



REVISIÓN

Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto

R. Velasco y J. Bruna*

Unidad de Neuro-Oncología, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Departamento de Biología celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona. Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), España

Recibido el 12 de diciembre de 2009; aceptado el 28 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Neuropatía inducida por quimioterapia;
Quimioterapia;
Neuropatía;
Neuropatía tóxica;
Agente antineoplásico

Resumen

Introducción: La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer, y afecta aproximadamente a una tercera parte de los pacientes. La NIQ deteriora la funcionalidad, compromete la calidad de vida y, frecuentemente, conlleva la reducción y/o suspensión del tratamiento, lo que representa un efecto adverso limitante de dosis de muchos antineoplásicos. Además de los clásicos, agentes nuevos como bortezomib y oxaliplatino presentan un marcado riesgo de neuropatía.

Métodos: Tras revisión de la literatura, se analizan los trabajos relevantes y los recientes avances sobre patogenia, incidencia, factores de riesgo, diagnóstico, características y manejo de la NIQ.

Resultados: El conocimiento sobre la fisiopatología de la NIQ es creciente. La investigación incluye la identificación de los genes relacionados con un mayor o menor riesgo de NIQ. La mejor herramienta que permita diagnosticar y graduar la severidad de la NIQ no está definida. Numerosos agentes se están investigando como potenciales neuroprotectores o tratamientos sintomáticos, con resultados negativos en la mayoría de ellos.

Conclusiones: El reconocimiento precoz y posterior reducción de dosis o suspensión del agente neurotóxico es actualmente la única forma de minimizar el desarrollo de esta complicación. Ante la ausencia de tratamientos preventivos o sintomáticos eficaces en la NIQ, sería recomendable la monitorización neurológica de los pacientes candidatos a recibir quimioterapia con agentes neurotóxicos, sobre todo si presentan una neuropatía de base o subclínica. Es necesario definir e implementar la mejor medida para evaluar la NIQ.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 35078jbe@comb.cat (J. Bruna).

KEYWORDS

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy;
Chemotherapy;
Neuropathy;
Toxic neuropathy;
Antineoplastic agent

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue**Abstract**

Introduction: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is the most prevalent neurological complication of cancer treatment, affecting a third of all patients who undergo chemotherapy. CIPN impairs functional capacity, compromises the quality of life and results in dose reduction or cessation of chemotherapy, representing a dose-limiting side effect of many antineoplastic drugs. In addition to classic, novel agents, bortezomib and oxaliplatin have been shown to have a significant risk of CIPN.

Methods: By reviewing literature, this article analyses relevant issues and recent advances regarding the pathogenesis, incidence, risk factors, diagnosis, characteristics and management of CIPN.

Results: Research into the pathophysiology and identification of risk factors for individual patients is growing. A future avenue of investigation includes the identification of patients at lower or higher risk based on their genotype. Best tools for CIPN assessment are not defined. Many agents have been claimed to be neuroprotectors without showing significant results in large randomised clinical trials.

Conclusions: Early recognition and subsequent dose reduction/discontinuation of the offending agent is the only way to minimise the development of this potentially debilitating complication. Due to the lack of effective prophylactic or symptomatic treatments up to now, neurological monitoring should be recommended in patient candidates to be treated with neurotoxic antineoplastic agents, mainly when they present baseline neuropathy. Development of reliable methods for CIPN assessment is essential.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer¹ y probablemente la neuropatía tóxica más común en nuestro medio. Desde el primer caso descrito de neuropatía sensitiva secundaria a cisplatino hace más de 30 años², el problema de la neurotoxicidad en relación con estos tratamientos no ha desaparecido de la escena oncológica, y resulta uno de los efectos secundarios más frecuentes de agentes que se utilizan en primera y/o segunda línea para el tratamiento de diversas neoplasias sólidas y hemáticas. Actualmente, esquemas que contienen cisplatino y paclitaxel constituyen la base del tratamiento de tumores tan prevalentes como el de pulmón y el de mama. Además, la mayoría de las neoplasias hemáticas se tratan con esquemas que contienen vincristina, otro conocido agente neurotóxico. Entre los factores que han contribuido a aumentar la prevalencia de la NIQ están el incremento en el número de pacientes subsidiarios de recibir quimioterapia (QT) y el aumento de la supervivencia debido a la mayor eficacia de los nuevos fármacos y esquemas terapéuticos. Asimismo, la administración de factores estimulantes de colonias durante el tratamiento con citostáticos, que persigue minimizar la toxicidad hemática, permite administrar mayores dosis de QT, con lo que aumenta el riesgo de desarrollar neurotoxicidad.

Un aspecto importante a recordar es que la aparición de la NIQ es un factor limitante en el tratamiento del cáncer. Su aparición produce retrasos en la administración de un

nuevo ciclo, reducciones de la dosis por ciclo o incluso suspensiones del tratamiento; esto condiciona el potencial curativo del tratamiento y el pronóstico del paciente. Si bien actualmente el reconocimiento precoz y el manejo inicial de la NIQ son la mejor y única técnica disponible para evitar su evolución a una neuropatía severa e incapacitante, en los últimos años se ha intensificado la investigación tanto clínica como experimental en aspectos sobre la fisiopatología, la prevención y su tratamiento. Son reflejo del creciente interés en la comunidad neurooncológica las revisiones que han aparecido en la literatura recientemente³⁻⁹. En el trabajo que se expone a continuación y que actualiza al publicado en esta misma revista hace casi una década¹⁰, se resumen aquellas particularidades y novedades clínicas y del manejo de estos pacientes que creemos pueden ser de interés para el neurólogo general y el neurooncólogo en particular.

**Neuropatía inducida por quimioterapia.
¿Un problema cada vez más frecuente?**

Las tasas de NIQ disponibles en la literatura son muy variables; se han comunicado incidencias que van del 10 al 100% en función del estudio¹¹. Entre los factores que influyen en esta variabilidad encontramos: *a)* tipo de agente citostático; *b)* esquema de tratamiento administrado (dosis total, dosis/ciclo, número de ciclos, tiempo de infusión)¹²⁻¹⁵; *c)* combinaciones entre distintos citostáticos¹⁶; *d)* tipo de tumor; *e)* características del paciente o toma concomitante

de otros fármacos neurotóxicos, y f) criterio o técnica de diagnóstico y evaluación de la NIQ¹⁷⁻¹⁹.

Algunos autores sugieren que la neuropatía asociada al tratamiento con citostáticos podría estar subestimada, ya sea por los propios médicos como por los pacientes, quienes en ocasiones minimizarían sus síntomas por miedo a una potencial suspensión o reducción del tratamiento oncológico y, por lo tanto, de su beneficio²⁰⁻²². Otro factor de confusión, no despreciable a la hora de conocer la verdadera incidencia de la NIQ, es el hecho de que las tasas que se describen en muchos ensayos clínicos no siempre reflejan fielmente las que realmente se observan en la práctica diaria. Fundamentalmente, esto es debido a los selectivos criterios de inclusión de la mayoría de los estudios. Así, por ejemplo, no es infrecuente encontrar trabajos en los que se excluye a los pacientes con neuropatía previa o diabéticos^{18,23-26}, lo que indudablemente constituye un sesgo a la hora de extrapolar los resultados de seguridad sobre neurotoxicidad²⁷.

