



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Mecanismos implicados en el desarrollo de Neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Mechanisms involved in the development of chemotherapy induced peripheral neuropathy.

Autor: D. Raquel Varona Sáez de Ibarra

Director/es: Dra. Mónica Tramullas Fernández

Santander, junio 2020

TFG-Anexo III

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. NEUROPATÍA PERIFÉRICA inducida por quimioterapia	5
1.1.SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA.....	6
1.2 FACTORES DE RIESGO	7
1.3 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	8
2. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE NPIQ.....	9
3. MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS en el desarrollo de NPIQ	13
3.1 PAPEL DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL y del ESTRÉS OXIDATIVO.....	13
3.2 PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNES EN LA NPIQ.	16
3.3 CAMBIOS EN LOS CANALES IÓNICOS EN LA NPIQ.....	17
4. TRATAMIENTOS PARA LA NIPQ	21
4.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	21
4.1.2 Terapias dirigidas contra los canales de iones.....	23
4.1.3 Terapias antiinflamatorias.....	24
4.1.4 Terapias basadas en neurotransmisores	25
4.1.5 Terapias antioxidantes	26
4.1.6. Terapias basadas en la modulación inmune.....	27
4.2 TRATAMIENTOS BASADOS EN LA NEUROMODULACIÓN.....	29
4.2.1 LA TERAPIA SCRAMBLER.....	30
4.2.2 LA NEURORETROALIMENTACIÓN	30
4.2.3 ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA	31
4.3. TERAPIA FÍSICA	31
4.4. TERAPIA PSICOLÓGICA.....	32
5. CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS	32
BIBLIOGRAFÍA	35
AGRADECIMIENTOS.....	45

RESUMEN

El presente trabajo se centra en la revisión bibliográfica de estudios a cerca de la neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con quimioterapia (NPIQ). La neuropatía periférica es un tipo de daño que ocurre en los nervios como efecto secundario indeseado de la quimioterapia. Es considerada la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer y afecta aproximadamente a una tercera parte de los pacientes.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia deteriora la funcionalidad y compromete la calidad de vida de los pacientes. En ocasiones conlleva a la reducción o incluso suspensión del tratamiento, lo que representa una limitación de dosis del tratamiento antineoplásico. Los médicos planifican el tratamiento quimioterápico de tal forma que disminuya el riesgo de dañar los nervios en la medida de lo posible, pero sin dejar de tratar eficazmente el cáncer. Los investigadores están estudiando medicamentos o intervenciones tanto preventivas como curativas para ayudar a proteger los nervios de los efectos tóxicos de la quimioterapia. Cada día es mayor el conocimiento de la fisiopatología de la NPIQ, hecho extremadamente importante para poder buscar tratamientos frente a esos mecanismos moleculares que se ven dañados o transformados. Aún no existen métodos totalmente fiables para diagnosticar y evaluar la severidad de la neuropatía de cada paciente, por lo que nos basamos fundamentalmente en el diagnóstico clínico. No existe actualmente un tratamiento preventivo estandarizado a pesar de la cantidad de investigación realizada en los últimos años.

Gracias a los numerosos estudios realizados recientemente, se han encontrado tratamientos farmacológicos que mejorarían sustancialmente la NPIQ en estos pacientes. Además, existen líneas de investigación que se centran en el tratamiento neuromodulador y otras terapias para lograr el control del dolor. No obstante, debemos seguir avanzando en la investigación para lograr encontrar un método diagnóstico eficaz y un tratamiento que logre eliminar este efecto indeseado de la quimioterapia, sin tener que disminuir por ello la dosis efectiva del tratamiento antineoplásico necesario para la curación del paciente.

ABSTRACT

The present work focuses on the bibliographic review of studies on peripheral neuropathy in patients undergoing chemotherapy (NPIQ). Peripheral neuropathy is a type of damage that occurs to the nerves as an unwanted side effect of chemotherapy. The most frequent neurological complication of cancer treatment is frequent and affects approximately a third of patients.

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy impairs functionality and compromises the quality of life of patients. Sometimes it leads to reduction or even suspension of treatment, which represents a limitation of the dose of antineoplastic treatment. Doctors plan chemotherapy treatment in a way that lowers the risk of nerve damage as much as possible, but still effectively treats the cancer. Researchers are studying both preventive and curative medications or treatments to help protect the nerves from the toxic effects of chemotherapy. Every day there is a greater knowledge of the pathophysiology of the NPIQ, an extremely important fact to be able to search for treatments against those molecular mechanisms that they see or transform. There are still no totally reliable methods to diagnose and assess the severity of the neuropathy of each patient, so we mainly rely on clinical diagnosis. There is currently no standardized preventive treatment to weigh the amount of research conducted in recent years.

Due to numerous recent studies, pharmacological treatments have been found that would improve IPNP in these patients. In addition, there are lines of research that focus on neuromodulatory treatment and other therapies to achieve pain control. However, we must continue advancing in the research to find an effective diagnostic method and a treatment that manages to eliminate this unwanted effect of chemotherapy without having to decrease the effective dose of the antineoplastic treatment necessary for the cure of the patient.

1. NEUROPATÍA PERIFÉRICA inducida por quimioterapia

La última década ha experimentado una mejora en la supervivencia del cáncer (Arnold, Rutherford, Bardot et al., 2019). Sin embargo, los efectos persistentes después del tratamiento del cáncer pueden provocar dolor y una calidad de vida deteriorada mucho después de que el tratamiento haya finalizado o el cáncer haya sido curado (Brown, Farquhar-Smith., 2017). La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es uno de esos efectos que puede conducir a una carga continua de síntomas después de recibir el tratamiento (Mols et al., 2014).

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia es un reto importante que nos encontramos hoy en día, ya que cada vez hay más tratamientos oncológicos que consiguen la curación del cáncer y la supervivencia de sus pacientes, pero sin embargo tiene alto potencial neurotóxico. La NPIQ aguda se produce con algunos fármacos usados en el tratamiento antitumoral, a veces requiere la reducción de la dosis o la interrupción, impactando en la supervivencia del individuo tratado. Alrededor del 30% de los pacientes, todavía tendrán NPIQ transcurrido un año, o incluso más, después de terminar la quimioterapia. Se necesita un consenso para estandarizar la evaluación y el diagnóstico de esta neuropatía, con el uso de herramientas bien validadas, como el EORTC- CIPN20 (Ibrahim y Ehrlich, 2020).

Un mejor reconocimiento de los factores de riesgo relevantes y pre- existentes vulnerables sería de utilidad para mejorar las estrategias de prevención o para lograr un tratamiento para la NPIQ una vez establecida. Actualmente no hay terapias preventivas que hayan mostrado eficacia clínica significativa. El único agente recomendado para su tratamiento por la American Society of Clinical Oncology es la duloxetina (Smith et al., 2013). Para conseguir la modulación o el enfoque terapéutico de la NPIQ es esencial saber los mecanismos moleculares que se encuentran implicados en el proceso, como son los cambios en los canales iónicos (sodio, potasio y calcio), la disfunción mitocondrial y las interacciones de las células inmunes (Colvin .,2019).

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer y afecta aproximadamente a una tercera parte de los pacientes. La NPIQ deteriora la funcionalidad, compromete la calidad de vida y frecuentemente, conlleva a la reducción o suspensión del tratamiento, lo que representa un efecto limitante de la dosis de muchos antineoplásicos, puesto que tiene un impacto potencial en el control del tumor y por ende de la supervivencia (Flatters et al., 2017).

Este tipo de neuropatía periférica es un síndrome doloroso, difícil y complejo puesto que no tenemos tratamiento preventivo para combatirlo y hasta el momento, son limitados los tratamientos eficaces una vez instaurada la neuropatía. Actualmente, ha habido un aumento en el número de colaboraciones activas entre los equipos de investigación básica y clínica destinados a proporcionar una comprensión más profunda sobre los mecanismos subyacentes que inician y contribuyen a la progresión de la NPIQ (Dorsey et al., 2019)

Dada la prevalencia de los cánceres comunes (mama, ovario o colorrectal) en los que se utilizan estos fármacos, la neuropatía afecta a varios millones de pacientes en todo el mundo cada año (Scagliotti, y Vokes., 2018).

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia se manifiesta como una neuropatía distal “en guante y calcetín”. Los pacientes describen una serie de síntomas que incluyen entumecimiento, parestesias, dolor e hipersensibilidad a estímulos fríos o calientes en sus manos y pies. En casos más severos, se muestra como una pérdida de la sensibilidad vibratoria y posicional provocando una notable limitación del bienestar del paciente.

Los pacientes pueden tener una dificultad significativa en actividades de la vida diaria como son: dolor al caminar (por hipersensibilidad mecánica) o dificultad para percibir la sensibilidad de

tacto fino. En términos de calidad de vida, los pacientes con síntomas crónicos refieren marcha inestable, caídas más frecuentes y dificultad para volver al trabajo después del tratamiento (Zanville et al., 2016), por lo que es un efecto secundario del tratamiento que afecta gravemente a la calidad de vida del paciente que la padece.

Es importante destacar que la neuropatía se puede manifestar como un evento adverso agudo que ocurre durante la administración del tratamiento o como un efecto crónico que se manifiesta una vez finalizado el tratamiento y puede permanecer durante meses o incluso años. Por tanto, los pacientes pueden estar libres de cáncer, pero sufrir una neuropatía debilitante evocada por su tratamiento con quimioterápicos. Esto muestra un gran desafío para los oncólogos ya que no hay ninguna indicación durante la quimioterapia para permitir modificar la dosis con el fin de reducir la neuropatía (Flatters et al., 2017).

1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es un síndrome complejo que frecuentemente asocia dolor neuropático (hiperalgesia/alodinia mecánica y/o térmica). En la mayoría de los casos, la NPIQ se desarrolla al cabo de varios ciclos de tratamiento y es dosis-dependiente (Pachman et al., 2015). Las personas con neuropatía periférica, por lo general, describen el dolor como punzante, urente u hormigueante. A menudo causa debilidad, entumecimiento y dolor, generalmente en las manos y en los pies. En muchos pueden mejorar estos síntomas si sabemos la causa que se lo está produciendo (Colvin., 2019).

Después de la quimioterapia, el 68% de los pacientes tienen neuropatía dolorosa a los 6 meses, mejorando al 33% al año (Janes et al, 2013). Aunque cada paciente recibe un tratamiento quimioterápico distinto, los síntomas tienden a ser predominantemente sensoriales. La toxicidad sensorial es la característica predominante ya que el ganglio de la raíz dorsal (GRD), que contiene en su interior los cuerpos celulares sensoriales, tiene un endotelio fenestrado que es más permeable que el que se encuentra en la médula espinal, donde se encuentran los cuerpos de las células motoras (Gordon-Williams y Farquhar- Smith., 2020).

Las características sensoriales se caracterizan por tener síntomas “positivos” y “negativos”. Los síntomas “negativos” incluyen entumecimiento, pérdida de la sensación de vibración, propiocepción y reflejos tendinosos profundos, mientras que la disestesia, parestesia, la hipersensibilidad al frío y la hipersensibilidad mecánica se consideran síntomas “positivos”. Algunos de los síntomas que muestran los pacientes son los siguientes:

- Inicio gradual de entumecimiento, hormigueo o cosquilleo en los pies o manos, que puede extenderse por piernas y brazos.
- Dolor agudo, punzante, pulsátil o urente.
- Sensibilidad extrema al tacto.
- Dolor durante las actividades que no deberían causar dolor.
- Falta de coordinación y caídas.
- Debilidad muscular.
- Sensación de estar usando guantes o calcetines.
- Parálisis si los nervios motores están afectados.

Aspectos clínicos

El diagnóstico de la NPIQ puede resultar relativamente sencillo si el clínico conoce que el paciente está siguiendo ese tratamiento, sin embargo, debemos tener muy presente que el paciente con cáncer puede tener una afectación del sistema nervioso periférico debido a otros mecanismos en relación con su cáncer (compresivo, infiltrativo, inmunitario, paraneoplásico) o independientes de éste (una neuropatía metabólica o toxicidad por otro fármaco que está recibiendo más allá de la quimioterapia).

Para poder diferenciar el tipo de neuropatía que está sufriendo debemos fijarnos en las características de aparición del cuadro sintomático. La NPIQ presenta una instauración que suele ser subaguda, con un curso progresivo, de modo que aparece después de haber recibido varios ciclos de tratamiento. Los pacientes presentan disestesias y alodinia térmica al frío en manos, pies y orofaringe, que empieza durante la infusión del fármaco y suele ceder en unas 48 horas. Habitualmente estos síntomas se autolimitan antes del siguiente ciclo de quimioterapia, que será en 15 días (Flatters et al., 2017), por lo que hay un periodo breve de tiempo con menor o casi nula sintomatología entre ciclos de tratamiento.

Prevalencia

Los quimioterápicos con mayor prevalencia de NPIQ, dependiendo del agente, dosis utilizada y duración del tratamiento son el bortezomib con un 43,7% de incidencia (Velcade), los platinos como el cisplatino (Platinol), el oxaliplatino (Eloxatin) y el carboplatino (Paraplatin) con un 58.5% de prevalencia, los taxanos (docetaxel y paclitaxel) con un 50,5%, la talidomida y los alcaloides de la vinca, incluida la vincristina, la vinorelbina y la vinblastina (Martínez et al., 2019).

De acuerdo con un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Colombia entre enero de 2015 y diciembre de 2016 (Martínez et al., 2019), se demostró que el fármaco más neurotóxico era el oxiplatino, seguido del paclitaxel y del bortezomib.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Se han identificado una serie de posibles factores de riesgo, incluyendo factores genéticos como los polimorfismos de nucleótidos asociados a canales de sodio y mecanismos de apoptosis de algunas células al ser afectadas por el tratamiento. También hay evidencia de que padecer diabetes previamente a iniciar la quimioterapia, sufrir un deterioro de la función renal con un descenso del aclaramiento de creatinina o un historial de tabaquismo, pueden aumentar el riesgo de desarrollar NPIQ. La dosis acumulativa de la quimioterapia también es un factor de riesgo, ya que, a mayor dosis, mayor riesgo de efectos secundarios muestra la medicación (Kennedy et al., 2016).

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 (Kennedy et al., 2016). Por ejemplo, con el bortezomib se ha descrito un mayor riesgo de neuropatía de alto grado en los individuos con una neuropatía previa (Richardson et al., 2006).

En el caso de las neuropatías hereditarias, es clásico el empeoramiento o el desenmascaramiento de un síndrome de Charcot- Marie Tooth (CMT) en sujetos expuestos a estos tratamientos (McGuire et al., 1989). Por otro lado, el papel de la diabetes mellitus como factor de riesgo neurotóxico es controvertido (Argyrou et al., 2006).

Asimismo, sobre la edad y el riesgo de NPIQ también se han encontrado resultados contradictorios. Mientras en algunos estudios han demostrado que la edad no influye en el desarrollo de NPIQ, recientemente se ha visto que la edad sí se considera un factor de riesgo asociado a la neurotoxicidad por bortezomib (Corso et al., 2010). Finalmente, se ha propuesto que las alteraciones en la función renal y/o hepática, relacionadas con la eliminación del agente tóxico, podrían ser potenciales factores de riesgo sin poder establecer claramente una verdadera implicación (Weimer y Sachdev., 2009).

1.3 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Clínicamente, no existen herramientas estándar ni biomarcadores para la evaluación de la NPIQ. Cuando un médico evalúa la neuropatía periférica, se basa en la evaluación objetiva de los signos y síntomas neuropáticos que ve en el paciente.

