransferasa (AGXT) y en la detoxificación del ciclo del glutatión, particularmente, la glutatión S-transferasa-pi que codifica algunos genes relacionados con la expresión de proteínas de flujo en la membrana (ABCC2). En el futuro se podría utilizar la cuantificación de algunos aminoácidos excretados en orina (glicina, alanina, serina y taurina) que parecen estar asociados con el metabolismo del oxalato al igual que genotipificación del AGXT/ABCC2 para predecir la posibilidad de desarrollar neurotoxicidad severa facilitando el uso de intervenciones terapéuticas tempranas como la administración de Ca/Mg<sup>69</sup>.

#### AMIFOSTINE

El amifostine ha sido probado en más de 500 pacientes con cáncer expuestos a derivados del

platino para prevenir la neuropatía; Planning y colaboradores, utilizaron la TNS para evaluar la respuesta a este medicamento en 74 sujetos con cáncer de cabeza y cuello tratados con 6 ciclos de cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup>, encontrando una disminución significativa de los síntomas neurológicos, especialmente después del tercer ciclo<sup>70</sup>. De forma similar, Hilpert reportó los resultados de un estudio que evaluó el efecto neuroprotector del amifostine utilizado como coadyuvante durante la primera línea de intervención (carboplatino/paclitaxel) en mujeres con cáncer de ovario. Después de iniciado el tratamiento se midió la actividad refleja en el tendón, la capacidad discriminatoria de dos puntos, la medición de la percepción vibratoria, y un cuestionario de calidad de vida; el estudio concluyó que el amifostine mejora la neuropatía sensorial graduada según la escala NCI-CTC, sin encontrar diferencias significativas respecto de la severidad de los síntomas sensitivos y motores<sup>71</sup>. Otros experimentos clínicos diseñados para valorar la capacidad de prevenir la toxicidad neurológica con el amifostine han presentado resultados no conclusivos, hallazgos que descartan su inclusión en la práctica clínica regular.

#### GLUTATIÓN Y N-ACETILCISTEINA

El glutatión ha demostrado cierto efecto protector para reducir la acumulación inicial de los aductos de platino en las células de los ganglios dorsales de la médula espinal. Dos experimentos clínicos pequeños han sugerido un beneficio marginal de este agente para controlar el daño nervioso periférico generado por cisplatino<sup>72</sup> y oxaliplatino<sup>73</sup>, mientras otro estudio con limitado valor metodológico encontró que la adición del glutatión a los regímenes con cisplatino reduce la toxicidad permitiendo aumentar el número de ciclos administrados<sup>74</sup>.

La N-acetilcisteína es un antioxidante que incrementa las concentraciones séricas de glutatión favoreciendo la prevención de la NITMC en pacientes que reciben oxaliplatino; un estudio piloto con reducido tamaño muestral demostró un efecto promisorio al disminuir el compromiso sensitivo sin modificar los hallazgos

electrofisiológicos en los pacientes expuestos al antioxidante, hallazgos que requieren la confirmación en formatos con mayores dimensiones<sup>75</sup>.

### GLUTAMINA

La glutamina es un aminoácido no esencial que posee un efecto neuroprotector relacionado con la regulación positiva del factor de crecimiento nervioso<sup>76</sup>. Wang y colaboradores reportaron los resultados de un estudio clínico abierto con limitado tamaño de muestra, que probó la eficacia y seguridad de la glutamina para prevenir la neuropatía inducida por quimioterapia; 86 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir glutamina 15 g dos veces al día por siete días consecutivos cada dos semanas después de la infusión de oxaliplatino (N=42) o al grupo control (N=44). La intervención demostró una reducción significativa de la incidencia de neuropatía grado 3-4 después de cuatro (5% versus 18%; P=0,05) y seis ciclos de tratamiento oncológico (12% versus 32%; P=0,04), respectivamente. La necesidad de disminuir la dosis de oxaliplatino fue menor en el grupo tratado con glutamina y no se encontraron diferencias en la TRG o en la SG entre los grupos<sup>77</sup>. Recientemente, Strasser y colaboradores reportaron los resultados de un experimento diseñado para probar la efectividad de glutamina 30 g/día contra placebo, administrados desde el primer día de cualquier régimen de quimioterapia con base en taxanos. Entre los 52 pacientes asignados de forma aleatoria, 41 completaron el tratamiento sin encontrar diferencias entre los grupos para el nivel máximo de disgeusia y de neuropatía periférica<sup>78</sup>. Al menos dos series de casos han encontrado hallazgos divergentes que favorecen el efecto neuroprotector de la glutamina para controlar el daño inducido en los nervios periféricos por el paclitaxel, docetaxel y el oxaliplatino<sup>79,80,81</sup>; sin embargo, estos estudios tienen un limitado valor metodológico que restringe el uso regular de este agente en la práctica clínica.