En general, se estima que el 30-40%²⁸⁻³⁰ de todos los pacientes tratados con agentes quimioterápicos desarrollan neurotoxicidad periférica. Sin embargo, se han comunicado incidencias de hasta el 60% con cisplatino^{31,32}, paclitaxel³³⁻³⁶, docetaxel^{37,38}, vincristina³⁹, oxaliplatino y bortezomib⁴⁰⁻⁴³, estos dos últimos de reciente introducción en esquemas de tratamiento de primera línea. El oxaliplatino, compuesto de tercera generación derivado del platino, utilizado ampliamente en el tratamiento del cáncer de colon, causa neurotoxicidad aguda y transitoria en casi todos los pacientes tratados; se observa neuropatía de carácter crónico o establecida en el 29-67%⁴⁴⁻⁴⁷. Con el bortezomib, compuesto que actúa inhibiendo el proteasoma e indicado para el tratamiento del mieloma múltiple, recientemente se han comunicado incidencias de hasta el 64% en los pacientes no tratados previamente⁴⁸; aunque la mayoría de los estudios coinciden en que habitualmente se presenta en un tercio de los pacientes⁴⁹. Con la talidomida, un fármaco inmunomodulador popularmente conocido por sus propiedades teratogénicas y que ha sido aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple^{50,51}, se han descrito incidencias variables en función de la duración del tratamiento y la dosis total acumulada; hasta en el 80% de los pacientes con mieloma que han recibido tratamiento durante más de 6 meses⁵²⁻⁵⁴. Menos conocida en nuestro país es la neurotoxicidad secundaria a la ixabepilona, que alcanza tasas del 63%⁵⁵. Este fármaco, autorizado por la Food and Drugs Administration (FDA) en 2007 para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, recientemente no ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA) para su uso clínico⁵⁶, en parte debido a su riesgo neurotóxico⁵⁷. Finalmente, la neuropatía asociada a trióxido de arsénico, actualmente poco común en los países desarrollados, es probable que aumente su incidencia en el futuro, ya que actualmente ese fármaco está indicado en el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica y en fase de estudio para el tratamiento de diversas neoplasias⁵⁸.

Mientras el perfil neurotóxico de los agentes quimioterápicos anteriores está claramente establecido, con otros fármacos como lenalidomida, análogo estructural de la talidomida, éste es más controvertido⁵⁹. Richardson et al⁴⁹

comunicaron que hasta el 23% de los pacientes con mieloma múltiple tratados desarrollaban neuropatía asociada al tratamiento, siendo severas en un 3%. Sin embargo, otros autores han observado mejoras sintomáticas con lenalidomida en pacientes con mieloma que habían desarrollado neuropatía por bortezomib⁶⁰, aunque no puede descartarse una mejora espontánea en estos casos, así como que las incidencias encontradas sean las propias asociadas a la enfermedad hemática de base. En la tabla 1 se enumeran los quimioterápicos con efecto neurotóxico en el sistema nervioso periférico. En la tabla 2 se resumen los principales aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, neurofisiológicos y pronósticos relacionados con la neurotoxicidad periférica asociada a los agentes citostáticos más comúnmente utilizados.

Tabla 1 Agentes antineoplásicos que causan neuropatía periférica asociada a quimioterapia

Compuestos derivados del platino
Cisplatino (CDDP)
Carboplatino (CBDA)
Oxaliplatino (OXL)
Alcaloides de la vinca
Vincristina
Vindesina
Vinblastina
Vinorelbina
Taxanos
Paclitaxel
Docetaxel
Epotilonas
Ixabepilona
Fármacos inmunomoduladores
Talidomida
Bortezomib
Lenalidomida ^a
Agente alquilante
Procarbacin
Ifosfamida ^a
Inhibidor de la topoisomerasa
Etopósido (VP-16)
Metaloides
Arsénico
Antimetabolitos
5-fluorouracilo (5-FU) ^a
Capecitabina ^a
Gemcitabina ^a
Fludarabina ^a
Citarabina ^a
Inhibidor de la farnesiltransferasa
Tipifarnib ^a
Antiprotozoico y antihelmíntico
Suramina ^{b,c}

^a Infrecuente, casos anecdóticos comunicados, etiopatogenia no aclarada.

^b No se usa actualmente en oncología.

^c Neuropatía desmielinizante.

Tabla 2 Características de la neurotoxicidad periférica por los agentes antineoplásicos más frecuentemente empleados

Agente	Tumor	Mecanismo de acción	Dosis acumulada neurotóxica	Incidencia	Manifestaciones clínicas	NCS-EMG	Evolución
Cisplatino	Pulmón, mama, testicular, vejiga, ovario, esofagagástrico	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal	> 300 mg/m ²	30-40%	Neuropatía sensitiva pura; puede ser asimétrica. Precoz (tras 2.º o 3.º ciclo)	Neuropatía axonal sensitiva pura (neuronopatía)	Irreversible en la mayoría de los pacientes
Carboplatino	Pulmón, mama, ovarios	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal	> 400 mg/m ²	10-20%	Similar pero menos intensa que con cisplatino	Neuropatía axonal sensitiva pura (neuronopatía)	Irreversible en la mayoría de los pacientes
Oxaliplatino	Colorrectal, gástrico	Unión irreversible al ADN, apoptosis neuronal	> 750 mg/m ²	Hasta 50-60% < 10% severa	Crónica: similar a cisplatino. Efecto <i>coasting</i> descrito hasta 6 meses tras tratamiento. Arreflexia aquilea	Neuropatía axonal sensitiva pura (neuronopatía)	40%, recuperación completa. Permanecen a los 4 años: 3,4%, grado 2 y < 1%, grado 3
Paclitaxel	Pulmón, mama, ovario	Disfunción de canales de sodio dependientes de voltaje	Sin dosis acumuladas	65-98%	Aguda: parestesias distales en manos, peribucales y faringolaríngeas exacerbadas por el frío. Contracciones musculares similares a neuromiotonía. Transitorias: 48 h-15 días	Descargas repetitivas y neuromiotónicas	Siempre reversible
		Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos	> 200 mg/m ² > 500 mg/m ²	70% 95%	Neuropatía sensitivomotora que puede ser precoz. Parestesias simultáneas manos y pies. Ocasionalmente parestesias peritorales y lengua. Debilidad distal y/o proximal. Artromialgias frecuentes	Neuropatía axonal sensitivomotora	Reversible en la mayoría de los pacientes
				Severa: 10-20%	Precoz hiporreflexia-arreflexia aquilea. Disautonomía (> 250 mg/m ²) íleo paralítico, hipotensión ortostática		

(Continúa)

Tabla 2 Características de la neurotoxicidad periférica por los agentes antineoplásicos más frecuentemente empleados (Continuación)

Agente	Tumor	Mecanismo de acción	Dosis acumulada (neurotóxica)	Incidencia, neurotoxicidad	Manifestaciones clínicas	NCS-EMG	Evolución
Docetaxel	Pulmón, mama, ovario	Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos	150-1.100 mg/m ²	Hasta 50% Severa hasta 25%	Similar a paclitaxel, puede ser más severa. Efecto <i>coasting</i> descrito	Neuropatía axonal sensitivomotora	Reversible en la mayoría de los pacientes
Vincristina	Neoplasias hemáticas, ovario, testicular, pulmón, colorrectal	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	> 1,4 mg/m ² Dosis limitante: 30-50 mg	30-40%	Neuropatía sensitiva y motora, distal, simétrica. Debilidad musculatura extensora EESS y EELI. Precoz (inicio a las 2 semanas). Hiporreflexia-arreflexia precoz. Disautonomía, 30%. <i>Coasting</i> . Dolor frecuente	Neuropatía axonal sensitivomotora. Se han descrito casos desmielinizantes que simulan síndrome de Guillain-Barré	Reversible, la recuperación puede tardar hasta 2 años
Vinorelbina	Pulmón, mama, ovario, testículo	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	25-30 mg/m ²	6-29% 3% severa	Neuropatía sensitiva > motora, distal, simétrica. Disautonomía (íleo paralítico)	Neuropatía axonal sensitivomotora	Reversible
Ixabepilona	Mama	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	> 40 mg/m ²	21-67% Severa, 3-20%	Neuropatía sensitiva > motora, distal, simétrica. Severa a partir del 4.º ciclo	Neuropatía axonal sensitivomotora	Reversible
Bortezomib	Mieloma múltiple, linfoma del manto	Desconocida	Controvertido	30-64%	Neuropatía sensitiva >> motora	Neuropatía axonal sensitivomotora	64% reversible hasta situación pretratamiento en menos de 3 meses
Talidomida	Neoplasias hemáticas	Desconocida	30 mg/m ² Casos descritos tras 1 ciclo Controvertido > 20 g	14-70% 7% severa	Precoz (afecciones severas habitualmente en los primeros 4 ciclos). Artromialgias frecuentes. Dolor por afección de fibra pequeña en algunos pacientes Neuropatía sensitiva > motora, distal. Debilidad proximal descrita. Los reflejos suelen estar preservados	Neuropatía axonal sensitivomotora	Irreversible
Trióxido de arsénico	Neoplasias hemáticas	Bloqueo del ciclo Krebs, peroxidación de lípidos	Desconocido	17%	Neuropatía sensitivomotora subaguda y progresiva Líneas de Mees en uñas. Hiperqueratosis	Neuropatía axonal sensitivomotora	Parcialmente reversible

Fisiopatología

La vulnerabilidad del sistema nervioso periférico a estos agentes y el predominio de la afectación sensitiva están relacionados con la ausencia de barrera hematoencefálica en el ganglio raquídeo posterior y con una mayor permeabilidad del *vasa nervorum* respecto a la circulación hematoencefálica^{9,61}. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos directamente implicados en la patogenia de la NIQ son parcialmente conocidos, probablemente múltiples y no siempre guardan relación con su mecanismo antitumoral.