Los estudios de la conducción nerviosa y la electromiografía (EMG) pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico, sin embargo, estos métodos son costosos y requieren mucho tiempo, por lo que han tenido un uso limitado en la práctica clínica. En cambio, se disponen de otro tipo de métodos, basados en la autoevaluación de la patología por parte del paciente que la padece. Un mayor desarrollo de estos métodos de autoevaluación permitirá una identificación temprana y mejorará las decisiones médicas sobre la continuación o el cese de la quimioterapia (Alberti y Cavaletti., 2014). Para ello, se usan numerosas escalas que evalúan la gravedad de la NPIQ en función de los síntomas que padece el enfermo. Estas autoevaluaciones han mostrado una gran eficacia y satisfacción por parte de los pacientes, ya que con ayuda de estas escalas pueden describir mejor el grado de dolor neuropático que padecen (Ibrahim y Ehrlich.,2020).

Las escalas más utilizadas son los criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) y el puntaje total de neuropatía (TNS). Además, el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), el cuestionario Core 30 (EORTC QLQ-C30) junto con la escala CIPN20 son herramientas más eficaces para calificar con precisión la NPIQ y, como tal, a menudo son usadas preferentemente en grandes ensayos clínicos de oncología (Cavaletti et al., 2013).

Gracias a estas escalas, se permite la identificación temprana de signos permitiendo tomar decisiones acerca del tratamiento, indicando si es necesario parar la quimioterapia o si se puede seguir con ella logrando controlar los síntomas de la NPIQ. Algunas de las herramientas que hemos mencionado se pueden observar en la **tabla 1**.

Una de las herramientas consiste en evaluar el grado de afectación según los síntomas que cuenta el paciente. The National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) divide a los pacientes en tres grados atendiendo al grado de pérdida de sensibilidad, a los reflejos profundos y a las parestesias que padecen. Otra herramienta que usan es el TNSc (Total Neuropathy Score clinical version) en el que incluyen signos y síntomas que padecen los pacientes relacionados con el dolor neuropático y test acerca de su sensibilidad (sensibilidad vibratoria, propioceptiva).

Por último, vemos que existen más métodos para evaluarlo como son la INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause of Treatment), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y la CIPN20 (Peripheral Neuropathy and the quality of life measures), todas ellas son ejemplos de métodos que nos ayudan a diagnosticar la neuropatía, siendo por tanto un diagnóstico clínico (Flatters et al.,2017).

En conclusión, podemos afirmar que existen diferentes métodos o herramientas para poder evaluar la respuesta clínica ante un quimioterápico, pero ninguna de ellas ha mostrado una evidencia científica clara para poder ser considerada un gold estándar del diagnóstico clínico de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Herramienta	Comentario	Referencia
<i>National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI- CTC)</i>	Grados 0-3	(Flatters, Dougherty, Colvin., 2017)
<i>Total Neuropathy Score Clinical version (TNSc)</i>	Signos y síntomas de la NPIQ con información sensorial	(Brundage, Pater, Zee., 1993)
<i>Modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)</i>	Incluye test para evaluar la sensibilidad a partir de dos puntos de discriminación	(Trotti, Colevas, Setser et al., 2003)
<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</i>	Compara los síntomas de dolor neuropático con otros tipos de cánceres	(Cornblath, Chaudhry, Carter et al., 1999)
<i>CIPN20 quality of life measures</i>	Incluye diferentes componentes: sensorial, autonómico y síntomas motores	(Merkies, Schmitz, Van der Mech., 2000)

Tabla 1. Escalas de evaluación del dolor neuropático. Tomado de Flatters et al.,2019.

2. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE NPIQ

Los modelos animales para evaluar los efectos de la NPIQ son extensamente utilizados para dilucidar la fisiopatología de la afección y para el desarrollo de posibles terapias que permitan su prevención y/o curación.

Con frecuencia, los agentes quimioterapéuticos se administran para inducir una neuropatía sensorial que después se evaluará con las respuestas conductuales de los roedores. Las conductas que se evalúan consisten en la retirada de la extremidad y/o cola del roedor en respuesta a estímulos mecánicos, térmicos (frío y calor) o por dolor evocado. Asimismo, se evalúan también respuestas conductuales relacionadas con la actividad locomotora, la memoria, la función de recompensa y la atención (Cirrincione y Rieger., 2019).

Los modelos animales para el estudio de la NPIQ son difíciles de evaluar ya que los síntomas experimentados por los roedores no se pueden evaluar con la misma claridad que en un ser humano, puesto que estos últimos son capaces de referir los síntomas que padecen (entumecimiento, hormigueo, dolor continuo). Por tanto, la mayoría de los estudios se han centrado en medir comportamientos similares al dolor provocado.

A través del estudio realizado recopilando 337 publicaciones en las cuales se utilizaron diferentes modelos experimentales de NPIQ (Currie et al., 2019), se vio que la respuesta que tienen los roedores es la retirada de una extremidad o la retirada de la cola frente a diferentes estímulos (mecánicos y/o térmicos). También se vio que otros roedores mostraban una respuesta diferente al estímulo doloroso, viéndose afectada otras conductas, como, por ejemplo, alteraciones de su función motora, su función de recompensa o su capacidad de atención.

De esta revisión se concluye que la manifestación más frecuente de respuesta al dolor fue la retirada de la extremidad frente a estímulos mecánicos evaluados usando monofilamentos de von Frey (Currie et al., 2019).

A continuación, se describen los diferentes estímulos que se evalúan y las técnicas utilizadas.

1. Estímulo mecánico: con un pinchazo, con la prueba del pellizco, con la palpación de la tibia, con el uso de monofilamentos de von Frey (aplicación manual o de forma electrónica).
2. Estímulo térmico:
 - a) al frío: con una sonda fría, con un plato frío, inmersión en agua fría y con la administración de compuestos como la acetona, el cloruro de etilo o el mentol.
 - b) al calor: con una fuente de calor radiante, introduciendo su extremidad inferior en agua caliente.
3. Estímulo de presión: ejercer cierta presión con un diapason sobre la superficie corporal de una parte del roedor.
4. Estímulo dinámico de contacto mecánico: usando por un lado un cepillo áspero y un cepillo suave con punta de algodón.
5. Evaluación de la función motora: la distancia recorrida, comportamiento exploratorio, tiempo de inmovilidad, alteraciones de la marcha sobre una pasarela y la coordinación motora.
6. Evaluación de la recompensa: estudiando la reacción frente a un premio.
7. Evaluación de la atención y la memoria: a través del laberinto de Morris.

Cada fármaco usado en las terapias antitumorales ocasiona un tipo de alteración en el genoma de forma diferente, algunos producen daño en el ADN, otros interfieren en el proteosoma o tienen efecto anti-angiogénico.

A continuación, se expone una tabla (**Tabla 2**) con los diferentes mecanismos de acción de los fármacos y los efectos secundarios derivados del tratamiento con los mismos. Como podemos ver, cada fármaco quimioterápico posee un mecanismo de acción, provocando una respuesta específica dentro de la neuropatía.

Por un lado, los platinos (cisplatino, oxaliplatino) producen un mecanismo de daño en el ADN mitocondrial y nuclear de las células del paciente, lo que origina ataxia y neuropatía sensorial. Además, también producen el fenómeno de L'Hermite (al flexionar el cuello, aparece una sensación de corriente eléctrica que recorre la columna vertebral en sentido cervicocaudal), tinnitus (zumbido en los oídos) y ageusia (trastorno del sentido del gusto para percibir sabores).

MECANISMO DE NPIQ	FÁRMACO O DROGA CAUSAL	SÍNTOMAS	TIPO DE NEUROPATÍA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES
Daño en el ADN mitocondrial y nuclear	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino	Disestesias en cara y manos (inducida por frío) Sacudidas y parestesias musculares	Ataxia y neuropatía sensorial	Fenómeno de L'Hermitte, tinnitus, ageusia, sensación de "enfriamiento" de las extremidades
Desestabilización de los polímeros de los microtúbulos	Alcaloides de la Vinca: Vincristina	Disociación táctil	Neuropatía sensorial	Afectación de los nervios craneales con mononeuropatía y afectación autonómica
Estabilización de los polímeros de los microtúbulos	Docetaxel, Paclitaxel, Nab-paclitaxel, Cabalitaxel, Ixabepilone	Mialgias (dolor muscular)	Neuropatía sensorial	Neuropatía óptica (Docitaxel)
Inhibidor de proteosoma	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	Neuropatía de fibras pequeñas y poliradiculopatías (raras ocasiones)	Neuropatía sensorial	Menor neuropatía periférica con la administración subcutánea de Bortezomib
Anti-angiogénicos	Talidomida, Lenalidomina, Pomalidomina		Neuropatía sensorial	Síntomas neuropáticos sensoriales

Tabla 2. Mecanismos de acción de los fármacos quimioterápicos. Tomado de Staff et al., 2017.

Por otro lado, los alcaloides de la vinca, como la Vincristina, y la familia del Paclitaxel (Docetaxel, Cabalitaxel), desestabilizan los microtúbulos del citoesqueleto de las células, produciendo una neuropatía sensorial y una disociación táctil.

Otro grupo de fármacos antineoplásicos cada vez más usados, por ejemplo, en el tratamiento del Mieloma Múltiple, es la familia del Bortezomib (Carfilzomib, Ixazomib), que son inhibidores de la actividad quinasa del proteosoma 26S. desencadenan una neuropatía periférica, que puede ser más leve si se administra de forma subcutánea.

El último grupo de fármacos involucrado es aquel con actividad anti-angiogénica, cuyos antineoplásicos (Talidomida, Lenalidomina, Pomalidomina) también afectan a los nervios sensoriales.

En un estudio realizado en roedores (Currie et al., 2019) se ha comprobado cuales son los mecanismos de acción y los fármacos que producen neuropatía periférica con más frecuencia en los roedores (**Figura 1**). Se compara por un lado qué tipo de estímulo es el que predomina (estudio A) y por otro lado, evalúa los quimioterápicos que producen mayores efectos secundarios de neuropatía periférica (estudio B).

Como podemos observar, vemos que el estímulo más frecuente es el mecánico seguido por el estímulo al frío y después le siguen los estímulos de calor y de presión. También observamos que el agente quimioterápico más frecuente es el paclitaxel, seguido del oxaliplatino, la vincristina y el cisplatino (Currie et al., 2019).

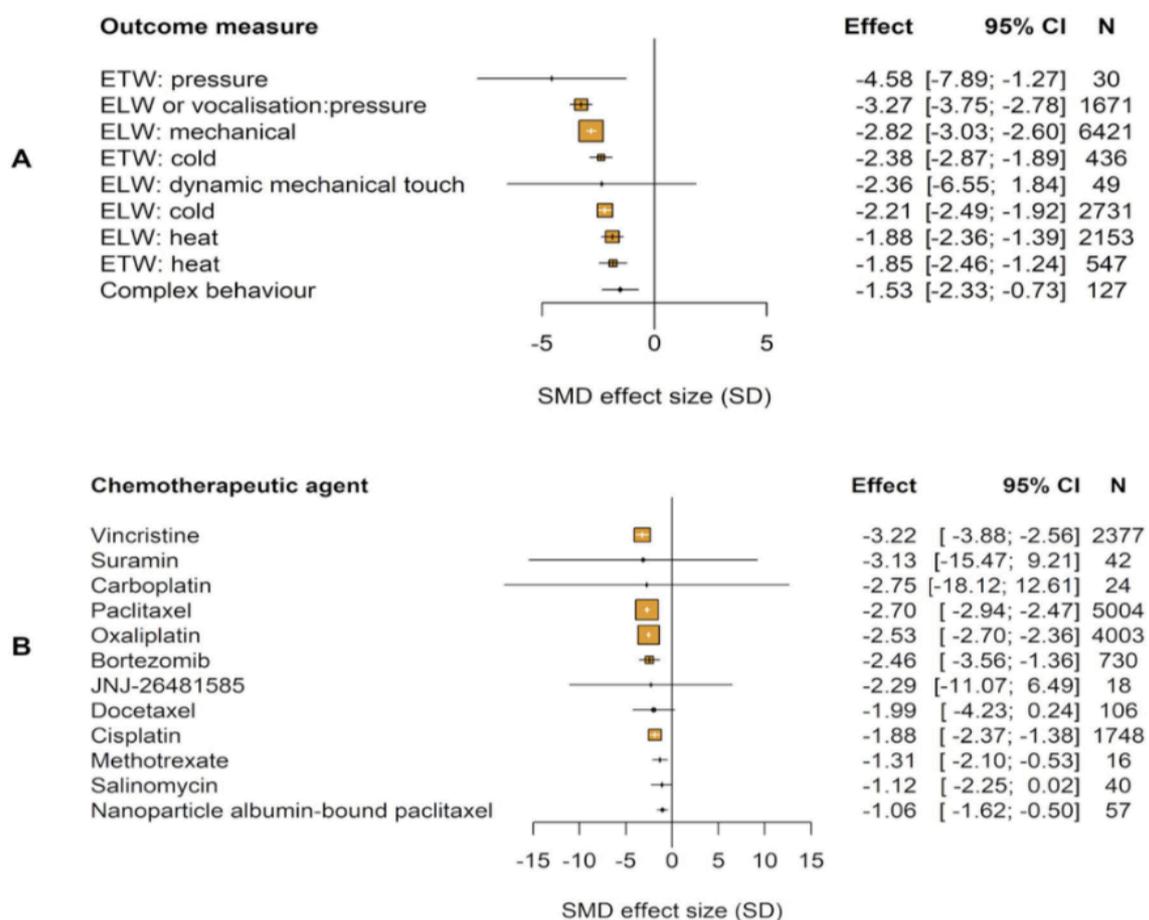


Figura1. Impacto de los quimoterápicos y la respuesta a estímulos relacionados con el dolor. Tomado de Currie et al.,2019.

La validez externa de los estudios que utilizan modelos animales de NPIQ

Existen limitaciones de los estudios realizados con modelos murinos puesto que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en machos, por el menor número de hembras de las que se dispone en el tamaño muestral. Se ve que el sexo sólo representa un rasgo de heterogeneidad clínica pero el estímulo condicionado frente al dolor parece ser similar en ambos sexos. No obstante, se aboga por el estudio futuro diferencial entre machos y hembras.

También existe una preocupación acerca de los cursos temporales implicados en la NPIQ. Se estima que afecta al 68% de los pacientes durante el primer mes del cese del tratamiento, al 60% a los 3 meses y al 30% de los pacientes a los 6 meses (Seretny et al., 2014).

Con los modelos de roedores podemos estudiar este efecto agudo de la quimioterapia. Sin embargo, no podemos estudiar el efecto crónico del tratamiento quimioterápico, ya que no se puede demostrar porque los roedores tienen una supervivencia inferior a las manifestaciones crónicas del tratamiento.

Un estudio a largo plazo muestra que el tratamiento con oxaliplatino se asocia con NPIQ a los 6 años, y el tratamiento con taxanos a los 2 años (Kidwell et al., 2012). Debido a esto, existe una brecha al explicar los efectos a largo plazo de la quimioterapia ya que no existen estudios en roedores para plazos de tiempo tan largos (Currie et al., 2019).

A continuación, se van a exponer los mecanismos a nivel molecular que se ven implicados en el desarrollo de la neuropatía periférica (**Figura 2**). Hay estudios que han encontrado evidencia científica en diferentes mecanismos implicados (Flatters et al., 2017) como puede ser la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la alteración inmune y los cambios en los canales iónicos. La importancia que radica en investigar el origen de esta NPIQ es que sabiendo dónde se encuentra la alteración (hablando de términos moleculares) podemos actuar sobre los mismos, sobre estas dianas, para lograr una terapia y evitar estos efectos secundarios tan importantes de la quimioterapia.