### XALIPRODENO

El xaliprodeno es un agente neurotrópico no péptido que se administra por vía oral para

reducir la neuropatía atribuible al oxaliplatino. Un estudio clínico fase III controlado con placebo que incluyó 749 sujetos, evaluó la efectividad del xaliprodeno (SR57746A) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFOX4. La presentación global de neuropatía fue del 73% y 74% para los dos grupos, con una proporción de incidencia menor para la neuropatía mayor de grado 3 a favor del grupo de intervención (17.3% versus 13,5%; P <0,05). Pese a esto, el uso del xaliprodeno no se asoció con la posibilidad de aumentar la dosis acumulada de oxaliplatino ni con un periodo de tiempo de exposición superior y por el contrario, aumentó la tasa de diarrea en 3% y el embolismo pulmonar en 2%. En un análisis posterior no se encontraron diferencias respecto de la TRG para los dos grupos, hecho que motivó la apertura de un segundo estudio para confirmar este efecto<sup>82</sup>.

### ORG2766 (ANÁLOGO DE LA ACTH) Y FACTOR INHIBIDOR DE LA LEUCEMIA (RHULIF)

Varios estudios con limitaciones metodológicas han evaluado la utilidad del ORG2766, un análogo sintético de la ACTH que disminuye el efecto neurotóxico del cisplatino compensando los niveles de N-metil-D-aspartato (NMDA). Roberts y colaboradores realizaron un estudio fase IIB, ciego, multicéntrico y controlado con placebo, para probar la efectividad del hexapéptido en una población de 196 mujeres con cáncer de ovario tratadas con cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup>; el experimento fue incapaz de demostrar diferencias positivas a favor del ORG2766 para modificar la percepción vibratoria y disminuir el riesgo de neuropatía<sup>83</sup>. Un trabajo similar realizado en una población de 42 pacientes expuestos en promedio a cuatro ciclos de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> mas ORG2766 2 mg/día subcutáneo o al placebo, no encontró diferencias significativas respecto del control del daño sensitivo y motor inducido por la quimioterapia<sup>84</sup>.

En concordancia con los resultados negativos del ORG2766, otros compuestos como el emfilermin (rhuLIFAM424) han sido incapaces

de modificar el curso de la NITMC. Davis y colaboradores presentaron los resultados de un estudio fase IIB, ciego y controlado con placebo, utilizando el factor inhibidor de la leucemia en una población de 117 pacientes con cáncer de ovario tratadas con carboplatino y paclitaxel. La medicación en estudio se administró por siete días iniciando la noche anterior a la quimioterapia y los pacientes que recibieron la intervención activa fueron asignados aleatoriamente a recibir bajas dosis del emfilermin (2 mcg/Kg) o altas dosis del mismo (4 mcg/Kg). 36, 39, y 42 pacientes recibieron bajas y altas dosis de emfilermin y placebo respectivamente. El inhibidor fue bien tolerado sin encontrar efectos adversos que limitaran la calidad de vida, sin embargo, este no pudo modificar las variables seleccionadas para cuantificar la toxicidad atribuible al platino<sup>85</sup>. En conclusión, algunos agentes que parecían promisorios han sido abandonados por su eficacia limitada.

#### VITAMINA E

Existe evidencia que sugiere que la vitamina E, un elemento liposoluble que actúa como antioxidante, podría disminuir la incidencia y la severidad de la NITMC. En un estudio piloto, publicado por Pace y colaboradores, que utilizó vitamina E para prevenir la neurotoxicidad en 49 sujetos expuestos a poliquimioterapia con base en cisplatino, se determinó que aquellos que recibieron el alfa-tocoferol 300 mg/día, tuvieron una disminución significativa en la neuropatía periférica, comparado con aquellos del grupo control (31% versus 86%)<sup>86</sup>. Recientemente el mismo grupo presentó los resultados de un estudio fase III que incluyó 108 pacientes tratados con cisplatino (dosis acumulada mayor de 300 mg/m<sup>2</sup>) sometidos al uso de vitamina E 400 mg/día o al placebo. El tratamiento suplementario fue iniciado por vía oral antes de la quimioterapia y continuado por tres meses después de la suspensión del cisplatino; tras completar el seguimiento, la incidencia de neurotoxicidad fue significativamente menor en el grupo de intervención respecto del control (5,9% versus 41,7%;  $P < 0,01$ ). De igual forma, la severidad de la neurotoxicidad medida con la escala TNS

fue inferior en los pacientes que recibieron el alfa-tocoferol versus aquellos tratados con el placebo (media de la TNS 1,4 contra 4,1;  $P < 0,01$ ). En conclusión, este estudio confirmó el efecto neuroprotector de la vitamina E en los pacientes tratados con cisplatino, proporcionando una reducción del riesgo relativo para el desarrollo de síntomas de neurotoxicidad del 86%<sup>87</sup>.

