

# Toxicidad neurológica de los tratamientos antineoplásicos farmacológicos

J. M. SEPÚLVEDA SÁNCHEZ

*Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## RESUMEN

La neurotoxicidad es una complicación frecuente y potencialmente grave de múltiples fármacos quimioterápicos. Estos agentes pueden afectar al sistema nervioso a cualquier nivel, aunque la polineuropatía es la complicación más frecuente. La polineuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) es una toxicidad limitante de dosis de múltiples agentes antineoplásicos como platinos, taxanos, alcaloides de la vinca, bortezomib y talidomida. Aunque se han probado muchos fármacos para el tratamiento y prevención de la NIQ, no existe aún una terapia generalmente aceptada.

La encefalopatía puede ser provocada por distintos fármacos como cisplatino, citarabina, 5-Fluouracilo, capecitabina, ifosfamida, metotrexate o corticoides. También puede generarse un síndrome cerebeloso por citarabina, 5-Fluouracilo y capecitabina.

Los agentes inmunoterápicos pueden desencadenar distintos problemas inflamatorios del SNC y del sistema nervioso periférico que están empezando a estar bien caracterizados.

El diagnóstico y el tratamiento de estos cuadros neurotóxicos inducidos es un problema clínico frecuente e importante tanto para neurólogos como para oncólogos. El reconocimiento de estos cuadros neurotóxicos es importante, pues pueden confundirse con síndromes paraneoplásicos o enfermedad metastásica.

En la presente revisión se discutirán las complicaciones y el manejo tanto de los citotóxicos clásicos como de los nuevos agentes útiles en el tratamiento del cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** Neurotoxicidad. Quimioterapia. Antineoplásicos. Inmunoterapia. Polineuropatía.

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas derivadas de los tratamientos del cáncer son cada vez más frecuentes, ya que el número de fármacos tanto en oncología médica como

## ABSTRACT

*Neurotoxicity is a common and potentially severe complication of cancer treatment. Any portion of the nervous system can be damaged but neuropathy is the most common neurologic complication of these treatments. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dose limiting side effect of many active antineoplastic agents, including cisplatin, taxanes, vinca alkaloids, bortezomib and thalidomide. Although many therapies have been investigated for the prevention and/or treatment of CIPN, there is no well-accepted proven therapy.*

*Encephalopathies are produced by cisplatin, cytarabine, 5-fluouracil, capecitabine, ifosfamide, methotrexate and corticosteroids. Cerebellar syndromes may complicate the administration of cytarabine, 5-fluouracil and capecitabine.*

*Immunotherapies can cause inflammatory brain disease and polyneuropathies that have recently been characterized.*

*Diagnose and treatment of induced neurotoxicity is becoming a frequent and important clinical problem for neurologist and oncologists. Recognition of any neurologic complication of anticancer therapy is important because of potential confusion with paraneoplastic syndromes or metastatic disease.*

*This review will discuss the common complications and their management of both established and novel agents used to treat cancer.*

**KEY WORDS:** Neurotoxicity. Chemotherapy. Antineoplastic drugs. Immunotherapy. Polyneuropathy.

en hematooncología está creciendo de forma muy significativa (1). En este sentido, caben destacar los agentes inmunoterápicos, que están revolucionando el tratamiento de diversos tumores y que están generando toxicidad hasta ahora poco conocida en oncología y que es poten-

cialmente grave. También está aumentando el número de pacientes con cáncer que se tratan de forma activa gracias a la eficacia creciente de los fármacos, incluso aunque tengan comorbilidad importante o sean ancianos, lo que contribuye al desarrollo de alteraciones neurológicas complejas en los pacientes oncológicos. Mientras que se han desarrollado tratamientos eficaces para complicaciones de la quimioterapia, como los vómitos (aprepitant o sentrones), la neutropenia (factores de crecimiento) o la anemia (eritropoyetinas sintéticas), los efectos tóxicos en el sistema nervioso periférico no tienen tratamiento eficaz y son la toxicidad limitante de dosis de un número importante de quimioterápicos, como platinos y taxanos.

La neurotoxicidad por quimioterapia puede manifestarse prácticamente a cualquier nivel del sistema nervioso; la polineuropatía es la complicación más frecuente. En la tabla I se exponen, de forma resumida, las alteraciones neurológicas relacionadas con la quimioterapia.

Las alteraciones neurológicas relacionadas con los tratamientos antineoplásicos pueden ser difíciles de identificar y de tratar porque muchas veces la experiencia

con diversos fármacos es pequeña y los pacientes suelen presentar importante comorbilidad. Por otro lado, su diagnóstico es importante, pues pueden ser difíciles de diferenciar de una progresión tumoral, alteraciones metabólicas e incluso intoxicación por otros fármacos. A la hora de suspender o reducir la dosis de un citotóxico que está produciendo neurotoxicidad tenemos que tener en cuenta no solo los problemas neurológicos que presenta, sino también el beneficio que está consiguiendo o puede conseguir dicho fármaco. Para ello es importante la formación de neurólogos especializados en neurooncología y que estén familiarizados con los tratamientos oncológicos.

#### SÍNDROMES NEUROLÓGICOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

##### *POLINEUROPATÍA*

Es la complicación neurológica más frecuente de la quimioterapia (2). A su vez, en un paciente con cáncer,

TABLA I  
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA Y DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS  
E INMUNOTERAPIAS DEL CÁNCER

<i>Síndrome</i>	<i>Fármaco</i>
Polineuropatía	Vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, patupilona, cisplatino, oxalipaltino, talidomida, bortezomib. También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico
Mielopatía	Cisplatino (signo de Lhermittè frecuente), metotrexate en administración intratecal (aguda o subaguda). También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico (muy raro)
Cerebelopatía	Ara-C, 5-fluouracilo, capecitabina. También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico (muy raro)
Encefalopatía aguda	Ifosfamida, metotrexate (intravenoso o intratecal), busulfan (dosis altas), clorambucilo (dosis altas), 5-fluouracilo y capecitabina (alteraciones transitorias en RM), imatinib También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico Tratamiento con células CAR
Leucoencefalopatía posterior reversible	Bevacizumab (avastin), cisplatino
Encefalopaía de instauración tardía	Metotrexate
Somnolencia	Talidomida (dosis dependiente)
Miopatía Inflamatoria	Inhibidores de PD1 y PDL1
Miastenia <i>gravis</i>	Inhibidores de PD1 y PDL1
Hipofisitis	Inhibidores de PD1 y PDL1
Meningitis aséptica	Inhibidores de PD1 y PDL1
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)	Inhibidores de PD1 y PDL1

la quimioterapia es la causa más frecuente de polineuropatía. Sin embargo, la incidencia exacta de neuropatías inducidas por quimioterapia (NIQ) no se conoce debido a diversos problemas metodológicos en la valoración de este síndrome (3-8). En la mayoría de los casos, los conocimientos clínicos de la NIQ provienen de los ensayos clínicos con los diversos quimioterápicos en los que la neurotoxicidad se evaluó de una manera puramente clínica, con escalas como la NCI-CTC.