Mediante estudios experimentales *in vitro* y con modelos animales, diversos trabajos han demostrado que los platinos (cisplatino, oxaliplatino) inducen la apoptosis de las neuronas sensitivas del ganglio raquídeo posterior tras su unión a las cadenas de ADN con la consecuente alteración de su estructura terciaria, lo que está relacionado, entre otros procesos, con la activación de ciclina D1 y de la vía de señalización intracelular de las *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), proteínas promitóticas que inducirían la entrada de la neurona en el ciclo celular y la activación compensatoria de la apoptosis para evitar la división en una célula ya diferenciada^{62,63}. La vincristina y los taxanos (paclitaxel y docetaxel), cuyo principal mecanismo de acción antitumoral es la alteración en la despolimerización de los microtúbulos, interfieren en el transporte axonal y el resto de las funciones básicas celulares mediadas por éstos, causando una disfunción de la neurona que conllevará la consecuente degeneración axonal⁶⁴. En el caso particular de paclitaxel, un fenómeno también descrito es la activación de las calpaínas, enzimas citosólicas con actividad proteolítica que producen un daño celular mediado por calcio⁶⁵. Estudios preclínicos en modelos animales con agentes inhibidores de las calpaínas han demostrado prevenir el daño axonal secundario a vincristina y paclitaxel^{65,66}.

Por otro lado, el déficit de factores neurotróficos también ha sido implicado en la NIQ^{30,67}. Diversos autores han objetivado una disminución de las concentraciones circulantes de *nerve growth factor* (NGF), tanto en animales como en series de pacientes⁶⁸⁻⁷⁰ que desarrollaban NIQ.

Recientemente, en otra línea, dos estudios experimentales de neuropatía por cisplatino y paclitaxel-talidomida han demostrado que la toxicidad en el nervio periférico podría ser, en parte, de origen vascular: estos citostáticos inducirían la apoptosis de las células endoteliales del *vasa nervorum* con la consecuente isquemia de las fibras nerviosas. Además, mediante terapia génica, diseñada para inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), consiguen la normalización de la perfusión nerviosa y la recuperación de la neuropatía⁷¹. De acuerdo con estos datos, es posible que el uso cada vez más extendido de antiangiogénicos adyuvantes al tratamiento con QT pueda aumentar la incidencia de NIQ. Así, un estudio de fase III, que comparaba el esquema convencional de oxaliplatino con o sin bevacizumab, mostró un aumento de la incidencia de NIQ severa en el grupo tratado con antiangiogénicos (el 16,3 frente al 9,2%)⁷². Aunque los autores lo justificaron por el mayor número de ciclos que recibió el grupo con bevacizumab, no puede descartarse el potencial efecto sinérgico neurotóxico del antiangiogénico.

Finalmente, el estrés oxidativo causado por la mayoría de antineoplásicos clásicamente se ha relacionado con la activación de los mecanismos de apoptosis neuronal. Así, por ejemplo, se ha propuesto la peroxidación de los lípidos de membrana también como un fenómeno crucial en la patogenia de la neuropatía por cisplatino y arsénico⁷³. Diferente es el mecanismo de neurotoxicidad aguda por oxaliplatino. El oxalato liberado por éste produce una quelación del calcio extracelular que inhibe la entrada de sodio en las neuronas sensitivas mediante una disfunción transitoria y no estructural de los canales de sodio dependientes del voltaje, interfiriendo en su despolarización⁷⁴, lo que se ha objetivado con estudios que muestran cambios agudos en la excitabilidad axonal⁷⁵. Por último, el conocimiento sobre los fenómenos que subyacen a la neurotoxicidad secundaria a bortezomib es aún muy preliminar⁷⁶⁻⁷⁹. Recientemente, el grupo de Casafont ha demostrado que el bortezomib interfiere en los procesos de transcripción, procesamiento nuclear, transporte y traducción citoplasmática del ARN mensajero de las neuronas del ganglio raquídeo posterior⁷⁹.

Aspectos clínicos

El diagnóstico de la NIQ es fácil para el clínico dado el omnipresente antecedente del tratamiento con alguno de estos agentes. Sin embargo, debemos tener muy presente que el paciente con cáncer puede tener una afección del sistema nervioso periférico debida a otros mecanismos en relación con su cáncer (compresivo, infiltrativo, inmunitario-paraneoplásico) o independientes de éste (metabólico o toxicidad por otros fármacos). Si bien es evidente que cualquier dato que se desvíe de la presentación típica obliga a descartar estas posibilidades, algunos autores recomiendan completar el cribado de posibles etiologías de neuropatía periférica aun cuando el diagnóstico de neuropatía asociada a QT sea claro⁸⁰.

La NIQ aparece durante el tratamiento con el agente citostático o justo tras el último ciclo⁸¹. El paciente suele referir síntomas positivos y/o negativos a partir de un determinado ciclo, habitualmente hacia el final del tratamiento. Sin embargo, presentaciones muy precoces, incluso tras la primera dosis, se han comunicado con agentes como vincristina, cisplatino y bortezomib^{26,32,82}. Muy infrecuente también es el denominado efecto *coasting*, característico de las neuropatías por cisplatino^{32,83} e inicialmente descrito con la vincristina⁸⁴, pero que también se ha observado en pacientes tratados con docetaxel⁸⁵ y que consiste en un empeoramiento progresivo de la neuropatía durante semanas o meses tras la suspensión del agente causal. Por último, no es infrecuente la exacerbación transitoria de los síntomas sensitivos en pacientes con neuropatía por oxaliplatino al someterse a una intervención quirúrgica justo tras la finalización de la QT. Este efecto se ha relacionado con la liberación de acúmulos de oxaliplatino intraeritrocitario en el plasma con la hemólisis asociada a la cirugía⁸⁶.

La instauración de la NIQ suele ser subaguda, con un curso progresivo si no se procede a la reducción y/o suspensión del agente que la produce. No obstante, el oxaliplatino

también produce polineuropatía aguda y transitoria. Los pacientes presentan disestesias y alodinia térmica con el frío en manos, pies y orofaringe, que empiezan durante la infusión y suelen ceder en unas 48 h, habitualmente se autolimitan antes del siguiente ciclo (15 días)⁵.

En general, entre los síntomas sensitivos positivos referidos por los pacientes encontramos parestesias, espontáneas o mecánicas, disestesias, alodinia e hiperalgesia. La hiperestesia en los límites del déficit sensitivo es un signo frecuente en la exploración neurológica. Se suele describir los síntomas sensitivos negativos en relación con la discapacidad que comportan, como imposibilidad para abrocharse los botones o escribir⁸⁷. Se pueden observar movimientos pseudoatetósicos espontáneos con los dedos de los pies y de las manos en los pacientes con severa afección propioceptiva, habitualmente asociada a tratamientos con platinos; la ataxia sensitiva, aunque frecuente, raramente llega a ser incapacitante. Otros síntomas menos comúnmente reconocidos como efecto neurotóxico de estos tratamientos son el fenómeno de Lhermitte, característico en pacientes tratados con platinos⁸⁸ y el prurito, descrito con el paclitaxel⁹. El dolor urente en las yemas de las manos y la plantas de los pies, que aparece en algunos pacientes tratados con oxaliplatino, bortezomib y vincristina, no es un síntoma constante en todos los pacientes^{11,89}. Las mialgias, sobre todo en pantorrillas y antebrazos, suelen presentarse con bortezomib y paclitaxel^{6,9}, aunque no deberían incluirse en el espectro clínico de la neuropatía.