Otro estudio piloto fase IIB controlado con placebo, probó la eficacia y seguridad de la vitamina E para prevenir la neuropatía inducida por paclitaxel; 32 pacientes tratados con al menos seis ciclos de quimioterapia que incluyó el taxano recibieron vitamina E 300 mg c/12h o el tratamiento oncológico sin el suplemento vitamínico. Una evaluación neurológica detallada y un estudio electrofisiológico periódico se realizaron de forma regular cada tres meses durante el tratamiento con la quimioterapia; ambas valoraciones permitieron determinar que el uso de la vitamina E disminuye la incidencia de neuropatía periférica hasta en un 43,8% ( $P = 0,03$ ), datos que dieron paso a la conclusión de que el riesgo relativo de desarrollar neuropatía periférica es inferior entre los sujetos que recibieron la intervención (RR 0,3, IC95% 0,1-0,9)<sup>88</sup>. Actualmente, se encuentra en curso el análisis del estudio fase III del NCCTG (N05C3) diseñado para confirmar los hallazgos descritos en una serie de 207 pacientes tratados con vitamina E 300 mg c/12h o placebo durante el uso de la quimioterapia con base en platino.

A pesar de la cantidad de información que soporta el uso regular de la vitamina E para disminuir la NITMC, existe controversia respecto de la interferencia de este agente con la capacidad citotóxica de la quimioterapia debido a la interferencia de los antioxidantes sobre la generación de aductos en el ADN y sobre el daño directo que generan estos en las membranas celulares. Para soportar esta consideración vale la pena mencionar los hallazgos de dos estudios que utilizaron vitamina E para prevenir los efectos adversos inducidos por la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello<sup>89</sup>. En el primer estudio los pacientes recibieron vitamina E,

400 UI/día más vitamina A 30 mg/día versus placebo durante el periodo de administración de la radioterapia; este trabajo descartó posteriormente el uso del betacaroteno y continuó con la vitamina E demostrando un incremento sutil en la tasa de recurrencia entre los pacientes que no recibieron el tocoferol<sup>90</sup>. El otro experimento valoró el papel de la vitamina E 400 mg/día como enjuague versus placebo para disminuir la incidencia de la mucositis inducida por radioterapia; curiosamente, el estudio encontró un deterioro sustancial en la mediana de SG entre los pacientes que recibieron la vitamina E versus el placebo (8,5 contra 12,5 meses, respectivamente). Para discernir este asunto, Ladas y colaboradores, realizaron una revisión sistemática, que permitió integrar la información sobre la utilidad y seguridad de los antioxidantes usados en conjunto con la terapia oncológica sistémica. La revisión no pudo demostrar un efecto deletéreo de la vitamina E sobre desenlaces como la SG<sup>91</sup>.

#### AGENTES ANTICONVULSIVANTES

Argyriou y colaboradores, evaluaron la utilidad de la oxcarbazepina para prevenir la presentación de síntomas relacionados con neurotoxicidad en 32 pacientes tratados con oxaliplatino demostrando una reducción del 34% en la incidencia de las parestesias y disestesias<sup>92</sup>. Otro estudio de menores dimensiones encontró un resultado similar para la carbamazepina<sup>93</sup>.

#### NIMODIPINA

La nimodipina es un bloqueador de los canales de calcio tipo dihidropiridina, originalmente desarrollada para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se cree que este agente produce relajación del músculo liso arterial, favoreciendo el flujo colateral por medio de la dilatación del vasa nervorum, evento que podría evitar la neurotoxicidad causada por los agentes de quimioterapia. Cassidy y colaboradores, llevaron a cabo un estudio piloto que reclutó 50 pacientes para demostrar el efecto del uso crónico de la nimodipina para controlar la NITMC. El

experimento debió suspenderse prematuramente por un incremento significativo en la náusea y el vómito que disminuyó la adherencia al antihipertensivo<sup>94</sup>.

