

C a p í t u l o 6

NEUROTOXICIDAD
POR QUIMIOTERAPIA

Begoña Pérez Valderrama
Jesús Corral Jaime
Ana M^a Casas Fernández de Tejerina

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA



NEUROTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA



INTRODUCCIÓN

El daño neurológico es una complicación bastante frecuente del tratamiento quimioterápico. Constituye un cuadro clínico importante en el paciente oncológico debido a su incidencia, dificultad diagnóstica y de manejo así como la ausencia de un tratamiento eficaz, pudiendo incluso en muchos casos llegar a ser una toxicidad limitante de dosis. Aunque su incidencia es desconocida, se estima que puede aparecer hasta en un 60% de los pacientes en tratamiento quimioterápico. La neuropatía periférica aparece en un 20-30% de los casos^{1,2}.

El área del sistema nervioso que se afecta determina las manifestaciones clínicas de la neurotoxicidad. El sistema nervioso central incluye el cerebro y la médula ósea, las cuales son responsables del estado mental, la consciencia y la función motora, sensitiva, cerebelosa y de los pares craneales. El sistema nervioso periférico incluye los nervios periféricos, responsables del dolor, temperatura y sensibilidad posicional y proporciona el control motor al sistema muscular y fibras autonómicas para el control de la función visceral³.

Los tres factores que determinan el potencial neurotóxico incluyen:

- a) la capacidad del fármaco para alcanzar el sistema nervioso,
- b) su efecto una vez allí, y
- c) la existencia de disfunción neurológica previa.

El sistema nervioso central está protegido por la barrera hematoencefálica (BHE) la cual previene que sustancias nocivas, incluyendo muchos fármacos, alcancen el cerebro y la médula ósea en concentraciones altas. La BHE no es perfecta y fármacos seleccionados atraviesan la barrera, especialmente cuando se administran a dosis altas. Además, algunas drogas que son moléculas pequeñas o son altamente

lipofílicas pueden atravesar la BHE. El sistema nervioso periférico está también protegido por una barrera hematoencefálica, que es diferente de la barrera del sistema nervioso central. Esto explica por qué un fármaco puede afectar una parte del sistema nervioso y no otra. Una vez que el fármaco penetra la barrera debe ejercer sus efectos tóxicos en los tejidos nerviosos. La vincristina es un ejemplo de fármaco que tiene toxicidad directa en el sistema nervioso central cuando se administra en altas concentraciones⁴. En contraste, fármacos como el metrotexate, tiotepa y citarabina, pueden ser administradas intratecalmente. La administración intratecal de estas drogas puede causar síntomas neurológicos, pero raramente resultan mortales.

La administración de fármacos neurotóxicos puede acentuar la disfunción asociada con neuropatías preexistentes o interactuar con cada una de ellas para incrementar la toxicidad. Los efectos neuropáticos pueden aparecer inmediatamente o un tiempo después de la administración del fármaco e incluso, alguno de estos efectos, puede manifestarse tras un largo período desde su administración. El grado del daño neurológico producido depende del fármaco usado, la duración del tratamiento y la dosis acumulada aplicada⁵.

Cuando ya está establecida, la toxicidad neurológica inducida por quimioterapia no tiene un tratamiento eficaz. Dependiendo de la dosis y el agente usado, los síntomas en algunos casos pueden resolverse totalmente. Pero con frecuencia, la neurotoxicidad es tan sólo parcialmente reversible, y en algunos casos, irreversible. Para intentar disminuir el impacto y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, es fundamental la detección precoz, siendo el diagnóstico fundamentalmente clínico.

CLÍNICA

Los síndromes clínicos provocados por neurotoxicidad que se han atribuido a la Quimioterapia dependen de la zona del sistema nervioso afectada (tabla 1) y pueden ser divididos en cinco grandes grupos¹⁻².



