

POLINEUROPATIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

MD. SANDRA RODRIGUEZ SOLEDISPA

RESPONSIBLE DE CUIDADO PALIATIVO

HOSPITAL "DR. JULIO VILLACRECES COLMONT" SOLCA PORTOVIEJO



INTRODUCCION

- ▶ La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQ) es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer.
- ▶ Afecta aproximadamente a una tercera parte de los pacientes.
- ▶ 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.

INTRODUCCION

- ▶ Se estima que el 30-40% de todos los pacientes tratados con agentes quimioterápicos desarrollan neurotoxicidad periférica.
- ▶ 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



INCIDENCIA VARIABLE

FACTORES

- ▶ tipo de agente citostático;
- ▶ esquema de tratamiento administrado (dosis total, dosis/ciclo, número de ciclos, tiempo de infusión)
- ▶ combinaciones entre distintos citostáticos;
- ▶ tipo de tumor;
- ▶ características del paciente o toma de otros fármacos neurotóxicos, y
- ▶ criterio o técnica de diagnóstico y evaluación de la NIQ

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.

Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:290-9.

INCIDENCIA VARIABLE

FACTORES

- ▶ Hasta el 60% con cisplatino, paclitaxel, docetaxel, vincristina.
- ▶ El oxaliplatino, causa neurotoxicidad aguda y transitoria en casi todos los pacientes tratados; se observa neuropatía de carácter crónico o establecida en el 29-67%.
- ▶ Con bortezomib, hasta el 64% en los pacientes no tratados previamente.
- ▶ Con talidomida, incidencias variables; hasta en el 80% de los pacientes que han recibido tratamiento durante más de 6 meses

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.

Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:290-9.

AGENTES ANTINEOPLASICOS QUE CAUSAN NEUROPATIA PERIFERICA

GRUPO	AGENTE ANTINEOPLASICO
COMPUESTOS DERIVADOS DEL PLATINO	CISPLATINO (CDDP), CARBOPLATINO (CBDPA), OXALIPLATINO (OXL)
ALCALOIDES DE LA VINCA	VINCRISTINA, VINDESINA, VINBLASTINA, VINOURELBINA
TAXANOS	PACLITAXEL, DOCETAXEL
EPOTILONAS	IXABEPILONA
FARMACOS INMUNOMODULADORES	TALIDOMIDA, BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA
AGENTE ALQUILANTE	PROCARBACINA, IFOSFAMIDA
INHIBIDOR DE LA TOPOISOMERASA	ETOPOSIDO (VP-16)
METALOIDES	ARSENICO
ANTIMETABOLITOS (INFRECUENTE, CASOS ANECDOTICOS COMUNICADOS)	5-FLUOROURACILO (5-FU), CAPECITABINA, GEMCITABINA, FLUDARABINA Y CITARABINA
INHIBIDOR DE LA FARMESILTRANSFERASA (INFRECUENTE)	TIPIFARNIB
ANTIPROTOZOICO Y ANTIHELMINTICO (NO SE USA ACTUALMENTE EN ONCOLOGIA)	SURAMINA (NEUROPATIA DESMIELINIZANTE)

CARACTERISTICAS DE LA NEUROTOXICIDAD PERIFERICA POR LOS AGENTES ANTINEOPLASICOS MAS FRECUENTES

AGENTE	MECANISMO DE ACCION	DOSIS ACUMULADA NEUROTOXICA	INCIDENCIA	CLINICA	EMG	EVOLUCION
CISPLATINO	UNION IRREVERSIBLE AL ADN, APOPTOSIS NEURONAL	> 300 mg/m ²	30-40%	NEUROPATIA SENSITIVA PURA, PUEDE SER ASIMETRICA (2 A 3 CICLO)	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVA PURA (NEURONOPATIA)	IRREVERSIBLE EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES
CARBOPLATINO		> 400 mg/m ²	10-20%	SIMILAR PERO MENOS INTENSA		
OXALIPLATINO	UNION IRREVERSIBLE AL AND, APOPTOSIS NEURONAL.	> 750 mg/m ²	50-60% <10% SEVERA	CRONICA: SIMILAR A CISPLATINO EFECTO COASTING HASTA 6 MESES TRAS TRATAMIENTO ARREFLEXIA AQUILEANA	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVA PURA (NEURONOPATIA)	40% RECUPERACION COMPLETA. A LOS 4 ANOS: 3-4 % GRADO 2 Y < 1% GRADO 3
	DISFUNCION DE CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE	Sin dosis acumulada	65-98%	AGUDA: PARESTESIAS DISTALES EN MANOS, PERIBUCALES Y FARINGOLARINGEAS. CONTRACCIONES MUSCULARES SIMILARES A NEUROMIOTONIA. TRANSITORIA 48H A 15D	DESCARGAS REPETITIVAS Y NEUROMIOTONICAS	SIEMPRE REVERSIBLE
PACLITAXEL	DISFUNCION DEL TRANSPORTE AXONAL Y CELULAR MEDIADO POR MICROTUBULOS	> 200 mg/m ²	70%	NEUROPATIA SENSITIVOMOTORA QUE PUEDE SER PRECOZ. PARESTESIAS SIMULTANEAS MANOS Y PIES. OCASIONALMENTE PARESTESIAS PERIORALES Y LENGUA. DEBILIDAD DISTAL Y/O PROXIMAL. ARTROMIALGIAS FRECUENTES	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVOMOTORA	REVERSIBLE EN LA MAYORIA DE PACIENTES
		> 500 mg/m ²	95%			