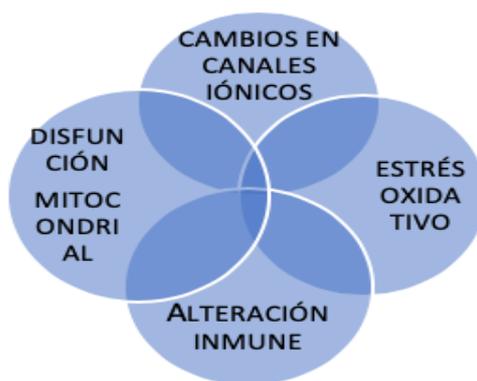


Figura 2. Mecanismos moleculares de la Neuropatía Periférica inducida por quimioterapia (NPIQ).

3. MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS en el desarrollo de NPIQ

3.1 PAPEL DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL y del ESTRÉS OXIDATIVO

En los últimos años, han comenzado a surgir datos que exploran la contribución de la función mitocondrial en la génesis y en el mantenimiento del dolor crónico (Flatters y Duggett., 2014). Durante la última década, la investigación ha identificado que la disfunción mitocondrial es un factor que contribuye significativamente en la NPIQ.

La primera evidencia preclínica identificó mitocondrias inflamadas y vacuoladas (**Figura 3**) tanto en axones mielinizados como en fibras C de nervios sensoriales periféricos después de la administración sistémica de un quimioterápico (paclitaxel). Se observó que se producían cambios inducidos por el paclitaxel en las mitocondrias neuronales, correlacionados con el desarrollo y el mantenimiento del dolor, presente antes, durante y después del tratamiento (Flatters et al., 2017).

Dos informes de casos (Wu et al.,2014) muestran micrografías electrónicas de axones sensoriales que contienen mitocondrias vacuoladas e hinchadas en biopsias del nervio sural de pacientes con neuropatía inducida por quimioterapia, específicamente paclitaxel y docetaxel.

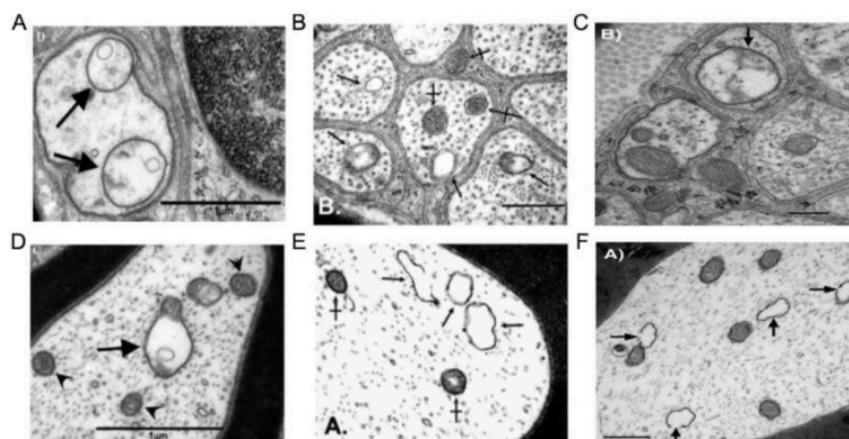


Figura 3. Evidencia preclínica de mitocondria atípicas encontradas en los axones sensoriales de nervios safenos de ratas con NPIQ. (A) mitocondria atípica en una fibra C tratada con paclitaxel. (B) mitocondrias vacuoladas e inflamadas de ratas tratadas con oxaliplatino. Tomado de Wu et al., 2014.

También se han observado mitocondrias hinchadas y vacuoladas en fibras C y fibras A de modelos de ratas con neuropatía dolorosa inducida por oxaliplatino y neuropatía dolorosa inducida por bortezomib (Barriere et al.,2012). Sin embargo, la presencia de mitocondrias inflamadas no indica la naturaleza de la disfunción mitocondrial evocada, por lo que ésta solo se puede determinar mediante ensayos de la función mitocondrial.

Además, también se observaron disminuciones significativas en la respiración mitocondrial en el nervio ciático de ratas tratadas con paclitaxel, oxaliplatino y bortezomib antes, y durante la presencia de dolor inducido por la quimioterapia (Flatters et al., 2017).

Los datos de un estudio (Zhang et al., 2012) demuestran que la respiración mitocondrial y la capacidad de reserva adicional (la capacidad respiratoria de la célula para superar el estrés) disminuyeron significativamente en las neuronas de los ganglios dorsales de las ratas tratadas con paclitaxel antes del inicio de la aparición del dolor. Durante el dolor inducido por el paclitaxel, estos déficits respiratorios provocados por el fármaco en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal se resolvieron, sin embargo, estas neuronas se volvieron más glucolíticas en su función y cambiaron preferentemente su función, dedicándose especialmente a realizar glucólisis. Se piensa que el cambio a la glucólisis puede ser un mecanismo adaptativo para producir menos ROS y prevenir la apoptosis, a través del aumento de la actividad de la ruta de la pentosa fosfato y los niveles elevados de glutatión peroxidasa (Zhang et al.,2012).

Las mitocondrias juegan un papel fundamental en la generación del ATP, siendo responsables de la función bioenergética de la célula. En un estudio (Flatters y Duggett.,2014) se ha observado una disminución de los niveles de ATP en el ganglio de la raíz dorsal de ratas tratadas con paclitaxel en comparación con las ratas tratadas con placebo. Este pico de disminución de ATP se producía en el pico de dolor inducido por el fármaco.

Las mitocondrias poseen una función, que es la fosforilación oxidativa, que consiste en un proceso metabólico que utiliza la energía liberada por la oxidación de los nutrientes para producir adenosina trifosfato (ATP). Un estudio (Chowdhury et al.,2012) mostró déficits en la fosforilación

oxidativa mitocondrial además de una respiración desacoplada en ratas tratadas con estreptozotina (fármaco para tratar tumores pancreáticos).

Otra diana molecular es la **acetil-L-carnitina (ALC)**, la cual participa en la oxidación de ácidos grasos libres y actúa como antioxidante. La administración profiláctica de ALC evitó el desarrollo de hipersensibilidad mecánica inducida por paclitaxel (Flatters et al., 2017). A pesar de los prometedores datos preclínicos y de un ensayo abierto en fase II de pacientes con NPIQ, un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo informó que el tratamiento prolongado con ALC se asoció con neurotoxicidad evocada por paclitaxel más grave en pacientes con cáncer de mama, lo que sugiere ineficacia en su función profiláctica (Hershman et al., 2013).

Por tanto, resumiendo lo anterior, vemos dos mecanismos implicados en la disfunción mitocondrial, por un lado, se ve una disminución de la respiración mitocondrial y en consecuencia, en la fosforilación oxidativa con un aumento de la glucólisis de las células y por el otro lado, una disminución del ATP de las mismas (Brand y Nicholls., 2011).

Las mitocondrias son una fuente importante de especies **reactivas de oxígeno (ROS)** y en consecuencia, el aumento de la producción de ROS puede ser una consecuencia de la disfunción mitocondrial (Jiacheng et al., 2019).

El estrés oxidativo es otra vía común importante para prevenir o revertir la NPIQ. Se ha comprobado que el daño mitocondrial inducido por la quimioterapia conduce a la desregulación de la producción de ROS y a la generación de estrés oxidativo (Brand et al., 2004). Es precisamente el sistema nervioso periférico el más susceptible al daño oxidativo debido a su alto contenido en fosfolípidos y mitocondrias. Se ha observado niveles aumentados de ROS en estos tejidos durante el desarrollo temprano del dolor neuropático (Duggett et al., 2016).

El papel del estrés oxidativo en la neuropatía periférica se ha examinado in vivo utilizando reactivos farmacológicos que eliminan ROS. El PBN (α -fenil-N-tert-butilnitrona), un eliminador de ROS no específico inhibió el desarrollo de hipersensibilidad mecánica inducida por paclitaxel, revirtió la hipersensibilidad mecánica por paclitaxel y la hipersensibilidad mecánica inducida por bortezomib (Gamper y Ooi., 2015).

Apoyando el papel patogénico del estrés oxidativo, las estrategias experimentales dirigidas frente a ROS evitan el desarrollo de NPIQ en varios modelos de roedores (Flatters et al., 2006). Por ejemplo, los antioxidantes L-acetil carnitina y el ácido alfa-lipoico previenen el daño mitocondrial y el desarrollo de dolor neuropático inducido por paclitaxel, oxaliplatino y bortezomib (Melli et al., 2008). De igual forma, el eliminador de radicales libres N-fenil-butilnitrona y el Tempol (superóxido dismutasa mimética) han mejorado la alodinia mecánica en ratas tratadas con paclitaxel (Kim et al., 2010).

Otro mimético del superóxido dismutasa, **MnL4**, inhibió la hipersensibilidad mecánica y al frío inducidas por oxaliplatino (Di Cesare Mannelli et al., 2016). Los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias, como **mitoVitE** (vitamina E dirigida a las mitocondrias) y melatonina, también atenuaron el dolor neuropático inducido por el paclitaxel. Sin embargo, a pesar de los resultados positivos de los estudios preclínicos, los resultados de los estudios clínicos no son totalmente satisfactorios (McCormick et al., 2016).

Una ruta alternativa a la suplementación de los pacientes con antioxidantes externos sería impulsar las respuestas antioxidantes endógenas. El receptor de factor de transcripción activado por proliferación de peroxisoma γ (**PPAR γ**) se ha convertido en una diana para combatir el estrés oxidativo (Polvani et al., 2012). Dado que los fármacos agonistas PPAR γ (pioglitazona y rosiglitazona) están aprobados por la FDA para el control de la diabetes tipo 2, vale la pena investigar estos agentes por su potencial efecto terapéutico en la NPIQ (Lyons et al., 2017).

3.2 PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNES EN LA NPIQ.

Además de los efectos sobre las mitocondrias y la generación de estrés oxidativo, los agentes de quimioterapia también comprometen al sistema inmune innato para inducir neuropatía periférica. Un mediador clave en esto son los **receptores tipo toll (TLRs)** (Wu et al., 2014). Dichos receptores son proteínas transmembrana que normalmente funcionan para detectar diversos patógenos, el receptor tipo 4 (TLR4) está especializado en detectar patógenos bacterianos y el receptor tipo 3 (TLR3) lo está en detectar patógenos virales.

Se ha observado que estos receptores TLR4 también son activados por varios quimioterapéuticos, por lo tanto, estos fármacos producen una alteración en las células del paciente que está recibiendo dicho tratamiento. La expresión de receptores TLR4 están aumentados en las neuronas de las ratas que desarrollan hiperalgesia inducida por paclitaxel. El tratamiento simultáneo de quimioterapia junto a antagonistas TLR4 previenen la aparición de hiperalgesia (Wu et al., 2014). Del mismo modo, se ha observado, que los ratones modificados genéticamente que carecen del gen TLR4 no desarrollan hiperalgesia después del tratamiento con cisplatino (Park et al., 2014).

Parece ser que la quimioterapia produce un aumento de la expresión de los receptores TLR4, los cuales incrementan la expresión de citocinas proinflamatorias en los sistemas nerviosos tanto periférico como central de los pacientes. El ligando de la quimiocina (CCL2) y su receptor CCR2, se expresan en neuronas ubicadas en el ganglio raquídeo posterior de los roedores. Son nociceptores, es decir, expresan el dolor inducido por la quimioterapia en estos roedores. La eliminación genética o la eliminación de CCR2 o el uso de un antagonista químico de CCR2 redujeron el dolor neuropático en ratones, por lo que puede ser otra diana del tratamiento, al igual que es la utilización de antagonistas de TLR4 (Zhang et al., 2012).

Ahora nos vamos a centrar en otras células que tienen potencial inflamatorio, como son los macrófagos. Estas células normalmente no se encuentran en grandes cantidades en el ganglio raquídeo dorsal, sin embargo, tienen un fenotipo proinflamatorio que produce un aumento de las concentraciones de interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), ambos mediadores de la respuesta inflamatoria (Zhang et al., 2012).

Un estudio (Zhang et al., 2016) ha demostrado que las **citocinas proinflamatorias** como la **IL-1 y TNF α** , producen hiperalgesia a estímulos térmicos y mecánicos. Estas citosinas proinflamatorias actúan sobre las neuronas espinales y del GRD para reducir su umbral de activación, un proceso denominado sensibilización (Binshtok et al., 2008).

El TNF α específicamente también suprime la señalización de las neuronas espinales de GABA que conducen a la desinhibición central de la señalización del dolor, por ello se produce una mayor sensibilización dolorosa ante el fármaco quimioterápico. La IL-1, TNF α , y la IL-6 también aumentan la liberación de bradiquinina, serotonina e histamina, que potencian aún más los procesos proinflamatorios. El aumento de la producción y liberación de IL-1, TNF α y CCL2 es un efecto compartido que se ha demostrado después de la administración de varios quimioterapéuticos, incluidos paclitaxel, cisplatino y vincristina (Ledebøer et al., 2007).

Fingolimod, un medicamento inmunomodulador aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple, previno la neuroinflamación y mejoró el dolor neuropático inducido por el paclitaxel y el oxaliplatino sin un impacto negativo en sus efectos anticancerígenos (Janes et al., 2014).

Un aspecto inusual de la respuesta glial en la médula espinal es que los astrocitos, pero no las microglías, se activan en la NPIQ. En muchos otros tipos de dolor neuropático, se asigna un papel primario a la microglía que no parece estar involucrada en este tipo de neuropatía (Zhang et al., 2012). Al igual que en las células de Schwann, si utilizamos inhibidores de las uniones de los astrocitos,

inducimos una respuesta reducida de analgesia, al igual que podemos realizar al usar un inhibidor glial, como es el inhibidor minociclina (Zhang y Dougherty., 2014).

3.3 CAMBIOS EN LOS CANALES IÓNICOS EN LA NPIQ.

Además de los mecanismos moleculares citados anteriormente, se han observado alteraciones en la homeostasis iónica neuronal como lo revela el microarray de canales iónicos (Zhang y Dougherty., 2014).

Los canales iónicos son esenciales en la transmisión de los potenciales de acción de las neuronas. Dichos potenciales de acción se generan por la activación de canales iónico de distinto tipo. Para que se puedan producir las distintas fases de un potencial de acción es necesario que funcionen correctamente estos canales iónicos. En la primera fase del potencial de acción (despolarización) intervienen los canales de sodio dependientes de voltaje, en la segunda fase (repolarización) interviene los canales de calcio y potasio dependientes de voltaje y en la tercera fase (hiperpolarización) intervienen canales de potasio y bombas de sodio-potasio (Bean., 2007). Vamos a ver como estos canales iónicos tiene un papel en la Neuropatía inducida por Quimioterapia.

Canal iónico de sodio

Es uno de los canales iónicos más importantes asociados con NPIQ. Las primeras indicaciones de su participación provienen de estudios en los que la administración de oxaliplatino aumentó el tiempo y la amplitud de los potenciales de acción compuestos en las fibras de los nervios sural y vagal de la rata. Por lo que indica que los canales de sodio dependientes de voltaje (con posibles efectos también en los canales de potasio) fueron modulados por este agente (Adelsberget et al., 2000).

Dos estudios independientes (Park, Lin, Krishnan et al., 2009), (Krishnan et al., 2006) investigaron la excitabilidad y la conducción nerviosa en pacientes que habían recibido tratamiento con oxaliplatino. Observaron cómo estos canales de sodio permanecían un largo tiempo abiertos en pacientes que estaban tomando dicho fármaco.

Otro estudio (Bean., 2007) se centró directamente en la conducción nerviosa, en la refractariedad del potencial de acción (tiempo necesario entre potenciales de acción para que se pueda generar un nuevo impulso nervioso). Sus resultados mostraron que el metabolito el oxaliplatino (el oxalato) afectaba directamente en el periodo refractario de los canales de sodio dependientes de voltaje produciendo un síndrome de dolor agudo. También observaron cambios en la duración del periodo refractario del nervio mediano, de tal forma que fuese un predictor del desarrollo de neuropatía crónica después del tratamiento con oxaliplatino. De modo, que el 78% de los pacientes tuvieron un periodo refractario de al menos 4ms (donde la duración normal es de 3 ms) desarrollaron neuropatía periférica (Bean., 2007).