#### ESTEROIDES

Al menos un estudio valoró la utilidad de la administración de la prednisona para reducir la incidencia y severidad de la neuropatía inducida por docetaxel en dos grupos de pacientes con diferentes tumores sólidos; 38 recibieron el esteroide y 49 no tuvieron dicha cointervención. La neuropatía se evaluó utilizando una escala que permitió realizar una suma simple de la intensidad de los síntomas, además de la cuantificación de la actividad vibratoria. Después de seis meses de seguimiento, se encontró una diferencia en la proporción de síntomas leves a moderados del 42% y 65% respectivamente, hallazgos que no fueron estadísticamente significativos ni siquiera al considerar las diferencias entre los grupos respecto de la dosis acumulada del taxano<sup>95</sup>.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### AGENTES ANTICONVULSIVANTES

El uso del gabapentina para controlar los síntomas de la NITMC ha sido controvertido. Un estudio fase III cruzado y controlado con placebo realizado en 115 pacientes no demostró diferencias entre el grupo de intervención y el control después de seis semanas de tratamiento, respecto de la severidad del dolor, las alteraciones sensitivas y el compromiso térmico<sup>96</sup>. Un experimento posterior que incluyó 62 sujetos con NITMC y por radioterapia tratados con gabapentina entre 300 mg y 1,8 g/día, encontró una reducción significativa del promedio de la puntuación de dolor en el 42% de los pacientes, lo que se traduce en un NNT de 2,2 (IC95% 1,7 – 3,1), hallazgo que impacta positivamente la calidad de vida<sup>97</sup>. Esta información soporta parcialmente el uso del medicamento para controlar algunos de los desenlaces negativos de los pacientes con neuropatía inducida por quimioterapia, sin embargo, no es posible recomendar el uso

rutinario en sujetos con sintomatología leve o como agente preventivo.

La toxicidad neuronal del oxaliplatino esta mediada en parte por la hiperexcitabilidad de las uniones neuromusculares debido a la acción de los canales de sodio<sup>98</sup>. Estudios en modelos murinos han encontrado que la carbamazepina antagoniza el efecto neurotóxico del oxaliplatino disminuyendo el dolor y otras manifestaciones sensitivas, no obstante, el número de pacientes que han recibido este medicamento como parte de un esquema terapéutico es restringido y la información se encuentra concentrada en la prevención<sup>99</sup>.

El NCCTG también valoró la utilidad de la lamotrigina basado en el reporte de varias series de casos que habían documentado hallazgos positivos para el control del dolor neuropático inducido por quimioterapia. Por tal motivo, se diseñó un experimento clínico, doble ciego, placebo controlado, cruzado y con asignación aleatoria que incluyó 131 pacientes tratados con el anticonvulsivante usando 300 mg/día o placebo por 10 semanas. Después del periodo de intervención, el promedio en el puntaje de dolor referido para la lamotrigina y el control fueron idénticos con una diferencia para la reducción de los síntomas inferior a 0,2 ( $P=0,56$ ). De forma similar, la disminución en la severidad cuantificada por la ECOG Neuropathy Scale (ENS) no fue estadísticamente diferente (0,4 y 0,3, respectivamente;  $P=0,3$ ), al igual que, la valoración subjetiva de los síntomas para los dos grupos<sup>100</sup>.

#### **COMBINACIÓN DE BACLOFEN TÓPICO, AMITRIPTILINA Y KETAMINA**

Actualmente, el NCCTG está explorando la eficacia y seguridad de la combinación de baclofen tópico, amitriptilina y ketamina para el control de los sitios afectados por dolor neuropático secundario a la NITMC. Esta modalidad reduce la posibilidad de presentar efectos secundarios sistémicos y presenta un mecanismo complementario basado en otros estudios diseñados para controlar la neuralgia posherpética y varios síndromes neuropáticos de diversos orígenes, los resultados de este

experimento clínico fase IIB serán presentados en el curso del presente año<sup>101</sup>.

#### **ACETIL-L-CARNITINA (ALC)**

Varios estudios preclínicos han sugerido que la ALC puede prevenir y reducir la neuropatía periférica y el síndrome doloroso agudo inducidos por paclitaxel<sup>102</sup>. Bianchi y colaboradores reportaron los resultados de un estudio piloto positivo que probó el efecto de la ALC, 1 g IV c/8 horas por 10 días en 25 pacientes con neuropatía grado 3 o mayor documentada durante o después de la administración del paclitaxel o del cisplatino, o ante cualquier toxicidad neurológica mayor que 2, que persistiera por al menos tres meses después de discontinuar la quimioterapia. La evaluación independiente de un neurólogo antes y después de la administración de la ALC, permitió demostrar una mejoría del componente sensitivo en el 60% de los casos y motor en el 79% de los mismos. La valoración de la puntuación por la escala TNS antes y después del tratamiento encontró una disminución en la sintomatología en el 92% de los pacientes con una mejoría mantenida de la sintomatología después de 13 meses en más del 50% de los casos. Con estos resultados, los autores sugirieron valorar el efecto de la ALC en un experimento clínico de mayor escala<sup>103,104</sup>, no obstante, dicho estudio no ha sido ejecutado hasta la fecha.