La quimioterapia puede causar diferentes tipos de polineuropatía (que se muestran en la tabla II). Dentro de estos tipos, la polineuropatía sensitiva distal es la más frecuente.

### Clínica

La mayoría de las NIQ son sensitivas, distales y dependientes de la dosis acumulada. Los primeros síntomas en aparecer son disestesias distales en miembros inferiores que progresivamente desarrollan hipoestesia y dolor neuropático. Inicialmente la distribución es en guante y calcetín, pero puede llegar hasta la raíz de miembros. A medida que el cuadro progresa, se desarrolla una ataxia sensitiva debido a la pérdida de inervación propioceptiva. Más infrecuente es la aparición de prurito, fenómeno de Raynaud y dolor muscular, que se observan particularmente con los taxanos.

Aunque la mayoría de las NIQ ocurren de forma progresiva, según van acumulándose las dosis de los citotó-

xicos, dos fármacos, el oxaliplatino –mediante una canalopatía como mecanismo– y el paclitaxel –que causa un daño mitocondrial y de fibra fina– pueden producir una toxicidad inmediata y aguda, incluso desde la primera dosis.

Las alteraciones motoras son poco frecuentes en las NIQ, excepto las secundarias a alcaloides de la vinca, donde puede haber una polineuropatía motora, pero también mononeuropatías que pueden afectar a nervios oculomotores y otros pares craneales.

Algunos quimioterápicos, especialmente los alcaloides de la vinca, pero también el cisplatino, pueden causar una neuropatía autonómica con hipotensión ortostática y estreñimiento, que puede llegar a convertirse en íleo paralítico.

En la exploración física se aprecia pérdida de reflejos tendinosos, además de disminución en la sensibilidad algésica, vibratoria, táctil epicrítica y propioceptiva. Si la intensidad del cuadro es importante, puede haber incoordinación motora en las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla, además de ataxia de la marcha.

Los taxanos, especialmente asociados a gemcitabina, que generalmente producen polineuropatía, también pueden causar afectación muscular con dolor, calambres e incluso rabdomiólisis (9).

En la polineuropatía por platinos, y más raramente por taxanos y vincristina, puede presentarse el fenómeno de arrastre (*coasting*), que consiste en un empeoramiento del cuadro meses después de haber finalizado

TABLA II  
TIPOS DE NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR AGENTES ANTITUMORALES

Tipo	Características	Fármacos
Neuronopatía sensitiva	Sensibilidad profunda aislada: ataxia; táctil, vibratoria, posicional	Cisplatino, oxaliplatino
	Todas las modalidades sensitivas	Taxanos (paclitaxel, cabazitaxel, docetaxel)
Neuropatía sensitiva axonal	Dolorosa distal, predominio MMII	Bortezomid, talidomida, taxanos, epotilonas
Neuropatía sensitivo-motora axonal	Parestesias distales, arreflexia, pérdida de fuerza de predominio distal	Alcaloides de la vinca, talidomida
Disautonomía	Estreñimiento, hipotensión postural...	Alcaloides de la vinca, vinflunina, taxanos, talidomida
Neuropatía motora	Paresia predominio proximal	Taxanos
Mononeuropatía única o múltiple	Pie caído, parálisis de pares craneales	Alcaloides de la vinca
Síndrome de Guillain-Barré	Polineuropatía rápidamente progresiva	Inhibidores de PD1 y PDL1
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)	Polineuropatía desmielinizante de evolución lenta	Inhibidores de PD1 y PDL1

el tratamiento e incluso tras haber mejorado al suspender el tratamiento. El arrastre puede durar semanas o meses y la recuperación es muy lenta.

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de la NIQ es fundamentalmente clínico, basándose en los síntomas compatibles con la toxicidad esperable por los fármacos causantes. Los estudios neurofisiológicos apoyan el diagnóstico y pueden valorar la gravedad. La velocidad de conducción suele mostrar cambios de perfil axonal de predominio sensitivo. Sin embargo, no hay una buena correlación con la clínica. La biopsia de nervio sural muestra pérdida axonal sin datos específicos y en la biopsia cutánea se encuentra reducción de las terminales nerviosas amielínicas. Ninguna de estas pruebas se realiza de forma habitual en el diagnóstico.

### *Diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial de la NIQ se basa en fundamentalmente en la historia clínica (síntomas de presentación, tipo de cáncer y tratamientos recibidos) y en la exploración física (pérdida de sensibilidad y de reflejos tendinosos). Sin embargo, existe una serie de cuadros neurológicos de los que puede ser difícil diferenciarse: 1) la polineuropatía paraneoplásica, que también es de predominio sensitivo, distal y rápidamente progresiva, pero suele aparecer en las primeras fases del cáncer, incluso antes del diagnóstico, mejora con el tratamiento si este controla el tumor y suele asociarse a anticuerpos onconeuronales, como anti-Hu; 2) el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP) pueden aparecer en pacientes con linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) en las primeras fases de la enfermedad. En realidad, son polineuropatías paraneoplásicas en estos casos, y no se asocian con la dosis de neurotóxicos recibidos; 3) la carcinomatosis meníngea puede cursar como una polirradiculopatía progresiva muy difícil de diferenciar de las NIQ, sobre todo si ocurre en pacientes que están siendo tratados con quimioterapia neurotóxica. La carcinomatosis produce afectación radicular parcheada y no un cuadro sensitivo ascendente. Además, la carcinomatosis puede asociar pérdida de fuerza, afectación de pares craneales, cefalea, crisis comiciales, meningismo y otras alteraciones, como focalidad supratentorial. En el estudio del líquido cefalorraquídeo pueden demostrarse células tumorales en la carcinomatosis meníngea y no en la NIQ; 4) las lesiones en la cauda equina pueden producir alteraciones sensitivas ascendentes, pero suele existir afectación esfinteriana que no ocurre en la NIQ; 5) la neurolinfomatosis es un tipo muy infre-

cuente de infiltración nerviosa por células linfoides que puede ser de difícil diagnóstico, aunque en la RM puede apreciarse captación de contraste en los nervios y raíces afectados.