En un estudio similar (Weickhardt et al., 2011)) descubrieron que las anomalías en la excitabilidad nerviosa, específicamente un aumento en lo que llaman "súper excitabilidad" (periodo de tiempo después del periodo refractario cuando es mucho más fácil generar un potencial de acción) ocurrió en fases tempranas del tratamiento (antes el quinto ciclo de quimioterapia) en un 80% de los pacientes. Esto indica que cambios tempranos en los canales de sodio dependientes de voltaje contribuyen al desarrollo de NPIQ a largo plazo.

Más allá de los cambios que se producen en las neuronas de la médula espinal, también se encuentra una mayor expresión de los canales de sodio dependientes de voltaje en las regiones del encéfalo después del tratamiento con paclitaxel (Masocha., 2016). Se debe tener en cuenta que los cambios que se producen en el cerebro serían secundarios a las alteraciones que se producen en otros lugares, dada la pobre penetración del paclitaxel en el SNC (Cata et al., 2007). Estas

observaciones preclínicas están respaldadas por hallazgos clínicos en los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje, como la carbamazepina, que han tenido éxito en el tratamiento de algunos, pero no todos los pacientes con dolor neuropático (Park et al., 2009).

Canal iónico de potasio

Los canales iónicos de potasio también se ven involucrados en la hiperexcitabilidad observada en las neuronas que padecen neuropatía periférica. Sin embargo, su implicación no es comparable con la gran implicación que tienen los canales de sodio.

Un estudio en humanos (Basso et al., 2011) investigó el papel de los canales de potasio en la neurotoxicidad inducida por oxaliplatino. Se observó que los canales de potasio (K 2.3) poseen una repetición de nucleótidos en su genoma, denominado “motivo CAG” que puede repetirse entre 12-26 veces y es esencial para la función de su canal. Se observó que esta hiperexcitabilidad nerviosa estaba relacionada con la longitud de las repeticiones CAG. Específicamente, los pacientes con repeticiones cortas (13-14) tuvieron una excitabilidad nerviosa aumentada. Estos resultados (Zamponi et al., 2009) sugieren que la región CAG más corta perjudica el ensamblaje o la función de los canales de potasio, lo que resulta en la formación inadecuada del potencial de acción, lo que lleva a una mayor descarga en el estímulo, produciendo una sensación dolorosa excesiva.

El potencial terapéutico de dirigirse contra los canales de potasio está respaldado en la observación de que el receptor de canales de K⁺, retigabina, redujo los signos de hiperalgesia en ratones con neuropatía inducida por cisplatino (Thibault et al., 2012).

Canales de calcio dependientes de voltaje

A pesar de que estos canales son clave para regular la transmisión sináptica, su papel en la NPIQ no se ha estudiado tan ampliamente como otro tipo de canales (Zamponi et al., 2009). En general, se ha visto una interrupción a la entrada de calcio dentro de las células de pacientes en tratamiento quimioterápico (paclitaxel, vincristina y oxaliplatino).

En estudio retrospectivo (Tatsushima et al., 2013) examinó la relación entre la administración de bloqueadores de calcio y la incidencia de NPIQ en pacientes tratados con oxaliplatino. Los resultados indicaron que los pacientes que tomaron un bloqueante del calcio tuvieron una incidencia reducida de neuropatía aguda, pero no crónica. Por tanto, se pueden usar fármacos bloqueadores de calcio, como el amlodipono, la benidipina, la clinidipina o la vilvadipina. Además, su efecto es solo temporal, por lo que se pueden administrar mientras se esté administrando el ciclo de quimioterapia (Zamponi et al., 2015).

Canales de cationes no selectivos

Un gran grupo de **canales de cationes no** selectivos localizados específicamente en los nociceptores que están involucrados en los síntomas de NPIQ son los canales de potencial transitorio (**TRP**). Específicamente, los subgrupos TRP vanilloid 1 (TRPV1) y TRP ankyrin 1 (TRPA1) se han visto implicados en el dolor relacionado con la NPIQ (Nagy, Friston, Valente, Torres, Andreou et al., 2014). El TRPV1, comúnmente conocido como el receptor de la capsaicina (el ingrediente activo en los chiles picantes) se activa fisiológicamente por protones, por calor con temperatura superior a 42°C y por lípidos endógenos producidos durante la inflamación. La sensación producida por la activación de TRPV1 es exactamente la que experimentan los pacientes con NPIQ (Ta, Bieber, Carlton, Loprinzi, Low, Windebank., 2010).

La activación de los **nociceptores cutáneos TRPV1** es la responsable de la sensación de ardor, diferente del dolor (Hara et al., 2013). El tratamiento con paclitaxel produce una sensibilización de los receptores TRPV1 los cuales producen esa sensación de ardor. De manera similar, el tratamiento con bortezomib o cisplatino produce un aumento en la expresión de TRPV1 en el ganglio de la raíz dorsal de ratones (Li et al., 2015). Estudios paralelos (Hohmann et al., 2017) sugieren que el oxaliplatino también sensibiliza al TRPV1 y que este efecto está mediado por el receptor G2A acoplado a la proteína G.

Existe otro tipo de canal que es el de **melastatina 8 (TRPM8)**, el cual se activa mediante estímulos fríos leves entre 25 y 28°C y químicamente por mentol. Algunos han sugerido que TRPM8 podría mediar la hiperalgesia por frío en humanos que padecen NPIQ (Proudfoot et al., 2006).

Otros subtipos de receptores, incluidos los receptores de adenosina A3, receptores 5HT2A, receptores sigma-1 y receptores mGluR5 han estado implicados en NPIQ y podrían demostrar posibles vías para nuevos tratamientos (Ibrahim y Ehrlich., 2020).

Los receptores metabotrópicos del glutamato (**mGluR5**) están implicados en la neuropatía periférica inducida por Bortezomib (fármaco usado en el Mieloma Múltiple entre otros) (Bonvini et al., 2007). Si bloqueamos estos receptores mGluR5 podemos reducir la entrada del neurotransmisor glutamato en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, inhibiendo la transmisión nociceptiva a este nivel.

El experimento (Ghelardini et al., 2014) se llevó a cabo en ratas, a las cuales se les administró bortezomib tres veces por semana (0,20 mg/Kg) durante un total de 4 semanas. A un grupo de ellas se les administró un antagonista de mGluR5, que se denomina MPEP (metil-6- (feniletinil) -piridina) y al otro grupo un placebo (ceftriaxona). Los roedores fueron sometidos a pruebas de presión sobre sus patas y a la medición de la conducción a través del nervio sensorial de su cola. Se observó, que el tratamiento con MPEP evitó la aparición de dolor inducido por bortezomib cuando se administra conjuntamente.

Por tanto, estos datos apoyan que la manipulación del sistema glutamatérgico a través del receptor mGluR5 en la neuropatía periférica inducida por bortezomib puede ser una forma de tratamiento. El uso de antagonistas en el mGluR5, iniciado al mismo tiempo que el bortezomib, podría reducir el número de pacientes que desarrollan quimioneuropatía periférica dolorosa (Inquimbert et al., 2012).

Desafortunadamente, este fármaco antagonista de mGluR5 (MPEP) no es adecuado para humanos debido a su corta vida media y sus posibles efectos tóxicos (Ghelardini et al., 2014). Sin embargo, existe investigación actual centrada en el descubrimiento de estos fármacos. Han generado ligandos mGluR5 con toxicidad limitada y un mejor régimen de dosificación con una vida media mayor. Varios compuestos como ADX10059 y ADX4861 (Addex Pharma) o AFQ056 (Novartis) actualmente se encuentran en ensayos clínicos.

Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que los próximos medicamentos que actúen como antagonistas en el subtipo mGluR5 a nivel de la columna vertebral, proporcionarán evidencia para reducir la neuropatía periférica inducida por el tratamiento con bortezomib (Ghelardini et al., 2014).

Conclusión de los mecanismos moleculares

Como hemos visto, en la fisiopatología de la NPIQ intervienen una multitud de mecanismos moleculares. Muchos de los mecanismos causales de la neuropatía (**Figura 4**) descritos en esta revisión ocurren simultáneamente o incluso pueden reforzarse mutuamente. Parece probable, por lo tanto, que el uso de terapias combinadas para prevenir el desarrollo de la neuropatía periférica es la clave para conseguir un tratamiento efectivo.

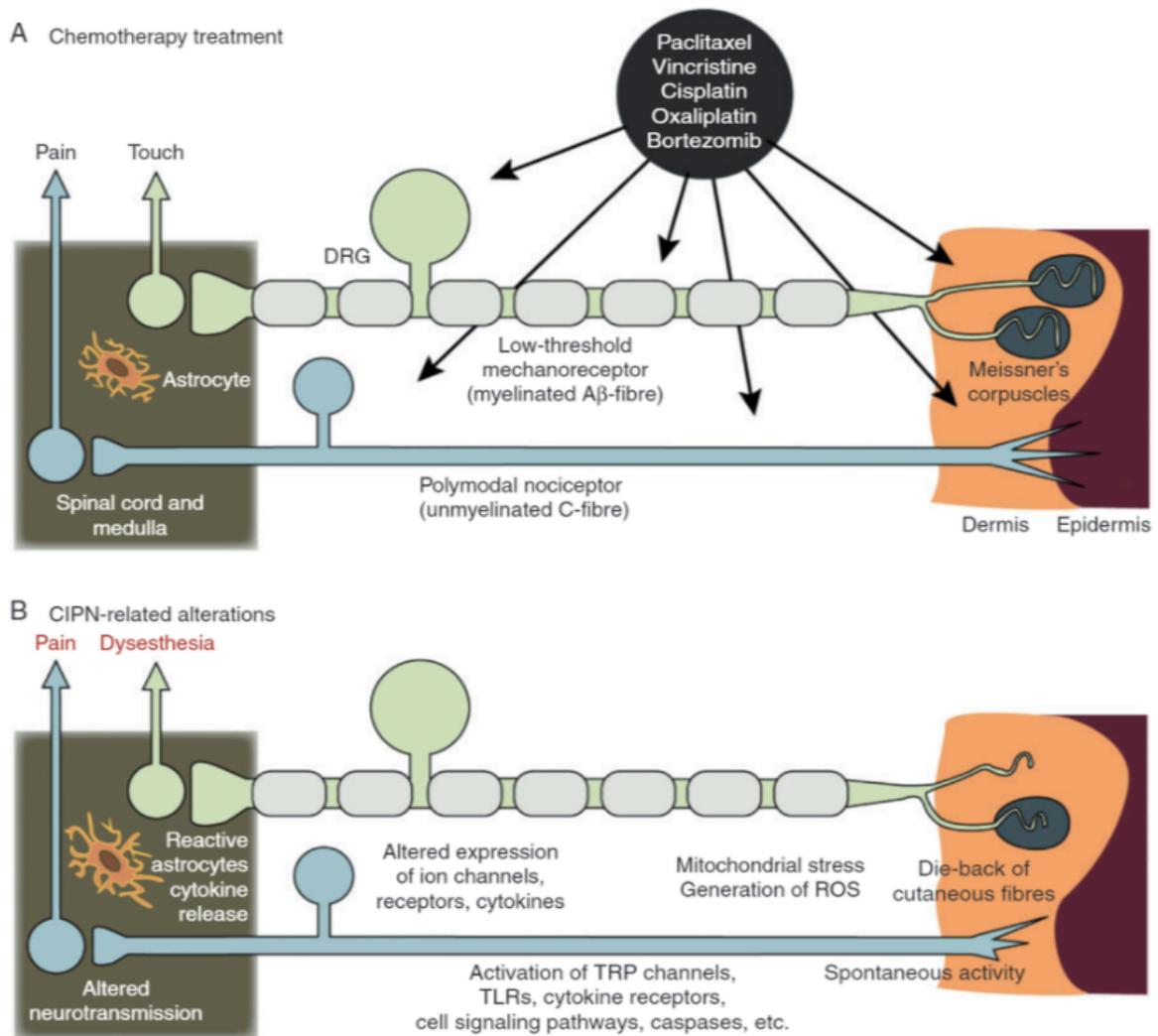


Figura 4. Resumen de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la NPIQ. Tomado de Flatters et al., 2017.

Las dianas del tratamiento farmacológico estarán directamente relacionadas con estos mecanismos moleculares, ya que si actuamos sobre estos podemos ir al origen del problema y así poder resolver uno de los efectos secundarios más indeseados de la quimioterapia. Como podemos ver en la **figura 5**, vemos que los tratamientos quimioterápicos (paclitaxel, vincristina, cisplatino, oxaliplatino y bortezomib) actúan en diferentes partes del sistema nervio, actúan preferentemente sobre las neuronas del ganglio raquídeo posterior (GRD), sobre los astrocitos y los corpúsculos de Meissner de las fibras mielínicas del tacto. También actúan sobre las fibras C de la médula espinal que conducen la sensibilidad nociceptiva, relacionada con el dolor. Por tanto, vemos que producen un mecanismo multifocal, alterando muchos puntos de las fibras sensitivas de los pacientes, produciendo una neuropatía periférica.

4. TRATAMIENTOS PARA LA NIPQ

Como hemos visto, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia es un efecto que experimentan con frecuencia los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. La NPIQ es causada por muchos de los agentes quimioterapéuticos más utilizados, como los taxanos, los alcaloides de la vinca y el bortezomib (Ibrahim y Ehrlich., 2020).

El dolor y las anomalías sensoriales pueden persistir durante meses o incluso años después del cese de la quimioterapia por lo que es todo un desafío ya que nos sabemos en qué momento de la enfermedad se van a desarrollar estos síntomas. Debido a esto, no hay indicaciones tempranas que justifiquen una reducción en la dosis del quimioterápico para detener la progresión de la NPIQ (Ibrahim y Ehrlich., 2020).

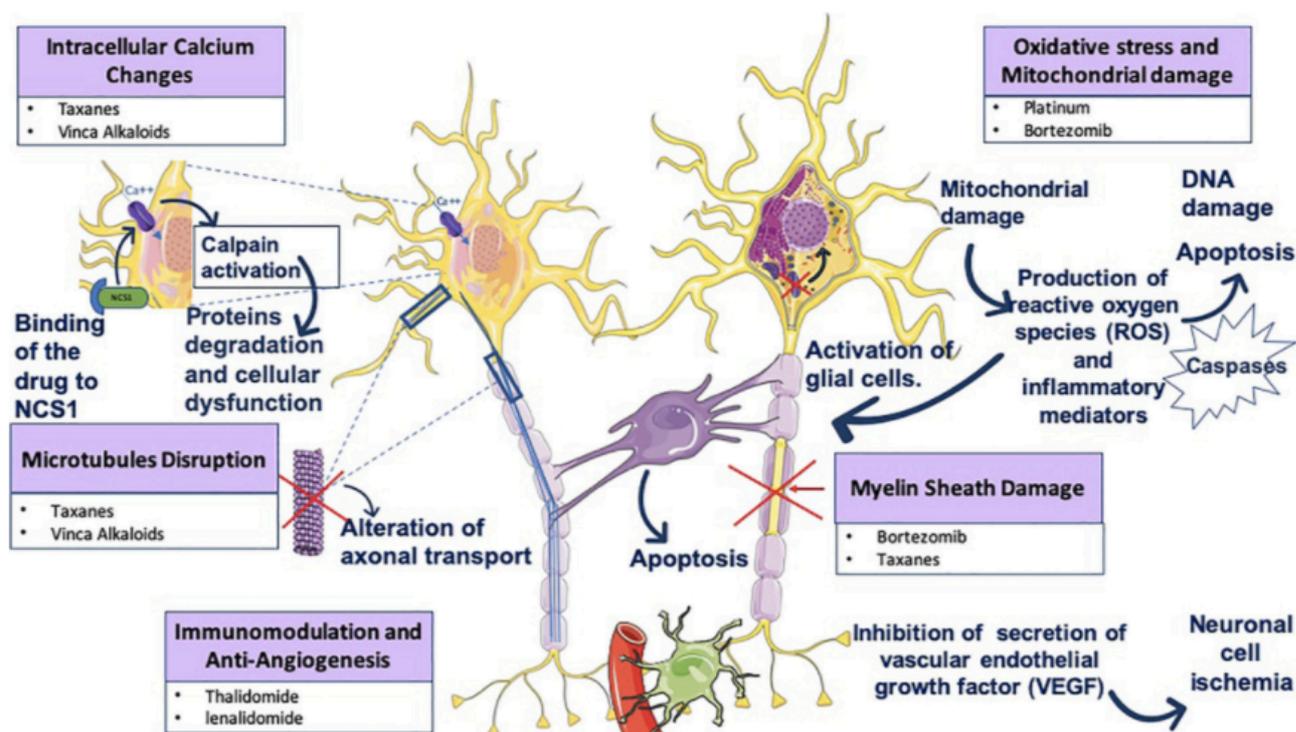


Figura 5. Ilustración que muestra los sitios de acción de los agentes involucrados en la NPIQ. Tomado de Ibrahim y Ehrlich.,2020.

