

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL EN
PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS : ANÁLISIS DE 627
PROCEDIMIENTOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Francisco Javier Pardo Moreno

Bajo la dirección de los doctores

María Luz Cuadrado Pérez
Rafael Víctor Arroyo González

MADRID, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL EN
PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS: ANÁLISIS DE 627
PROCEDIMIENTOS**

TESIS DOCTORAL

Francisco Javier Pardo Moreno

DIRECTORES

María Luz Cuadrado Pérez

Rafael Víctor Arroyo González

A vosotros, mis pacientes, por vuestra memoria

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que tengo que agradecer su apoyo e inestimable ayuda a lo largo de todo este tiempo. Todos ellos han colaborado en mi formación como neurólogo y en la elaboración de este trabajo, pero quiero significar especialmente a algunos de ellos.

A mis maestros neurólogos, el Prof. Varela de Seijas y los doctores Antonio Vázquez, Marisa Barquero y Antonio Guerrero, por su incansable docencia.

Al Dr. Juan Antonio Pareja, por sus sabios consejos. Y a mis compañeros neurólogos Anne y Pedro, por escucharme todos los días.

A mis compañeros oncólogos y hematólogos, por su trabajo diario para aliviar a los pacientes. También mis amigos, los neurocirujanos Carlos Ruiz Ocaña y Santiago Gil Robles, por colaborar en este proyecto. Y a todo el personal del laboratorio del Hospital Universitario Quirón Madrid, por su ayuda en la recogida de datos.

A mi director, Rafael Arroyo, por su amistad y estímulo. A mi directora, María Luz Cuadrado, por su tesón incesante, por su constancia, por su maestría en la dirección. Y a Cristina Fernández, por su ayuda desinteresada para que los aspectos metodológicos de este trabajo fueran correctos.

A mis padres, por estar siempre ahí. Y, cómo no, a mis hijos Paula y Alejandro y a mi mujer María del Mar, por su amor, cariño, apoyo y paciencia, sin los cuales nunca podría haber llegado a hacer esta tesis.

A todos, muchísimas gracias.

RESUMEN

Introducción: La meningitis neoplásica es una complicación devastadora del cáncer sistémico. En los últimos años se ha observado un incremento de su incidencia, en parte por una mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas, y en parte por la disponibilidad actual de tratamientos antineoplásicos más eficaces. Los nuevos regímenes terapéuticos permiten aumentar la supervivencia de los pacientes oncológicos. Sin embargo, la barrera hematoencefálica y la barrera hematoliquoral siguen siendo impermeables al paso de los fármacos quimioterápicos, lo que convierte al sistema nervioso central (SNC) en un ‘santuario’ para las células neoplásicas y facilita las recaídas tumorales en esta localización. La quimioterapia intratecal (QIT) consiste en la administración de fármacos citotóxicos directamente en el espacio subaracnoideo o intraventricular, y es uno de los procedimientos más empleados para el tratamiento o la prevención de la enfermedad leptomeníngea tumoral en la práctica clínica. Sin embargo, apenas existen estudios de seguridad sobre la administración intratecal de fármacos antineoplásicos, y no se conocen bien los factores que pueden influir en la aparición de reacciones adversas con este tipo de intervención.

Objetivos: Evaluar la incidencia, gravedad y causalidad de las reacciones adversas presentadas con la administración de QIT para la profilaxis o el tratamiento de la meningitis neoplásica en pacientes onco-hematológicos, así como su posible relación con la vía de administración, la presencia de enfermedad leptomeníngea, el tipo de tumor y el tipo de fármaco administrado.

Pacientes y métodos: Se registraron 627 procedimientos de QIT llevados a cabo por el mismo investigador en 124 pacientes con enfermedad onco-hematológica, de forma consecutiva, a lo largo de 5 años. Se consideraron todas las reacciones adversas atribuibles a la intervención, clasificándolas según su frecuencia (Criterios CIOMS, *Council for International Organizations of Medical Sciences*, 1995), su gravedad (Criterios de la Unión Europea, Directiva 2000/38/CE) y su causalidad (Escala de Imputabilidad de Naranjo *et al*, 1981). Se analizaron las diferencias en el riesgo y

gravedad de las reacciones adversas según las características de los pacientes y de los procedimientos realizados. Las comparaciones entre distintos grupos se efectuaron mediante el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Además se ajustó un modelo de regresión logística condicional para evaluar el efecto de las distintas variables estudiadas en la probabilidad de desarrollar reacciones adversas graves.