El signo clínico más precoz en la mayoría de los pacientes que desarrollan NIQ es la disminución de la sensibilidad vibratoria y la pérdida del reflejo aquileo⁷. Si bien la hiporreflexia suele estar en proporción a la pérdida axonal, curiosamente con vincristina ésta suele ser muy precoz aun cuando no hay neuropatía establecida^{9,83,90}. Contrariamente, en la neuropatía secundaria a talidomida los reflejos pueden estar preservados^{9,91,92}. La afección de la sensibilidad artrocinética suele ser un signo tardío y sólo en los grados más severos¹⁹. La distribución de los síntomas y signos está relacionada con la naturaleza del daño. Así, mientras en las neuropatías secundarias a platinos la afección en las extremidades suele manifestarse de forma simultánea y no es infrecuente su distribución asimétrica siguiendo un patrón neuronopático⁹³, con la mayoría de los agentes ésta suele presentarse como una polineuropatía distal de inicio en extremidades inferiores y con afección predominante de musculatura extensora cuando hay afección de fibras motoras.

Los síntomas secundarios a la neuropatía autonómica no son infrecuentes en los pacientes tratados con vincristina (30%), paclitaxel (el 29%, bradicardia asintomática) y bortezomib (el 12%, hipotensión ortostática)^{64,83,94,95}. El íleo paralítico, la hipotensión ortostática y la disfunción vesical y eréctil son manifestaciones frecuentes, que pueden presentarse de forma aislada o habitualmente en el contexto de una NIQ ya establecida. Los estudios sistemáticos centrados en la evaluación de la fibra autonómica en pacientes tratados con QT son escasos, y la evidencia aportada por los estudios preclínicos al respecto es contradictoria, como sucede en el caso del cisplatino, comunicada de forma anecdótica la afección autonómica en pacientes y bien definida en modelos animales^{93,96}.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la NIQ son la dosis y la duración del tratamiento. Además, se han propuesto factores demográficos, de comorbilidad e incluso genéticos como predisponentes a un mayor riesgo de padecer las consecuencias neurotóxicas de estos agentes. Así, los sujetos con neuropatía, aunque subclínica, parecen más vulnerables al efecto neurotóxico de la mayoría de los quimioterápicos⁹⁷ y habitualmente desarrollan neuropatías más severas^{80,98}. Con el bortezomib se ha descrito un mayor riesgo de neuropatía de alto grado en los individuos con neuropatía previa⁴⁹. Aunque esos autores no observaron un aumento en la incidencia general, los estudios de Cavaletti y nuestra experiencia sí demuestran un mayor riesgo de neuropatía por bortezomib en los pacientes con neuropatía de base²⁶. En el caso de las neuropatías hereditarias, es clásico el empeoramiento o, más frecuentemente, el desenmascaramiento de un síndrome de Charcot-Marie Tooth (CMT) en sujetos expuestos a vincristina, con más de 30 casos descritos en la literatura^{99,100}. Habitualmente, se trata de pacientes con la forma autosómica dominante desmielinizante (CMT 1A). Mucho menos numerosos son los casos de CMT revelado por el tratamiento con cisplatino¹⁰¹ y paclitaxel-carboplatino¹⁰². La neuropatía asociada al tratamiento con QT en estos pacientes suele tener un carácter “catastrófico” e invalidante; se manifiesta muy precozmente, con dosis menores y un curso rápidamente progresivo. De forma anecdótica, también se ha descrito en la literatura 1 paciente con neuropatía hereditaria por labilidad a las presiones desenmascarada tras tratamiento con vincristina¹⁰³. Si bien el tratamiento con QT no está formalmente contraindicado en los pacientes con neuropatía de base⁸, sí es práctica habitual en algunos centros, incluido el nuestro, la evaluación previa de los pacientes con historia personal o familiar de neuropatía, y la realización de un seguimiento neurológico durante el tratamiento quimioterápico¹⁰⁴. Además, en los pacientes con neoplasias sólidas y neuropatía de base, platinos y taxanos con menor potencial neurotóxico (carboplatino y docetaxel) podrían recomendarse como primera opción¹⁰². Parcialmente relacionado con el riesgo de neuropatía de base, el papel de la diabetes mellitus como factor de riesgo neurotóxico en estos pacientes es controvertido²⁷. Por otro lado, sobre la edad y el riesgo de NIQ también hay resultados contradictorios. Mientras el trabajo de Argyrou et al¹⁰⁵ mostró una incidencia y una severidad similares en los pacientes menores de 65 años y de 65 años o más en un estudio prospectivo de 35 pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino, recientemente la edad ha mostrado ser un factor de riesgo asociado a la neurotoxicidad por bortezomib^{106,107}. Finalmente, se ha propuesto que las alteraciones de la función hepática y renal, relacionadas con la eliminación del agente tóxico, podrían ser potenciales factores de riesgo sin poderse establecer claramente su verdadera implicación⁸.

Actualmente, se conoce muy poco sobre cuáles son los genes o variantes genéticas (polimorfismos) que podrían predisponer a los sujetos expuestos a estos fármacos a un mayor riesgo de neurotoxicidad periférica^{108,109}. Estudios de farmacogenética, mediante el análisis de los polimorfismos en genes que codifican enzimas implicadas en vías de meta-

bolización (CYP450), respuesta al estrés oxidativo (*glutathione S-transferases* [GST]), reparación del ADN o proteínas transportadoras (glucoproteína P), intentan establecer una relación entre las diferencias interindividuales en la respuesta-toxicidad al tratamiento y la carga genética de los pacientes. Hasta el momento se han descrito algunos polimorfismos del gen de la GST en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con oxaliplatino^{110,111}, con cáncer de ovario tratadas con cisplatino¹¹² y neoplasia de mama tratadas con docetaxel¹¹³ que predicen el riesgo de desarrollar NIQ, y otro grupo ha encontrado asociaciones entre diferentes polimorfismos en el gen *ABCB1* (que codifica glucoproteína 1) y la neurotoxicidad por paclitaxel¹¹⁴ y docetaxel¹¹⁵. Aunque aún disponemos de información muy preliminar, es probable que estos estudios contribuyan en un futuro no sólo a predecir la respuesta al tratamiento oncológico, sino que permitirán establecer el riesgo individual de neuropatía asociada al tratamiento con QT. De este modo, se evitarán esquemas terapéuticos innecesariamente tóxicos y se podrá individualizar el tratamiento, optimizar las dosis adecuadas en cada caso y mejorar así la seguridad de la administración de estos agentes.

Evaluación

El diagnóstico de la NIQ es clínico, la anamnesis y la exploración clínica son los métodos más fiables para su detección precoz^{53,80,116}. El papel de los estudios neurofisiológicos convencionales con electroneurografía (ENG) con o sin electromiografía (EMG) es más controvertido; mientras algunos autores los consideran complementarios⁸⁰ o inconsistentes¹¹⁵, otros defienden la obligada realización, como mínimo, del potencial sensitivo del nervio sural, para poder establecer el diagnóstico y un adecuado seguimiento de la NIQ¹¹⁸. Si bien es cierto que estas técnicas no siempre traducen la severidad de la neuropatía¹⁷, es evidente que son de un indudable valor para conocer la naturaleza (desmielinizante o axonal) y la extensión del daño¹¹⁶, lo que permite una cuantificación objetiva muy útil de cara al seguimiento del paciente¹¹⁸. Además, para algunos autores el descenso del potencial del nervio sural podría ser incluso más sensible que la exploración neurológica para detectar neuropatías de carácter subclínico, e incluso le otorgan un valor pronóstico para desarrollar NIQ²⁵, aunque este dato no ha sido confirmado por otros autores^{70,91}. En nuestra opinión, la falta de correlación entre el descenso del potencial sensitivo y la intensidad de la sintomatología del paciente, la afectación de fibras de distinto calibre en diferente proporción y, sobre todo, el desfase entre el inicio de los síntomas y los cambios en la neurografía son algunas de las limitaciones de la neurografía convencional, sobre todo cuando se pretende un diagnóstico precoz. Hasta el momento, la monitorización neurofisiológica no ha conseguido demostrar un claro beneficio sobre la monitorización clínica para la detección de NIQ⁵³. Técnicas más específicas, como el test cuantitativo sensitivo (QST) o el estudio sobre fibra eferente autonómica (Sympathetic Skin Response), tampoco han resultado ser más sensibles que los datos clínicos tanto para la detección precoz como la valoración de la respuesta al tratamiento de la NIQ^{29,119}. Más prometedoras parecen las

técnicas de excitabilidad axonal recientemente empleadas para el estudio de la neuropatía por oxaliplatino. Park et al⁷⁵ han demostrado una correlación positiva entre los cambios en la excitabilidad axonal en el momento de la infusión del oxaliplatino y el riesgo de desarrollar neuropatía crónica, lo que confiere un valor predictivo a estas técnicas. Finalmente, la utilización de la biopsia cutánea para el estudio de pacientes con NIQ, muy útil en neuropatías de fibra pequeña y autonómica, es probable que aumente próximamente, tal y como demuestran los trabajos recientemente publicados que incorporan esta técnica al estudio de la NIQ^{48,120}. Actualmente está en marcha un ensayo clínico que incluye biopsia cutánea en pacientes con mieloma múltiple tratados con bortezomib (NCT00956033) para valorar la utilidad de esta técnica.