4.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Existe una gran cantidad de compuestos que se han desarrollado para prevenir o tratar la NPIQ mediante el bloqueo de canales de iones (que como hemos visto antes es uno de los mecanismos moleculares responsables del cuadro), el control de las citoquinas inflamatorias o evitando el estrés oxidativo.

En la **figura 6** podemos repasar los mecanismos moleculares implicados en la NPIQ, es precisamente en estas dianas donde van a actuar los diferentes tratamientos farmacológicos que vamos a ir desarrollando.

Se ha visto que ciertos fármacos como la duloxetina o el mangafodipir pueden ser eficaces, sin embargo, otros como la venlafaxina, los antidepresivos tricíclicos o la gabapentina parece tener un efecto limitado para prevenir o aliviar la NPIQ (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019). Dentro de las terapias farmacológicas nos vamos a centrar en algunas que presentan mecanismos diferentes:

1. Terapias neuroprotectoras
2. Terapias dirigidas frente a canales de calcio
3. Terapias antiinflamatorias
4. Terapias basadas en neurotransmisores
5. Terapias anti-oxidantes.
6. Terapias basadas en vías autoinmunes

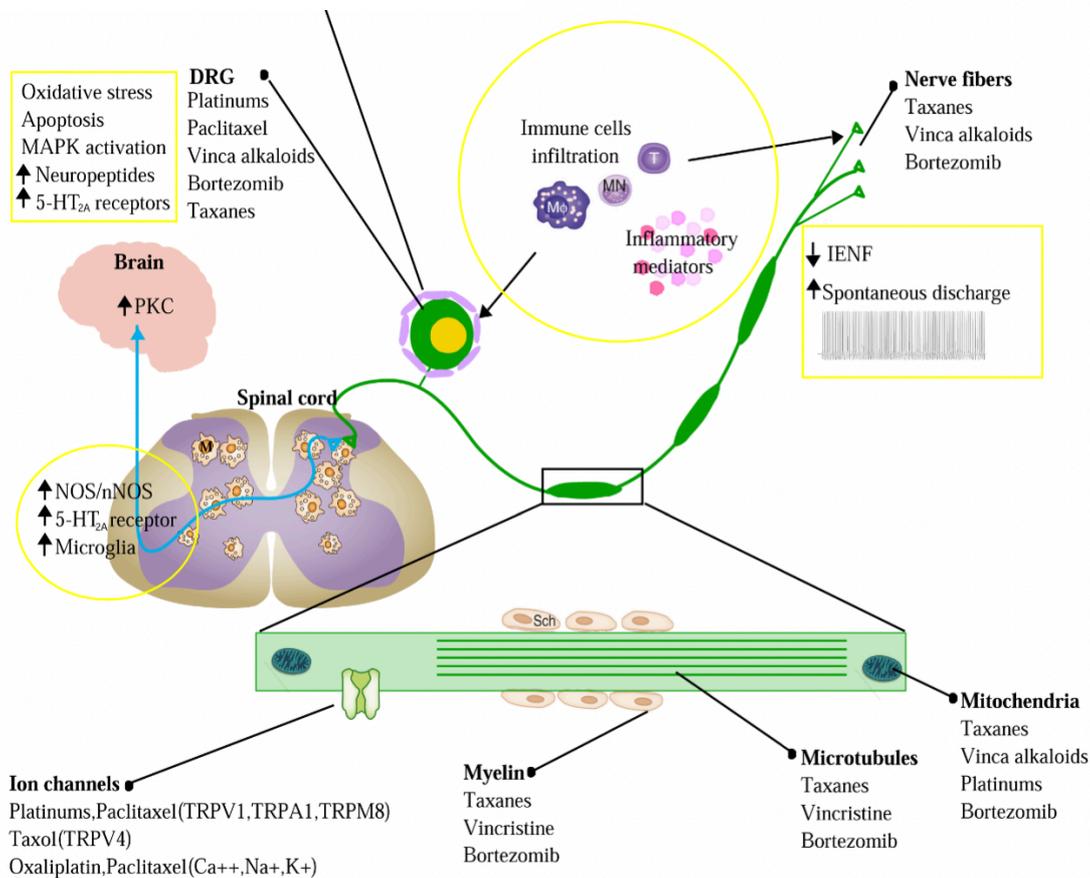


Figura 6. Esquema del mecanismo de CIPN. Tomado de Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019.

4.1.1. Terapias neuroprotectoras

A pesar de que la mayoría de los agentes quimioterápicos no son permeables a la barrera hemato-encefálica, sí que pueden acumularse preferentemente en el ganglio dorsal (GDR), en las neuronas y en sus terminaciones nerviosas. Las altas concentraciones de estos fármacos producen un incremento en la expresión de activación del factor de transcripción 3 (ATF-3, un marcador de lesión axonal) y una alteración de la velocidad de conducción nerviosa, lo que se traduce en un daño de las fibras nerviosas periféricas, los axones y las vainas de mielina que los recubren, que parece que está íntimamente relacionado con la NPIQ (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019).

- Eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO) es una citoquina producida en las células del hígado que está implicada en la regulación de la hematopoyesis. Se ha demostrado que la EPO posee propiedades neuroprotectoras que están implicadas en la regeneración de los nervios y, por tanto, promueven la recuperación funcional posterior a la lesión de dicho nervio periférico (Thomaidis et al., 2014).

También hay estudios en roedores que demuestran que la EPO impide la reducción de la velocidad de conducción nerviosa, protegiendo a las fibras nerviosas de la degeneración (Weber et al., 2013). Asimismo, la aplicación clínica de eritropoyetina en pacientes que presentan anemia por fármacos como el paclitaxel o el cisplatino, produce un beneficio.

Por tanto, la EPO es un candidato prometedor para el uso concomitante para el tratamiento de la NPIQ asociado a otros fármacos. Sin embargo, debido a que la EPO parece tener una implicación en el crecimiento de las células tumorales, su uso debe ser abordado con mucha precaución y siempre en estadios de resolución de la enfermedad (Pradeep et al., 2015).

- **N-acetilcisteína y glutatión**

La N-acetilcisteína es una antioxidante que activa la glutatión peroxidasa produciendo un aumento de glutatión en la sangre. El glutatión impide la acumulación de cisplatino en el ganglio de la raíz dorsal (Sharma, Singh, Almasan., 2012).

En un estudio realizado en roedores (Horst et al., 2017) se comprobó el efecto de la NAC (N-acetilcisteína). Para ello, evaluó el dolor neuropático después de la administración del fármaco (150 mg/Kg/día), comprobando que éste disminuía considerablemente.

Por lo tanto, el glutatión y su precursor, la N-acetilcisteína parecen ser prometedoras opciones para prevenir la neurotoxicidad inducida por fármacos a base de platino. Lo que hay que evaluar en un futuro es si la administración de estos antioxidantes disminuye el efecto anticanceroso de los platinos (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019).

4.1.2 Terapias dirigidas contra los canales de iones

Además del deterioro nervioso, el tratamiento con fármacos quimioterápicos altera la excitabilidad y disminuye el umbral de los nociceptores periféricos (Carozzi et al., 2013). Estos cambios electrofisiológicos en la actividad neuronal producen un acumulo de sodio, potasio y calcio, así como una alteración de la familia del potencial de receptor transitorio (TRP) juegan un papel crítico en la patología dolorosa de la NPIQ (Kaeakami et al., 2012).

Se ha observado que se produce una regulación de TRPV1, TRPA1 y los canales de sodio 1.6 después de la exposición quimioterapéutica, lo que es responsable de la respuesta al dolor provocado por calor / frío (Anand, Otto, Anand., 2010).

- **La lidocaína y la mexiletina**

La lidocaína y la mexiletina son compuestos antiarrítmicos con estructuras moleculares y propiedades electrofisiológicas similares. Ambos son conocidos por bloquear los canales de sodio. El efecto de estos fármacos se examinó en roedores, que reveló una reversión de la alodinia mecánica y fría inducida por el oxaliplatino y la vincristina (Egashira et al., 2010).

Asimismo, la lidocaína intravenosa (1,5 mg/Kg en 10 minutos seguido de 1,5 mg/Kg/h durante más de 5 horas) ha demostrado una disminución de la alodinia en estos pacientes (Van den Heuvel et al., 2017). Actualmente no se dispone de una contundente evidencia científica que respalde la eficacia de este fármaco para el uso en la NPIQ (Shamban., 2014).

- **Gabapentina y pregabalina**

Estos fármacos son anticonvulsivos que poseen un efecto anti-nociceptivo a través del bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje en los terminales presinápticos, produciendo una inhibición de los neurotransmisores excitatorios (Piccolo y Kolesar.,2014).

En un estudio se informó de un efecto analgésico tanto de gabapentina como de pregabalina sobre la neuropatía periférica inducida por paclitaxel y oxaliplatino. Sin embargo, la gabapentina no afectó la alodinia inducida por vincristina (Peng et al., 2012).

En un ensayo de fase III con 143 pacientes (de Andrade et al., 2017), la preadministración de pregabalina oral (dosis diarias flexibles de 150-600 mg) durante la perfusión de tratamiento con oxaliplatino, no mejoró el dolor crónico ni la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Por lo tanto, la eficacia de gabapentina y pregabalina contra la NPIQ debe estudiarse más, ya que no hay evidencia científica actual para su uso.

- **Mentol**

Este producto natural se ha visto implicado en el alivio del dolor neuropático y de la inflamación secundaria al mismo (Liu et al., 2013). Al aplicar mentol por vía tópica al 1% (2 veces al día durante 4-6 semanas) en áreas dolorosas, disminuye el dolor y mejora la sensibilidad aliviando el entumecimiento (Fallon et al., 2015). No obstante, algunos pacientes han sufrido dolor después del tratamiento con mentol. Dado esto, hay que estudiar una dosis segura y eficaz para conseguir los efectos beneficiosos del mentol y eliminando los indeseados.

4.1.3 Terapias antiinflamatorias

Los medicamentos quimioterapéuticos conducen a la activación de cascadas inflamatorias y a la liberación de abundantes citocinas y quimiocinas que desempeñan un papel esencial en la patología neurotóxica nerviosa (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019). Estos mediadores inflamatorios contienen factores de crecimiento, bradiquininas, prostaglandinas, serotonina, norepinefrina, óxido nítrico e interleucinas. Entre estos factores, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 y el ligando 2 del motivo CC de la quimiocina (CCL2) son los más relacionados con la patogénesis de la NPIQ (Diezi et al., 2013).

Metaloproteinasas matriciales relacionadas con la quimioterapia (MMP2, MMP3, MMP9 y MMP24) (Wang, Lehky, Brell, Dorsey.,2012) desencadenan aún más el inicio y la activación de citocinas proinflamatorias, incluidos TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y CCL2. TNF α e IL-1 β afectan directamente en las fibras A y C, produciendo una secreción espontánea de estos nervios, que se asocia con el dolor agudo y crónico inducido por paclitaxel y vincristina.

El bloqueo de la vía del receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento nervioso o el tratamiento con anticuerpos contra TNF α o CCL2, así como la regulación del incremento de IL-1 e IL-10 por antiinflamatorios, mejoró notablemente la alodinia inducida por bortezomib y paclitaxel (Huang et al.,2009).

- **Metformina**

La metformina es un medicamento antidiabético ampliamente utilizado que activa la vía de la proteína quinasa a través del monofosfato de adenosina (AMPK).

Recientemente, se ha informado el efecto de metformina en CIPN. La administración intraperitoneal de metformina evitó significativamente el deterioro de los nervios periféricos y de la alodinia mecánica, así como el entumecimiento inducido por cisplatino en ratones (Mao-Ying et al., 2014).

Además, los estudios han demostrado que la metformina alivia el dolor que ocurre en respuesta a la lesión del nervio periférico en roedores (Melemedjian et al., 2013).

Se cree que la activación de AMPK bloquea el progreso nociceptivo al inhibir la vía de la rapamicina (mTOR) (Taylor et al., 2013). Además, la metformina produjo un efecto antiinflamatorio al disminuir las citocinas proinflamatorias (TNF α e IL-6) y suprimir la respuesta de los macrófagos mediante la inducción de ATF-3 de manera dependiente de AMPK (Huang et al., 2009).

Estudios clínicos (Van Berlo-van de Laar, Vermeij, Doorenbos., 2011) han informado que la metformina redujo efectivamente el dolor neuropático en pacientes que sufren dolor de radiculopatía lumbar. Estos hallazgos instan a la inclusión de una evaluación sistemática de la neuropatía en los ensayos que utilizan metformina en pacientes con cáncer, así como los efectos secundarios como la acidosis láctica y la lesión hepatocelular y colestásica (Saadi et al., 2013).

- **Minociclina**

La minociclina es un derivado de la tetraciclina de segunda generación, semisintético y con una vida media prolongada después de la administración. Es ampliamente aceptado que la minociclina inhibe la activación de los monocitos, disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias (Huang et al., 2014).

En 2011, un estudio (Boyette-Davis y Dougherty., 2011) informó que el tratamiento con minociclina evitó la pérdida de sensibilidad mecánica en animales tratados con oxaliplatino y taxol.

En 2017, otro estudio informó que la minociclina (administrada 100 mg / dos veces al día) no redujo la neuropatía sensorial general (incluyendo hormigueo, ardor y entumecimiento) asociada con el paclitaxel. Sin embargo, este fármaco sí disminuyó significativamente el promedio de dolor y fatiga que experimentaban los pacientes en comparación con el placebo (Pachman et al., 2015).

Además, los investigadores han demostrado que la minociclina además de poseer efectos antiinflamatorios también tiene efectos antiapoptóticos, de eliminación de radicales libres y también de potencial antitumoral (Kraus et al., 2005).

Por lo tanto, la minociclina podría ser un candidato prometedor para la prevención y el tratamiento de la NPIQ. Sin embargo, no existe evidencia clínica que respalde la eficiencia neuroprotectora de la minociclina en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Se necesitan grandes ensayos clínicos y estudios en animales para descubrir su efecto en CIPN (Aromolaran, y Goldstein., 2017).

4.1.4 Terapias basadas en neurotransmisores

Se sabe que los neurotransmisores de serotonina y norepinefrina participan en la vía descendente de nocicepción inhibitoria y desempeñan un papel importante en la analgesia supraespalmediada por opioides (Hall et al., 2011).