Resultados: Se incluyeron 124 pacientes, 76 hombres y 48 mujeres, con una edad media de 53 ± 16 años (rango 18-84). Siete pacientes padecían tumores sólidos y 117, neoplasias hematológicas. Veintiocho pacientes tenían enfermedad leptomeníngea, y los 96 restantes recibieron la QIT con fines profilácticos. Se llevaron a cabo 627 administraciones de QIT, 520 por punción lumbar y 107 a través de un dispositivo Ommaya. En 427 procedimientos se administró triple terapia (metotrexato, citarabina e hidrocortisona); en 90, citarabina liposomal; en 51, metotrexato; en 40, citarabina y en 19, trastuzumab. En el total de procedimientos, se registraron 59 reacciones adversas (9,4%). Treinta y dos reacciones (54%) se consideraron graves, y 30 (51%) fueron atribuibles al propio fármaco. La presencia de enfermedad leptomeníngea se asoció a una mayor incidencia de reacciones adversas ($p=0,002$) y de reacciones adversas graves ($p<0,001$). Sin embargo, el tipo de tumor no mostró relación con la presencia o gravedad de las reacciones adversas. Por otra parte, al emplear un dispositivo Ommaya las reacciones adversas fueron más frecuentes ($p=0,028$) y hubo más reacciones graves ($p=0,008$) que cuando los fármacos se instilaron mediante punción lumbar. La administración de citarabina liposomal se asoció a una mayor incidencia de reacciones adversas ($p<0,001$) y de reacciones adversas graves ($p<0,001$) en relación con los fármacos de liberación inmediata. La citarabina liposomal provocó más reacciones adversas atribuibles al propio fármaco cuando la vía de administración fue la punción lumbar ($p=0,192$). En cambio, para los restantes fármacos el riesgo fue mayor con el dispositivo Ommaya ($p=0,015$). En el análisis multivariado, la única variable que se asoció de forma independiente con la aparición de reacciones adversas graves fue el fármaco administrado ($p=0,005$), de modo que el empleo de citarabina liposomal supuso un incremento relativo del riesgo frente al de los restantes fármacos (OR ajustado: 1,12; IC 95%: 1,04-1,21). Si se utilizaba la punción lumbar, el incremento del riesgo de la

citarabina liposomal con respecto a los otros fármacos era aún mayor (OR: 9,46; IC 95%: 3,83-23,33; p de la interacción=0,008).

Conclusiones: En nuestra serie, la administración de QIT fue un procedimiento relativamente seguro. Las reacciones adversas fueron atribuibles al fármaco administrado en la mitad de las ocasiones, y al propio procedimiento en la otra mitad. El tipo de tumor no mostró relación con la seguridad de la intervención. En cambio, la presencia de enfermedad leptomeníngea sí se asoció con mayor incidencia de reacciones adversas y con mayor frecuencia de reacciones adversas graves. Por otra parte, la administración de QIT a través de un dispositivo Ommaya se asoció con un mayor riesgo, salvo que el fármaco administrado fuera la citarabina liposomal. El empleo de citarabina liposomal supuso un mayor riesgo que el de los fármacos de liberación inmediata. Las reacciones adversas relacionadas con la citarabina liposomal fueron en su mayoría reacciones adversas graves, y aparecieron con mayor frecuencia si el fármaco se administraba mediante punción lumbar.

Palabras clave: meningitis neoplásica; quimioterapia intratecal; reacciones adversas.

ABSTRACT

Introduction: Neoplastic meningitis is a devastating complication of systemic cancer. In recent years the observed incidence has increased, partly due to an increased sensitivity of diagnostic techniques, and in part by the current availability of more effective cancer therapies. The new therapeutic regimens have improved survival for cancer patients. However, both the blood-brain barrier and the blood-cerebrospinal fluid barrier remain impermeable to chemotherapy drugs, making the central nervous system (CNS) a 'sanctuary' for tumor cells, and thus facilitating tumor relapse in this location. Intrathecal (IT) chemotherapy involves the administration of cytotoxic drugs directly into the subarachnoid or intraventricular space, and is one of the most widely used procedures for either the treatment or prevention of neoplastic meningitis. Nevertheless, the security of this therapy has not been thoroughly assessed. Likewise, those factors influencing the occurrence of adverse reactions have not been studied in detail.