### *Pronóstico*

La duración y la recuperación de estas polineuropatías depende fundamentalmente del grado de toxicidad que llegue a desarrollar el paciente durante el tratamiento. En los casos leves, la recuperación suele ser completa tras la suspensión del fármaco, al cabo de semanas o meses. Sin embargo, cuando el grado de afectación es grave, con limitación funcional y dolor, la recuperación suele ser lenta y raramente completa.

### *Manejo*

En la actualidad no existe ningún tratamiento etiológico de la NIQ y los tratamientos preventivos solo podrían ser eficaces en la neuropatía por oxaliplatino, como se verá más adelante.

En la mayoría de los casos, la aparición de una polineuropatía de grado III supone la suspensión del agente causal, a pesar de prescindir de fármacos que pueden ser útiles en el control de diferentes neoplasias. La aparición de una polineuropatía de grado II supone el retraso y la reducción de dosis, pero generalmente no conlleva la suspensión del tratamiento. Sin embargo, es muy probable que, si se mantiene el tratamiento, finalmente se desarrolle una polineuropatía grado III al cabo del tiempo.

### *MIELOPATÍA*

La toxicidad sobre la médula espinal es mucho menos frecuente que la NIQ y también menos frecuente que las encefalopatías. Es una complicación típica del cisplatino y su patogenia es desconocida, aunque podría deberse a una desmielinización focal de los cordones posteriores a nivel de la médula cervical. Además del cisplatino, también puede ser causada por oxaliplatino y carboplatino de forma excepcional.

Se caracteriza por una lesión de los cordones posteriores con clínica sensitiva en la que típicamente aparece un síndrome de Lhermittè (sensación de descarga eléctrica descendente desde la región cervical o dorsal superior hacia abajo al flexionar el cuello). Suele ser reversible y puede no haber alteraciones en la RM. En caso de que existiesen, las alteraciones radiológicas consisten en hiperintensidad de señal medular en las secuencias de TR largo. El tratamiento es sintomático, con fármacos activos frente al dolor neuropático como pregabalina, amitriptilina o gabapentina.

## ENCEFALOPATÍA AGUDA

La encefalopatía tóxica por quimioterápicos es un cuadro poco frecuente, caracterizado por síndrome confusional de instauración aguda o subaguda. Como en la mayoría de las encefalopatías, existe una disminución fluctuante del nivel de consciencia y atención. Dependiendo de la gravedad puede asociar focalidad neurológica, crisis comiciales y mioclonías. En la tabla III se resumen los agentes citotóxicos que pueden causar este cuadro.

En los pacientes con cáncer un cuadro confusional tiene un diagnóstico diferencial amplio que incluye problemas metabólicos, carenciales, iatrogénicos y estructurales (Tabla IV). De hecho, el origen suele ser multifactorial. La encefalopatía por citotóxicos es menos común que el resto de las etiologías y su diagnóstico debe hacerse por exclusión. El mecanismo por el que estos fármacos desencadenan un cuadro confusional es generalmente desconocido, pero en algunos casos ocurre a través de fenómenos vasculares y metabólicos. Entre las alteraciones vasculares que pueden producir estos fármacos destaca la leucoencefalopatía posterior reversible, que consiste en un cuadro confusional con cefalea, ceguera cortical y crisis comiciales con alteraciones características en la RM: hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo (T2) que afectan a la sustancia blanca de las regiones posteriores del cerebro. La leucoencefalopatía posterior reversible suele estar asociada a hipertensión arterial y puede estar causada por antiangiogénicos como bevacizumab, pero también por citotóxicos clásicos como cisplatino.

## ENCEFALOPATÍA CRÓNICA

Es un cuadro infrecuente cuya etiopatogenia no se conoce de forma precisa, aunque se ha sugerido una lesión de los progenitores neurales por citotóxicos favorecida por la edad, factores genéticos y comorbilidad (10). Se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo con fallos en la memoria reciente y pérdidas de atención y de concentración, que pueden llegar a cumplir criterios de demencia. El cuadro es bastante inespecífico y en ocasiones es difícil

TABLA IV  
CAUSAS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL  
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

<i>Farmacógenas</i>
Opioides
Corticoides
Citotóxicos: metotrexate, citarabina, 5-fluouracilo, capecitabina, cisplatino y ifosfamida
Antibióticos
Antiepilépticos
Nuevos tratamientos con células CAR
<i>Metabólicas</i>
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trastornos hidroelectrolíticos: hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipernatremia.
Hipotiroidismo
Insuficiencia suprarrenal (farmacógena o por metástasis)
Insuficiencia respiratoria: hipoxemia, hipercapnia
<i>Carenciales</i>
Déficits vitamínicos (malabsorción o ingesta insuficiente)
<i>Infeciosas</i>
Meningitis
Encefalitis
<i>Estructurales</i>
Metástasis parenquimatosas
Carcinomatosis meníngea
Hidrocefalia
Hipertensión intracraneal
<i>Vascular</i>
Hemorragias intracraneales
Ictus isquémicos
<i>Paraneoplásico</i>
Encefalitis paraneoplásicas
<i>Comicial</i>
Crisis parciales complejas
Status no convulsivo

TABLA III  
ENCEFALOPATÍA AGUDA POR QUIMIOTERAPIA

<i>Mecanismo</i>	<i>Fármacos</i>
Directo (no bien conocido)	Metotrexato, citarabina, levamisol, nitrosureas
Directo por alteración del metabolismo intracelular	Ifosfamida
Encefalopatía posterior reversible	Cisplatino, tacrolimus, ciclosporina, bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Vascular (ictus, microangiopatía...)	Asparaginasa, mitomicina C, gemcitabina
Metabólicos (SIADH, electrolitos...)	Cisplatino, vincristina

establecer una relación causal con el citotóxico, puesto que muchos pacientes tienen comorbilidad importante, reciben diferentes medicaciones (como corticoides, antiepilépticos, antidepressivos u opioides) y pueden haber sido tratados también con radioterapia craneal. Además, se conoce que el propio cáncer avanzado puede producir por sí mismo un cuadro de deterioro cognitivo (11).