Tabla 1. Principales síndromes neurológicos inducidos por quimioterapia; fármacos implicados y factores de riesgo

Síndrome	Agente	Factores riesgo
Encefalopatía aguda	5-fluorouracilo Ciclofosfamida Carmustina Interferón-alfa Interleukina-2 Procarbacia Citarabina i.t. Metotrexate Fludarabina	Hipoalbuminemia Creatinina elevada Tratamiento previo con cisplatino
Encefalopatía crónica	Citarabina i.t. e i.v. Metotrexate i.t. e i.v. Thiotepa i.t. Ifosfamida i.v. Carmustina i.a. Cisplatino i.a.	Radioterapia holocraneal reciente o concomitante
Toxicidad cerebelosa	Citarabina 5-fluorouracilo	Edad > de 50 años Dosis acumulada alta Infusión < 1 hora Alteración de la función renal/hepática Neuropatía previa Radioterapia holocraneal reciente o concomitante
Parálisis nervios craneales	Vincristina Paclitaxel	Desconocidos
Mielopatía	Citarabina i.t. Metotrexate i.t.	
Neuropatía periférica	Fibra larga: cisplatino Fibra corta: vincristina, paclitaxel, etc.	Historia de neuropatía (p.e.diabetes o neuropatía congénita)

i.t.: intratecal; i.v.: intravenoso; i.a.: intraarterial

ENCEFALOPATÍA

Su establecimiento puede ser agudo o crónico. La clínica consiste en un cuadro de confusión, alucinaciones, afasia, somnolencia y letargia y, en

ocasiones, aparecen crisis comiciales. La encefalopatía aguda suele aparecer durante el régimen quimioterápico y se resuelve en 10-14 días, aunque puede ser irreversible e incluso mortal. La encefalopatía crónica consiste en una pérdida progresiva de las funciones cognitivas hasta degenerar en una demencia que ocurre de 2 a 24 meses tras el tratamiento y puede progresar al coma y a la muerte.

TOXICIDAD CEREBELOSA

Consiste en un cuadro de disfunción cerebelosa global, con alteraciones en la marcha, el equilibrio y un cuadro de ataxia y disartria. Aparece durante el régimen QT y suele resolverse a lo largo de los días, aunque en un pequeño porcentaje de casos puede ser irreversible.

PARÁLISIS DE NERVIOS CRANEALES

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas son alteraciones de los nervios oculomotores (III, V y VI) con alteración de los movimientos oculares, y parálisis facial (VII par). Aparecen con la administración del tratamiento y la evolución es variable, aunque la gran mayoría de los casos el cuadro se resuelve en varios días.

MIELOPATÍA

Generalmente el cuadro está relacionado con un daño mecánico causado por múltiples punciones lumbares y la administración de drogas por dicha vía. Aparece pérdida de sensibilidad, alteración de neuronas motoras, dolor radicular e incontinencia de esfínteres. El cuadro se instala en unas horas o días, y puede ser transitorio o progresivo.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Es la complicación neurológica más frecuente derivada del tratamiento quimioterápico. Puede afectar a:

- a) Los nervios periféricos de fibra larga, con pérdida de sensibilidad posicional y vibratoria; suele aparecer varias semanas-meses tras el tratamiento y la mejoría es lenta y progresiva.



- b) Los nervios de fibra corta, con pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica, con una instauración más aguda durante el tratamiento, siendo la mejoría también más rápida. En algunos casos se afectan ambos tipos de fibras, con alteraciones de la sensibilidad “en guante y calcetín”.

FÁRMACOS IMPLICADOS

No todos los fármacos quimioterápicos tienen el mismo potencial de producir un efecto neurotóxico (tabla 2). Además, aunque un mismo agente puede producir afectación de todas las localizaciones, en general aparece cierta selectividad de cada fármaco por un tipo de afectación concreta.

Tabla 2. Agentes quimioterápicos que causan neurotoxicidad

ALTO POTENCIAL DE NEUROTOXICIDAD		
Altretamina L-Asparaginasa Carboplatino Cisplatino Docetaxel Vinblastina	Interferón (altas dosis) Ifosfamida Metotrexate Citarabina Paclitaxel 5-fluorouracilo	Procarbicina Talidomida Tretinoína Oxaliplatino Vincristina Pentostatina
NEUROTOXICIDAD OCASIONALMENTE IRREVERSIBLE		
Cisplatino Citarabina Docetaxel	5-fluorouracilo (con levamisol) Ifosfamida	Metotrexate (intratecal) Paclitaxel
CASOS AISLADOS DE NEUROTOXICIDAD		
Interleukina-2 Busulfan (altas dosis) Clorambucilo	Dacarbacina Etopósido (altas dosis) Interferón (bajas dosis)	Irinotecan Melfalán (altas dosis) Teniposido