#### **ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS**

Uno de los primeros experimentos clínicos con asignación aleatoria realizado para probar la efectividad de cualquier tratamiento dirigido al manejo de la NITMC fue desarrollado por el NCCTG en 57 pacientes que recibieron nortriptilina<sup>105</sup>. El sustento para desarrollar este experimento fue el efecto positivo de los antidepresivos triciclicos sobre la neuropatía diabética y otros síndromes dolorosos similares; no obstante, Hammack y colaboradores no encontraron diferencias respecto de la intensidad de las parestesias ( $P=0,78$ ), en la calidad del sueño, y en la calidad de vida después del diagnóstico de la neuropatía inducida por quimioterapia. Otro experimento

clínico con limitado tamaño muestral, ciego y controlado con placebo examinó la eficacia de las bajas dosis de amitriptilina (N=22) para controlar la intensidad del dolor neuropático, el disconfort global, la depresión inducida por los síntomas, y la calidad de vida, sin encontrar diferencias a favor del antidepresivo tricíclico<sup>106</sup>. Un trabajo desarrollado por Kautio y colaboradores revaloró el efecto de la amitriptilina en 114 pacientes sin compromiso neurológico previo que hubiesen recibido alcaloides de la vinca, derivados del platino o taxanos. Estos sujetos fueron asignados de forma aleatoria a recibir amitriptilina con una dosis inicial de 100 mg/día o placebo, que se administraron durante el tratamiento con la quimioterapia; la evaluación subjetiva de los síntomas, al igual que la valoración clínica, no permitieron establecer diferencias a favor del antidepresivo<sup>107</sup>.

#### ÁCIDO ALFA LIPOICO

El ácido alfa lipoico es un ácido graso que contiene dos átomos de azufre formando un puente disulfuro que hace parte de la maquinaria metabólica para transformar la glucosa. También actúa como antioxidante capaz de neutralizar los radicales libres en medios acuosos y en la grasa. Basados en los resultados del tratamiento de la neuropatía diabética, se han realizado algunas exploraciones para utilizar este agente por vía endovenosa (600 mg/día) en pacientes que presentan dolor, parestesias y disestesias inducidas por quimioterapia. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en estas series de casos, limita el uso regular de este agente en la población oncológica<sup>108</sup>.

#### DISODIO 2,20-DITIO-BISETANESULFONATO (BNP7787)

El BNP7787 es un profármaco que se reduce al mesna en el riñón y en el hígado; a pesar de que el mecanismo neuroprotector no es claro, el NCI desarrolló un experimento clínico fase I en pacientes con NITMC que demostró una reducción en la incidencia global de la neuropatía grado 2 o mayor inducida por paclitaxel. En la actualidad, este agente está siendo evaluado en un experimento clínico

fase III que incluye pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con taxanos<sup>109,110</sup>.

#### VENLAFAXINA

Ozdogan y colaboradores, valoraron el efecto paliativo de la venlafaxina (75 mg/día) administrado a una pequeña serie de pacientes que presentaron neuropatía secundaria a la administración de cisplatino o de algún taxano. Esta exploración permitió encontrar una reducción en la severidad promedio de las parestesias y del dolor al caminar después de ocho semanas de intervención<sup>111</sup>. Se requieren estudios con un mejor diseño metodológico y con el poder suficiente para confirmar estos hallazgos.

#### INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

##### Acupuntura

Wong y colaboradores evaluaron cinco pacientes con neoplasias ginecológicas que presentaron NITMC después de recibir carboplatino y paclitaxel; todos fueron manejados con acupuntura semanal por seis semanas, seguidas de dos semanas de descanso y de un ciclo adicional de la misma intervención. Las molestias durante la marcha mejoraron de forma en tres sujetos, al igual que las alteraciones vibratorias, el balance, y las parestesias. En todos disminuyó el consumo de analgésicos y no presentaron efectos adversos secundarios<sup>112</sup>. En el momento no hay experimentos en curso para confirmar esta impresión.

