

9. Rae-Grant A, Bennett A, Sanders AE, Phipps M, Cheng E, Bever C. Quality improvement in neurology: Multiple sclerosis quality measures: Executive summary. *Neurology*. 2015;85:1904–8.

M.L. Martínez-Ginés<sup>a</sup>, J.M. García-Domínguez<sup>a</sup>,  
M. Sarmiento<sup>b</sup> y J. Maurino<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> QuintilesIMS, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento Médico, Roche Farma SA, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jorge.maurino@roche.com](mailto:jorge.maurino@roche.com)  
(J. Maurino).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.016>  
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Edema de papila bilateral hemorrágico secundario a carboplatino



### Bilateral haemorrhagic papilloedema secondary to carboplatin use

Sr. Editor:

El carboplatino es un agente quimioterápico utilizado en el tratamiento de tumores de pulmón, cabeza y cuello, riñón, ovarios y mama, y mejor tolerado que el cisplatino con una baja incidencia de complicaciones no hematológicas. Los efectos adversos más frecuentes están relacionados con la supresión medular induciendo anemia, trombocitopenia y neutropenia. La neurotoxicidad habitualmente se relaciona con la neuropatía periférica y ototoxicidad siendo poco frecuente la toxicidad oftalmológica, habitualmente producida con cisplatino. También depende de la vía de administración<sup>1</sup>: la intracarotídea puede producir edema y eritema palpebral, ptosis, hiperemia conjuntival, quemosis y edema corneal del ojo ipsilateral a la inyección, glaucoma agudo, neuropatía óptica, cambios pigmentarios maculares y desprendimiento de retina exudativo<sup>2–5</sup>. A nivel orbitario se han detectado casos de pseudotumor ipsilateral a la infusión intracarotídea de carboplatino en pacientes con tumores cerebrales<sup>6</sup>. En cuanto a los efectos adversos derivados de la infusión intravenosa, como el caso que presentamos se han descrito ceguera cortical, dolor ocular, visión borrosa, coriorretinitis y neuritis óptica.

Mujer de 61 años diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama tratada con quimioterapia y radioterapia (doxorubicina-ciclofosfamida, capecitabina-Avastin<sup>®</sup>) con respuesta inicial favorable pero con progresión posterior y metástasis. Finalmente fue tratada con 4 ciclos de carboplatino a dosis estándar (carboplatino área bajo la curva 6 [AUC6, por sus siglas en inglés] cada 21 días) con buena tolerancia excepto anemia y trombocitopenia. Fue derivada a la consulta de neurooftalmología por disminución de visión en el ojo derecho (OD) de un mes de evolución, coincidiendo con el fin del último ciclo de tratamiento. Su agudeza visual (AV) era de 0,5 en el OD y 0,8 en el ojo izquierdo (OI). La biomicroscopia era normal, así como la presión intraocular en ambos ojos (AO). En el fondo de ojo presentaba edema de papila bilateral con componente hemorrágico y predominio en el OI (fig. 1). La campimetría (Humphrey 24-2) presentaba un defecto en el hemicampo inferior más profundo en el OD.

En la tomografía de coherencia óptica (Heidelberg, Engineering Inc, Heidelberg, Alemania) destacaba un engrosamiento de la capa de fibras nerviosas, fundamentalmente en el OI, y aumento de grosor macular en AO de predominio en el OD. Se realizaron pruebas complementarias (punción lumbar y analítica con serología completa) que resultaron normales. En la resonancia magnética destacaban lesiones puntiformes residuales por metástasis cerebrales tratadas, leucoencefalopatía secundaria a radioterapia y trombosis crónica de los senos cavernosos transverso y sigmoideo derechos, ya descritas y sin cambios respecto a resonancias previas, descartándose en el diagnóstico diferencial infiltración tumoral bilateral del nervio óptico, hipertensión intracraneal primaria o secundaria. El oncólogo decidió suspender el tratamiento con carboplatino y el edema de papila desapareció progresivamente en los 4 meses posteriores (fig. 2), con palidez papilar en el OD y cambios atróficos en polo posterior de AO. La AV era de 0,8 en el OD y 1,0 en el OI y en la campimetría (Humphrey 24-2) se apreciaban leve mejoría en la profundidad y extensión de los defectos localizados en hemicampo inferior. En la tomografía de coherencia óptica se observaba disminución del grosor de la capa de fibras del cuadrante superior en AO y mejoría del engrosamiento macular del OD.