ALCALOIDES DE LA VINCA

La vincristina es el único fármaco entre los agentes tumorales en que la neurotoxicidad es el principal problema limitante de dosis. Los análogos vindesina y vinorelbina también tienen potencial neurotóxico aunque no

suele ser limitante de dosis, es menos frecuente y produce una mayor afectación autonómica. La vincristina causa daño neuronal con preservación relativa de la vaina de mielina. La afectación más frecuente es la del sistema nervioso periférico, produciendo una neuropatía axonal periférica sensitivo-motora. Las manifestaciones iniciales y más comunes de la neurotoxicidad son la pérdida de los reflejos profundos osteotendinosos y parestesias de las extremidades distales, que pueden progresar proximalmente si continúa el tratamiento con vincristina. También pueden aparecer mononeuropatías y parálisis de nervios craneales².

Una gran parte de los pacientes desarrolla neuropatía autonómica⁶, fundamentalmente afectación gastrointestinal en forma de estreñimiento, siendo menos frecuentes otros síntomas autonómicos, tales como atonía de vejiga urinaria e impotencia.

El manejo de la neurotoxicidad por vincristina consiste en reducir la dosis o aumentar el intervalo entre administraciones. Si aparece debilidad muscular, el tratamiento debe suspenderse. La neuropatía suele resolverse en unos meses⁶, aunque a veces tarda años e incluso puede permanecer de forma indefinida.

SALES DE PLATINO

Cisplatino

La neurotoxicidad por cisplatino es frecuente y afecta sobre todo al sistema nervioso periférico⁷. Se manifiesta en forma de parestesias de inicio distal que van progresando proximalmente si continúa el tratamiento. Suele disminuir la sensibilidad vibratoria, con desaparición de los reflejos osteotendinosos.

La aparición de la neuropatía está relacionada con la dosis acumulada, apareciendo en general con dosis superiores a 400 mg/m².

El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco. Con el paso del tiempo, la neuropatía suele mejorar, aunque en algunos pacientes se ha observado un empeoramiento de la clínica en los 2-6 meses posteriores al tratamiento.



Otras complicaciones neurológicas son: ototoxicidad, signo de Lhermitte, accidente cerebrovascular agudo, neuritis retrobulbar y encefalopatía.

Carboplatino

El carboplatino produce menor neurotoxicidad que el cisplatino, salvo que se usen dosis muy altas en cuyo caso la neurotoxicidad es severa.

Oxaliplatino

El oxaliplatino provoca dos formas de neuropatía: un síndrome agudo y una neurotoxicidad crónica, menos frecuente⁹.

- a) La neuropatía aguda es frecuente, transitoria y suele ocurrir durante, o inmediatamente tras la primera exposición, repitiéndose en las siguientes. Consiste en parestesias distales y periorales y en ocasiones disestesias faringolaríngicas que suelen ser moderadas y reversibles en pocas horas. El aumento del tiempo de infusión suele ser eficaz para prevenirlas.
- b) La neurotoxicidad crónica acumulativa es la toxicidad limitante de dosis del oxaliplatino, que no debe superar los 1.000 mg/m². La afectación neurológica es solamente sensitiva, con parestesias distales que aumentan en intensidad con la acumulación de dosis. En casos extremos puede aparecer ataxia sensorial. Con la suspensión del tratamiento las secuelas suelen ser reversibles en unas semanas.

TAXANOS

Paclitaxel

Generalmente produce una neuropatía sensitiva, que puede convertirse en toxicidad limitante de dosis⁹⁻¹⁰. Aparecen parestesias distales, con pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica y de la posicional y vibratoria. Menos frecuente es la toxicidad oftálmica, generalmente en forma de escotomas transitorios durante la infusión del fármaco, aunque puede producirse una disminución de la agudeza visual.

La dosis acumulada es el factor fundamental, apareciendo neuropatía en dosis superiores a 250 mg/m². Generalmente ésta es reversible tras la suspensión del fármaco, aunque algunos casos es permanente.

Docetaxel

El desarrollo de neuropatía con este fármaco es menos frecuente y suele ser de menor intensidad, aunque con dosis acumuladas mayores de 400 mg/m² pueden aparecer cuadro severos¹¹. Ante la aparición de neurotoxicidad, debe suspenderse el tratamiento.

ANTIMETABOLITOS

Metotrexate

La toxicidad aguda suele aparecer con la administración intratecal, siendo un cuadro de irritación meníngea que resuelve en unos pocos días y sin secuelas. La sobredosificación puede provocar un cuadro de mieloencefalopatía grave, que puede llevar a la muerte del paciente.