Datos recientes han demostrado un efecto anti-nociceptivo más fuerte si administramos inhibidores de serotonina y norepinefrina conjuntamente (Bellingham et al., 2010). Estos datos sugieren que atacar la serotonina y la noradrenalina puede representar una estrategia eficiente en el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa.

- **Venlafaxina y duloxetina**

La venlafaxina, que es un inhibidor dual de serotonina y norepinefrina (aunque de forma más intensa de serotonina), se ha utilizado como una estrategia preventiva contra la NPIQ (Piccolo y Kolesar., 2014).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase III (Durand et al., 2012) la administración de venlafaxina (37.5 mg dos veces al día durante diez días) junto con la infusión de oxaliplatino redujo significativamente la incidencia de neuropatía periférica en comparación con un placebo. Aunque, no obstante, la venlafaxina tiene efectos secundarios, que incluyen náuseas (43,1%) y astenia (39,2%), que no deben ignorarse.

A diferencia de la venlafaxina, la inhibición de la serotonina y la norepinefrina por la duloxetina es relativamente equilibrada, y la duloxetina se ha aplicado para tratar, en lugar de prevenir la NPIQ en la práctica clínica (Bellingham y Peng., 2010).

Recientemente, la duloxetina fue objeto de un gran ensayo clínico para determinar su efecto sobre el dolor inducido por la quimioterapia (Smith et al., 2013). Se dividieron 231 pacientes en dos grupos: unos en tratamiento con duloxetina, y otros con placebo. Al final del período inicial, en comparación con el grupo de placebo, el grupo de duloxetina informó una disminución mayor en el dolor promedio y una disminución del deterioro de calidad de vida producida por el dolor. Además, se constató un alivio en el entumecimiento y en el hormigueo en el 41% de los pacientes. En este estudio, en comparación con la venlafaxina, se informaron menos efectos adversos después de la administración de duloxetina (Smith et al., 2013).

Es por ello, que todos estos datos sugieren que la duloxetina es mejor que la venlafaxina para la terapia de NPIQ (Hershman et al., 2014).

- **Antidepresivos tricíclicos**

La amitriptilina, la desipramina y la nortriptilina son antidepresivos tricíclicos que funcionan a través de la vía de la serotonina / norepinefrina.

La administración repetida de amitriptilina redujo la alodinia mecánica pero no la hiperalgesia fría en ratas tratadas con oxaliplatino (Sada et al., 2012). Los estudios en humanos no informaron ningún beneficio de la amitriptilina ni en la prevención ni en la atenuación de la NPIQ (Gewandter et al., 2014).

No obstante, no debemos despreciar otros efectos que poseen estos fármacos. Los antidepresivos tricíclicos poseen un efecto anticolinérgico, antihistaminérgico y antiadrenérgico, dando lugar a efectos secundarios sistémicos que incluyen sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso y ortostatismo (Bet et al., 2013).

Estos datos sugieren por tanto que los antidepresivos cíclicos en monoterapia no son muy útiles para tratar la NPIQ (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019).

4.1.5 Terapias antioxidantes

Una de las acciones antineoplásicas de la quimioterapia es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) para inducir la apoptosis de las células cancerosas (Butturini et al., 2013). De acuerdo con esto, se han detectado diversas especies oxidativas en los sistemas nerviosos periférico y espinal en respuesta a la quimioterapia. Estos cambios patológicos producidos por especies ROS ocasiona daño estructural en los nervios, incluido la disrupción microtubular y la desmielinización (Areti et al., 2014). Por lo tanto, se cree que la neurodegeneración mediada por el estrés oxidativo está estrechamente relacionada con la NPIQ.

- **Amifostina**

La amifostina es un antioxidante citoprotector que actúa acelerando la reparación del ADN y suprimiendo la apoptosis mediada por proteínas de superficie (Fas / FasL). La amifostina ejerce un efecto protector contra la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad y la ototoxicidad que producen los fármacos quimioterápicos (Gurney et al., 2014).

Varios ensayos controlados con placebo (Duvall y Daniel., 2012) han investigado el efecto de la amifostina sobre la neurotoxicidad inducida por cisplatino, carboplatino, doxorubicina y paclitaxel. En pacientes sometidos a quimioterapia, la premedicación con amifostina (740 mg / m²) protegía contra la neuropatía periférica inducida por carboplatino y paclitaxel en comparación con un placebo.

No obstante, el uso de este antioxidante produce efectos secundarios como hipocalcemia, hipotensión, vómitos, estornudos y náuseas, que no debemos despreciar.

- **Mangafodipir**

El agente de contraste mangafodipir se utiliza clínicamente para obtener imágenes de resonancia magnética del hígado sin efectos secundarios, pero ahora también se considera un antioxidante. Esta propiedad es la que nos interesa, puesto que le otorga al mangafodipir un efecto citoprotector contra la quimioterapia (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019).

Se ha demostrado que, en comparación con un placebo, la administración intravenosa de mangafodipir (0.2 mL/kg) antes del tratamiento con oxaliplatino redujo significativamente los eventos de neuropatía severa (Karlsson et al., 2012).

Además, en un estudio de fase II, la administración intravenosa de mangafodipir después del tratamiento con oxaliplatino durante cuatro ciclos resultó en una mejora o estabilización en la neuropatía, y después de ocho ciclos, se informó estabilización sostenible de la neuropatía (Corita et al., 2014).

Estos datos sugieren que el mangafodipir podría desempeñar un papel fundamental en la prevención y el tratamiento de la NPIQ. Sin embargo, la toxicidad del manganeso (elemento fundamental del mangafodipir) limita su uso clínico. Por lo tanto, el reemplazo de Manganeso por calcio, modificando el compuesto farmacológico, podría ser una de las nuevas líneas de terapia para tratar esta neuropatía (Karlsson et al., 2012).

4.1.6. Terapias basadas en la modulación inmune

La evidencia sugiere que las **células T reguladoras (Treg)** y las **citocinas como IL-10** son necesarias para recuperarse de la NPIQ (Jiacheng et al., 2019).

En unos estudios (Liu et al., 2014) se ha llegado a la conclusión de que un número reducido de células T reguladoras (Treg) contribuye al dolor inducido por paclitaxel o por oxaliplatino. La mecanohipersensibilidad inducida por oxaliplatino se asocia con niveles reducidos de citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4 (Janes et al., 2014).

En este sentido, aumentar el estado antiinflamatorio endógeno podría servir como otra ruta para la resolución del dolor en NPIQ (Li et al., 2015). Varios estudios demostraron que aumentar la subpoblación de Treg a través de la transferencia intratecal de Tregs o la administración de la fosfolipasa A, mejora el dolor neuropático inducido por quimioterapia en roedores.

Se ha demostrado que la terapia génica intratecal con IL-10 o la administración intratecal de IL-10 recombinante, invierte progresivamente el estado alodínico asociado con el tratamiento con paclitaxel (Ledebøer et al., 2007). Se observó *In vitro*, como la interleucina (IL-10) suprimió descargas

espontáneas inducidas por paclitaxel en neuronas del ganglio de la raíz dorsal de estos roedores (Krukowski et al., 2017).

Estos hallazgos indican que el estudio molecular de la IL-10 es clave para entender la fisiopatología del dolor neuropático y subraya aún más el potencial terapéutico de la terapia con IL-10 para revertir la NPIQ (Jiacheng et al., 2019).

Una preocupación respecto a esta terapia inmune es que mejorar los niveles de IL-10 podría suprimir la respuesta inmune al tumor; sin embargo, la evidencia sugiere que la administración intratecal de IL-10 puede en realidad prevenirla formación de tumores y contribuir a los efectos antitumorales de las células T CD8 +. Esto se ha constatado en ratones con déficits en IL-10, los cuales desarrollan tumores espontáneamente, y gracias al tratamiento con IL-10 recombinante estimulan la citotoxicidad de las células T CD8 + residentes en el tumor y promueve la inmunidad antitumoral de larga duración (Oft., 2014).

Por lo tanto, aumentar los niveles de IL-10 a través de terapia génica o a través de la administración de IL-10 recombinante, puede ser un enfoque prometedor que podría estimular simultáneamente la inmunidad antitumoral y revertir la NPIQ (Oft., 2014).

Conclusión de los tratamientos farmacológicos

La NPIQ es una afección adversa limitante de la dosis común causada por la alteración nerviosa motora, sensorial y autónoma inducida por agentes antineoplásicos, de los cuales los déficits sensoriales son los más prominentes clínicamente. Basado en la patogénesis de la NPIQ, se ha desarrollado una gran cantidad de compuestos para prevenir o tratar la NPIQ al bloquear los canales iónicos, atacar las citocinas inflamatorias y combatir el estrés oxidativo. Las actuales terapias efectivas basadas en mecanismos como el glutatión y el mangafodipir parecen ser prometedoras para prevenir la NPIQ, mientras que se espera que la duloxetina sea efectiva en un futuro. Sin embargo, se requieren estudios clínicos mejor diseñados con respecto al tipo de agentes quimioterapéuticos utilizados y sus efectos secundarios. Adicionalmente, un buen número de estudios preclínicos han investigado el prometedor efecto de agentes como la minociclina y la metformina contra el dolor y el entumecimiento en la NPIQ asociados con taxol, paclitaxel y platino, así como el efecto protector sobre las fibras nerviosas. Se muestra a continuación (**Tabla 3**) unos agentes prometedores en tratar la NPIQ según los estudios preclínicos realizados hasta el momento.

Por todo ello, se deben realizar más investigaciones para confirmar su eficacia y seguridad en humanos (Hu et al., 2019).

	MECANISMO	ANIMAL	DOSIS	QUIMIOTERÁPICO	EFFECTO ADVERSO	REFERENCIA
VITAMINA E	Antioxidante	Rata	300 mg/día	Cisplatino	Diarrea	(Pace, Savarese, et al., 2003)
CARVEDILOL	Antioxidante	Rata	20 mg/Kg	Oxaliplatino		(Areti et al., 2017)
MINOCICLINA	Inhibidor de la activación de monocitos	Rata	25 mg/Kg/día durante 4 días	Oxaliplatino		(Boyyete-Davis y Dougherty., 2011)
METFORMINA	Activador AMPK	Ratón	200 mg/Kg/día durante 14 días	Cisplatino Paclitaxel		(Mao-Ying, et al., 2012)
PIFITRINA - μ	Inhibidor de p53	Ratón	8 mg/Kg/día durante 10 días	Cisplatino		(Maj et al ., 2017)

Tabla 3. Agentes prometedores para tratar la NPIQ basados en estudios preclínicos. Tomado de Hu et al., 2019.

4.2 TRATAMIENTOS BASADOS EN LA NEUROMODULACIÓN

Debido a las limitaciones de las intervenciones farmacológicas actualmente disponibles como tratamiento de la NPIQ, se están investigando otros métodos para el abordaje preventivo y curativo de esta neuropatía periférica dolorosa. Un área que ha demostrado ser particularmente prometedora es la neuromodulación (Hofmeister et al., 2020).

Como podemos observar en la imagen adjunta (**Figura 7**) el daño que se produce en los roedores con neuropatía inducida por quimioterapia afecta a los axones de sus neuronas. Esto indica que a través de nuevas técnicas terapéuticas, como la neuroinmodulación, debemos incidir en frenar la pérdida de fibras nerviosas que conducen a la clínica de la NPIQ.

La neuromodulación consiste en capacitar al cerebro para hacer algo de manera distinta de como lo hace actualmente, mediante retroalimentación, estimulación u otros medios no farmacológicos. Las intervenciones basadas en neuroinmodulación que se encuentran bajo investigación en el MD Anderson (Centro Nacional de Referencia del tratamiento del Cáncer) incluyen terapia Scrambler, estimulación magnética tras craneal repetitiva (rTMS) y neuroretroalimentación (Munch., 2017).

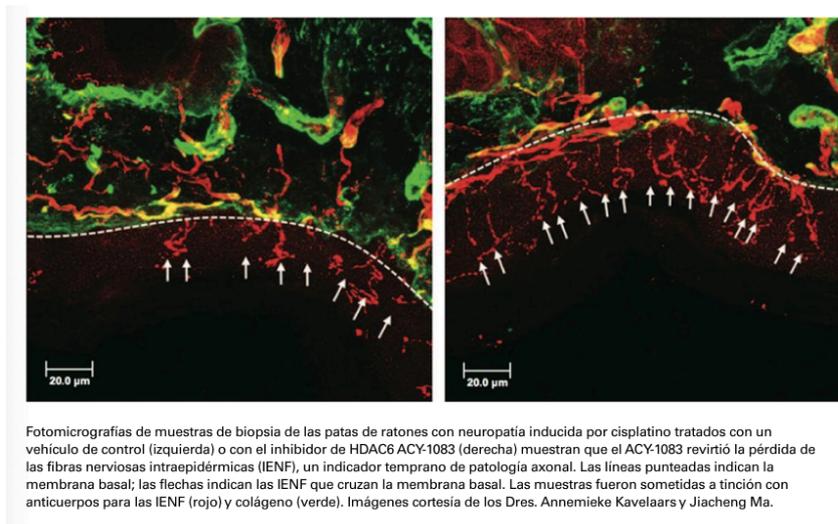


Figura 7. Fotomicrografías de muestras de biopsia de patas de ratones con NPIQ por cisplatino tratados con un control (a la izquierda) o con un inhibidor HDAC6 ACY-1083 (derecha). Se ve que el uso del inhibidor revierte la pérdida de fibras nerviosas intraepidérmicas. Tomado de Munch., 2017.

4.2.1 LA TERAPIA SCRAMBLER

Esta terapia evita que los nervios dañados envíen su información al cerebro para su interpretación, por lo cual solo se permite el envío de información normal. El resultado es una percepción reducida del dolor y una mejoría en la sensibilidad. Esta terapia no tiene efectos adversos conocidos y puede repetirse, aplicándose durante 10 días en sesiones de 45 minutos. Se colocan electrodos alrededor de las áreas más neuropáticas para estimular las fibras nerviosas C que transmiten información sensorial al cerebro. Por lo general, la terapia comienza a reducir el dolor dentro de los 5-10 minutos y puede tener resultados a largo plazo. Además, cuando se instaura de nuevo el dolor es de menor intensidad que es situaciones previas (Majithia et al., 2016).

4.2.2 LA NEURORETROALIMENTACIÓN

La técnica consiste en colocar sensores de electroencefalografía (EEG) para hacer un seguimiento de las ondas cerebrales de las regiones que están activas durante los episodios de dolor neuropático. Cada vez que se ajusta su patrón de ondas cerebrales de la manera deseada, el paciente recibe retroalimentación visual o auditiva positiva (**Figura 8**). El objetivo de esta técnica es que el paciente “memorice” esta retroalimentación para poder así reducir los síntomas característicos del dolor neuropático. Ellos tienen que darse cuenta de los momentos en los que no presentan dolor, e intentar “memorizar” esa sensación para en un futuro aprender a gestionar esa neuropatía (Mao-Ying et al., 2014).