Objectives: To analyze the incidence, severity and causality of all the adverse reactions due to IT chemotherapy in a retrospective cohort of onco-hematological patients, as well as any possible relation to the route of administration, the presence of leptomeningeal disease, the type of tumor, and the type of drug.

Patients and methods: Through a five-year period, we prospectively registered all 627 consecutive IT chemotherapy procedures performed by the same researcher in 124 patients with onco-hematological disease. Then we retrospectively reviewed the clinical records searching for any adverse reactions related to the procedures. We classified the adverse reactions according to their frequency (CIOMS criteria, Council for International Organizations of Medical Sciences, 1995), severity (Directive 2000/38/EC, European Union, 2000) and causality (Naranjo Scale, 1981). In addition, we assessed the association between the occurrence of adverse reactions and certain characteristics of the patients and the procedures. Comparisons between groups were made using either the χ^2 test or the Fisher's exact test. An adjusted logistic conditional regression model was

applied to evaluate the effect of different variables on the likelihood of developing severe adverse reactions.

Results: One hundred and twenty-four patients (76 men and 48 women; age 52.6 ± 15.6 years, range 18-84) were included. Seven patients had solid tumors, while 117 patients suffered from hematological diseases. Twenty-eight patients presented with neoplastic meningitis, and the remaining 96 patients received IT chemotherapy for prophylactic purposes. A total of 627 procedures were performed, 520 via lumbar puncture and 107 via Ommaya. IT triple therapy (methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone) was administered in 427 procedures, liposomal cytarabine in 90, methotrexate in 51, cytarabine in 40, and trastuzumab in 19. Fifty-nine adverse reactions were documented (9.4%). Among them, 32 (54%) were considered serious, and 30 (51%) were due to the drug itself. Leptomeningeal disease was associated with a higher incidence of adverse reactions ($p=0.002$), and severe adverse reactions ($p<0.001$). However, the type of tumor did not have any influence on the incidence or severity of the adverse reactions. Adverse reactions were more common ($p=0.028$) and more frequently severe ($p=0.008$) when using an Ommaya reservoir in comparison with the lumbar puncture. Use of liposomal cytarabine was associated with a higher incidence of adverse reactions ($p<0.001$) and severe adverse reactions ($p<0.001$) than immediate-release drugs. Liposomal cytarabine provoked more adverse events attributable to the drug itself when administered by lumbar puncture ($p=0.192$). In contrast, for the remaining drugs the risk was higher with the Ommaya reservoir ($p=0.015$). In the multivariate analysis, the only variable which was independently associated with the occurrence of serious adverse reactions was the administered drug ($p=0.005$), so that the use of liposomal cytarabine had a higher relative risk compared to the remaining drugs (adjusted OR 1.12, 95% CI 1.04 to 1.21). If the route was a lumbar puncture, the increased risk of liposomal cytarabine in relation to other drugs was even greater (OR: 9.46, 95% CI: 3.83 to 23.33; p for interaction = 0.008).

Conclusions: In our series, IT chemotherapy was a relatively safe procedure. Adverse reactions were attributable to the drug on half the occasions, and the procedure itself on the other half. The type of tumor was not related to IT safety. In contrast, the presence of leptomeningeal disease was associated with increased incidence of adverse reactions, and

more serious adverse reactions. IT chemotherapy through an Ommaya reservoir was associated with an increased risk of adverse reactions, except when liposomal cytarabine was administered. Liposomal cytarabine had greater risk than immediate-release drugs. Adverse reactions due to liposomal cytarabine were mostly severe, and occurred more frequently if the drug was administered by lumbar puncture.

Key words: neoplastic meningitis; intrathecal chemotherapy; adverse reactions.

ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
CIOMS:	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DE:	Desviación estándar
GEE:	<i>Generalized Estimating Equations</i>
HER-2:	<i>Human Epithelial Growth Factor Receptor 2</i>
IC 95%:	Intervalo de Confianza al 95%
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET-TAC:	Tomografía de Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada
PL:	Punción Lumbar
QIT:	Quimioterapia Intratecal
RAM:	Reacción Adversa a Medicamentos
RIQ:	Rango Intercuartílico
RM:	Resonancia Magnética
SNC:	Sistema Nervioso Central

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA TUMORAL.....	2
1.2 RESEÑA HISTÓRICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL	4
1.3 PECULIARIDADES ANATÓMICAS DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL	10
1.3.1 Barrera hematoencefálica y hematoliquoral.....	10
1.3.2 El líquido cefalorraquídeo (LCR)	12
1.4 UTILIZACIÓN DEL DISPOSITIVO OMMAYA	14
1.5 FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL.....	16
1.5.1 Metotrexato	16
1.5.2 Citarabina	17
1.5.3 Otros fármacos	18
1.6 TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS	20
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	23
3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	26
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	28
4.1 OBJETIVO PRIMARIO	29
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	29
5. PACIENTES Y MÉTODOS	30
5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO	31
5.2 PROCEDENCIA DE LA MUESTRA Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	31
5.3 VARIABLES DE EVALUACIÓN	32
5.3.1 Grupos de estudio.....	32
5.3.2 Variables demográficas y clínicas	32
5.3.3 Variable dependiente o de resultado.....	32
5.4 RECOGIDA DE DATOS.....	33
5.5 VALORACIÓN CLÍNICA INICIAL	33

5.6	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL.....	35
5.6.1	Indicación del tratamiento.....	35
5.6.2	Selección de la técnica	35
5.6.3	Procedimiento mediante punción lumbar.....	35
5.6.4	Procedimiento mediante dispositivo Ommaya	37
5.6.5	Fármacos administrados.....	39
5.6.6	Planificación de las sesiones	40
5.7	SEGUIMIENTO CLÍNICO Y REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS	41
5.8	ANÁLISIS DE LOS DATOS	42
5.9	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	43
6.	RESULTADOS	44
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	45
6.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCEDIMIENTOS REALIZADOS	47
6.3	REACCIONES ADVERSAS REGISTRADAS.....	51
6.4	RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN	53
6.5	RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA	55
6.6	RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON EL TIPO HISTOLÓGICO DE CÁNCER.....	57
6.7	RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON EL TIPO DE FÁRMACO EMPLEADO.....	58
7.	DISCUSIÓN	63
7.1	“PRIMUM NON NOCERE”	64
7.2	REACCIONES ADVERSAS EN ONCOLOGÍA	64
7.3	ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS	65
7.4	REACCIONES ADVERSAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.....	69
7.5	REACCIONES ADVERSAS Y ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA	72
7.6	REACCIONES ADVERSAS Y TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR.....	74
7.7	REACCIONES ADVERSAS Y FÁRMACO ADMINISTRADO	75

7.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	
	FUTURAS	76
8.	CONCLUSIONES	78
9.	BIBLIOGRAFÍA	80
10.	ANEXOS	90

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA TUMORAL

La enfermedad leptomeníngea tumoral, o meningitis neoplásica, es una complicación devastadora del cáncer. En los últimos años se ha observado un incremento de su incidencia, en parte por una mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas, y en parte por la disponibilidad actual de tratamientos antineoplásicos más eficaces. Los nuevos regímenes terapéuticos permiten aumentar la supervivencia de los pacientes oncológicos. Sin embargo, la barrera hematoencefálica y la barrera hematoliquoral siguen siendo impermeables al paso de los fármacos quimioterápicos, lo que convierte al sistema nervioso central (SNC) en un ‘santuario’ para las células neoplásicas y facilita las recaídas en esta localización. La enfermedad leptomeníngea aparece en el 4-15% de los pacientes con tumores sólidos, 5-15% de los pacientes con leucemia y linfoma, y 1-2% de los pacientes con tumores del SNC (Chamberlain *et al*, 2009).

La invasión tumoral del espacio leptomeníngeo puede producirse por contigüidad, por vía hematógena o a través de una diseminación perineural. En un alto porcentaje de los casos la infiltración de las meninges por células tumorales coexiste con metástasis cerebrales intraparenquimatosas. La presentación clínica es tremendamente variada. Puede ocasionar síntomas por irritación de las meninges, por hidrocefalia, y también por una afectación focal o difusa del encéfalo, los nervios craneales, la médula o las raíces espinales. Es frecuente la afectación multifocal del sistema nervioso.