CARACTERISTICAS DE LA NEUROTOXICIDAD PERIFERICA POR LOS AGENTES ANTINEOPLASICOS MAS FRECUENTES

AGENTE	MECANISMO DE ACCION	DOSIS ACUMULADA NEUROTOXICA	INCIDENCIA DE NEUROTOXICIDAD	CLINICA	EMG	EVOLUCION
DOCETAXEL	DISFUNCION DEL TRANSPORTE AXONAL Y CELULAR MEDIADO POR MICROTUBULOS	150-1100 mg/m ²	HASTA 50% SEVERA HASTA 25%	SIMILAR A PACLITAXEL, PUEDE SER MAS SEVERA. EFECTO COASTING DESCRITO	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA	REVERSIBLE EN LA MAYORIA DE PACIENTES
VINCRISTINA		> 1,4 mg/m ² DOSIS LIMITANTE: 30 a 50 mg	30-40%	NEUROPATIA SENSITIVA Y MOTORA, DISTAL, SIMETRICA. DEBILIDAD MUSCULAR EXTENSORA PRECOZ (A LAS 2 SEM) HIPORREFLEXIA – ARREFLEXIA, DISAUTONOMIA 30%. COASTING. DOLOR FRECUENTE	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA. SE HAN DESCRITO CASOS DESMIELINIZANTES QUE SIMULAN SINDROME DE GUILLAIN-BARRE	REVERSIBLE, LA RECUPERACION PUEDE TARDAR HASTA 2 ANOS
VINORELBINA		25 – 30 mg/m ²	6-29% 3% SEVERA	NEUROPATIA SENSITIVA > MOTORA, DISTAL, SIMETRICA. DISAUTONOMIA (ILIEO PARALITICO)	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA	REVERSIBLE
BORTEZOMIB	DESCONOCIDA	CONTROVERTIDO 30 mg/m ² CASOS DESCRITOS TRAS PRIMER CICLO	30-64%	NEUROPATIA SENSITIVA >> MOTORA PRECOZ: ARTROMIALGIAS FRECUENTES. DOLOR POR AFECTACION DE FIBRAS PEQUENAS		64% REVERSIBLE HASTA SITUACION PRETRATAMIENTO EN MENOS DE 3 MESES
TALIDOMIDA		CONTROVERTIDO > 20 g	14-70% 7% SEVERA	NEUROPATIA SENSITIVA > MOTORA, DISTAL. DEBILIDAD PROXIMAL DESCRITA. REFLEJOS SUELEN ESTAR PRESERVADOS		IRREVERSIBLE
TRIOXIDO DE ARSENICO	BLOQUEO DEL CICLO DE KREBS, PEROXIDACION DE LIPIDOS	DESCONOCIDO	17%	NEUROPATIA SENSITIVOMOTORA SUBAGUDA Y PROGRESIVA. LINEAS DE MEE'S EN UNAS. HIPERQUERATOSIS		PARCIALMENTE REVERSIBLE

- ▶ Disminución de las concentraciones circulantes de *nerve growth factor* (NGF), tanto en animales como en series de pacientes que desarrollaban NIQ.
- ▶ Origen vascular: Los citostáticos inducirían la apoptosis de las células endoteliales del *vasa nervorum* con la consecuente isquemia de las fibras nerviosas. Basado en que 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 neuropatía.
- ▶ 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%).