En la literatura hay pocos casos descritos de edema de papila por carboplatino y fundamentalmente se asocian a dosis altas y a insuficiencia renal. O'Brien et al. describieron en 1992 dos casos de ceguera cortical en carcinomas ováricos tratados con altas dosis de carboplatino (720 y 900 mg, respectivamente). Postulaban que la toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) puede producirse por el paso del carboplatino a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) en presencia de una excreción renal alterada. Hasta ese momento, los distribuidores de carboplatino solo habían descrito 10 casos de efectos secundarios a toxicidad ocular (dolor ocular, visión borrosa, coriorretinitis, neuritis óptica y alteraciones oculares), pero ninguno de ceguera cortical. En ambos casos se produjo una recuperación prácticamente completa<sup>7</sup>.

En 1993 Rankin y Pitts presentaron 2 casos de cáncer ovárico tratados con carboplatino que desarrollaron maculopatía, uno de ellos además con atrofia óptica bilateral, lo que podría plantear la presencia de un papiledema previo. La recuperación fue parcial y mayor en los ojos cuya mácula no estaba afectada<sup>8</sup>. Caraceni et al. publicaron en 1997 el caso de una paciente tratada de cáncer ovárico con asociación de cisplatino y carboplatino que desarrolló papiledema 13 semanas después de acabar el último ciclo. La recuperación no se produjo hasta un año después y fue



**Figura 1** Edema difuso en ambas papilas, hemorragias peripapilares y pliegues coroides de predominio en el OI.

parcial en el OD y total en el OI. En este trabajo los autores atribuyen dicha toxicidad al cisplatino<sup>9</sup>. Más recientemente Fischer et al. describieron un caso de papiledema bilateral tras 4 ciclos de tratamiento con carboplatino a dosis habituales. La reversión completa se produjo 2 años después de terminar el tratamiento, aunque con atrofia de fibras del nervio óptico como secuela. En este paciente se utilizaron corticoides sistémicos como tratamiento empírico<sup>10</sup>.

En 2014 Lewis et al. publicaron un caso de carcinoma ovárico endometriode de alto grado que desarrolló edema unilateral de papila con fuga de contraste bilateral con 4 ciclos de carboplatino. La dosis utilizada fue estándar y la función renal de la paciente era normal. A los 5 meses de suspender el tratamiento, la paciente desarrolló atrofia de nervio óptico con disminución de AV e indemnidad del ojo adelfo<sup>11</sup>.

Existen pocos casos descritos de neurotoxicidad central asociada a carboplatino ya que los conocidos se relacionan con tratamiento de cisplatino<sup>12</sup>. En la mayoría de los pacientes existía una función renal alterada, hipertensión arterial no controlada o dosis elevadas del tratamiento. Aunque como se ha expuesto, tanto en el caso publicado por Lewis et al. como en el que presentamos, no siempre se dan

estas circunstancias. La explicación a los posibles mecanismos de la toxicidad del carboplatino es incierta, aunque sí se asocian a la acumulación del mismo en el líquido cefalorraquídeo pues atraviesa la BHE. Los daños específicos del nervio óptico, así como de otras estructuras, podrían relacionarse con el mecanismo de muerte celular que ejerce a través de la alcalinización de los ácidos nucleicos, rotura de la doble cadena de ácido desoxirribonucleico, fallo en la replicación del mismo y en la transcripción del ácido ribonucleico conduciendo a la muerte celular<sup>11</sup>. La recuperación podría suceder meses o años tras la suspensión del tratamiento, con secuelas como atrofia de capa de fibras nerviosas. No existe ningún tratamiento establecido, aunque en algunos casos se utilizan corticoides orales de forma empírica.

Como conclusión, debe tenerse en cuenta la posible lesión del nervio óptico en pacientes en tratamiento con carboplatino que refieran disminución de la AV o cualquier otro síntoma visual. Además destacar que la supresión del tratamiento con carboplatino resuelve el cuadro clínico aunque con posibles secuelas por atrofia secundaria del nervio óptico.



**Figura 2** Resolución del edema de papila y las hemorragias en AO a los 4 meses de la suspensión del tratamiento con carboplatino, palidez papilar en el OD y cambios atróficos en polo posterior de AO.

