

Neuropatía periférica y dolor neuropático inducidos por fármacos quimioterápicos

La presencia de dolor es un síntoma frecuentemente reportado por los pacientes con cáncer: alrededor del 30% de los mismos experimenta dolor al momento de realizar el diagnóstico y más del 90% en los estadios avanzados de la enfermedad (*Khosravi Shahi et al. 2007*). Las dos causas más frecuentes de **dolor en el paciente oncológico** son el proceso tumoral en sí mismo, y los efectos adversos de los tratamientos que recibe, fundamentalmente la quimioterapia.

Numerosos grupos de **drogas quimioterápicos**, entre ellos los derivados del platino (oxaliplatino, cisplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel), alcaloides de la vinca (vincristina, vinblasatina) e inhibidores del proteasoma (bortezomib), utilizados en el tratamiento de las neoplasias tanto sólidas como hematológicas **generan neuropatía periférica y dolor persistente de tipo neuropático** como principales efectos adversos limitantes de dosis (*Carozzi et al. 2015, Staff et al. 2017*).

Esta entidad, conocida como **neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIO)**, constituye la complicación neurológica más frecuentemente asociada al tratamiento del cáncer; dependiendo del grado de toxicidad generada (evaluada a través de los criterios comunes de toxicidad, CTC), su aparición puede obligar a la reducción de la dosis del agente quimioterápico, o incluso su suspensión, condicionando la efectividad del tratamiento antineoplásico y el pronóstico del paciente (*Bakogeorgos et al. 2017*). Lamentablemente, el curso de la neuropatía es variable y, si bien en muchos casos revierte gradualmente luego de interrumpir la administración del fármaco, en muchos otros los síntomas persisten o incluso se acrecientan (*Bakogeorgos et al. 2017*).

Incidenia y relevancia

Según estadísticas actuales, esta neuropatía iatrogénica que puede desencadenarse en cualquier momento luego de iniciado el tratamiento quimioterápico, incluso meses o años después de finalizado el mismo, afecta al 30-70% de los pacientes que reciben quimioterapia, dependiendo de la droga o la combinación de drogas utilizadas (*Staff et al. 2017, Shah et al. 2018*). Para apreciar su **impacto en salud** basta mencionar que a nivel mundial se registran 14 millones de nuevos casos de cáncer por año (la mayoría se trata con quimioterapia, ya sea como primera línea de tratamiento o en adyuvancia), estimándose que en 2 décadas este número alcanzará los 22 millones (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>). En nuestro país, la incidencia de enfermedades malignas es media-alta, estimándose que existen más de 100.000 casos nuevos por año, siendo los tumores de mayor frecuencia los de mama, colon-recto, pulmón y próstata (www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/). A

GRUPO DE INTERÉS ESPECIAL EN INVESTIGACIÓN EN DOLOR (GIEID)

Director Pablo R. Brumovsky

Integrantes	Cristian Acosta	María Florencia Coronel	Eduardo Marchevsky	Marcelo J. Villar
	Mariano Asla	Juan Carlos Flores	Tomás Maresca	Patricia Setton
	José Biurrún Manresa	Susana Gonzalez	Miguel Miceli	
	Cecilia Catanesi	Fernando Kasanetz	Cristian Mista	

estos números impactantes se suma el hecho de que gracias a los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento, el porcentaje de pacientes que sobrevive al cáncer se ha incrementado notablemente, otorgando mayor relevancia a los efectos adversos que las drogas antineoplásicas generan a largo plazo (Bakogeorgos et al. 2017).

Presentación clínica

Se trata de una axono-neuropatía bilateral, distal y simétrica, caracterizada por la presencia de **síntomas** sensitivos: parestesias, disestesias, dolor espontáneo y alodinia (dolor inducido por estímulos normalmente inocuos) (Miltenburg et al. 2014, Bakogeorgos et al. 2017). Los pacientes presentan sensaciones desagradables como adormecimientos, hormigueos, pinchazos, y desarrollo de dolor quemante y persistente, con distribución en manos, pies y región perioral, principalmente. Paradójicamente, los pacientes reportan también pérdida de la sensibilidad frente a estímulos inocuos. Pueden presentarse asimismo síntomas motores como debilidad y falta de coordinación sensitivo-motora (Bakogeorgos et al. 2017, Staff et al. 2017) que limitan seriamente funciones básicas, dificultando la realización de tareas sencillas como abrochar un botón, escribir o subir un escalón e impidiendo el desarrollo de actividades de la vida diaria y laborales.