Lo más frecuente es que los pacientes presenten alteraciones cognitivas aisladas como déficit de atención y pérdida de memoria reciente sin otras alteraciones como disfasia, apraxia u otras. Este cuadro leve puede apreciarse en pacientes largos supervivientes de tumores como cáncer de mama o colon que incluso han recibido la quimioterapia en un contexto de adyuvancia. Esta sintomatología se ha denominado *chemobrain* y está en discusión su fisiopatología, evolución e incluso la propia existencia de la patología (12), por lo que están llevándose a cabo diversos estudios que evalúan las funciones cognitivas a largo plazo en supervivientes a tumores tratados con quimioterapia. De hecho, algunos investigadores consideran que los síntomas están más relacionados con alteraciones psíquicas secundarias al tumor, la edad o los cambios hormonales (13). A favor de la toxicidad neurológica de los citotóxicos está el hecho de que los pacientes con leucemias infantiles presentan, años después del tratamiento quimioterápico, déficits cognitivos generalmente leves, incluso si no han recibido radioterapia cerebral (14). También es cierto que la quimioterapia en pacientes ancianos puede revelar o exacerbar un deterioro cognitivo que hasta ese momento era subclínico o muy leve.

El metotrexate es el fármaco que claramente se relaciona con el desarrollo de encefalopatía crónica, especialmente si se administra de forma intratecal o a altas dosis. Este cuadro está bien caracterizado: presenta disfunción frontal, trastornos de la marcha, apatía –que puede llegar al mutismo acinético– y afectación de sustancia blanca en la RM.

#### AGENTES ANTITUMORALES NO INMUNOLÓGICOS CON NEUROTOXICIDAD ASOCIADA

##### CISPLATINO

Este fármaco puede causar un elevado número de complicaciones neurológicas, como polineuropatía periférica (neuronotomía), ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus), fenómeno de Raynaud, mielotoxicidad y encefalopatía. De entre todas estas alteraciones, la más frecuente es la polineuropatía, seguida de la ototoxicidad.

##### Polineuropatía

El cisplatino causa una lesión sobre las neuronas sensitivas del ganglio raquídeo que produce una neuropatía axonal que afecta fundamentalmente a las fibras sensitivas gruesas mielinizadas (15). El cisplatino alcanza el ADN mitocon-

drial causando apoptosis de las neuronas del ganglio raquídeo dorsal, con lo que se produce una pérdida de las fibras nerviosas sensitivas que se originan a ese nivel (16).

Clínicamente se manifiesta por el desarrollo subagudo de hipoestesia, parestesias y dolor neuropático de inicio distal y ascendente. A medida que el cuadro progresa se pierde la sensibilidad artrocinética y se presenta ataxia sensorial. En la exploración se objetiva pérdida de los reflejos osteotendinosos, además de la hipoestesia táctil epicrítica, protopática y artrocinética. Sin embargo, a nivel motor no se encuentra pérdida de fuerza, excepto en casos excepcionalmente graves. La neuropatía autonómica también es poco frecuente.

La polineuropatía suele desarrollarse después de dosis acumuladas superiores a 300 mg/m<sup>2</sup>, pero existe una importante variabilidad interindividual en la susceptibilidad (17).

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la polineuropatía paraneoplásica. El cuadro paraneoplásico suele estar presente desde el diagnóstico del cáncer y mejorar cuando se instaura el tratamiento, al contrario que las NIQ, que van empeorando según se acumulan mayores dosis de quimioterapia. Para el diagnóstico también es útil la determinación de anticuerpos onconeuronales como anti-Hu, que están presentes en la mayoría de los casos paraneoplásicos. Los pacientes que reciben cisplatino pueden presentar hipomagnesemia e hipocalcemia con parestesias, disestesias y tetania, que no deben confundirse con una polineuropatía.

Una vez que la polineuropatía se establece, no hay tratamiento etiológico efectivo, por lo que es importante realizar un seguimiento neurológico en todos los pacientes que reciben cisplatino para suspender, bajar o cambiar el tratamiento con este fármaco. En la mayoría de los pacientes el cuadro mejorará a lo largo de los siguientes meses, pero la recuperación completa es muy poco probable. Además, un 30% de los casos seguirá empeorando a pesar de la suspensión del fármaco.

Ante la falta de eficacia de los tratamientos etiológicos, se han probado múltiples estrategias preventivas utilizando fármacos neuroprotectores como vitamina E, amifostina, acetyl-L-carnitina, glutatión, análogos de ACTH y dietilditiocarbamato. Una revisión sistemática de Cochrane concluye que los datos son insuficientes para asegurar la eficacia de cualquier neuroprotector en la neuropatía por cisplatino. Entre los fármacos estudiados en este contexto, la vitamina E ha sido evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño en los que sí se apreció una reducción significativa en el grado de neurotoxicidad frente a placebo (18). En cambio, los datos con amifostina, el fármaco mejor evaluado en la prevención de neurotoxicidad, son contradictorios, con estudios en los que parece existir un beneficio, pero que no se confirma en todos los ensayos (19,20).

El manejo de la polineuropatía por cisplatino se centra en el control de los síntomas, como el dolor neuropático.

En este sentido puede ser útil amitriptilina, pregabalina, gabapentina o duloxetine, aunque un ensayo clínico con gabapentina en dolor neuropático inducido por quimioterapia no ha mostrado utilidad en este contexto (21).

### *Ototoxicidad*

El cisplatino produce una lesión en las células del órgano de Corti y en el epitelio vascularizado de la pared lateral de la cóclea. La ototoxicidad producida se caracteriza por una pérdida de audición sensorial de las altas frecuencias con tinnitus, que es dosis dependiente. La incidencia es variable debido a los distintos criterios diagnósticos utilizados y a las diferentes terapias concurrentes, que también pueden afectar al oído interno, como la radioterapia o los antibióticos utilizados. La pérdida de audición con repercusión clínicamente significativa ocurre en el 15-20% de los pacientes tratados con cisplatino, pero hasta el 75% de los pacientes pueden tener cambios significativos en la audiometría (22). La administración concurrente de radioterapia y cisplatino en cáncer de cavum aumenta el riesgo y la gravedad de la pérdida de audición, pero hay que distinguir entre la ototoxicidad y las alteraciones inflamatorias sobre la trompa de Eustaquio y el oído medio, que produce otitis media con sordera de conducción, que es reversible.