La gradación de la severidad de la NIQ es un problema no resuelto. Las escalas oncológicas, desarrolladas para facilitar la tarea del oncólogo a la hora de recoger todos los efectos secundarios de un determinado tratamiento, son las habitualmente empleadas en la práctica diaria para diagnosticar y graduar la severidad de la NIQ (tabla 3). Sin embargo, éstas resultan claramente insuficientes para poder establecer la intensidad de la neurotoxicidad periférica, sobre todo una vez establecida^{9,17,116}. Entre sus limitaciones están la sobrestimación de los síntomas, la casi ausencia de datos objetivos o cuantificables, la falta del dolor como dato clínico y una marcada variabilidad interobservador, dado que requiere la interpretación de los síntomas para poder graduarla¹⁷. En un intento de mejorar la evaluación en este tipo de neuropatías, Cavaletti et al demostraron la correlación entre las escalas oncológicas más comúnmente empleadas y la escala Total Neuropathy Score (TNS[®])^{121,122}, que incluye síntomas, signos clínicos y parámetros neurofisiológicos (tabla 4), lo que permite una evaluación más precisa y objetiva de la NIQ. Actualmente, se está llevando a cabo en varios países, incluido el nuestro, el estudio CI-PERINOMS (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardisation Study), que persigue hallar el mejor modo de valoración neurológica para la NIQ, valorando la validez y la reproducibilidad al examinar la fiabilidad interobservador e intraobservador de diversas escalas, entre ellas la TNS, en la evaluación de la severidad de la NIQ establecida¹²³. Aunque una de las limitaciones de la TNS es que no incluye el dolor neuropático, su carácter cuantificable es evidente que aporta una mejora a la hora de tipificar y graduar la NIQ, lo que, en nuestra opinión, la convierte en una herramienta muy útil para el manejo de este tipo de neuropatías.

Por otro lado, la NIQ afecta a la calidad de vida y puede tener un marcado impacto negativo en la esfera funcional, social y emocional de la vida de estos pacientes^{20,124}. En esta línea, y siguiendo el modelo americano de la escala FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy)¹²⁵, en 2005 la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) creó el cuestionario QLQ-CIPN20, dirigido a evaluar la calidad de vida en los pacientes con NIQ¹²⁶. Actualmente la EORTC ya dispone de la versión española, recientemente validada en nuestro centro. Además de su obligada utilización en ensayos clínicos con agentes neurotóxicos y/o neuroprotectores, creemos, al igual que otros autores, que puede aportar una información adicional en la visita clínica, resultando útil en el seguimiento de estos pacientes.

Evolución

La evolución de la NIQ, aunque favorable tras la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos, no es siempre reversible y algunos autores defienden que probablemente en algunos casos más que una mejoría de la neuropatía se trate de una “adaptación” a los síntomas²⁰. Un estudio italiano, que evaluaba la toxicidad a largo plazo en pacientes con cáncer de ovario tras tratamiento combinado con carboplatino y paclitaxel, demostró que el 15% de las pacientes presentaba neurotoxicidad después de 6 meses de finalizar el tratamiento¹²⁷. En el caso del oxaliplatino, mientras la neuropatía aguda es siempre reversible, ya que desaparece antes del siguiente ciclo, los síntomas de neurotoxicidad establecida son parcialmente reversibles en un 80% de los pacientes, y sólo se resuelven completamente en un periodo de entre 6 y 8 meses en un 40% de ellos⁵, y se considera irreversible a partir de 9 meses tras la finalización del tratamiento¹²⁸. La neuropatía periférica secundaria a vincristina suele ser favorable a largo plazo en la mayoría de los casos⁹⁰. Más desalentadora es la neurotoxicidad por cisplatino, que suele ser irreversible en más de la mitad de los pacientes una vez establecida¹²⁹. Contrariamente, Richardson et al¹³⁰ han comunicado una mejora hasta la situación pretratamiento en el 64% de los pacientes que desarrollaron NIQ de grado ≥ 2 por bortezomib. El estudio demuestra una mayor tasa de neuropatías reversibles en los pacientes en que la dosis de bortezomib se ajustó en cada ciclo en función de la clínica del paciente. Los autores subrayan que la utilización de este algoritmo en el manejo no tuvo ninguna repercusión en la eficacia del tratamiento oncológico.

Tratamiento

El tratamiento del paciente con NIQ debe sustentarse sobre dos pilares: la prevención (ajuste de dosis y neuroprotección) y el alivio sintomático. En los últimos años, se han realizado pruebas preclínicas y clínicas con numerosos agentes, con el objetivo de evitar la aparición de neurotoxi-

cidad periférica^{28,131}. Entre estos agentes neuroprotectores destacan factores tróficos, antioxidantes, antiepilépticos y agentes quelantes. Entre los agentes quelantes, las infusiones de gluconato cálcico y sulfato de magnesio, antes y después de la infusión de oxaliplatino, parecían inicialmente ser la solución contra la neurotoxicidad aguda y crónica¹³². Sin embargo, estos resultados no pudieron ser confirmados en un estudio prospectivo que tuvo que ser suspendido de forma prematura por sospecha de menor actividad antitumoral en los pacientes que recibían calcio y magnesio¹³³, poniendo de relieve uno de los puntos críticos de la neuroprotección: la disminución de la eficacia antitumoral como efecto colateral.

Entre los agentes tróficos, destacamos el NGF, cuyo potencial neuroprotector en la NIQ se fundamentaría en la observación del decremento de las concentraciones circulantes en el suero de pacientes tratados con QT^{68,69} y la demostración experimental de que la administración exógena de NGF puede prevenir la NIQ¹³⁴. Además, se dispone de experiencia clínica con resultados positivos en pacientes con neuropatía diabética¹³⁵. Sin embargo, hasta el momento, los efectos secundarios locales y sistémicos de la administración exógena de NGF la convierten en una mala opción terapéutica en pacientes oncológicos⁸³. En línea con estos datos, dada la capacidad de glutamina y glutamato para aumentar la síntesis local de NGF¹³⁶ y los buenos resultados en modelos experimentales, se han desarrollado diversos ensayos clínicos pequeños y no controlados con placebo para confirmarlo^{23,137,138}, aunque no consiguieron observar más que una mejora significativa en los parámetros subjetivos y algunos signos menores, pero no en los parámetros neurofisiológicos. Muy recientemente, un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo no ha conseguido reproducir este efecto beneficioso³⁶ por lo que, actualmente, a pesar de su demostrada nula interferencia con la eficacia antitumoral, no se puede considerar la administración de glutamina/glutamato oral para prevenir la NIQ¹³⁹. También, en un intento de inducir la síntesis de NGF, se ha propuesto la administración de acetil-L-carnitina (ALCAR), compuesto con eficacia neuroprotectora en mode-

Tabla 3 Escala NCI-CTC v3. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria versión 3

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Neuropathy: sensory	Asymptomatic; Loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	Sensory alteration or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with ADL (Activity Daily Living)	Sensory alteration or paresthesia interfering with ADL	Disabling	Death
Neuropathy: motor	Asymptomatic, weakness on exam/testing only	Symptomatic weakness interfering with function, but not interfering with ADL	Weakness interfering with ADL; bracing or assistance to walk (e.g. cane or walker) indicated.	Life-threatening; disabling (e.g. paralysis)	Death

Tabla 4 Escala TNS (Total Neuropathy Score)