Aparece una toxicidad subaguda, semanas o meses tras la administración del tratamiento, fundamentalmente con la administración intravenosa. Con dosis moderadas o altas pueden aparecer trastornos del comportamiento, hemiparesia y afasia, que son autolimitados y con una duración de horas o pocos días. Con la combinación de metotrexate intravenoso e intratecal puede aparecer leucoencefalopatía reversible.

La toxicidad crónica aparece más de 6 meses tras la administración del fármaco, pudiendo ocurrir en ambas formas de administración. Típicamente aparece una demencia progresiva, ataxia e incontinencia urinaria. Si se administra radioterapia concomitante, la frecuencia aumenta.

No existe tratamiento para los diferentes cuadro clínicos secundarios a metotrexate, siendo el leucovorín ineficaz para prevenirla¹².

5-Fluorouracilo

La toxicidad neurológica con este fármaco es rara. Consiste en síntomas cerebelosos, tales como ataxia de la marcha, nistagmo, dismetría y



disartria. El inicio suele ser agudo y no está relacionada con la dosis acumulada¹³.

La combinación de 5-fluorouracilo con levamisol puede provocar leucoencefalopatía focal inflamatoria, que parece está relacionado con el levamisol exclusivamente. Estos síntomas mejoran tras la suspensión del tratamiento.

Citarabina

La toxicidad neurológica depende de la dosis y la vía de administración¹⁴. A dosis mayores de 1 g/m² pueden aparecer síntomas cerebelosos, crisis comiciales o leucoencefalopatía, que suelen aparecer en 24 horas y se resuelven días o semanas tras la suspensión del fármaco. No parece haber relación con la dosis acumulada.

La administración intratecal puede producir meningitis aséptica y, en casos aislados, mieloencefalopatía. Actualmente existe en el mercado una presentación de liberación sostenida que disminuye la frecuencia de complicaciones, así como la coadministración de cortocosteroides.

ALQUILANTES

La ifosfamida es el agente que produce neurotoxicidad con mayor frecuencia. La forma más común es la encefalopatía que muy raramente progresa a coma o muerte. Suele comenzar unas horas tras la administración del fármaco con una duración de 1 a 4 días. Más rara es la aparición de extrapiramidalismo, signos cerebelosos, incontinencia y debilidad¹⁻¹².

Otros alquilantes como las nitrosureas, a pesar de ser liposolubles y atravesar la barrera hematoencefálica, no suelen provocar síntomas neurológicos.

OTROS AGENTES

La procarbacina provoca una polineuropatía sensoriomotora en un porcentaje aceptable de pacientes. Los interferones también pueden cau-

sar parestesias distales, que son dosis-dependientes, y fundamentalmente neurotoxicidad central.

POLIQUIMIOTERAPIA

La combinación de agentes quimioterápicos puede producir sinergismo tóxico, sobre todo si los fármacos tienen efectos similares, por lo que el uso de estas combinaciones debe ser cuidadosamente valorada para minimizar los potenciales efectos secundarios.

TRATAMIENTO PREVENTIVO Y EVALUACIÓN DE LA NEUROTOXICIDAD

Los objetivos son prevenir el desarrollo de la neurotoxicidad periférica, prevenir el empeoramiento de una neuropatía pre-existente, disminuir el disconfort y el dolor y permitir que los pacientes puedan realizar las actividades de su vida diaria.

Desafortunadamente, no hay ninguna estrategia eficaz para prevenir el desarrollo de neurotoxicidad en el 100% de los pacientes. Una vez que la neurotoxicidad se desarrolla, ninguna estrategia la revierte, excepto quizás suspender el agente neurotóxico. Así, un manejo exitoso incluye la evaluación de la función neurológica antes de la iniciación de la quimioterapia, monitorización, intervenciones que proporcionen un alivio sintomático y la educación del paciente. La evaluación es importante porque proporciona un dato basal que puede usarse para comparaciones longitudinales, puede desvelar condiciones preexistentes relevantes y, además alertará al equipo médico sobre el elevado riesgo de complicaciones neurológicas, sirviendo de recordatorio para realizar un seguimiento estrecho del paciente.