Existe una importante variabilidad interindividual para desarrollar ototoxicidad que podría explicarse por los polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de fármacos, como glutatión-S-transferasa o catecol-O-metiltransferasa (23).

La pérdida de audición es prácticamente irreversible y tampoco tiene tratamiento etiológico. Se han utilizado diferentes fármacos, como la amifostina, para prevenir o minimizar la ototoxicidad, pero no se ha demostrado su utilidad.

### *Mielopatía*

Se ha descrito síndrome de Lhermittè hasta en el 40% de los pacientes tratados con cisplatino. Aparece después de varios meses de tratamiento y suele ser reversible en todas las ocasiones. El desarrollo de una verdadera mielopatía con afectación predominante de los cordones posteriores es excepcional. El tratamiento consiste en suspender el cisplatino e iniciar tratamiento sintomático.

### *Encefalopatía aguda*

El cisplatino es una de las causas de encefalopatía posterior reversible. Es necesario descartar siempre causas metabólicas, como una hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, hipomagnesemia, hipocalcemia e insuficiencia renal.

### *Eventos cerebrovasculares*

El cisplatino aumenta el riesgo de ictus por casusas no bien conocidas (24). El tratamiento es el propio del evento vascular, teniendo en cuenta la comorbilidad del enfermo oncológico.

### *OXALIPLATINO*

Este fármaco puede producir fundamentalmente dos tipos diferentes de neurotoxicidad: una aguda y de corta duración, que puede aparecer tras la primera infusión, y otra polineuropatía crónica, acumulativa de desarrollo progresiva. Más infrecuente son la afectación motora, la afectación autonómica, la ototoxicidad, la mielopatía y la leucoencefalopatía posterior reversible, que tienen unas características similares a las que aparecen cuando el agente causal es el cisplatino.

### *Neurotoxicidad aguda*

Se caracteriza por el desarrollo súbito de parestias-disestesias de inicio agudo en manos, pies y en el área peribucal que se desencadenan o empeoran con la exposición al frío. De especial importancia son las parestias o disestesias a nivel laríngeo, que producen sensación de disnea (pseudolaringoespasma) o disfagia y que se presentan en 1-2% de los pacientes tratados con este fármaco. También pueden aparecer alteraciones bastante atípicas, como calambres musculares, rigidez mandibular, ptosis, disfonía o pérdida de fuerza. El cuadro clínico puede durar desde minutos hasta unas pocas horas, pero, al entrar en contacto con bebidas o ambiente frío, pueden exacerbarse los síntomas. La recuperación generalmente es completa, pero si se repite en varias ocasiones, con los sucesivos episodios pueden quedar parestias y disestesias distales en manos y pies.

La neurotoxicidad aguda se desarrolla más frecuentemente con dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> que a dosis de 85 mg/m<sup>2</sup>, y aumentar el tiempo de infusión de 2 a 6 horas también puede prevenir estos episodios, especialmente el pseudolaringoespasma.

La neurotoxicidad aguda por oxaliplatino podría estar causada por un fenómeno de quelación del calcio por parte del oxalato, un metabolismo del oxaliplatino, con hiperexcitabilidad secundaria de las fibras nerviosas periféricas (25,26).

### *Neuropatía sensitiva*

La neuropatía establecida, de desarrollo progresivo, es la toxicidad limitante de dosis más importante para la utilización de oxaliplatino. No se diferencia clínica-

mente de la polineuropatía inducida por cisplatino y se caracteriza por ser dosis dependiente, axonal, sensitiva, simétrica y distal. La fisiopatología es similar también al caso de la neuropatía por cisplatino con lesión de las neuronas de los ganglios sensitivos dorsales. Aunque hay una importante variabilidad interindividual en el desarrollo del cuadro, lo más habitual es que se inicie al acumularse una dosis de 700-800 mg/m<sup>2</sup> (27).

A diferencia de lo que ocurre con el cisplatino, en la mayoría de las ocasiones la neuropatía es reversible, con una mediana de tiempo a la recuperación de 13 semanas después de la discontinuación del fármaco. Sin embargo, la suspensión o los retrasos en la administración del oxaliplatino pueden reducir marcadamente su eficacia, por lo que tienen gran importancia las estrategias de prevención, como más adelante se revisa.

### *Prevención de la neurotoxicidad*

Se han realizado múltiples estrategias para impedir o minimizar la neurotoxicidad de oxaliplatino, como buscar predictores moleculares, cambiar el ritmo y la periodicidad de las infusiones o administrar sustancias neuroprotectoras. Efectivamente, se conoce que polimorfismos en el gen que codifica para la encima glutatión-S transferasa (GSTP1-105) pueden influir en el riesgo de desarrollo de polineuropatía grado 3 (más común en el genotipo GSTP1-105 G/G) (28). Sin embargo, los datos son aún insuficientes como para realizar un genotipado a todos los pacientes que van a recibir oxaliplatino.

Otra aproximación para reducir el riesgo y la gravedad de la neurotoxicidad consiste en dejar de administrar oxaliplatino cuando se han acumulado dosis importantes del fármaco, pero aún no existe una clara polineuropatía. En este sentido, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, la suspensión de oxaliplatino tras 6 ciclos de folfox manteniendo las fluorpirimidinas retrasa significativamente el desarrollo de polineuropatía sin perder eficacia en el control de la enfermedad (29).

Aumentar el tiempo de infusión de oxaliplatino en cada ciclo, pasando de 2 a 6 horas, sí reduce el riesgo y la gravedad de la neurotoxicidad aguda, pero no previene la neuropatía establecida dosis dependiente (30).

Como en el caso del cisplatino, se han utilizado diversos fármacos para evitar la polineuropatía, pero algunos, como glutatión, oxcarbacepina, glutamina o xaliproden, no han demostrado ser eficaces en estudios de fase III, a pesar de que los estudios de fase II previos fuesen prometedores.

Venlafaxina es un antidepresivo que, en un estudio aleatorizado en 48 pacientes, parece ser eficaz en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa por oxaliplatino, pero debe ser evaluado en estudios más extensos (31).