Parameter	Total Neuropathy Score				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms	None	Symptoms limited to finger and toes	Symptoms extend to ankle or wrist	Symptoms extend to knee or elbow	Symptoms above knees or elbow or functionally disabling
Motor symptoms	None	Slight difficulty	Moderate difficulty	Require help/assistance	Paralysis
Autonomic symptoms, n°	0	1	2	3	4 or 5
Pin sensitivity	Normal	Reduced in fingers and toes	Reduced up to wrist/ankle	Reduced up to elbow/knee	Reduced to above elbow/knee
Vibration sensitivity	Normal	Reduced in fingers and toes	Reduced up to wrist/ankle	Reduced up to elbow/knee	Reduced to above elbow/knee
Strength	Normal	Mild (MRC:4)	Moderate weakness (MRC 3)	Severe weakness (MRC 2)	Parálisis (MRC 0-1)
Deep tendon reflexes	Normal	Ankle reflex reduced	Ankle reflex absent	Ankle reflex absent, others reduced	All reflexes absent
Vibration sensation (QST vibration % ULN)	Normal to 125%ULN	126%-150% ULN	151%-200% ULN	201%-300% ULN	> 300%ULN
Sensory Nerve SNAP; %LLN	Normal/ reduced to < 5%LLN	76%-95% of LLN	51%-75% of LLN	26%-50% of LLN	0%-25% of LLN
Peroneal nerve CMAP; %LLN	Normal/ reduced to < 5%LLN	76%-95% of LLN	51%-75% of LLN	26%-50% of LLN	0-25% of LLN

Adaptado de Cavaletti et al¹²² y reproducido con permiso de los autores (Dr. D. Cornblath y Dr. V. Chaudhry¹²¹). QST: Quantitative sensory test; ULN: Upper limit of normal; LLN: Lower limit of normal; SNAP: Sensory nerve action potential; CMAP: Amplitude of the compound muscular potential; MRC: Medical Research Council.

los animales^{140,141}, que ha demostrado no interactuar en la citotoxicidad deseada de paclitaxel y carboplatino sobre las células neoplásicas¹⁴². Hasta el momento, sólo disponemos de dos estudios de 25 y 27 pacientes con neuropatía establecida secundaria a cisplatino y paclitaxel, no controlados, con resultados positivos clínicos y neurofisiológicos^{143,144}. A pesar de estos insuficientes resultados preliminares, algunos autores sugieren la administración de ALCAR para prevenir y/o tratar la NIQ¹⁴⁵.

Por otro lado, el papel de los antioxidantes en la prevención de la NIQ sigue siendo uno de los principales campos de investigación. Entre los agentes con propiedad antioxidante o inhibidora de radicales libres encontramos la amifostina, cuya capacidad protectora en la neurotoxicidad por cisplatino en estudios *in vitro*¹⁴⁶ y en una serie de pacientes¹⁴⁷ no pudo reproducirse en un estudio de fase II¹⁴⁸. Estos datos, asociados a su mala tolerabilidad primordialmente por hipotensión severa, han contribuido a su casi abandono en la investigación de estrategias neuroprotectoras. Por el contrario, el glutatión, antioxidante endógeno, y su precursor N-acetilcisteína están siendo intensamente evaluados como potenciales neuroprotectores de la NIQ. Algunos trabajos han demostrado su eficacia clínica, la gran mayoría diseña-

dos a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo^{118,149,150}. Entre los mecanismos propuestos están, además de su capacidad de bloquear los radicales libres, la capacidad de potenciar los efectos del NGF³⁰, inhibir la apoptosis celular¹⁵¹ y disminuir la acumulación de los platinos en los núcleos de las neuronas del ganglio raquídeo posterior¹¹⁸. A pesar de estos favorables resultados y que no se ha observado que el glutatión disminuya la eficacia antitumoral de los citostáticos con los que se administra, sus concentraciones intracelulares elevadas se han asociado con fenómenos de resistencia a estos fármacos³⁰, lo que obliga a disponer de más estudios de seguridad antes de poder generalizar su uso¹⁵². También interesantes son los estudios que evalúan la administración de vitamina E durante el tratamiento con QT con intención neuroprotectora. Tras la observación de la disminución de las concentraciones de vitamina E en pacientes tratados con cisplatino¹⁵³ y los obligados estudios preclínicos desarrollados por Pace et al, el mismo grupo fue pionero en demostrar su eficacia como neuroprotector en una serie de 47 pacientes tratados con cisplatino¹⁵⁴; encontraron incidencias de NIQ del 31% en el grupo que recibió vitamina E (300-400 mg/12 h/vía oral) frente al 86% del que no recibió el suplemento vitamínico. Posteriormente, tres

estudios más han demostrado resultados similares¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Recientemente ha concluido el reclutamiento de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que debería confirmar su potencial beneficio neuroprotector (NCT00363129)¹⁵⁸. Finalmente, en cuanto a la neuroprotección, agentes como carbamazepina^{159,160} y oxycarbamazepina¹⁶¹ ofrecen resultados contradictorios y muy preliminares. Más validada está la ausencia de efecto neuroprotector del análogo de ACTH (ORG 2766) en la NIQ, tras no poder reproducirse los favorables resultados¹⁶² en posteriores estudios de similares diseños (aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo) en series más largas de pacientes^{163,164}.

En resumen, el recientemente publicado metaanálisis sobre neuroprotección y neuropatía inducida por agentes derivados de los platinos¹⁵², cuyos resultados concluyen que hasta el momento ningún fármaco ni suplemento nutricional han demostrado su capacidad de prevenir o limitar la neuropatía por cisplatino, podría ser extensible a todos los agentes probados hasta el momento. La evidencia científica disponible es aún escasa y son necesarios más estudios que confirmen su potencial efecto neuroprotector y demuestren que no interfieren en la actividad antitumoral, antes de su implementación en la práctica clínica diaria^{28,80}.

El tratamiento sintomático de los pacientes afectados de NIQ, centrado en el alivio de los síntomas positivos, es igualmente decepcionante. Dada su similitud con la neuropatía diabética, existe un “seguidismo” a la hora de tratar a estos pacientes con los mismos fármacos. Sin embargo, dada la variabilidad de mecanismos patogénicos implicados en la NIQ, éstos no necesariamente deben resultar eficaces en este tipo de pacientes^{28,80}, tal y como, desgraciadamente, demuestra la escasa evidencia científica de la que disponemos. De este modo, los estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que se han llevado a cabo con nortriptilina¹⁶⁵, amitriptilina¹⁶⁶, gabapentina¹⁶⁷ y lamotrigina¹⁶⁸ no han demostrado ser eficaces para el tratamiento sintomático de la NIQ. En el caso de la amitriptilina, los autores, a pesar de la ausencia de eficacia en el alivio del dolor neuropático, observan un efecto positivo en cuanto a la mejora en la calidad de vida de los pacientes¹⁶³. El pequeño tamaño de las muestras (habitualmente por dificultades en el reclutamiento) es uno de los argumentos en la mayoría de los estudios para justificar sus resultados negativos. Todavía muy preliminares son los resultados positivos que apuntan a un potencial beneficio terapéutico con venlafaxina¹⁶⁹, topiramato¹⁶⁹ y pregabalina¹⁷⁰. Actualmente, parte de la investigación se centra en fármacos como duloxetina, con un estudio de fase III en marcha, y tratamientos tópicos que incluyen amitriptilina, ketamina y mentol (NCT00471445)^{28,171}.

Para algunos autores el primer paso en el tratamiento sintomático de la NIQ debería ser un AINE y añadir opioides en caso necesario^{29,80}, a pesar de la falta de trabajos que fundamenten su utilización, y proponer la rehabilitación física y la terapia ocupacional para los pacientes más severamente afectados. Finalmente, no debemos olvidar que la evolución de la NIQ es generalmente favorable y que los síntomas mejoran espontáneamente en la mayoría de los casos, por lo que serían recomendables evaluaciones periódicas de estos pacientes y suspender estos tratamientos cuando ya no sean necesarios.