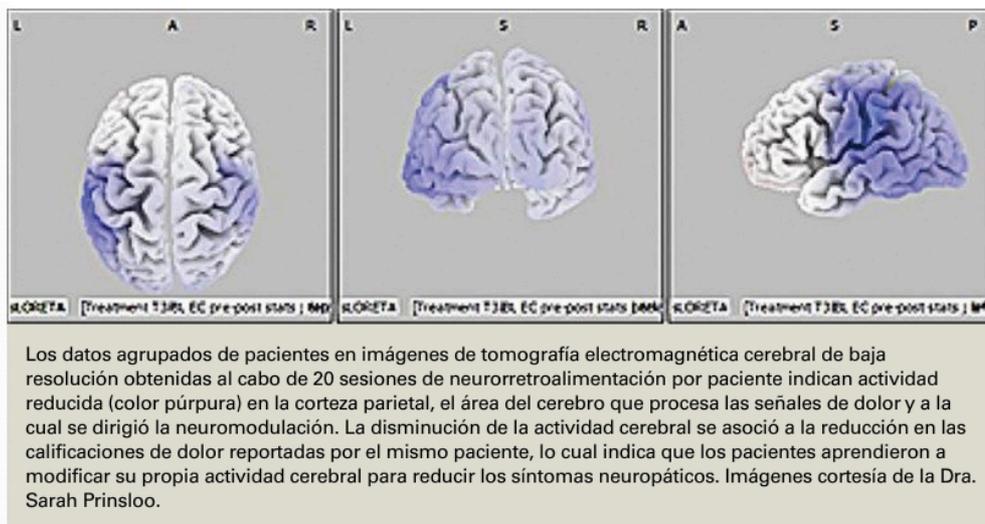


Figura 8. Zonas del encéfalo que se encuentran estimuladas con la retroalimentación auditiva o visual positiva. Imágenes de tac cerebral. Tomado de Prinsloo et al., 2014.

4.2.3 ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) consiste en administrar pulsos magnéticos para inducir corrientes eléctricas que vayan dirigidas a la zona motora del cerebro. Es un tratamiento efectivo con muy pocos efectos secundarios (Prinsloo et al., 2017).

La aplicación de sesiones repetidas de rTMS modifica, de forma relativamente duradera, la eficacia de la transmisión sináptica, de tal forma que sus efectos son equivalentes a una depresión sináptica a largo plazo (Tang et al., 2017). Por todo ello, es válido para el dolor crónico, ya que disminuye la transmisión sináptica en los receptores nociceptores, disminuyendo la sensación de dolor (Lefaucheur, 2016).

A principios de los noventa se publicaron las primeras evidencias sobre su potencial efecto terapéutico, y diez años después la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de la rTMS para el tratamiento de la depresión mayor resistente a fármacos (Committee FDA., 2009). En ese mismo año, se publicó un metaanálisis (Leung et al., 2009) para evaluar el efecto de la rTMS en varios estadios de dolor neuropático. Se halló un efecto analgésico significativo, con reducción del dolor en los pacientes según la escala EVA, en comparación con aquellos que habían recibido placebo. Además, se encontró una eficacia significativa ($p=0,003$) si administramos múltiples sesiones y con una frecuencia baja de estimulación ($<10\text{Hz}$).

La estimulación cerebral no invasiva se diferencia de la terapia electroconvulsiva (TEC) en que no requiere de la sedación del paciente, ni ocasiona ni convulsiones ni trastornos de memoria, por lo que resulta mucho menos invasiva e inocua (Gómez, 2018).

4.3. TERAPIA FÍSICA

Se ha demostrado que el ejercicio mejora la morbilidad asociada a la NPIQ, al equilibrio, a la fuerza, al entumecimiento, al hormigueo y a las sensaciones extremas de frío y calor, todas ellas características de la neuropatía periférica dolorosa asociada a quimioterapia. (Kleckner et al., 2018). Un estudio (Van Waart et al., 2015) encontró que, en el análisis de los datos de calidad de vida (QALYs), el ejercicio tuvo un efecto moderado sobre el dolor en los pacientes sometidos a quimioterapia, sin limitarse únicamente al efecto de la NPIQ.

4.4. TERAPIA PSICOLÓGICA

Se ha demostrado que los factores psicológicos desempeñan un papel tanto en el inicio como en el mantenimiento de los estados de dolor crónico. Es un aspecto que no debemos despreciar ya que para algunos pacientes les ocasiona unos efectos neuropáticos tan desagradables que los lleva a abandonar el tratamiento (Pulvers y Marx., 2017).

En un estudio ANOVA (Hsin-Tien et al., 2020) realizado a pacientes con cáncer colorrectal y tratamiento con FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino), se vio como afectaba a la calidad de vida su tratamiento si padecían neuropatía periférica, en comparación con los pacientes que no padecían dicho efecto secundario del tratamiento. Por tanto, padecer neuropatía periférica condiciona un estrés emocional durante el tratamiento que disminuye notablemente la calidad de vida de nuestros pacientes. Tanto es así, que algunos pacientes incluso deciden abandonar el tratamiento quimioterápico, arriesgando su vida debido a la gran comorbilidad que les ocasiona la NPIQ.

La actividad de la duloxetine, a través de la mejora, de las vías inhibitorias descendentes, sugiere que la alteración del estado de ánimo puede desempeñar un papel. A favor de esta terapia, un estudio descubrió que la ansiedad preexistente y el entumecimiento previo a la terapia eran los únicos factores para predecir la NPIQ (Lee et al., 2018).

5. CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

La neuropatía periférica es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento quimioterápico. Debido a que cada vez poseemos mejores tratamientos, la supervivencia de los pacientes oncológicos ha aumentado, y con ello la incidencia de esta neuropatía.

Se ha visto la implicación de polimorfismos genéticos, historial de tabaquismo o diabetes como factores de riesgo de padecerla. Sin embargo, no hay datos totalmente demostrables, por ello la prevención resulta difícil. Lo que está demostrado es que, a mayor dosis y duración del tratamiento antineoplásico, mayor es el riesgo de padecer este efecto secundario.

El diagnóstico de esta neuropatía es fundamentalmente clínico. La evaluación clínica del paciente resulta compleja al no poseer estándares diagnósticos, sin embargo, gracias a unas escalas que usan los pacientes para evaluar su propio dolor, somos más precisos a la hora de hacer un diagnóstico. Existen escalas, pero ninguna de ellas ha demostrado aún una clara evidencia científica por lo que debemos de seguir avanzando en su estudio. Un mayor desarrollo de estos métodos de autoevaluación permitirá una identificación temprana y mejorará las decisiones médicas sobre la continuación o el cese de la quimioterapia.

Gracias a los estudios realizados en modelos animales (roedores) conocemos mucho más la fisiopatología y los efectos que tiene la NPIQ. Sin embargo, existen limitaciones en cuanto a la temporalidad de aparición de la neuropatía, ya que los estudios en roedores poseen una menor latencia, pues su supervivencia es menor. En consecuencia, no se puede observar la respuesta que producen aquellos fármacos con un periodo de latencia mayor hasta que producen los síntomas de neuropatía. Quizás, se podría investigar con otros modelos de animales con una supervivencia mayor para comprobar correctamente los efectos secundarios.

Lo primero en lo que se ha centrado la investigación, ha sido en identificar los mecanismos moleculares implicados en la NPIQ. Se han visto cambios en las funciones mitocondriales y la relación que tienen con el estrés oxidativo, cambios en los canales iónicos y alteraciones inmunes. Cabe destacar, que se han encontrado fármacos que ya están aprobados por la FDA para otras patologías, que pueden ser útiles por su potencial efecto terapéutico en la NPIQ. Estamos hablando de los

fármacos agonistas PPAR γ (pioglitazona y rosiglitazona) empleados para el control de la Diabetes tipo II y el Fingolimod, un fármaco usado en la Esclerosis Múltiple.

Sabiendo las dianas moleculares sobre las que hay que actuar, se están investigando tratamientos farmacológicos. Se han descrito terapias neuroprotectoras, dirigidas contra los canales de calcio, antiinflamatorias, basadas en neurotransmisores y en vías inmunes.

Dentro de las terapias neuroprotectoras, la EPO (eritropoyetina) parece ser un candidato prometedor, pero debemos seguir investigándolo ya que puede contribuir también en el crecimiento de las células tumorales de la enfermedad de base. La NAC (N-acetilcisteína) también parece ser un buen fármaco en el futuro cercano.

Respecto a las terapias dirigidas contra los canales iónicos, no hay una evidencia científica clara hasta el momento, debemos seguir investigando sobre todo en el uso de la gabapentina y pregabalina, ya que estos fármacos son ampliamente usados para otras patologías y son seguros.

La investigación de las terapias antiinflamatorias está más avanzada. La metformina se ha postulado como un medicamento que alivia el dolor y los síntomas sensitivos en los pacientes con cáncer. Sin embargo, la minociclina, otro antiinflamatorio, aún no posee suficientes estudios que respalden su evidencia, no obstante, se ha visto que puede tener más efectos beneficiosos a parte del ser antiinflamatorio, por lo que debemos seguir investigando ya que puede ser un fármaco muy útil en el futuro.

Respecto a las terapias basadas en neurotransmisores, se han centrado en comparar la venlafaxina con la duloxetina. Todos los datos de los estudios sugieren que la duloxetina posee un mayor efecto en el control de la neuropatía periférica respecto a la venlafaxina.

Por último, las terapias antioxidantes y de regulación inmune parecen ser el futuro de la investigación. Algunos fármacos como el mangafodipir podrían ser útiles no solo en el tratamiento de la NPIQ, sino también en su prevención. Por lo que puede ser una de las nuevas líneas de terapia en la investigación de esta neuropatía. Asimismo, se ha demostrado que aumentar los niveles de IL-10 a través de terapia génica o con la administración de esta, podría estimular simultáneamente la inmunidad antitumoral y revertir los efectos de la NPIQ.

No podemos olvidarnos de otros tratamientos que pueden usarse de forma concomitante a los tratamientos farmacológicos para potenciarlos.

Estamos hablando de los tratamientos basados en la neuromodulación. Estos métodos terapéuticos con más recientes y se encuentran todavía en estudio. Algunos de ellos, como la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (rTMS) se usan en la práctica clínica habitual para tratar estados de depresión resistente al tratamiento farmacológico o para trastornos obsesivos compulsivos. Estas nuevas terapias se centran en modificar las señales sensoriales que percibe el cerebro de estos pacientes. Desde el punto de vista clínico, estas terapias basadas en la neuromodulación, son más específicas para cada paciente, logrando ser más eficientes. Las mismas son una gran perspectiva de cara al futuro de la medicina y la farmacología.

Finalmente, quiero destacar la importancia en la investigación de terapias físicas y psicológicas encaminadas a sobrellevar positivamente esta neuropatía. Es tan importante tratar la neuropatía como ayudar a los pacientes a que no les afecte sustancialmente en su calidad de vida. Por un lado, las terapias físicas se centran en la rehabilitación y en el ejercicio físico. Por otro lado, las terapias psicológicas intentan disminuir el estrés emocional que es condicionado tanto por su enfermedad de base como por su neuropatía secundaria a esta.

En resumen, los estudios preclínicos han identificado nuevos objetivos potenciales para intervenciones preventivas y curativas basadas en mecanismos de la NPIQ. Se están realizando ensayos clínicos para centrarse no solo en el alivio de los síntomas, sino también en las intervenciones preventivas y curativas basadas en estos mecanismos.

A pesar de que cada vez se sabe más acerca de la fisiopatología y el tratamiento de la NPIQ, las nuevas opciones de tratamiento siguen siendo muy limitadas y una proporción grande de pacientes continúa teniendo dificultades para controlar los síntomas, lo que se traduce en un gran impacto sobre su calidad de vida.

Por tanto, será necesario seguir investigando y analizando los resultados obtenidos utilizando los modelos preclínicos actuales si queremos encontrar estrategias efectivas para tratar, o incluso mejor, prevenir la NPIQ.

BIBLIOGRAFÍA

- Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(p) channel kinetics on rat sensory neurons. 2000; 406: 25-32.
- Alberti P, Cavaletti G. Management of Side Effects in the Personalized Medicine Era: Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. 2014; 1: 301-22.
- Anand U, Otto WR, Anand P. sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons. 2010; 6: 82.
- Areti A, Yerra VG, Naidu V, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy-induced neuropathy. 2014; 2: 289-95.
- 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?. 2006; 14: 223-9.
- Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, Ferlay J, Andersson T, Myklebust T et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK- 2): a population-based study. 2019; 20(11): 1493-505.
- Aromolaran K, Goldstein P. Ion channels and neuronal hyperexcitability in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: cause and effect? 2017; 13: 1-14.
- Barrière DA, Rieusset J, Chanteranne D, Busserolles J, Chauvin MA, Chapuis L et al. Paclitaxel therapy potentiates cold hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic rats through enhanced mitochondrial reactive oxygen species production and TRPA1 sensitization. 2012; 153: 553-61.
- Basso M, Modoni A, Spada D, Cassano A, Schinzari G, Lo Monaco M et al. Polymorphism of CAG motif of SK3 gene is associated with acute oxaliplatin neurotoxicity. 2011; 67: 1179-87.
- Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. 2007; 8: 451-65.
- Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. 2010; 35 (3): 294-303.
- Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. 2013; 23 (11): 1443-51.
- Binsktok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, Shi L et al. Nociceptors are interleukin-1 beta sensors. 2008; 28(52): 14062- 73.
- Bonvini P, Zorzi E, Basso G, Rosolen A. Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD-30⁺ anaplastic large cell lymphoma. 2007; 21: 838-42.
- Boyette-Davis J, Dougherty PM. Protection against oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline. 2011; 229(2): 353–57.

Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. 2004; 37: 755-67.

Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. 2011; 435(2): 297-312.

Brown M, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors; filling in the gaps. 2017; 119(4): 723-36.

Brundage MD, Pater JL, Zee B. Assessing the reliability of two toxicity scales: implications for interpreting toxicity data. 1993; 85: 1138-48.

Butturini E, Carcereri de Patri A, Chiavegato G, Rigo A, Cavalieri E, Darra E et al. Mild oxidative stress induces S-glutathionylation of STAT3 and enhances chemosensitivity of tumoural cells to chemotherapeutic drugs. 2013; 65: 1322-30.

Carozzi VA, Canta A, Oggioni N, Sala B, Chiorazzi A, Meregalli C. Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. 2010; 226: 301-9.

Cata JP, Weng HR, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib induced pain. 2007; 8: 296-306.

Cata JP, Weng HR, Dougherty PM. The effects of thalidomide and minocycline on taxol-induced hyperalgesia in rats. 2008; 1229: 100-10.

Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies SJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. 2013; 24(2): 454-62.

Chowdhury S, Smith D, Saleh A, Schapansky J, Márquez A, Gomes S et al. Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes. 2012; 135: 1751-66.

Cirrincone AM, Rieger S. Analyzing chemotherapy- peripheral neuropathy in vivo using non-mammalian animal models. 2019; (19): 3023-77.

Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy where are we now? 2019; (160): S1-S100: 1-2.

Committee FDA. Repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) for medication-resistant depression. 2009; 51: 11-2.

Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, Chéreau C et al. Treatment of oxaliplatin induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir. 2014; 124 (1): 262-72.

Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M et al. Total neuropathy score: validation and rehabilitee study. 1999; (53): 1660-4.

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. 2010; 34: 471-4.

Currie GL, Angel-Scott HN, Colvin L, Cramond F, Hair K, Khandoker L et al. Animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a machine-assisted systematic review and meta-analysis. 2019; 17(5): 22-12.

Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Landini I, Pacini A, Ghelardini C, Mini E et al. Effect of the SOD mimetic MnL4 on in vitro and in vivo oxaliplatin toxicity: possible aid in chemotherapy induced neuropathy. 2016; 93: 67-76.

Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. 2013; 26: 484-8.

Dorsey SG, Kleckner IR, Barton D, Mustian K, O'Mara A, St German D et al. The National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. 2019; 111 (6): 531–537.

Doyle T, Chen Z, Muscoli C, Bryant L, Esposito E, Cuzzocrea S et al. Targeting the overproduction of peroxynitrite for the prevention and reversal of paclitaxel-induced neuropathic pain. 2012; 32: 6149-60.

Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. 2017; 158(8): 1499-1508.

Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. 2016; 333: 13-26.

Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin induced acute neurotoxicity: results of EFOX, a randomized, double-blind placebo controlled phase III trial. 2012; 23: 200-5.

Duval M, Dani--el SJ. Meta-analysis of the efficacy of amifostine in the prevention of cisplatin ototoxicity. 2012; 41(5): 309-15.

Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Mexiletine reverses oxaliplatin induced neuropathic pain in rats. 2010; 112 (4): 473-6.