La infusión de calcio y magnesio previamente a la administración del oxaliplatino también ha sido muy eficaz en estudios preliminares y se han desarrollado importantes

ensayos de fase III frente a placebo, tanto para el tratamiento de la enfermedad metastásica (ensayo CONcePT) (32) como para el tratamiento adyuvante (estudio N04C7) (33). Sin embargo, en el estudio CONcePT se detectó una menor tasa de respuestas en el grupo tratado con calcio y magnesio en un análisis interino tras los primeros 180 pacientes, por lo que se cerraron prematuramente tanto este ensayo como el N04C7. El cierre de estos ensayos está dificultando la extracción de conclusiones, porque, además, el Comité Central del estudio CONcePT no ha encontrado una menor tasa de respuestas en los tratados con Ca/Mg y tampoco se ha detectado una pérdida de eficacia en la infusión de Ca/Mg en el estudio aleatorizado francés NEUROXO (34). A partir de los pacientes analizados en el estudio N04C7 se conoce que existe una reducción del riesgo de neurotoxicidad cuando se utiliza Ca/Mg: menos pacientes con toxicidad de grado 2 o superior y un mayor tiempo hasta el desarrollo de una neuropatía clínicamente relevante (de grado 2 o superior). La evidencia a favor del uso de estos iones no es completa debido a los problemas metodológicos antes descritos, pero parece razonable utilizar infusiones de Ca/Mg, pues el riesgo de complicaciones es bajo y su impacto en la calidad de vida puede ser muy positivo.

Una vez que la neuropatía se ha instaurado, lo fundamental es tratar el dolor neuropático con fármacos como pregabalina, gabapentina, amitriptilina y otros.

### *CARBOPLATINO*

Los casos de neurotoxicidad de carboplatino, tanto central como periférica, son muy infrecuentes cuando se utiliza a dosis habituales, pero sí se ha descrito una neuropatía grave cuando se administra a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos (35). La ototoxicidad también es infrecuente y se ha descrito fundamentalmente en niños tratados por un retinoblastoma (36).

### *TAXANOS Y EPOTILONAS*

Ambos tipos de citotóxicos actúan sobre los microtúbulos, estabilizándolos y dificultando la formación del huso mitótico, pero también interfiriendo en el flujo axónico. Dentro de los taxanos, la polineuropatía es más frecuente y grave con paclitaxel y, de hecho, este problema es la principal toxicidad limitante de dosis en un fármaco muy importante en múltiples tumores. Dentro de las epotilonas, que comparten el mismo mecanismo de acción que los taxanos, la ixabepilona está autorizada en el tratamiento del cáncer de mama y produce una polineuropatía muy similar a la producida por los taxanos (37). Abraxane, nab-paclitaxel, es una formulación en la que la molécula de paclitaxel se une a la albúmina humana en partículas pequeñas (100-150 nm de tamaño) y no requiere ser admi-

nistrado con Cromophor®. Nab-paclitaxel también puede producir polineuropatía, aunque se desconoce aún si su incidencia, gravedad y tiempo de duración son menores que en la producida por paclitaxel no unido a albúmina.

La polineuropatía por paclitaxel se caracteriza por ser sensitiva, distal, ascendente y dosis dependiente. Los síntomas más frecuentes son las parestesias –a veces dolorosas– y las disestesias que aparecen al cabo de varios ciclos, cuando la dosis acumulada sobrepasa los 250 mg/m<sup>2</sup>. La neuropatía motora, las disestesias peribucales y la neuropatía autonómica son poco frecuentes. Sí son más habituales las artralgias y mialgias transitorias y migratorias que aparecen en los cinco días posteriores a la infusión, aunque su origen es poco conocido. Se han descrito casos de encefalopatía y crisis comiciales.

La evolución del cuadro es imprevisible, pues puede mejorar espontáneamente a pesar de mantener el tratamiento, pero también puede aparecer después de haber finalizado su uso (fenómeno “de arrastre”). Lo más habitual es que después de suspender el tratamiento el cuadro vaya mejorando a lo largo de los siguientes meses (38).

Como en el caso del cisplatino se han estudiado múltiples estrategias preventivas, pero también sin éxito, y en el momento actual solo se recomienda el uso de fármacos contra el dolor neuropático cuando existe dolor asociado a la neuropatía.

#### ALCALOIDES DE LA VINCA

Son fármacos que también actúan sobre los microtúbulos dificultando la formación del uso mitótico y también alterando el flujo axónico. Los principales fármacos son vincristina, vinblastina y vinorelbina (el primero es el más neurotóxico y el tercero, el menos neurotóxico). Se usan fundamentalmente en neoplasias hematológicas, aunque la vinorelbina está indicada en carcinomas de mama, pulmón y próstata. Producen una polineuropatía axonal sensitiva dosis dependiente. Clínicamente es distal y simétrica y asocia una neuropatía vegetativa (estreñimiento y dolor abdominal) en el 30% de los casos. No tiene un tratamiento específico, pero suele mejorar meses después del fin del tratamiento para terminar desapareciendo.

La vincristina puede producir mononeuropatía craneal. La afectación de la inervación oculomotora es la más frecuente, aunque puede afectar a cualquier par craneal, incluyendo el laríngeo recurrente. Puede producir también mononeuritis múltiple e incluso una polineuropatía axonal de instauración aguda que simula un síndrome de Guillain-Barré.

#### METOTREXATE

Es un fármaco antimetabolito que se utiliza fundamentalmente en neoplasias hematológicas y sarcomas.

Es también el fármaco utilizado, por vía intratecal, en el tratamiento y prevención de la carcinomatosis y linfomatosis meníngea. Por vía intratecal puede producir meningitis aséptica en el 10% de los casos si no se administra junto a esteroides. Menos frecuentes son otras complicaciones como mielopatía o encefalopatía.

Por vía intravenosa a dosis altas puede causar neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica. En las primeras 24-36 horas tras la infusión puede desencadenarse un cuadro de encefalopatía aguda con somnolencia y crisis comiciales. De forma subaguda, en la semana posterior a su administración puede causar episodios transitorios y fluctuantes de focalidad neurológica (*subacute stroke-like syndrome*).

Meses o años después de su uso (6-24 meses), puede presentarse un cuadro de leucoencefalopatía rápidamente progresiva caracterizado clínicamente por un deterioro cognitivo subcortical con apraxia de la marcha. El riesgo es mayor en pacientes mayores de 65 años, con antecedentes cerebrovasculares o si han recibido radioterapia craneal.