CARACTERISTICAS CLINICAS DE NIQ

	NEGATIVOS	POSITIVOS
MOTORES	DEBILIDAD FATIGA HIPORREFLEXIA – ARREFLEXIA HIPOTONIA	FASCICULACIONES CALAMBRES PIERNAS INQUIETAS
SENSITIVOS - FIBRAS GRANDES	DISMINUCION DE SENSIBILIDAD VIBRATORIA DISMINUCION SENSIBILIDAD POSICIONAL HIPORREFLEXIA – ARREFLEXIA ATAXIA HIPOTONIA DISMINUCION SENSIBILIDAD DOLOROSA	SENSACION DE APRETON HORMIGUEOS ALFILERES O AGUJAS ARDOR
- FIBRAS PEQUENAS	DISMINUCION SENSIBILIDAD TERMICA	PUNZADAS CORRENTAZOS DISPAROS
AUTONOMICOS	HIPOTENSION ARRITMIAS DISMINUCION DE LA SUDORACION DISFUNCION ERECTIL RETARDO EN VACIAMIENTO GASTRICO RETENCION URINARIA ESTREÑIMIENTO	HIPERTENSION ARRITMIAS SUDORACION EXCESIVA DIARREA

Neuropatía de fibras grandes	Neuropatía de fibras pequeñas	Neuropatía motora proximal
Pérdida sensitiva (tacto-vibración) 0 a +++	Pérdida sensitiva (térmica, alodinia) 0 a +	Pérdida sensitiva 0 a +
Dolor + a +++	Dolor + a +++	Dolor + a +++
Reflejos N a 3-	Reflejos N a 1-	Reflejos 2-
Déficit motor 0 a +++	Déficit motor 0	Déficit motor proximal + a +++

GUÍAS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEURÓPÁTICO
(excluyendo neuralgia del trigémino)

Clase de Medicamento	NeuPSIG Grupo de interés especial, en el dolor neuropático	CPS Sociedad canadiense del dolor	EFNS Federación Europea de sociedades neurológicas
α -ligandos (Gabapentina/Pregabalina)	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea
Antidepresivos tricíclicos	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea
IRSN (Duloxetina/Venlafaxina)	1 ^{era} línea	2 ^{da} línea	2 ^{da} línea (1 ^{era} línea neuropatía DM)
Lidocaína tópica	1 ^{era} línea neuropatía localizada	2 ^{da} línea neuropatía localizada	1 ^{era} línea neuropatía localizada
Analgésicos opiodes	2 ^{da} línea	3 ^{era} línea	3 ^{era} línea
Tramadol	2 ^{da} línea	3 ^{era} línea	2 ^{da} línea

MEDICAMENTO	DOSIS DE INICIO	TITULACIÓN	DOSIS MÁXIMA
Nortriptilina, Desipramina, Amitriptilina	25mg HS	↑ 25mg diarios c 3-7/d	150mg/d
Duloxetina	30mg/d	↑ a 60mg una vez c/d desp. 1 sem	60mg BID
Venlafaxina	37.5mg/d o BID	↑ a 75mg c/se	225mg/d]
Gabapentina	100-300mg HS 100-300mg TID	↑ a 100-300mg/d TID c/7d	3600mg/d (1200mg/TID)
Pregabalina	50mg TID 75mg BID	↑ a 300mg/d después de 3-7d, luego a 150mg/d c/7d	600mg/d (200mg TID o 300mg BID)
Lidocaína Tópica (spray/gel)	Máx 3 parches diarios, por máx 12h	No se necesita	3 parches diarios, por un máx de 12-18h
Agonistas Opiodes, Morfina Metadona, Oxycodona	10-15mg morfina c/4h (usar equianalgesia con otros opiodes)	Después de 1-2 sem pasar dosis total diaria a opioide de acción prolongada	No dosis máx con una adecuada titulación
Tramadol	50mg c/d o BID	↑ 50-100mg/d en dosis dividida c/7d	400mg/d (100mg QUID) Ptes ≥ 75 años 300mg/d

TRATAMIENTO

- ▶ La rehabilitación es fundamental, con especial atención al mantenimiento y mejora de la funcionalidad. Entrenamiento de la marcha, fortalecimiento muscular, el uso de dispositivos de ayuda y aparatos ortopédicos.
- ▶ El apoyo psicoemocional para paciente y familia



Pain 122 (2006) 245–257

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: Evidence for mitochondrial dysfunction

Sarah J.L. Flatters ^{a,*}, Gary J. Bennett ^{a,b,c}

- ▶ Administración de paclitaxel los días 7, 27 y 160.
- ▶ En evaluación de la fibra nerviosa los días 7 y 27 no hubo evidencia de degeneración o regeneración inducida por paclitaxel. La estructura de mielina era normal. El número/densidad de axones mielinizados y las fibras C no se modificaron.
- ▶ El día 160, las densidades totales de los microtubulos se vieron afectadas en axones mielinizados y en fibras C.
- ▶ Sin embargo la fibra – C se hincha significativamente los días 7 y 27. Con presencia de mitocondrias atípicas (hinchadas y vacuoladas) en fibras C y en axones mielinizados, fenómeno que se había resuelto al día 160 comparable con la conducta dolorosa