## Bibliografía

- Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:19–40.
- Lauer AK, Wobig JL, Shults WT, Neuwelt EA, Wilson MW. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid etoposide phosphate and carboplatine therapy. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:230–3.
- Margo CE, Murtagh FR. Ocular and orbital toxicity after intracarotid cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol.* 1986;116:508–9.
- Millay RH, Klein ML, Shults WT, Dahlborg SA, Neuwelt EA. Maculopathy associated with combination chemotherapy and osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Ophthalmol.* 1986;102:626–32.
- Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T, Hamasaki O, Sakamoto I, Okada K, et al. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;240:1033–5.
- Fortin D, Salamé JA, Desjardins A, Benko A. Technical modifications in the intracarotid chemotherapy and osmotic blood-brain barrier disruption procedure to prevent the relapse of carboplatin-induced orbital pseudotumor. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:830–4.
- O'Brien MER, Tonge K, Blake P, Moskovic E, Wiltshaw E. Blindness associated with high-dose carboplatin. *Lancet.* 1992;339:558.
- Rankin EM, Pitts JF. Ophthalmic toxicity during carboplatin therapy. *Ann Oncol.* 1993;4:337–8.
- Caraceni A, Martini C, Spatti G, Thomas A, Onofri M. Recovering optic neuritis during systemic cisplatin and carboplatin chemotherapy. *Acta Neurol Scand.* 1997;96:260–1.
- Fischer N, Stuermer J, Rodic B, Pless M. Carboplatin-induced bilateral papilledema: A case report. *Case Rep Oncol.* 2009;2:67–71.
- Lewis P, Waqar S, Yiannakis D, Raman V. Unilateral optic disc papilloedema following administration of carboplatin chemotherapy for ovarian carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2014;7:29–32.
- Rossi A, di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30:1692–8.

E. Santos-Bueso\*, A.M. Muñoz-Hernández,  
J. Porta-Etessam y J.M. Benítez-del-Castillo

*Unidad de Neurooftalmología, Servicio de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esbueso@hotmail.com](mailto:esbueso@hotmail.com)  
(E. Santos-Bueso).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.014>  
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Valor de la secuencia de susceptibilidad magnética en formas subagudas de embolismo graso cerebral



### Usefulness of susceptibility-weighted imaging in subacute cerebral fat embolism

*Sr. Editor:*

El síndrome de embolia grasa cerebral (SEG) es una complicación poco frecuente de las fracturas desplazadas de huesos largos. El diagnóstico suele ser clínico (caracterizado por la aparición de deterioro neurológico, disnea y petequias cutáneas)<sup>1</sup> y se confirma con pruebas complementarias por imagen. La tomografía computarizada (TC) habitualmente no muestra alteraciones o estas son inespecíficas<sup>2</sup>, mientras que la resonancia magnética (RM) cerebral es la prueba más sensible para el diagnóstico, sobre todo la secuencia de difusión (DWI) en fase aguda (<5 días). En la fase subaguda (5-14 días), la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI) es de mayor utilidad, como exponemos a continuación.

Un varón de 32 años de edad, previamente sano, recibió un impacto de alta energía sobre fémur izquierdo. Cuando fue valorado en urgencias, estaba consciente y estable. A las pocas horas, tras la fijación externa de la fractura de fémur, presentó obnubilación, fiebre y desaturación. El diagnóstico de sospecha fue un SEG. La TC torácica mostró opacidades

en vidrio deslustrado sospechosas de embolia grasa y la TC cerebral fue normal (fig. 1). En el fondo de ojo se observó un exudado algodonoso aislado en el OD. En los días siguientes el paciente mejoró, pero persistía bradipsiquia, falta de atención y disminución de la fluencia verbal. La evolución clínica fue favorable, y a los 11 días el fijador externo se sustituyó por enclavado intramedular con material compatible con RM. En la RM cerebral la secuencia T2 mostró tenues lesiones focales hiperintensas en sustancia blanca infra y supratentorial, concentradas en centros semioviales y esplenio del cuerpo calloso. A excepción de la lesión en el esplenio, las lesiones no mostraron restricción de la difusión. La secuencia SWI mostró lesiones puntiformes hipointensas, afectando de forma difusa a la sustancia blanca cerebelosa, núcleos lenticulares, cuerpo calloso y centros semioviales, correspondientes a lesiones petequiales hemorrágicas. Estas imágenes no eran apenas perceptibles en la secuencia T2\* (gradiente) (fig. 2). El paciente fue dado de alta a los 16 días del ingreso con alteración neurológica consistente en falta de concentración sin otros síntomas cognitivos.

El SEG es de aparición infrecuente en las fracturas de huesos largos, aunque sí es común cierto grado de embolismo graso que transcurre asintomático. La RM cerebral en la fase aguda es la prueba por imagen más sensible para el diagnóstico ya que, en un alto porcentaje de pacientes, la secuencia DWI demuestra lesiones características con distribución en «cielo estrellado»<sup>3</sup>. El edema citotóxico asociado a las lesiones del SEG tiene un carácter transitorio, por lo que en fase subaguda, solo se aprecia el patrón típico en DWI en un 18% de los pacientes<sup>4,5</sup>. No es infrecuente que la RM cerebral se