#### CITARABINA

Es un análogo de pirimidina que se utiliza en neoplasias hematológicas. Produce neurotoxicidad dependiente de dosis. Su toxicidad principal es una cerebelopatía que puede ser grave y que no tiene tratamiento específico. Cuando se utiliza de forma intratecal, con frecuencia se producen cefaleas y también se han descrito meningitis aséptica y polirradiculopatía lumbosacra, además de mielitis transversa. Estas complicaciones asociadas a su uso intratecal son más comunes si no se utilizan corticoides.

#### FLUORPIRIMIDINAS: 5-FLUOURACILO Y CAPECITABINA

Se emplean fundamentalmente en el carcinoma colorrectal y el cáncer de mama. Su neurotoxicidad es poco frecuente, pero bastante típica: producen una pancerebelopatía (ataxia de la marcha y también apendicular) de instauración subaguda. También pueden causar una encefalopatía hiperamonémica (39), y cuando se usan junto a levamisol, un cuadro desmielinizante multifocal de predominio periventricular con focalidad neurológica múltiple, incluyendo ataxia y disartria. Este proceso puede mejorar con esteroides si se suspende el tratamiento citotóxico (40).

#### IFOSFAMIDA

Cuando se utiliza a dosis altas, produce un cuadro de encefalopatía aguda hasta en el 20% de los pacientes. Clínicamente este cuadro se caracteriza por cefalea, somnolencia y crisis poco después de la infusión del fármaco. El tratamiento consiste en azul de metileno a dosis de 50 mg cada 8 horas hasta control de síntomas.

*NELARABINA Y CLOFARABINA*

Análogos de la purina, empleados en neoplasias hematológicas. La nelarabina se asocia con toxicidad neurológica severa en más del 20% de los casos, fundamentalmente polineuropatía periférica, cefalea y cuadros confusionales. La clofarabina es mucho menos tóxica y se relaciona con cefaleas (41).

*TALIDOMIDA*

Es un fármaco antiangiogénico utilizado ampliamente en mieloma múltiple. La polineuropatía es la toxicidad más importante del fármaco y se caracteriza por ser axonal, rápidamente progresiva, sensitiva motora, distal y dolorosa. Asocia polineuropatía autonómica, generalmente leve y que asocia estreñimiento. La neuropatía sensitiva motora es dosis dependiente y su pronóstico de recuperación es pobre. Tampoco existen medidas profilácticas o terapéuticas que hayan mostrado utilidad. Talidomida también puede provocar temblor y somnolencia, que son de más fácil manejo (42).

*BORTEZOMID*

Es un inhibidor del proteosoma que es muy activo en mieloma, pero, al igual que la talidomida, su toxicidad limitante de dosis es la polineuropatía axonal, de predominio distal. En este caso la neuropatía es sensitiva pura, pero también es dolorosa. El fármaco parece menos tóxico cuando se administra de forma semanal. La neurotoxicidad aparece con las primeras infusiones y empeora al acumularse mayores dosis, pero después puede mejorar espontáneamente. Tampoco hay tratamiento eficaz, pero se recomienda mantener el fármaco si la neuropatía es leve porque el fármaco es muy activo y puede mejorar espontáneamente (43).

*NITROSOUREAS*

Son agentes alquilantes que por su alta liposulubilidad atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Se utilizan fundamentalmente en tumores cerebrales, neoplasias hematológicas y melanoma. Su neurotoxicidad es muy poco frecuente, pero se han descrito casos de cefalea, mareo y episodios confusionales.

En gliomas de alto grado puede implantarse carmustina de liberación local, que puede generar edema cerebral y facilitar la fistulización de las heridas quirúrgicas (44).

*TEMOZOLOMIDA*

Es el agente alquilante más utilizado en el tratamiento de los gliomas. Su neurotoxicidad parece mínima, aun-

que puede aumentar el riesgo de radionecrosis cuando se utiliza de forma concurrente con radioterapia (45).

*AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS: BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB, PAZOPANIB*

Todos ellos actúan inhibiendo la señalización en la vía del factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) y su receptor (VEGFR). La hipertensión arterial es un efecto secundario común y, en casos de mal control, puede asociar una encefalopatía posterior reversible. Están descritos casos de hemorragia cerebral, pero es difícil conocer su incidencia real en los pacientes tratados con estos fármacos (46).

*TOXICIDAD NEUROLÓGICA POR INMUNOTERAPIA**INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNOLÓGICO*

La frecuencia de complicaciones neurológicas en los ensayos clínicos con inhibidores de PD1 y de PDL1 es cercana en el 4% en diversos estudios (47). Estos efectos secundarios pueden afectar más frecuentemente al sistema nervioso periférico que al central. Entre los primeros encontramos miastenia gravis, miositis, polirradiculoneuropatía aguda (Guillain-Barré) o crónica (CIDP) (Tablas I y II). Las alteraciones en el sistema nervioso central son más infrecuentes e incluyen encefalitis y retinopatía (48).

En una de las series más extensas que analizan específicamente complicaciones neurológicas, se encontró que entre 347 pacientes tratados con pembrolizumab o nivolumab, 10 pacientes (el 3%) desarrollaron toxicidad neurológica, la neuropatía más frecuente, seguida de miopatía. De estos 10 pacientes, la mitad tuvieron otra toxicidad sistémica significativa. Se utilizaron esteroides, inmunoglobulinas y plasmaféresis, con lo que se consiguió una mejoría clínica en el 90% de los enfermos, aunque falleció un paciente con miopatía necrotizante (48).

El tiempo desde el inicio del tratamiento con anti-PD1 o anti-PDL1 hasta el desarrollo de la toxicidad neurológica fue variable, incluso más que con otras toxicidades, como la hepática o la endocrinológica. Por otro lado, también hay una marcada variabilidad en la velocidad del desarrollo de la clínica, con casos de rápida instauración y otros de desarrollo lento e insidioso a lo largo de meses.

*TRATAMIENTO CON CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENOS QUIMÉRICO (CART-T)*

El tratamiento con células T con receptor quimérico específico de CD19 se empieza a instaurar en neoplasias hematológicas refractarias. La toxicidad de este trata-

miento es potencialmente grave e incluye el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad.

Aunque en los casos más graves de síndrome de liberación de citoquinas puede producir síntomas neurológicos como confusión e inatención, los signos y síntomas sistémicos son los predominantes.

La incidencia de neurotoxicidad por el tratamiento con células CAR-T varía entre los distintos estudios, pero se encuentra entre el 13% y el 63%, según diversos artículos (49). Los síntomas más frecuentes son cefalea, *delirium*, deterioro del nivel de consciencia y disfasia, aunque también pueden producirse otros déficit focales distintos de la disfasia y crisis comiciales, pero de forma mucho menos frecuente.