##### Educación

Debido a que la NITMC es un efecto secundario esperado que presenta un grado de complejidad variable desencadenando limitación funcional y un alto nivel de ansiedad, el equipo de salud debe realizar una educación previa al paciente, a su familia y/o cuidador haciendo énfasis en las alternativas de tratamiento farmacológico para el control de los síntomas. Dicha intervención permitirá controlar el temor alrededor de las complicaciones, motivando al paciente a iniciar

y continuar el manejo oncológico evitando el abandono. Adicionalmente, un entorno educativo adecuado promueve la manifestación temprana de la morbilidad facilitando el diagnóstico y el tratamiento. No hay estudios que hayan evaluado este tipo de intervenciones hasta el momento, sin embargo, es recomendable considerar un abordaje multidisciplinario.

### CONCLUSIONES

La NITMC es un problema habitual para los pacientes que reciben intervenciones para el manejo de diversas neoplasias. La gran mayoría de los estudios realizados para prevenir o controlar esta condición en la población oncológica tienen limitaciones metodológicas sustentadas en el corto seguimiento, en la evaluación heterogénea de las manifestaciones clínicas y en la valoración del comportamiento fisiológico de la neuropatía. Gran parte de los experimentos han incluido pocos participantes debido al incremento de los síntomas, a la progresión de la enfermedad, al abandono por la ausencia de eficacia y por la muerte. La evaluación de la efectividad de las intervenciones dirigidas a prevenir o controlar la NITMC requiere diseños con mayor poder estadístico para favorecer la validez externa de las opciones y su transposición a la práctica clínica regular. Hasta el momento, pocas intervenciones parecen prometedoras, entre otras el uso regular de Ca/Mg para prevenir la neuropatía inducida por el oxaliplatino, la glutamina, la vitamina E y el gabapentin.

### AGRADECIMIENTOS:

Estarevisión se realizó gracias al estipendio 005-08 otorgado a varios miembros del ONCOLGroup y de la RedLANO por la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular aplicada del Cáncer (FICMAC). La recopilación se realizó gracias a la participación equitativa de todos los autores.

Los autores agradecen la asistencia editorial de Juan Diego Santamaría.

Declaración de conflictos de interés: Ninguno.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooks AD, Sulimanoff I. Evidence based oncology project. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(1):3-10.
2. Weiss RB. Toxicity of chemotherapy – The last decade. *Sem Oncol*. 2006;33(1):1.
3. Brennan MF. Randomized clinical trials in oncology commentary. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(1):1-2.
4. Plancarte SR, Mille-Loera J, Mayer-Rivera F. Manejo del dolor en cáncer. *Cir Ciruj* 2002;70:356-68.
5. Bennett GJ: Neuropathic pain: new insights, new interventions. *Hosp Pract* 1998;33:95-8.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
7. Markman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Underreported and underappreciated. *Current Pain Head Rep* 2006;10:275-8.
8. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Sem Oncol* 2006;33(1):15-49.
9. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16:623-8.
10. Dworkin R. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18:343-9.
11. Morley-Forster P. Prevalence of neuropathic pain and the need for treatment. *Pain Res Manag* 2006;11(Suppl A):5A-10A.
12. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21(2):137-42.
13. Anastasia P, Hay JW. Chemotherapy-induced neuropathy: results of an oncology nurse survey. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:2618.
14. Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology* 1989;39:368-73.
15. Edwards M. The Functional Implications of Taxane-induced Neuropathy. California Breast Cancer Research Program 2004, grant number 10GB-0001.
16. Cata JP, Weng HR, Lee BN, Reuben JM, Dougherty Pm. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2006;72:151-169.
17. Hilkens PHE, Verweij J, Vech ChJ, Stoter G, Van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel. *Ann Oncol* 1997;8:1-4.
18. Forman A. Peripheral neuropathy in cancer patients: clinical types, etiology and presentation. *Oncology* 1990;4:85-9.