Su diagnóstico es difícil, aun recurriendo a distintos medios clínicos, de neuroimagen y/o licuorales. La citología positiva para malignidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) establece el diagnóstico de certeza con una alta especificidad, pero la sensibilidad es relativamente baja y no se considera un requisito imprescindible. Los hallazgos citobioquímicos del LCR son variables, pero en la mayoría de los casos se pueden detectar presiones de apertura elevadas, hiperproteínorraquia, pleocitosis y/o

hipoglucorraquia. Con el objeto de aumentar la sensibilidad del análisis del LCR, se pueden hacer punciones repetidas. Además se han introducido técnicas con algunos resultados esperanzadores, como la citometría de flujo, que tiene una sensibilidad superior a la citología del LCR. La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética (RM) con contraste de todo el neuroeje (encéfalo y medula espinal), que típicamente muestra un aumento nodular o difuso de la captación de contraste en las leptomeninges.

La meningitis neoplásica carece de un tratamiento estandarizado en la actualidad, aunque existen diversas opciones terapéuticas que pueden emplearse según el caso (corticoides, derivación del LCR, quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal, radioterapia). La indicación debe ser individualizada, según las características del paciente. Hasta el momento, los tratamientos aplicados han proporcionado un escaso beneficio en la supervivencia global, si bien es cierto que se han documentado algunos casos con supervivencia prolongada.

El pronóstico de la meningitis neoplásica es, en general, pobre. Sin tratamiento, la supervivencia oscila entre tres y seis semanas. Con tratamiento, varía entre siete y dieciséis semanas, dependiendo del tumor subyacente, y es mayor para las neoplasias de estirpe hematológica que para los tumores sólidos (Pardo, 2011).

La quimioterapia intratecal (QIT) es una de las opciones de tratamiento. La instilación directa del fármaco en el LCR tiene como finalidad alcanzar niveles terapéuticos de los fármacos antineoplásicos, obviando las barreras anatómicas constituidas por la barrera hematoencefálica y la barrera hematoliquoral. El fármaco se puede administrar por medio de una punción lumbar o bien a través de un reservorio subcutáneo conectado a los ventrículos cerebrales (Ommaya).

1.2 RESEÑA HISTÓRICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

Fue en 1954 cuando se publicó la primera administración intratecal de una sustancia con fines citotóxicos. Se administró aminopterina a dosis variables en niños con leucemia aguda, y se evidenció una reducción en el conteo leucocitario del LCR sin que se llegase a producir ninguna repercusión sistémica (Sansone, 1954). Sin embargo, hubo que esperar cuatro años más a la publicación del grupo del *Memorial Sloan-Kettering Institute for Cancer Research* de Nueva York sobre el uso de ametofterina (metotrexato) intratecal en niños con leucemia y manifestaciones neurológicas (Whiteside *et al*, 1958) para que este procedimiento se extendiera entre los profesionales responsables de este tipo de pacientes. El grupo neoyorkino trató a cinco niños, cuatro con leucemia en distintos estadios y un quinto con linfosarcoma, mediante la administración de ametofterina intratecal en dosis que oscilaron entre 0,1 y 0,5 mg/kg. Todos los pacientes mejoraron clínicamente, según se pudo objetivar en sucesivas exploraciones neurológicas. El efecto beneficioso se prolongó entre cuatro y seis semanas, y en ninguno de los casos se detectaron fenómenos irritativos meníngeos como consecuencia de la administración del fármaco en el espacio subaracnoideo.

Siete años más tarde, el grupo de Hyman de Los Ángeles publicó la serie más larga hasta ese momento: 36 pacientes con 67 episodios de afectación leptomeníngea. Veintitrés niños con leucemia recibieron un único ciclo, cinco recibieron dos ciclos, tres recibieron tres ciclos, dos recibieron cuatro, y tres recibieron entre cinco y siete. Cada ciclo consistía en la administración de 0,2 mg/kg de metotrexato intratecal a días alternos, hasta alcanzar cuatro dosis. Si los resultados citobioquímicos del análisis del LCR eran anormales en el momento de la cuarta dosis, se administraba una quinta dosis una semana después. Si persistía la alteración, se repetía un nuevo ciclo de cuatro dosis. La evaluación de la respuesta se realizó en función de la desaparición de los síntomas neurológicos y de los parámetros analíticos del LCR. Los autores concluyeron que el metotrexato intratecal había proporcionado una respuesta completa o parcial en la mayoría de los episodios. El establecimiento de la mejoría clínica se producía de forma inmediata o aparecía con una latencia de hasta 18 días. Las alteraciones de los parámetros

en el LCR (contaje leucocitario, glucosa...) se resolvían una semana después de terminado el ciclo. La duración de la respuesta completa oscilaba entre 8 y 751 días, con una mediana de 84. No se describió toxicidad ni sistémica ni neurológica. Aparentemente, la tasa de respuesta de la afectación leptomeníngea al metotrexato intratecal era similar a la que había mostrado la enfermedad sistémica con el metotrexato administrado por vía oral (Hyman *et al*, 1965).