Conclusiones

Desde nuestro punto de vista, la falta de correlación entre la aparición de neuropatía y la respuesta al tratamiento con QT hace inadmisibles aceptar la neurotoxicidad comúnmente asociada a estos fármacos como un “peaje” inherente al tratamiento oncológico, más aún en los pacientes tratados con intención paliativa, en los que el objetivo es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida por un periodo limitado. Actualmente, la prevención y el reconocimiento precoz de la NIQ son cruciales para evitar neuropatías severas e incapacitantes. Es necesario definir e implementar la mejor medida para evaluar la NIQ. Ante la ausencia de tratamientos preventivos o sintomáticos eficaces en la NIQ, y en espera de identificar marcadores o factores de riesgo que permitan detectar a los pacientes en riesgo y que permitan individualizar el tratamiento oncológico, así como los futuros fármacos neuroprotectores, sería recomendable la monitorización neurológica de los pacientes candidatos a recibir QT con agentes neurotóxicos, sobre todo si presentan una neuropatía de base o subclínica.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Ana Baños su excelente ayuda en las tareas administrativas.

Financiación

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias PI070493, Madrid, España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:719-25.
2. Kedar A, Cohen ME, Freeman AI. Peripheral neuropathy as a complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) treatment: a case report. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:819-21.
3. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood.* 2008;112:1593-9.
4. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:218-28.
5. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:368-77.
6. Malik B, Stillman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12:165-74.
7. Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6:455-67.

8. Weimer LH, Sachdev N. Update on medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:69-75.
9. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13:27-46.
10. Iñiguez C, Larrodé P, Mayordomo JI, Mauri JA, Trés A, Morales F. Peripheral nervous system neurotoxicity secondary to chemotherapy treatment. *Neurologia.* 2000;15:343-51.
11. Cata JP, Weng HR, Lee BN, Reuben JM, Dougherty PM. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:151-69.
12. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, Colombo N, Marzola M, Pittelli MR, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. *Cancer.* 1992;69:203-7.
13. Mielke S, Mross K, Gerds TA, Schmidt A, Wäscher R, Berger DP, et al. Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs.* 2003;14:785-92.
14. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, Tong W, Tepler I, Currie V, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3353-61.
15. Mileshkin L, Prince HM. The troublesome toxicity of peripheral neuropathy with thalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:2276-9.
16. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-97.
17. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol.* 2000;11:509-13.
18. Pace A, Bove L, Nisticò C, Ranuzzi M, Innocenti P, Pietrangeli A, et al. Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:409-11.
19. Lee JJ, Low JA, Croarkin E, Parks R, Berman AW, Mannan N, et al. Changes in neurologic function tests may predict neurotoxicity caused by ixabepilone. *J Clin Oncol.* 2006;24:2084-91.
20. Markman M. Chemotherapy-associated neurotoxicity: an important side-effect- impacting on quality-rather than quantity, of life. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122:511-2.
21. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer.* 2009;17:1483-91.
22. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:361-76.
23. 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;7:1192-7.
24. 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.
25. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 2007;46:1131-7.
26. Lanzani F, Mattavelli L, Frigeni B, Rossini F, Cammarota S, Petró D, et al. Role of a pre-existing neuropathy on the course of bortezomib-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13:267-74.
27. Nurgalieva Z, Xia R, Liu CC, Burau K, Hardy D, Du XL. Risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in large population-based cohorts of elderly patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Am J Ther.* 2010;17:148-58.
28. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2008;44:1507-15.
29. Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep.* 2007;9:290-9.
30. Cavaletti G, Marmiroli P. The role of growth factors in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Drug Saf.* 2006;1:35-42.
31. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol.* 1994;35:304-11.
32. Von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer.* 2001;85:823-6.
33. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-71.
34. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Marzola M, Colombo N, et al. Peripheral neurotoxicity of taxol in patients previously treated with cisplatin. *Cancer.* 1995;75:1141-50.
35. Mielke S, Sparreboom A, Mross K. Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimens. *Eur J Cancer.* 2006;42:24-30.
36. Loven D, Levavi H, Sabach G, Zart R, Andras M, Fishman A, et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18:78-83.
37. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5542-51.
38. Pronk LC, Hilken 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;9:759-64.
39. Sarris AH, Hagemester F, Romaguera J, Rodriguez MA, McLaughlin P, Tsimberidou AM, et al. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol.* 2000;11:69-72.
40. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005;23:4553-60.
41. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5 Suppl 1:S38-46.
42. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47.
43. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-17.
44. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:889-901.
45. Kim GP, Erlichman C. Oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3:281-94.
46. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 2007;46:1131-7.
47. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/

- 5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-51.
48. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, Chanan-Khan AA, Lonial S, Hassoun H, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3518-25.
 49. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24:3113-20.
 50. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Malerba L, Mele A, Olivieri A, et al. Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur J Haematol.* 2004;72:403-9.
 51. Rajkumar SV. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1:20-8.
 52. Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, Petracci E, Zamagni E, Tosi P, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study. *Neurology.* 2007;69:573-81.
 53. Mileskin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol.* 2006;24:4507-14.
 54. Kocer B, Sucak G, Kuruoglu R, Aki Z, Haznedar R, Erdogmus NI. Clinical and electrophysiological evaluation of patients with thalidomide-induced neuropathy. *Acta Neurol Belg.* 2009;109:120-6.
 55. Goel S, Goldberg GL, Kuo DY, Muggia F, Arezzo J, Mani S. Novel neurosensory testing in cancer patients treated with the epothilone B analog, ixabepilone. *Ann Oncol.* 2008;19:2048-52.
 56. Emea. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ixempra/H-930-Q&A_es.pdf
 57. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: how can we improve knowledge? *Lancet Oncol.* 2009;10:539-40.
 58. Litzow MR. Arsenic trioxide. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1773-85.
 59. Lenalidomide: new drug. Myeloma: many questions remain unanswered. *Prescrire Int.* 2008;17:230-2.
 60. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer.* 2007;110:1042-9.
 61. Spencer PS. Biological principles of chemical neurotoxicity. En: Spencer PS, Schaumburg H, Ludolph AC, editores. *Experimental and Clinical Neurotoxicology.* 2.^a ed. New York NY: Oxford Press; 2000. p. 3-54.
 62. Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest.* 1998;101:2842-50.
 63. Scuteri A, Galimberti A, Maggioni D, Ravasi M, Pasini S, Nicolini G, et al. Role of MAPKs in platinum-induced neuronal apoptosis. *Neurotoxicology.* 2009;30:312-9.
 64. Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology of paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993;20:16-25.
 65. Wang MS, Davis AA, Culver DG, Wang Q, Powers JC, Glass JD. Calpain inhibition protects against Taxol-induced sensory neuropathy. *Brain.* 2004;127:671-9.
 66. Wang MS, Wu Y, Culver DG, Glass JD. Pathogenesis of axonal degeneration: parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59:599-606.
 67. Aloe L, Manni L, Properzi F, De Santis S, Fiore M. Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice by cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. *Auton Neurosci.* 2000;86:84-93.
 68. De Santis S, Pace A, Bove L, Cognetti F, Properzi F, Fiore M, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res.* 2000;6:90-5.
 69. Cavaletti G, Pezzoni G, Pisano C, Oggioni N, Sala F, Zoia C, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett.* 2002;322:103-6.
 70. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol.* 2004;15:1439-42.
 71. Kirchmair R, Walter DH, Li M, Rittig K, Tietz AB, Murayama T, et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy: attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. *Circulation.* 2005;111:2662-70.
 72. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-44.
 73. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev.* 1997;23:209-40.
 74. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol.* 2001;85:2293-7.
 75. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain.* 2009;132:2712-23.
 76. Bruna J, Udina E, Alé A, Monbaliu J, Verdú E, Vynckier A, et al. Neurophysiological and histological characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14:22.
 77. Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, Rigamonti L, Rodriguez-Mendez V, Ceresa C, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol.* 2007;204:317-25.
 78. Casafont I, Berciano MT, Lafarga M. Bortezomib induced the formation of nuclear poly(A) RNA granules enriched in Sam68 and PABPN1 in sensory ganglia neurons. *Neurotox Res.* 2010;17:167-78.
 79. Meregalli C, Canta A, Carozzi VA, Chiorazzi A, Oggioni N, Gilardini A, et al. Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: A behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur J Pain.* 2009 Aug 18 [Epub ahead of print].
 80. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol.* 2009;145:3-14.
 81. Choi J, Kong K, Mozaffar T, Holcombe RF. Delayed oxaliplatin-associated neurotoxicity following adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Anticancer Drugs.* 2006;17:103-5.
 82. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. *Cancer.* 1990;66:1117-23.
 83. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2002;249:9-17.
 84. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology.* 2005;64:1076-7.