PREVENCIÓN

La prevención de la neuropatía periférica debería empezar con el reconocimiento de las condiciones pre-existentes. Si las condiciones neurológicas pre-existentes son tratables, deberían ser tratadas. Si son irre-



versibles, los pacientes deberían ser monitorizados atentamente debido al potencial sinergismo tóxico entre la quimioterapia y dichas condiciones. Dependiendo de su severidad, el equipo médico puede cambiar el plan de tratamiento y considerar la sustitución por otro agente tóxico de la misma clase. El uso de un agente potencialmente neurotóxico en un paciente con una condición neurológica pre-existente debería decidirse de forma individualizada. Todos los pacientes que reciben quimioterapia potencialmente neurotóxica deberían ser monitorizados con cuidado y de forma rutinaria. Los fármacos con el potencial de prevenir o tratar la neurotoxicidad deberían ser considerados especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar neuropatía periférica, comprendiendo, sin embargo, que los fármacos protectores no son eficaces de manera universal, y que no hay tratamiento disponible para revertir la neurotoxicidad. El fármaco neurotóxico debería ser suspendido si se desarrollan signos neurológicos severos, ya que si se continúa, la neurotoxicidad inevitablemente progresará. Esto es de particular importancia en la disfunción autonómica, donde la progresión puede llevar a un ileo paralítico grave y perforación intestinal.

Los pacientes deberían ser educados sobre la neurotoxicidad, incluyendo las manifestaciones clínicas y los signos de progresión. Es importante para los pacientes evitar confundir el comienzo de neurotoxicidad con la recidiva tumoral, previniendo así una ansiedad innecesaria. Además, deberían ser educados sobre las medidas a implantar una vez desarrollada la neurotoxicidad, como por ejemplo controlar la temperatura del agua, usar guantes protectores para fregar, usar calcetines de algodón, etc.

EVALUACIÓN

La función motora, sensorial y autonómica podría ser evaluada rutinariamente antes, durante y después de completar el tratamiento quimioterápico¹⁵ (tabla 3). Puede ser útil utilizar la escala modificada de Norris que gradúa una serie de habilidades de la vida cotidiana que se ven afectadas por la neurotoxicidad (tabla 4)¹⁶.

Por otra parte, es asimismo importante actualizar la historia del paciente preguntando sobre el comienzo reciente de los signos y síntomas. Los

Tabla 3. Valoración clínica de la neurotoxicidad inducida por quimioterapia

Función neurológica	Valoración
Marcha	Ampliación de la base de sustentación, marcha en estepaje, dolor al caminar.
Función motora	Debilidad distal y proximal y simetría Extremidad superior: fuerza de interóseos y deltoides Extremidad inferior: dorsiflexión plantar, flexión cadera
Reflejos	Extremidad superior: braquio-radial Extremidad inferior: aquileo y patelar
Sensibilidad	Valorar pérdida distal y progresión proximal Fibra larga: sensibilidad posicional y vibratoria Fibra corta: sensibilidad dolorosa y térmica
Función autonómica	Ruidos intestinales, ortostatismo, variación del pulso con el Valsalva

signos y síntomas que ocurren temprano tras la administración de la quimioterapia sugieren neurotoxicidad inducida por fármacos, mientras que los que ocurren de forma más retardada sugieren algún otro tipo de neuropatía. La excepción es la neurotoxicidad inducida por cisplatino, que puede ser retardada.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN NEUROTOXICIDAD GRADO III INSTAURADA

Las intervenciones terapéuticas para la neuropatía periférica incluyen:

- a) agentes farmacológicos para alivio sintomático,
- b) agentes protectores
- c) tratamientos no farmacológicos.

Muchas recomendaciones de fármacos utilizados para tratar pacientes con neurotoxicidad inducida por quimioterapia están basados en estudios realizados en pacientes con dolor neuropático inducido por diabetes¹⁶.



Tabla 4.