19. Grothey A. Oxaliplatin safety profile: Neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30(suppl 15):5-13.
20. Brienza S, Vignoud J, Itzakhi M. Oxaliplatin (L-OHP): Global safety in 682 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;14:209.
21. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4-12.
22. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132(5):584-93.
23. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000;108:487-95.
24. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1(3):194-205.
25. Postma TJ, Bernard BA, Huijgens PC, Psenkoppele GJ, Heimans JJ. Long term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neuro-Oncol* 1993;15:23-7.
26. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology* 1983;90(1): 1-3.
27. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(4):310-3.
28. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63(15):1549-63.
29. Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM. Morphological alterations in dorsal root ganglion neurons and supporting cells of organotypic mouse spinal cord-ganglion cultures exposed to taxol. *Neuroscience* 1983;10:491-509.
30. Fazio R, Quattrini A, Bolognesi A. Docetaxel neuropathy: a distal axonopathy. *Acta Neuropathol* 1999;98:651-3.
31. Screnci D, McKeage MJ. Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J Inorg Biochem* 1999;77:105-10.
32. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;349:9-17.
33. Weng HR, Aravindan N, Cata JP, Chen JH, Shaw AD, Dougherty PM. Spinal glial glutamate transporters downregulate in rats with taxol induced hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2005;386:18-22.
34. Cata JP, Weng HR, Chen JH, Dougherty PM. Altered discharges of spinal wide dynamic range neurons and down-regulation of glutamate transporter expression in rats with paclitaxel-induced hyperalgesia. *Neuroscience* 2006;138:329-38.
35. Di Maio M, Iaffaioli RV, de Placido de S. Residual neurotoxicity in patients with ovarian cancer in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl):458s.
36. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria. Version 2.0: April 30, 1999. URL: <http://ctep.info.nih.gov> Acceso: Agosto 2009.
37. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology* 2003; 61:1297-300.
38. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality-of-life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005 ;41:1135-9.
39. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000;11:509-13.
40. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;7:39-44.
41. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 2004;104:132-42.
42. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Iconomou A, Kalofonos HP, et al. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin and paclitaxel-based chemotherapy: Could it be predicted? *Support Care Cancer* 2005;13:647-51.
43. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol* 2005;4:349-61
44. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol.* 2007;6:75-86.
45. Cersosimo RJ. Oxaliplatin associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):128-35.
46. Krishnan AV. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;32(1):51-60.
47. Argyriou A, Chroni E, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2006;67:2253-5.
48. Kannarkat G. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):719-25.
49. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24:1633-42.

50. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1858-67.
51. Winer EP, Berry DA, Wolf S. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004;22:2061-8.
52. Mouridsen H, Harvey V, Semiglazov V. Phase III study of docetaxel 100 mg versus 75 versus 60 mg/m<sup>2</sup> as second line chemotherapy for metastatic breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, December 11-14, 2002 (abstr 327).
53. Ravdin P, Erban J, Overmoyer B. Phase III comparison of docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: *Eur J Cancer* 2003;1:(suppl 1):201S.
54. Montero A, Fosella F, Hortobagyi G, Valero V. Docetaxel for treatment of solid tumors: a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol* 2005;6:229-39.
55. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004;6:535-46.
56. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neurol Clin* 2007;25:257-76.
57. Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, Petracci E, Zamagni E, Tosi P, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide. *Neurology* 2007; 69:573-81.
58. Dimopoulos M, Eleutherakis-Papaiaikovou M. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004;117:508-15.
59. Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, Rigamonti L, Rodríguez-Menedez V, Ceresa C, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol* 2007;1:317-25.
60. Plotkin S, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin N Am* 21;2003:279-318.
61. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005228. DOI: 10.1002/14651858.CD005228.pub2.
62. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R. Prevention of Oxaliplatin related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving Oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-61.
63. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, Poirier AL, Berger V, Gamelin E, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1188-9.
64. Armstrong CM, Cota G. Calcium block of Na<sup>+</sup> channels and its effect on closing rate. *PNAS* 1999;96(7):4154-7.
65. Nikcevic DA, Grothey A, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentshev T, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium (IV Ca/Mg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT) in adjuvant colon cancer: Results of the phase III placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7. *J Clin Oncol* 2008;20:4009.
66. Hochster HS, Grothey A, Shpilsky A, Childs BH. Effect of intravenous (IV) calcium and magnesium (Ca/Mg) versus placebo on response to FOLFOX+bevacizumab (BEV) in the CONCePT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:280.
67. Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, Sano M, Ishida H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):82-7.
68. Walker M, Ni O. Neuroprotection during chemotherapy: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2007;30(1):82-92.
69. Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Annele B, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6359-68.
70. Visovsky C, Collins M, Abbott L, Aschenbrenner J, HartPutting C. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clinical J Oncol Nurs* 2007;11(6):901-13.
71. Hilpert F, Stähle A, Tomé O, Burges A, Rossner D, Späthe K, et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy--a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 2005;13(10):797-805.
72. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, Fronzoni M, Catalano G. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13(1):26-32.
73. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Labianca R, Giordani P, Baldelli AM, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3478-83.
74. Smyth JF, Bowman A, Perren T, Wilkinson P, Prescott RJ, Quinn KJ, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 1997;8(6):569-73.