Procesos neurotóxicos desencadenados por los quimioterápicos

Las **acciones citostáticas** ejercidas por las diferentes familias de drogas quimioterápicas más frecuentemente utilizadas en el tratamiento del cáncer se basan en diferentes mecanismos de acción. Así, mientras los taxanos y los alcaloides de la vinca actúan sobre los microtúbulos que forman el huso mitótico, impidiendo la duplicación celular, los derivados del platino inducen la formación de entrecruzamientos entre las cadenas de ADN, alterando su estructura e inhibiendo su duplicación. De este modo inhiben el crecimiento tumoral. Sin embargo, estas acciones citotóxicas afectan también a otros tipos celulares, como las neuronas aferentes primarias, generando neuropatía periférica. Estas neuronas sensitivas localizadas en los ganglios raquídeos son particularmente sensibles a la toxicidad de los quimioterápicos ya que carecen de la protección que brinda la barrera hematoencefálica / hematoespinal. Si bien en los últimos años se han realizado grandes avances en el estudio de los **mecanismos fisiopatológicos** involucrados en la generación de esta neuropatía tóxica, los mismos no se conocen en profundidad (Miltenburg et al. 2014, Carozzi et al. 2015). Sin embargo, se postula que los procesos de hiperexcitabilidad neuronal, activación glial, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo contribuyen a la toxicidad de estas drogas (Miltenburg et al. 2014, Carozzi et al. 2015). En particular, utilizando modelos experimentales de NPIQ se ha observado un incremento en la actividad de canales iónicos tanto ligando-como voltaje-dependientes en las neuronas aferentes primarias. Y un aumento en la actividad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Ambos procesos estarían contribuyendo a generar hiperexcitabilidad de los circuitos nociceptivos a nivel periférico y central.

Asimismo se ha descrito la **activación de células gliales, células satelitales de los ganglios raquídeos y astrocitos y microglía de la médula espinal**, con la consecuente liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 α y TNF- β mediadores pro-algésicos que también participan en la sensibilización de las neuronas periféricas y espinales. Se ha detectado además que la exposición a quimioterápicos genera daño mitocondrial, resultando en una menor actividad de la cadena de transporte de electrones, con menor producción de ATP y mayor generación de especies reactivas del oxígeno que contribuyen al daño secundario. Estos y otros procesos como la disrupción del transporte axonal, la quelación de calcio y la demielinización axonal participan, con diferente preponderancia, en la neurotoxicidad ejercida por cada una de las principales familias de drogas quimioterápicas. Cabe destacar que el estudio detallado de los procesos maladaptativos que ocurren en el sistema nervioso luego de la exposición a cada uno de los agentes quimioterápicos es de crucial relevancia ya que podría permitir el diseño de terapias destinadas a evitarlos o reducirlos.

Prevención y tratamiento

Actualmente, las principales estrategias implementadas para el **control de la NPIQ** son la reducción de la dosis y la suspensión del agente antineoplásico; a pesar de ello en muchos casos el daño es irreversible y la sintomatología perdura (Bakogeorgos et al. 2017). El panorama resulta aún más complicado si se tiene en cuenta que, a pesar de intensas investigaciones estimuladas por el propio Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/peripheral-neuropathy>), no se han logrado identificar hasta el momento agentes que resulten eficaces en prevenir o revertir el desarrollo de la neuropatía y el dolor persistente

asociado (Sisignano et al. 2014, Majithia et al. 2016). Entre los agentes que se han evaluado se incluye acetil carnitina, vitamina E, ácido retinoico, amifostina e infusiones de calcio y magnesio; lamentablemente ninguno de ellos ha demostrado ejercer beneficios consistentes como para ser recomendado en la práctica clínica (Sisignano et al. 2014, Brewer et al. 2016, Majithia et al. 2016, Kolb et al. 2018).