Escala modificada de Norris para valorar la pérdida de habilidades producida por neurotoxicidad

Habilidad	Normal = 3	Alterada = 2	Poca = 1	Ninguna = 0
Mantener derecha la cabeza				
Darse la vuelta en la cama				
Sentarse en la cama				
Escribir				
Abrocharse los botones, subir/bajar cremallera				
Ponerse una camisa o una blusa				
Ponerse falda o pantalones				
Cortar carne				
Coger un tenedor				
Llenar un vaso y beber				
Peinarse				
Cepillarse los dientes				
Levantar un libro y una bandeja				
Levantar un tenedor o un lápiz				
Cambiar la posición de los brazos				
Subir escaleras, 1 tramo o piso				
Bajar escaleras				
Levantarse de una silla				
Caminar a oscuras				
Caminar con ayuda				
Caminar sin ayuda				
Permanecer de pie (sin ayuda)				
Bañarse				
Usar los pedales del coche				
Reconocer monedas, llaves				
Coser un botón (o escribir con bolígrafo)				

ANALGÉSICOS

Ordinariamente, la terapia analgésica comienza con fármacos no-opioides, tales como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los cor-

ticosteroides. Generalmente, el dolor neuropático responde pobremente a los analgésicos habituales y puede requerir tratamiento con analgésicos opioides, antidepresivos, anticonvulsivantes o una combinación de estos agentes. En el pasado, los opioides fueron considerados no efectivos en el dolor neuropático, pero datos más recientes indican que los analgésicos opioides pueden ser efectivos en este tipo de dolor, aunque se pueden necesitar dosis muy agresivas. Altas dosis pueden causar efectos secundarios, tales como sedación que pueden ser problemáticos en pacientes con algunos tipos de neuropatía. Así pues, los opioides deben ser utilizados apropiadamente para minimizar efectos secundarios.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes son la clave del tratamiento de la mayoría de los pacientes con cualquier tipo de dolor neuropático. De los antidepresivos, la amitriptilina es el antidepresivo tricíclico más estudiado, pero frecuentemente se administra a unas dosis inadecuadas. Ésta debería ser iniciada a dosis de 10 a 75 mg diarios, dependiendo de cada paciente, y puede escalarse la dosis con seguridad hasta 150 mg diarios. La sedación es uno de sus mayores efectos secundarios, que puede minimizarse administrándose al acostarse. La acción del fármaco comienza a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento y se necesitan hasta 6 semanas para observar el máximo beneficio.

Otros fármacos antidepresivos, como la nortriptilina, o los inhibidores selectivos de la serotonina/norepinefrina, pueden ser tan efectivos como la amitriptilina con menos efectos secundarios, aunque no han sido tan largamente estudiados y, además, están asociados a un mayor coste.

ANTICONVULSIVANTES

Existe evidencia de la eficacia de los fármacos anticonvulsivantes en el manejo del dolor neuropático¹⁷. Inicialmente se utilizaron los anticonvulsivantes de primera generación como son la carbamacepina y la fenitoína. La Carbamacepina y Fenitoína son los anticonvulsivantes mejor



establecidos en el tratamiento de pacientes con dolor neuropático, pero su uso rutinario está limitado por su perfil de efectos secundarios. La carbamacepina es la mejor conocida por su actividad en pacientes con neuralgia del trigémino, pero no está bien establecida para otros tipos de dolor neuropático. Más recientemente, los nuevos anticonvulsivantes han emergido con tratamiento estándar de primera línea. El efecto analgésico de la gabapentina ha sido demostrado en muchos tipos de neuropatía no maligna y de dolor neuropático asociado al cáncer¹⁸. Debido a su efecto analgésico y su buena tolerabilidad, gabapentina se considera actualmente en primera línea de tratamiento de todos los tipos de dolor neuropático. Gabapentina se inicia con una dosis diaria de 100-300 mgrs antes de acostarse, incrementándose la dosis cada 3 días hasta conseguir la dosis efectiva que generalmente se sitúa entre 900-3600 mgrs/día dividida en tres tomas. La gabapentina generalmente es bien tolerada si bien la somnolencia es generalmente el factor limitante de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal y ancianos requieren dosis más bajas. Pregabalina tiene el mismo mecanismo de acción que gabapentina pero es absorbida mejor en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza también por vía hepática. Tiene un inicio de acción analgésica más rápido que gabapentina ya que su titulación es mucho más rápida. Se desconoce aún su efecto en pacientes no respondedores a gabapentina.

De interés, el uso emergente de tratamiento de combinación con anti-depresivos tricíclicos y gabapentina en pacientes con dolor neuropático^{19,20}.

AGENTES NEUROPROTECTORES

La amifostina es un citoprotector indicado en la prevención de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino, y también parece prevenir otros tipos de toxicidad, incluyendo los efectos neurotóxicos del cisplatino²¹. Más recientemente, la amifostina se mostró prometedora como tratamiento de rescate en pacientes con neuropatía periférica preexistente²². Pero son necesarios más estudios para confirmar estas prometedoras afirmaciones que sugieren que la amifostina puede usarse como un tratamiento de rescate. Sin embargo, su uso en la práctica clínica habitual

está limitado por su alto coste y efectos secundarios frecuentes, tales como náuseas, vómitos e hipotensión ortostática.