75. Lin PC, Lee MY, Wang WS, Yen CC, Chao TC, Hsiao LT, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer* 2006;14(5):484-7.
76. Gwag BJ, Sessler FM, Robine V, Springer JE. Endogenous glutamate levels regulate nerve growth factor mRNA expression in the rat dentate gyrus. *Mol Cells* 1997;7(3):425-30.
77. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007;12(3):312-9.
78. Strasser F, Demmer R, Böhme C, Schmitz SF, Thuerlimann B, Cerny T, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Oncologist* 2008;13(3):337-46.
79. Stubblefield MD, Vahdat LT, Balmaceda CM, Troxel AB, Hesdorffer CS, Gooch CL. Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(4):271-6.
80. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):501-13.
81. Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, Leuin S, Kaufman E, Donovan D, et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001;7(5):1192-7.
82. Cassidy J, Bjarnason A, Hickish T. Randomized double blind (DB) placebo (plcb) controlled phase III study assessing the efficacy of xaliproden (X) in reducing the cumulative peripheral neuropathy (PSN) induced by oxaliplatin (Ox) and 5-FU/LV combination (FOLFOX4) in 1st line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):3507.
83. Roberts JA, Jenison EL, Kim K, Clarke-Pearson D, Langleben A. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of ORG 2766 in the prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;67(2):172-7.
84. van Gerven JM, Hovestadt A, Moll JW, Rodenburg CJ, Splinter TA, van Oosterom AT, et al. The effects of an ACTH (4-9) analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J Neurol* 1994;241(7):432-5.
85. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res* 2005;11(5):1890-8.
86. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(5):927-31.
87. Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74(9):762-6.
88. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(3):237-44.
89. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Europ J Cancer* 2008;44:1507-1515.
90. Smith A, Rosenfeld S, Dropcho E. The use of vitamin E for prevention of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2005;23:7794.
91. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22(3):517-28.
92. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2006;67(12):2253-5.
93. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1767-74.
94. Cassidy J, Paul J, Soukop M, Habeshaw T, Reed NS, Parkin D, et al. Clinical trials of nimodipine as a potential neuroprotector in ovarian cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemther Pharmacol* 1998;41(2):161-6.
95. Pronk LC, Hilkens PH, van den Bent MJ, van Putten WL, Stoter G, Verweij J. Corticosteroid co-medication does not reduce the incidence and severity of neurotoxicity induced by docetaxel. *Anticancer Drugs* 1998;9(9):759-64.
96. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2909-17.
97. Ross JR, Goller K, Hardy J, Riley J, Broadley K, A'hern R, Williams J. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study. *J Palliat Med* 2005;8(6):1118-26.

98. Webster RG, Brain KL, Wilson RH, Grem JL, Vincent A. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005;146(7):1027-39.
99. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(Suppl 1):S38-46.
100. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 2008;112(12):2802-8.
101. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *Journal of Pain* 2005;6(10):644-9.
102. Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience Letters* 2006;397(3):219-23.
103. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, Zanna C, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1746-50.
104. De Grandis D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs* 2007;21 Suppl 1:39-43.
105. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98(1-2):195-203.
106. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):31-9.
107. Kautio AL, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res* 2009;29(7):2601-6.
108. Rock E, DeMichele A. Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *J Nutr* 2003;133(11):3785S-3793S.
109. Takeda K, Negoro S, Matsui K. Phase I safety and pharmacokinetic trial of BNP7787 in patients receiving cisplatin (CDDP) and paclitaxel (PTX) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An Osaka phase I study group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:114a.
110. National Institutes of Health: Evaluation of BNP7787 for the prevention of neurotoxicity in metastatic breast cancer patients receiving weekly paclitaxel. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00039780> Acceso: Enero 2010.
111. Özdoğan M, Samur M, Bozcuk H, Aydin H, Çoban E, Savas B. Venlafaxine for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Turk J Cancer* 2004;34(3):110-3.
112. Wong R, Sagar S. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy--a case series. *Acupunct Med* 2006;24(2):87-91.

#### Anexo 1. Términos incluidos en la búsqueda de información.

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, peripheral neuropathy, neuropathy, human leukemia inhibitory factor, nerve growth factor, neurotrophin-3, exercise and chemotherapy-induced peripheral neuropathy, exercise and neuropathy, therapy and peripheral neuropathy, vitamin E, tricyclic antidepressants, amifostine, calcium/magnesium infusions, carbamazepine, glutathione, alpha lipoic acid, glutamine, alternative therapy, complementary therapies, herbal therapies, plant medicinal, herb(s), herbal(s), acupuncture, electric nerve stimulation, high-frequency external muscle stimulation, transelectrical nerve stimulation, spinal cord stimulation, anodyne therapy, pulsed infrared light therapy (PILT), social support, psychosocial support, educational interventions, patient education, patient safety, safety, injury, accidents, safety management, protective devices, capsaicin.