La neurotoxicidad puede desarrollarse después del síndrome de citoquinas, pero también se ha descrito en su ausencia total. Lo más frecuente es que la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas sea proporcional a la gravedad del cuadro neurológico.

Si nos referimos a los CAR-T CD19, los más utilizados con diferencia, ni la frecuencia ni la gravedad de la neurotoxicidad varían dependiendo de la enfermedad hematológica de base, leucemia linfática aguda, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica (50).

El tratamiento de la neurotoxicidad inducida por estos tratamientos consiste en dexametasona, al que se puede añadir tocilizumab (inhibidor de la IL-6) en caso de que la toxicidad sea grave o el paciente no mejore con corticoterapia (49). En una de las series publicadas, tanto el síndrome de liberación de citoquinas como la neurotoxicidad fueron más frecuentes, con cifras mayores de células CAR infundidas.

A pesar de la gravedad del cuadro, la mayoría de los pacientes tuvieron una recuperación completa, sin secuelas, aunque se han descrito muertes tóxicas (49).

No se conoce bien el mecanismo por el que se desarrolla neurotoxicidad al realizar este tratamiento, pero hay estudios de biomarcadores que indican una disfunción endotelial como la base de la disfunción cerebral (51).

## CONCLUSIONES

1. La polineuropatía es la principal toxicidad en fármacos muy activos como cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, talidomida y bortezomib.
2. Existen escasas evidencias acerca de la eficacia de fármacos neuroprotectores y debe aumentar el conocimiento en este campo.
3. Las evaluaciones de la polineuropatía en los pacientes tratados con citotóxicos no han sido suficientemente exactas y se han puesto en marcha estudios, como CI-PERINOMS, cuyo objetivo es precisamente la validación de métodos clínicos y electrofisiológicos que puedan ser útiles en este aspecto.

4. El tratamiento sintomático frente al dolor neuropático es la actuación terapéutica más importante, pero también son necesarios ensayos que determinen cuál es el mejor fármaco en este contexto.
5. Los fármacos antidiaria parecen muy seguros a nivel neurológico, con la excepción de bortezomib.
6. Los inhibidores del punto de control inmunitario, como nivolumab o pembrolizumab, tienen una tasa de toxicidad neurológica muy baja, pero potencialmente grave con casos de: miastenia grave, miopatía necrotizante, neuropatía por vasculitis y polirradiculo-neuropatía aguda (Guillain-Barré) o crónica (CIDP). Las alteraciones en el sistema nervioso central son más infrecuentes e incluyen encefalitis y retinopatía.
7. El tratamiento con células CAR puede inducir un cuadro de encefalopatía muy asociado al síndrome de liberación de citoquinas. La causa de esta complicación parece una disfunción endotelial.

## CORRESPONDENCIA:

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez  
Unidad Multidisciplinar de Neurooncología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avda. de Córdoba, s/n  
28041 Madrid  
e-mail: sepulvedasanchez@seom.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(10):596-603.
2. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010;12(2):81-91.
3. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, et al. Chemotherapy induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:180-90.
4. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13:27-46.
5. Hughes R. NCI-CTC vs TNS: which tool is better for grading the severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:68-9.
6. Griffith KA, Merkies IS, Hill EE, et al. Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:314-25.
7. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, et al. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;9:739-44.
8. CI-PERINOMS Study Group. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:69-71.
9. Ardavanis AS, Ioannidis GN, Rigatos GA, et al. Acute myopathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with gemcitabine and docetaxel. *Anticancer Res* 2005;25:523-5.
10. Dietrich J, Monje M, Wefel J, et al. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008;13(12):1285-95.
11. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):854-6.

12. Jackson G. Chemobrain-a psychotropic drug phenomenon? *Med Hypoth* 2008;70:572-7.
13. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19(4):623-9.
14. Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, et al. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):156-61.
15. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, et al. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR2721. *Cancer* 1988;61:2192.
16. Ta LE, Espeset L, Podratz J, et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinumDNA binding. *Neurotoxicology* 2006;27:992.
17. Van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, et al. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990;66:1697.
18. Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008;123:1227.
19. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD005228.
20. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127.
21. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, doubleblind, placebocontrolled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110.
22. RademakerLakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918.
23. Ross CJ, KatzovEckert H, Dubé MP, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009;41:1345.
24. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatinbased chemotherapy for testicular cancer. *Lancet* 1991;338:385.
25. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, et al. Dose effects of oxaliplatin on persistent and transient Na<sup>+</sup> conductances and the development of neurotoxicity. *PLoS One* 2011;6:e18469.
26. Webster RG, Brain KL, Wilson RH, et al. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltagegated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005;146:1027.
27. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 15):11-20.
28. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with firstline FOLFOX4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247.
29. De Gramont A, Cervantes T, Andre A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14S, Suppl. 15):3525 (ASCO Annual Meeting Proceedings, Post-Meeting Edition).
30. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Neurotoxicity of FOLFOX4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:105.
31. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, doubleblind, placebocontrolled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:200.
32. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, et al. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:180s (abstract available at: www.abstract.asco.org/AbstView\_55\_34113.html).
33. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421.
34. Gamelin L, BoisdronCelle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188.
35. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:667.
36. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:223.
37. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1633-42.
38. Postma TJ, Vermorken JB, Liefing AJ, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995;6:489.
39. Kikuta S, Asakage T, Nakao K, et al. The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion-a report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2008;35(2):295-9.
40. Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(8):1591-2.
41. Barón M, Martín C, Olier C. Complicaciones neurológicas derivadas de la quimioterapia. En: Sepúlveda JM (editor). *Guía OncoSur de Neurooncología*. Madrid: You & Us; 2011.
42. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2005;74(3):212-6.
43. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113-20.
44. Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, et al. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008;108(2):236-42.
45. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo irradiation with temozolomide. *Cancer* 2008;113(2):405-10.
46. Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol* 2008;10(4):624-30.
47. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular sideeffects of anti-PD1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210225.
48. Kao JC, Liao B, Markovic S, et al. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1216-22.
49. Gauthier J, Turtle C. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD-19-specific CART-T cell therapy. *Current Res in Trans Med* 2018;66:50-2.
50. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov* 2017.
51. Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017;130(21):2295-306.