Hasta 1968 no encontramos el primer caso publicado de administración de QIT en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea secundaria a un tumor sólido (Mc Kelvey, 1968). Se trataba de una mujer con cáncer de mama, que recibió metotrexato intratecal por enfermedad leptomeníngea secundaria. Tras el procedimiento de QIT desaparecieron sus síntomas neurológicos. La paciente pudo sobrevivir cinco meses más, y la causa de su fallecimiento no fue la invasión del sistema nervioso sino la progresión de la enfermedad a nivel sistémico.

En 1969 se llevó a cabo el primer ensayo clínico controlado en el que uno de los tratamientos consistía en QIT (Sullivan *et al*, 1969). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir radioterapia holocraneal 500 rads *vs.* metotrexato intratecal; radioterapia holocraneal 1000 rads *vs.* metotrexato intratecal; radioterapia holocraneal más espinal 1000 rads *vs.* metotrexato intratecal, y radioterapia craneal y espinal combinada más metotrexato intratecal *vs.* metotrexato intratecal solo. El metotrexato se administraba en dosis de 0,5 mg/kg, instilándose cada dos o tres días hasta alcanzar un contaje leucocitario en el LCR inferior a $10/\text{mm}^3$. La duración de la respuesta se medía desde el momento de haber completado el tratamiento hasta la reaparición de más de 10 células por mm^3 en el LCR o bien el fallecimiento del paciente. El análisis del LCR se realizaba de forma mensual. Se incluyeron 99 pacientes y se concluyó que ninguno de los esquemas era superior a los otros. Se registraron 51 reacciones adversas atribuidas al metotrexato, de las cuales 23 afectaban al sistema nervioso.

En 1970, se planteó el papel de la QIT con fines profilácticos. Por primera vez, se administró metotrexato intratecal en pacientes con leucemia que no habían presentado

invasión del sistema nervioso. La QIT no pudo evitar la afectación leptomeníngea, pero sí disminuyó la morbilidad y gravedad de los síntomas asociados con la infiltración (Melhorn *et al*, 1970)

En 1971, se publicó la experiencia con un nuevo fármaco, el arabinósido de citosina. Se analizaron los resultados de diversos esquemas de tratamiento con metotrexato o arabinósido de citosina por vía intratecal en pacientes con linfoma Burkitt y afectación leptomeníngea, y en pacientes con linfoma Burkitt sin invasión meníngea. Los protocolos con administración diaria durante cuatro días consecutivos parecían los más eficaces en la consecución de la respuesta licuoral. Por otra parte, no parecía útil la utilización de QIT de forma profiláctica y se recomendaba la puesta en marcha de nuevos estudios que investigaran estos hallazgos (Ziegler *et al*, 1971).

De nuevo Sullivan, ese mismo año, estableció un régimen de mantenimiento de metotrexato intratecal, administrado cada seis semanas tras alcanzar la remisión en pacientes con meningitis leucémica. Llevó a cabo un ensayo aleatorizado en el que se incluyeron pacientes con enfermedad leptomeníngea secundaria a leucemia que habían alcanzado la respuesta completa (menos de 10 células/mm³ en el conteo leucocitario) tras el tratamiento convencional. Los pacientes fueron asignados a tres grupos distintos: no tratamiento, BCNU (carmustina) 100 mg diarios intravenosos, y metotrexato intratecal 12 mg cada seis semanas. El objetivo primario era comparar la duración de la remisión y ésta fue claramente favorable al grupo del metotrexato intratecal (Sullivan *et al*, 1971a).