En cuanto al **tratamiento sintomático del dolor neuropático asociado a la NPIQ**, los estudios clínicos realizados hasta el momento avalan únicamente el uso de duloxetina, con recomendación moderada (Hershman et al. 2014, Majithia et al. 2016). Al respecto, las guías de tratamiento provistas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO; <https://emedicine.medscape.com/article/2500023-overview#a2>) sostienen que únicamente duloxetina ha demostrado ser eficaz en la reducción del dolor en pacientes con neuropatía inducida por fármacos quimioterápicos (Hershman et al. 2014, Majithia et al. 2016), mientras que otras estrategias que se utilizan habitualmente para el tratamiento del dolor neuropático como la administración sistémica de nortriptilina, amitriptilina y gabapentina o aplicaciones tópicas de baclofeno, ketamina y amitriptilina no han demostrado ejercer efectos analgésicos al ser comparadas con placebo en estudios clínicos controlados y randomizados realizados en pacientes con neuropatía y dolor neuropático inducidos por quimioterapia (Sisignano et al. 2014, Majithia et al. 2016, Kolb et al. 2018). Sin embargo, no se descarta que su uso pueda ser evaluado en situaciones clínicas puntuales, considerando siempre sus limitaciones.

Conclusiones

Dada la carencia de tratamientos efectivos, la **búsqueda de agentes neuroprotectores** que puedan tanto prevenir como revertir los síntomas actuando directamente sobre los procesos neurotóxicos desencadenados en el sistema nervioso como consecuencia de la exposición a los quimioterápicos es una necesidad concreta e imperiosa. De hecho, las líneas de investigación actuales se encuentran dirigidas al estudio de los mecanismos que subyacen a la neurotoxicidad ejercida por las diferentes familias de drogas antineoplásicas, en particular, la desregulación de la actividad de canales iónicos y los procesos de activación glial y estrés oxidativo (Sisignano et al. 2014) a fin de diseñar terapias basadas en mecanismos que permitan brindar un alivio efectivo del dolor a los pacientes oncológicos que desarrollan neuropatía periférica luego de la exposición a fármacos quimioterápicos.

Dra. María Florencia Coronel

Investigadora Adjunta – CONICET

Laboratorio de Nocicepción y Dolor Neuropático

Instituto de Biología y Medicina Experimental

Bibliografía

1. Bakogeorgos, M. and V. Georgoulis (2017). Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Expert Rev Anticancer Ther* 17(11): 1045-1060.
2. Brewer, J. R., G. Morrison, M. E. Dolan and G. F. Fleming (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 140(1): 176-183.
3. Carozzi, V. A., A. Canta and A. Chiorazzi (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett* 596: 90-107.
4. Hershman, D. L., C. Lacchetti and C. L. Loprinzi (2014). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 10(6): 421-424.
5. Khosravi Shahi, P., A. Del Castillo Rueda and G. Pérez Manga (2007). Management of cancer pain. *An Med Interna* 24(11): 554-557.
6. Kolb, N. and T. Burns (2018). Clinical research in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: How, what, and when. *Neurology* 91(9): 379-380.
7. Majithia, N., S. M. Temkin, K. J. Ruddy, A. S. Beutler, D. L. Hershman and C. L. Loprinzi (2016). National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer* 24(3): 1439-1447.
8. Miltenburg, N. C. and W. Boogerd (2014). Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 40(7): 872-882.
9. Shah, A., E. M. Hoffman, M. L. Mauermann, C. L. Loprinzi, A. J. Windebank, C. J. Klein and N. P. Staff (2018). Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89(6): 636-641.
10. Sisignano, M., R. Baron, K. Scholich and G. Geisslinger (2014). Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 10(12): 694-707.
11. Staff, N. P., A. Grisold, W. Grisold and A. J. Windebank (2017). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 81(6): 772-781.