PAIN® 153 (2012) 704–709

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Effects of mitochondrial poisons on the neuropathic pain produced by the chemotherapeutic agents, paclitaxel and oxaliplatin

Wen Hua Xiao^{a,b}, Gary J. Bennett^{a,b,c,*}

- ▶ Si la NIQ es consecuencia de un efecto tóxico mitocondrial, causar un daño adicional debería hacer que el dolor neuropático empeore.
- ▶ Se agregaron 3 venenos mitocondriales:
 - ▶ rotenona (inhibidor de Complejo respiratorio I), oligomicina (inhibidor de adenosin trifosfato sintetasa), y auranofin (inhibidor de la tioredoxin-tioredoxin reductasa mitocondrial del sistema de defensa antioxidante).
- ▶ Todas las 3 toxinas aumentaron significativamente la severidad de la hiperalgesia y alodineas mecánicas provocadas por paclitaxel y oxaliplatino mientras que no tiene efecto sobre la mecanosensibilidad de ratas sin quimioterapia previa.
- ▶ Aumentó la frecuencia de descarga de la descarga espontánea de fibras A y fibras C, al igual que en la NIQ.
- ▶ Fármacos que tienen efectos positivos sobre la función mitocondrial pueden ser de uso en el tratamiento y la prevención.



PAIN[®] 153 (2012) 1636–1647

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

Cortical effect of oxaliplatin associated with sustained neuropathic pain: Exacerbation of cortical activity and down-regulation of potassium channel expression in somatosensory cortex

Karine Thibault ^{a,*}, Bernard Calvino ^a, Sophie Dubacq ^a, Marie Roualle-de-Rouville ^a, Vallier Sordoillet ^a,
Isabelle Rivals ^b, Sophie Pezet ^a



PAIN[®] 153 (2012) 2040–2047

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy

Inge Petter Kleggetveit ^{a,1}, Barbara Namer ^{b,1}, Roland Schmidt ^c, Tormod Helås ^a, Michael Rückel ^b,
Kristin Ørstavik ^a, Martin Schmelz ^d, Ellen Jørum ^{a,*}

AGENTES NEUROPROTECTORES

- ▶ Un reto en el desarrollo de agentes para evitar NIQ es que el compuesto debe ser eficaz, producir pocos o aceptables efectos adversos, y no debe interferir con el efecto antitumoral del compuesto quimioterapéutico.
- ▶ Existen pocos estudios, grupos pequeños de pacientes y la mayoría se basa en el empleo de sustancias en modelos de roedores
- ▶ acetil-L-carnitina, etosuximida y olesoxime se han encontrado para prevenir NIQ



Pain 135 (2008) 262–270

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine

Wen Hua Xiao ^{a,b,*}, Gary J. Bennett ^{a,b,c}

- ▶ El tratamiento profiláctico con acetil-L-carnitina (ALC), que bloquea el desarrollo del dolor provocado por paclitaxel, causa una disminución significativa (ca. 50%) en la incidencia de fibras A y fibras C con descarga espontánea.
- ▶ Estos resultados sugieren que la descarga aferente espontánea anormal probablemente sea un factor en la patogénesis de la NIQ, y que los efectos terapéuticos de ALC pueden ser debido a la supresión de esta descarga.



PAIN® 152 (2011) 170–181

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Allopregnanolone prevents and suppresses oxaliplatin-evoked painful neuropathy: Multi-parametric assessment and direct evidence

Laurence Meyer, Christine Patte-Mensah, Omar Taleb, Ayikoe Guy Mensah-Nyagan *



Pain 118 (2005) 23–34

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats

David Pascual, Carlos Goicoechea, Margarita Suardiaz, María Isabel Martín*

- ▶ R. Velasco y J. Bruna. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. Revisión. Neurología. 2010;25(2):116-131
- ▶ 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.
- ▶ Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. Curr Oncol Rep. 2007;9:290-9.
- ▶ Judith A. Paice. Review: Chronic treatment-related pain in cancer survivors. PAIN 152 (2011) S84–S89
- ▶ Sarah J.L. Flatters, Gary J. Bennett. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: Evidence for mitochondrial dysfunction. Pain 122 (2006) 245–257



SOLCA
MANABI
Núcleo de Potosí

www.solcamanabi.org