El aminoácido glutamina y su metabolito glutamato están siendo actualmente evaluados en pacientes con alteraciones neurológicas previas, aunque su papel en el control de la neurotoxicidad inducida por la quimioterapia no está bien definido.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Ejercicio, hidroterapia, masajes, electroterapia, acupuntura, magnetismo, suplementos vitamínicos, dieta y remedios caseros son ejemplos de intervenciones no farmacológicas que han sido recomendadas para la prevención y tratamiento del dolor neuropático. Estas intervenciones tienen la ventaja de ser percibidas como seguras, pero hay una mínima evidencia científica a causa de la falta de ensayos bien diseñados que enrolen a suficiente número de pacientes. Hasta que no se realicen más estudios, será difícil determinar la aplicabilidad de estas medidas. Algunos pacientes pueden obtener beneficio de estas intervenciones simplemente porque ellos sienten la necesidad de hacer algo, mientras que otros obtienen beneficio por un efecto placebo. Algunas intervenciones no farmacológicas, tales como los suplementos nutricionales, tienen la desventaja de interactuar con fármacos, obteniendo efectos secundarios desconocidos, y son caros. El precio puede ser importante ya que a menudo, las intervenciones no farmacológicas no son reembolsables por las compañías de seguros.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FUTURAS

Una rápida identificación, diagnóstico y tratamiento de la neurotoxicidad inducida por quimioterapia es un componente crítico del cuidado oncológico. El reconocimiento de las condiciones predisponentes y las manifestaciones tempranas permiten las modificaciones del tratamiento que reducirán el riesgo de efectos severos y letales. Una vez que la neurotoxicidad se instaura, la suspensión del agente neurotóxico es la



única estrategia que revierte con mas seguridad los síntomas. Consecuentemente, es importante para los miembros del equipo apreciar el potencial neurotóxico de la quimioterapia, monitorizar a los pacientes de forma rutinaria y educar a los pacientes. Algunos pacientes tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad a causa de condiciones neurológicas subyacentes. Estos pacientes de alto riesgo merecen una monitorización más agresiva y una posible sustitución por agentes menos neurotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitkin SR, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin.* 2003 Feb; 21 (1): 279-318
2. 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
3. Forman A. Peripheral neuropathy in cancer patients: incidence, features, and pathophysiology. *Oncology (Hunting).* 1990; 4: 57-62
4. Dettmeyer R, Driever F, Becker A, et al. Fatal myeloencephalopathy due to accidental intrathecal vincristine administration: a report of two cases. *Forensic Sci Int.* 2001; 122: 60-4.
5. Gilbert MR. Neurologic complications. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Neiderhuber JE, eds. *Clinical Oncology.* 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000: 89-105
6. Posner JB. Side effects of chemotherapy. In: *Neurologic complications of cancer.* Philadelphia: F.A. Davis Company; 1995: 282-310
7. Cersosimo RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1989; 16: 195-211
8. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol.* 2003 Aug; 30 (4 Suppl 15): 5-13
9. Price MB, Vermorken JB, Liefingt AJM, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol.* 1995; 6: 489-94
10. Rowinsky EK, Chaudry V, Cornblath DR, et al. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993; 15: 107-15
11. Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology.* 1996; 46: 104-8
12. Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol.* 1982; 9: 103-30
13. Bygrave HA, Geh JI, Jani Y, Glynne-Jones R. Neurological complications of 5-fluorouracil chemotherapy: case report and review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10: 334-6

14. Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol* 1991; 9: 679-93
15. Price MB, DeVroom HL. A quick and easy guide to neurological assessment. *J Neurosurg Nurs*. 1985; 17: 313-20
16. Norris FH, Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1974, 24: 721-8
17. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*. 1999; 83: 389-400
18. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systemic review. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20: 449-58
19. Gillron I, Bailey JM, Dongsheng T et al. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005.; 352: 1324-34
20. Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs. Amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20: 280-5
21. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1931-7
22. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities : results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 2101-12
23. Kaplan E, Kleinman M, Patel A, et al. Amifostine as a rescue agent in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20: 302b. Abstract 2959