85. Hilken PH, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, Van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol.* 1997;8:187-90.
86. Gornet JM, Savier E, Lokiec F, Cvitkovic E, Misset JL, Goldwasser F. Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol.* 2002;13:1315-8.
87. Kuroi K, Shimozuma K. Neurotoxicity of taxanes: symptoms and quality of life assessment. *Breast Cancer.* 2004;11:92-9.
88. Taieb S, Trillet-Lenoir V, Rambaud L, Descos L, Freyer G. Lhermitte sign and urinary retention: atypical presentation of oxaliplatin neurotoxicity in four patients. *Cancer.* 2002;94:2434-40.
89. Dunlap B, Paice JA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A need for standardization in measurement. *J Support Oncol.* 2006;4:398-9.
90. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol.* 1993;15:23-7.
91. Zara G, Ermani M, Rondinone R, Arienti S, Doria A. Thalidomide and sensory neurotoxicity: a neurophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1258-61.
92. Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, Petracci E, Zamagni E, Tosi P, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study. *Neurology.* 2007;69:573-81.
93. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain.* 2007;130:1076-88.
94. Ekholm EM, Salminen EK, Huikuri HV, Jalonen J, Antila KJ, Salmi TA, et al. Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy. *Cancer.* 2000;88:2149-53.
95. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist.* 2006;11:51-61.
96. Verdú E, Vilches JJ, Rodríguez FJ, Ceballos D, Valero A, Navarro X. Physiological and immunohistochemical characterization of cisplatin-induced neuropathy in mice. *Muscle Nerve.* 1999;22:329-40.
97. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology.* 2003;60:337-40.
98. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:321-4.
99. McGuire SA, Gospe SM Jr, Dahl G. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17:520-3.
100. Orejana-García AM, Pascual-Huerta J, Pérez-Melero A. Charcot-Marie-Tooth disease and vincristine. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2003;93:229-33.
101. Yerushalmi R, Levi I, Wygoda M, Ifergane G, Wirguin I. Are platinum-based chemotherapeutic drugs safe for patients with Charcot-Marie-Tooth disease? *J Peripher Nerv Syst.* 2007;12:139-41.
102. Martino MA, Miller E, Grendys EC Jr. The administration of chemotherapy in a patient with Charcot-Marie-Tooth and ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:710-2.
103. Kalfakis N, Panas M, Karadima G, Floroskufi P, Kokolakis N, Vassilopoulos D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during vincristine treatment. *Neurology.* 2002;59:1470-1.
104. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:633-8.
105. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer.* 2006;14:223-9.
106. Corso A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Pascutto C, Zappasodi P, Lazzarino M. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comparison between previously treated and untreated patients. *Leuk Res.* 2010;34:471-4.
107. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006;108:2165-72.
108. Mielke S. Individualized pharmacotherapy with paclitaxel. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:586-9.
109. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:10-6.
110. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:1247-54.
111. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Lorient MA. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:3050-6.
112. Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2009 Sep 29 [Epub ahead of print].
113. Mir O, Alexandre J, Tran A, Durand JP, Pons G, Treluyer JM, et al. Relationship between GSTP1 Ile(105)Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Ann Oncol.* 2009;20:736-40.
114. Sissung TM, Mross K, Steinberg SM, Behringer D, Figg WD, Sparreboom A, et al. Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *Eur J Cancer.* 2006;42:2893-6.
115. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, Price DK, Aragon-Ching J, Steinberg SM, et al. ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4543-9.
116. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol.* 1998;9:739-44.
117. 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;20:3478-83.
118. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Chroni E. The usefulness of nerve conduction studies in objectively assessing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncologist.* 2007;12:1371-2.
119. Argyriou AA, Koutras A, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Iconomou G, Katsoulas G, et al. The impact of paclitaxel or cisplatin-based chemotherapy on sympathetic skin response: a prospective study. *J Neurol.* 2005;248:58-61.
120. Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, Ferguson A, Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13:275-82.
121. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology.* 1999;53:1660-4.
122. Cavaletti G, Bogliun G, Marzatori 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.
123. CI-PERINOMS Study Group. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14:69-71.

124. Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.* 2007;56:323-31.
125. Calhoun EA, Welschman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:741-8.
126. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. EORTC Quality of Life Group. 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.
127. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer.* 2006;6:5.
128. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve.* 2005;32:51-60.
129. Van der Hoop RG, Van der Burg ME, Ten Bokkel Huinink WW, Van Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer.* 1990;66:1697-702.
130. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.* 2009;144:895-903.
131. Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer.* 2002;38:1832-7.
132. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. 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.
133. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol.* 2007;25:4028-9.
134. Apfel SC, Arezzo JC, Lipson L, Kessler JA. Nerve growth factor prevents experimental cisplatin neuropathy. *Ann Neurol.* 1992;31:76-80.
135. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. *rhNGF Clinical Investigator Group. JAMA.* 2000;284:2215-21.
136. 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;7:425-30.
137. 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;17:271-6.
138. 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;12:312-9.
139. Amara S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1481-5.
140. Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Lo Giudice P, Bellucci A, et al. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5756-67.
141. Ghirardi O, Lo Giudice P, Pisano C, Vertechy M, Bellucci A, Vesci L, et al. Acetyl-L-carnitine prevents and reverts experimental chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, without altering its antitumor properties. *Anticancer Res.* 2005;25:2681-7.
142. Engle DB, Belisle JA, Gubbels JA, Petrie SE, Hutson PR, Kushner DM, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on ovarian cancer cells' proliferation, nerve growth factor receptor (Trk-A and p75) expression, and the cytotoxic potential of paclitaxel and carboplatin. *Gynecol Oncol.* 2009;112:631-6.
143. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer.* 2005;41:1746-50.
144. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crinò L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori.* 2005;91:135-8.
145. 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.
146. Verstappen CC, Geldof AA, Postma TJ, Heimans JJ. In vitro protection from cisplatin-induced neurotoxicity by amifostine and its metabolite WR1065. *J Neurooncol.* 1999;44:1-5.
147. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer.* 1988;61:2192-5.
148. Moore DH, Donnelly J, McGuire WP, Almadrones L, Cella DF, Herzog TJ, et al. Gynecologic Oncology Group. Limited access trial using amifostine for protection against cisplatin- and three-hour paclitaxel-induced neurotoxicity: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:4207-13.
149. Leone R, Fracasso ME, Soresi E, Cimino G, Tedeschi M, Castoldi D, et al. Influence of glutathione administration on the disposition of free and total platinum in patients after administration of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;29:385-90.
150. 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;14:484-7.
151. Park EM, Choi JH, Park JS, Han MY, Park YM. Measurement of glutathione oxidation and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine accumulation in the gerbil hippocampus following global ischemia. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2000;6:25-32.
152. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD005228.
153. Bove L, Picardo M, Maresca V, Jandolo B, Pace A. A pilot study on the relation between cisplatin neuropathy and vitamin E. *J Exp Clin Cancer Res.* 2001;20:277-80.
154. 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;21:927-31.
155. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2005;64:26-31.
156. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer.* 2006;14:1134-40.

157. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetrooulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:237-44.
158. Kottschade L, Loprinzi C, Rao R. Vitamin e for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: rationale for an ongoing clinical trial. *Support Cancer Ther.* 2007;4:251-3.
159. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol.* 2002;20:1767-74.
160. Von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs.* 2007;25:173-80.
161. 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;67:2253-5.
162. Van der Hoop RG, Vecht CJ, Van der Burg ME, Elderson A, Bogerd W, Heimans JJ, et al. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1990;322:89-94.
163. 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;67:172-7.
164. Koeppen S, Verstappen CC, Körte R, Scheulen ME, Strumberg D, Postma TJ, et al. Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:153-60.
165. 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;98:195-203.
166. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:31-9.
167. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevic DA, et al. North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 2007;110:2110-8.
168. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, 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;112:2802-8.
169. Durand JP, Alexandre J, Guillevin L, Goldwasser F. Clinical activity of ventlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs.* 2005;16:587-91.
170. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:332-6.
171. Colvin LA, Johnson PR, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Fallon M. From bench to bedside: a case of rapid reversal of bortezomib-induced neuropathic pain by the TRPM8 activator, menthol. *J Clin Oncol.* 2008;26:4519-20.