Fallon MT, Storye DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM et al. Cancer treatment related neuropathic pain: proof of concept study with mentol. A TRPM8 agonist. 2015; 23(9): 2769-77.

Ferrari LF, Chum A, Bogen O, Reichling DB, Levine JD. Role of DRP1, a key mitochondrial fission protein, in neuropathic pain. 2011; 31: 11404-10.

Fidanboylyu M, Griffiths LA, Flatters SJL. Global inhibition of reactive oxygen species (ROS) inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. 2011; 6: 25-32.

Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. 2006; 397:219–223.

Flatters, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. 2017; 119: 737-59.

Gamper N, Ooi L. Redox and nitric oxide- mediated regulation of sensory neuron ion channel function. 2015; 22: 486-504.

Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshnerb JJ, Flynn, PJ et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): 2014, 22(7): 1807-14.

Ghelardini C, Menicacci C, Cerretani D, Bianchi E. Spinal administration of mGluR5 antagonist prevents the onset of bortezomib induced neuropathic pain in rat. 2014; 86: 294-300.

Gómez L. Non-invasive brain stimulation in neurological and psychiatric disease. 2018; 8: 1-20.

Gordon-Williams R, Farquhar-Smith P. Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2020; 9: 12-23.

Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect on the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage gated sodium channels. 2001; 85: 2293-7.

Gurney JG, Bass JK, Onar-Thomas A, Huang J, Chintagumpala M, Bouffet E. Evaluation of amifostine for protection against cisplatin- induced serious hearing loss in children treated for average risk or high risk medulloblastoma. 2014; 16: 848-55.

Hall IC, Sell GL, Hurley LM. Social regulation of serotonin in the auditory midbrain. 2011; 125: 501-511.

Hara T, Chiba T, Abe K, Makabe A, Ikeno S, Kawakami K et al. Effects of paclitaxel on transient receptor potential vanilloid 1 in rat dorsal root ganglion. 2013; 154: 882-9.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie EM, Bleeker J, Cavaletti G et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers. 2014; 32: 1941–67.

Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. 2013; 31:2627–33.

Hofmeister M, Memedovich A, Brown S, Saini M, D, Dowsett LE, Lorenzetti DL et al. Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review. 2020; 23: 150–57.

Hohmann SW, Angioni C, Tunaru S, Lee S, Woolf CL, Offermanns S et al. The G2A receptor (GPR132) contributes to oxaliplatin- induced mechanical pain hypersensitivity. 2017; 7: 446.

Hsin-Tien H, Li-Min W, Pei-Chao L, Chiung-Hui J, Yu-yen H, Pi-Ling C et al. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2020; 99:1-6.

Hu LY, Mi WL, Wu GC, Wang YQ, Mao-Ying QL. Prevention and treatment for peripheral-induced chemotherapy neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms. 2019; 17: 184-96.

Huang H, Ostroff GR, Lee CK, Wang JP, Specht CA y Levitz SM. Distinct patterns of dendritic cell cytokine release stimulated by fungal-glucans and toll-like receptor agonists. 2009; 77: 1774-81.

Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. 2020; 145: 1-7.

Inquimbert P, Bartels K, Babaniyi OB, Barrett LB, Tegeder I, Scholz J. Peripheral nerve injury produces a sustained shift in the balance between glutamate release and uptake in the dorsal horn of the spinal cord. 2012; 152: 2422-31.

Janes K, Esposito E, Doyle T, Cuzzocrea S, Tosh DK, Jacobson KA et al. A3 adenosine receptor agonist prevents the development of paclitaxel-induced neuropathic pain by modulating spinal glial-restricted redox-dependent signaling pathways. 2014; 155: 2560-67.

Jiacheng MA, Annemieke K, Patrick M, Dougherty, Heijnen CJ. Beyond Symptomatic Relief for chemotherapy induced peripheral neuropathy: targeting the source. 2019; 124: 2289-98.

Karlsson JO; Kurz T, Flechsig S, Näsström, Andersson J . Calmangafodipir therapeutic index compared to mangafodipir as an adjunct to chemotherapy. 2012; 5(6): 494-502.

Kawakami K, Tunoda T, Takiguchi T, Shibata K, Ohtani T, Kizu J et al. Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. 2012; 20: 179-85.

Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice AS. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. 2016; 157: 2410-19.

Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Ko CY, Cecchini RS et al. Long-term neurotoxicity effects of oxiplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer. 2012; 118 (22): 5614-22.

Kim HK, Zhang YP, Gwak YS, Abdi S. Phenyl N-tert-butylNitrone, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats. 2010; 112: 432-9.

Kraus RL, Pasieczny R, Lariosa-Willingham K, Turner MS, Jiang A, Trauger JW. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. 2005; 94(3): 819-27.

Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and axonal Na_v channel function in vivo. 2006; 12: 4481-84.

Krukowski K, Ma J, Golonzhka O, Laumet GO, Gutti T, Van Duzer JH et al. HDAC6 inhibition effectively reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2017; 158: 1126-37.

LE T, Bieber AJ, Carlton SM, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient receptor potential vanilloid 1 is essential for cisplatin- induced heat hyperalgesia in mice. 2010; 6: 134-8.

Ledeboer A, Jekich BM, Sloane EM, Mahoney JH, Langer SJ, Miligan ED et al. Intrathecal interleukin-

10 gene therapy attenuates paclitaxel- induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. 2007; 21: 686-98.

Lee KM, Jung D, Hwang H, Lak Son K, Yong Kim T, Ah Im S et al. Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. 2018; 108: 14-9.

Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. 2016; 157: 81-9.

Leung A, Donohue M, Xu R, Lee E, Lefaucheur JP, Khedr EM et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. 2009; 10 (12): 1205-16.

Li D, Lee Y, Kim W, Shin D, Jung Y, Bae H, Kim SK. Analgesic Effects of Bee Venom Derived Phospholipase A2 in a mouse model of Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain in Mice. 2015; 7: 2422-34.

Li Y, Adamek P, Zhang H, Tatsui CE, Rhine LD, Mrozkova P et al. The cancer chemotherapeutic paclitaxel increases human and rodent sensory neuron responses to TRPV1 by activation of TLR4. 2015; 35: 13487-500.

Liu B, Fan L, Balakrishna S, Sui A, Morris JB, Jordt SE. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. 2013; 154(10): 2169-277.

Liu XJ, Zhang Y, Liu T, Xu ZZ, Park CK, Berta T et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. 2014; 24: 1374-77.

Lyons DN, Zhang L, Danaher RJ, Miller CS, Westlund KN. PPARgamma Agonists Attenuate Trigeminal Neuropathic Pain. 2017; 33: 1071-80.

Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, Abdi S, Pachman DR, Lachance D et al. Scrambler therapy for the management of chronic pain. 2016; 24: 2807-14.

Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, Huo XJ, Zhou W, Price TJ et al. The anti-diabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model. 2014; 9: 14-17.

Martínez JW, Sanchez-Naranjo PA, Londoño- De los Rios CA, Isaza- Mejía JD, Sosa- Urrea MA, Martínez-Muñoz JJ et al. Prevalence of peripheral neuropathy associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. 2019; 69: 94-8.

Masocha W. Gene expression profile of sodium channel subunits in the anterior cingulate cortex during experimental paclitaxel- induced neuropathic pain. 2016; 4: 1-13.

Matsumoto M, Inoue M, Hald A, Xie W, Ueda H. Inhibition of paclitaxel- induced. 2006; 318: 735-40.

McCormick B, Lowes DA, Colvin L, Torsney C, Galley HF. MitovitE, a mitochondria-targeted antioxidant, limits paclitaxel- induced oxidative stress and mitochondrial damage in vitro, and paclitaxel – induced mechanical hypersensitivity in a rat pain model. 2016; 117: 659-66.

McGuire SA, Gospe SM, Dahl G. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. 1989; 17: 520-3.

Melemedjian OK, Asideu MN, Tillu DV, Sanoja R, Yan J, Lark A et al. Targeting adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMPK) in preclinical models reveals a potential mechanism for the treatment of neuropathic pain. 2011; 21: 7-70

Melli G, Taiana M, Camozzi F, Triolo D, Podini P, Quattrini A et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. 2008; 214: 276-84.

Merkies IS, Schmitz PI, Van der Meché FG, Van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. 2000; 54(4): 943-9.

Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, Van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. 2014; 22(8): 2261–9.

Munch J. Treatment of chemotherapy-induced neuropathy. 2017; 62: 11-12.

Mundal I, Gråwe RW, Bjørngaard JH, Linaker OM, Fors EA. Psychosocial factors and risk of chronic widespread pain: an 11-year follow-up study. 2014; 155(8): 1555-61.

Oft M. IL-10: Master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity. 2014; 2: 194-9.

Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EM, Beutler AS, Ta L et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results from the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). 2015; 33 (30): 3416-22.

Park HJ, Stokes JA, Corr M, Yaksh TL. Toll- like receptor signaling regulates cisplatin- induced mechanical allodynia in mice. 2014; 73: 25-34.

Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin- induced neurotoxicity. 2009; 27: 1243-9.

Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. 2009; 132: 2712-272.

Peng, P, Xi Q, Zhuang L, Xia S, Chen Y, Gui Q et al. Pregabalin attenuates docetaxel-induced neuropathy in rats. 2012, 32(4): 586-90.

Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2014; 71(1): 19-25.

Polvani S, Tarocchi M, Galli A. PPARgamma and Oxidative Stress: Con(beta) Catenating NRF2 and FOXO. 2012; 2012: 64-71.

Pradeep S, Huang J, Mora EM, Nick AM, Pronto MC, Wu SY. Erythropoietin stimulates tumor growth via EphB4. 2015; 9(28): 610-622.

Prinsloo S, Gabel S, Lyle R, Cohen L. Neuromodulation of cancer pain. 2014; 13: 30-7.

Prinsloo S, Novy D, Driver L, Lyle R, Ramondetta L, Eng C et al. Randomized controlled trial of neurofeedback on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study. 2017; 123: 1989-97.

Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF, Rosie R, Anderson H, Robertson DC et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. 2006; 16: 1591-605.

Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. 2017; 13: 345-5.

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. 2006; 24: 3113-20.

Saadi T, Waterman M, Yassin H, Baruch Y. Metformin-induced mixed hepatocellular and cholestatic hepatic injury: case report and literature review. 2013; 6: 703-6.

Sada H, Egashir N, Ushio S, Kawashiri T, Shirama M, Oishi R. Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. 2012; 118: 547-51.

Scagliotti GV, Vokes E. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for early-stage non small cell lung cancer. 2018, 2: 514- 24.

Seretny M, Currie GL, Sena S, Ramnarine S, Grant R, Macleod R et al. Incidence, prevalence and predictors of chemotherapy – induced peripheral neuropathy.: A systematic review and meta-analysis. 2014; 155(12): 2461-70.

Shamban A. Safety and efficacy of facial rejuvenation with small gel particle hyaluronic acid with lidocaine and abobotulinumtoxin A in post-chemotherapy patients: a phase IV investigator-initiated study. 2014; 7: 31-6.

Sharma A, Singh K, Almasan A. Histone H2AX phosphorylation: a marker for DNA damage. 2012; 929: 45-55.

Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T et al. Alliance for Clinical Trials in O. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. 2013; 309 (13): 1359-67.

Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. 2017; 81: 772-81.

Ta LE, Bieber AJ, Carlton S, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient receptor potential vanilloid 1 es essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. 2010: 6: 15.

Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models. 2017; 23(1): 82-94.

Tatsushima Y, Egashira N, Narishige Y, Fukui S, Kawashiri T, Yamauchi Y et al. Calcium channel blockers reduce oxaliplatin-induced acute neuropathy: a retrospective study of 69 male patients receiving modified FOLFOX6 therapy. 2013; 67: 39-42.

Taylor A, Westveld AH, Szkudlinska M, Guruguri P, Annabi E, Patwardhan A et al. The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain. 2013; 6: 755-63.

Thibault K, Calvino B, Dubacq S, de Rouville MR, Sordoillet V, Rivals I, Pezet S. Cortical effect of oxaliplatin associated with sustained neuropathic pain: exacerbation of cortical activity and down-regulation of potassium channel expression in somatosensory cortex. 2012; 153: 1636-47.

Thomaidis T, Weinmann A, Sprinzl M, Kanzler S, Raedler J, Ebert M. Erythropoietin treatment in chemotherapy-induced anemia in previously untreated advanced esophagogastric cancer patients. 2014; 19(2): 288-96.

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V et al. Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. 2003; 13: 176-81.

Van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metofrmin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration meuserements. 2011; 36: 376-82.

Van Waart H, Stuiver MM, Van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate to High Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: results of the PACES randomized clinical trial. 2015; 33(17): 1918-27.

Wang XM, Lehy TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. 2012;59: 3-9.

Weber B, Largillier R, Ray-Coquard I, Yazbek G, Meunier J, Alexandre E et al. A potentially neuroprotective role for erythropoietin with paclitaxel treatment in ovarian cancer patients: a prospective phase II gineco trial. 2013; 21(7): 1947-54.

Weickhardt A, Wells K, Messersmith W. Oxaliplatin- induced neuropathy in colorectal cancer. 2011; 2011: 13-23.

Weimer LH, Sachdev N. Update on medication-induced peripheral neuropathy. 2009; 9: 69-75.

Wu Y, Li J, Zhou J, Chen Y, Feng Y. Dynamic long-term microstructural and ultrastructural alterations in sensory nerves of rats of paclitaxel-induced neuropathic pain. 2014; 127: 2945-52.

Zamponi GW, Lewis RJ, Todorovic SM, Arneric SP, Snutch TP. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain path- ways. 2009; 60: 84-9.

Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin ACI. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. 2015; 67: 821-70.

Zanville NR, Nudelman KN, Smith DJ, Von Ah D, McDonald BC, Champion VL et al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment. 2016; 24 (11): 4779-89.

Zhang H, Dougherty PM. Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel- induced peripheral neuropathy. 2014; 120: 1463-75.

Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, Kavelaars A, Heijnen CJ, Albrecht PJ et al. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy- induced peripheral neuropathy. 2016; 17: 775-86.

Zhang H, Yoon SY, Dougherty PM. Evidence that spinal astrocytes but not microglia contribute to the pathogenesis of paclitaxel- induced painful neuropathy. 2012; 12: 292-303.

AGRADECIMIENTOS

Después de estos intensos años de curso académico, escribo estos agradecimientos para finalizar mi trabajo de fin de grado. Ha sido un periodo de un gran aprendizaje, no solo a nivel educativo y profesional, sino también personal. Realizar el trabajo de fin de grado supone el fin de esta carrera, por lo que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante estos años.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora de este trabajo, Mónica Tramullas Fernández, por haberme enseñado a cómo enfocar el trabajo y ayudado con él durante este curso. Me ha aconsejado en todo momento y enseñado métodos de citación, de búsqueda bibliográfica y a trabajar de una forma científica. Considerando que todo ello me va a servir para mi futuro profesional cercano.

En segundo lugar, darles las gracias a todos los profesores y facultativos que nos han formado durante todos estos años y nos han enseñado a amar la Medicina. Asimismo, a todos los residentes del HUMV (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla) que he tenido el placer de conocer durante los rotatorios y que me han prestado toda la atención posible para sentirme integrada y considerarme una más del grupo.

En último lugar, pero no por ello menos importante, gracias a mi familia, amigos/as y compañeros/as de carrera que han supuesto un gran apoyo para mí durante estos seis años a pesar de haber estado fuera de casa. Sin ellos, probablemente, estos cursos hubieran sido mucho más duros. Siempre han estado ahí para trasmitirme sabios consejos, para comprenderme y para darme ánimos en los momentos más difíciles. Gracias a su apoyo, cariño y dedicación he conseguido llegar al final de esta carrera.