Simultáneamente se planteó la combinación de varios agentes citotóxicos por vía intratecal como una consecuencia lógica de la demostración de la eficacia del uso combinado a nivel sistémico. Así, el grupo capitaneado por Margaret Sullivan publicó en 1971 un estudio piloto de seguridad realizado en una única institución en el cual se asociaron distintos fármacos: metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina. No observaron un incremento de la toxicidad por su utilización conjunta con respecto al uso de metotrexato de forma individual (Sullivan *et al*, 1971b). Sin embargo, no fue hasta 1977 cuando el *Southwest Oncology Group* publicó un estudio aleatorizado que

comparaba el uso de dos fármacos, metotrexato e hidrocortisona, frente a tres, metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina. En él se demostró claramente que había menor toxicidad con el uso combinado que con el metotrexato aislado, pero no se evidenció mayor eficacia de ninguna de las dos opciones (Sullivan *et al*, 1977).

Siguiendo esta línea de investigación, Hitchins en 1987 presentó un ensayo aleatorizado y prospectivo en el que comparaba la administración intratecal de metotrexato e hidrocortisona frente a la triple terapia, es decir, añadiendo arabinósido de citosina. Los resultados de la triple terapia fueron mejores, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Todos los pacientes incluidos padecían enfermedad leptomeníngea por diseminación de tumores sólidos (Hitchins *et al*, 1987). En el año 2006 se estableció de manera definitiva que la profilaxis con triple terapia en pacientes con leucemia aguda era superior al metotrexato aislado para prevenir recurrencias en el SNC. Sin embargo, la triple terapia no prolongaba la supervivencia, puesto que la incidencia de recaídas en médula ósea y testículo fue mayor que en el grupo del metotrexato en monoterapia (Matlouf *et al*, 2006).

En 1976 se comunicó por primera vez el uso de un tercer fármaco para el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea. Se trataba del tiotepa (N-N'-N'' trietilentiofosforamida). Se trataron 11 pacientes con linfoma, leucemia o ependimoma que tenían afectación leptomeníngea. No se comunicaron reacciones adversas sistémicas, pero sí parestesias transitorias en las extremidades inferiores durante la administración del fármaco. Se obtuvieron tres respuestas completas y cinco respuestas parciales (Gutin *et al*, 1976).

Las molestias provocadas por la realización de repetidas punciones lumbares, así como la necesidad de mantener niveles adecuados del fármaco en el LCR durante un período de tiempo prolongado, llevaron a probar en los años 80 la administración intratecal de liposomas multivesiculares con un contenido de arabinofuranosilcitosina en un modelo experimental. Se comprobó que la vida media del fármaco encapsulado era de 147 horas frente a las 2,7 h de la molécula libre (Kim *et al*, 1987). En 1993, el mismo

autor publicó un trabajo en el que 12 pacientes con enfermedad leptomeníngea fueron tratados con dosis intraventriculares o intralumbares ascendentes de DTC 101 (citarabina liposomal). Se obtuvieron muestras de LCR en el ventrículo lateral derecho y en el espacio subaracnoideo, y las concentraciones de citarabina fueron determinadas mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se estableció que la dosis de 75 mg era la máxima tolerada, y que 14 días era el período de tiempo durante el cual se mantenían concentraciones terapéuticas de citarabina tras una única administración intraventricular o lumbar del fármaco (Kim *et al*, 1993). Sin embargo, no fue hasta 1999 cuando quedó fijada la dosis de citarabina liposomal utilizada hasta nuestros días: 50 mg. Fue tras la ejecución de un ensayo clínico aleatorizado en el cual se comparaba la citarabina liposomal, de liberación sostenida, frente a la citarabina convencional, ambas administradas por vía intratecal en el tratamiento de la meningitis linfomatosa (Glantz *et al*, 1999a).

En 1989, Levin publicó un estudio fase I/II de administración intratecal de una nitrosourea hidrosoluble (ACNU) en pacientes con enfermedad leptomeníngea, concluyendo que el fármaco era seguro y que se requerían estudios posteriores para comprobar su eficacia (Levin, 1989). En 1992, Yoshida comunicó la eficacia del ACNU intratecal en el tratamiento de la gliomatosis meníngea en un modelo animal (Yoshida, 1992). Más adelante, en 1996, se publicó un estudio experimental en el que se utilizaba otra nitrosourea (BCNU) encapsulada en liposomas en ratas afectas de gliomatosis meníngea. Con este procedimiento se consiguió prolongar la mediana de supervivencia de los animales de experimentación de manera significativa (Kitamura *et al*, 1996)

En 1990 se publicó la experiencia con un anticuerpo monoclonal (MoAB) marcado con yodo radioactivo y administrado por vía intratecal para el tratamiento de la carcinomatosis meníngea. Se trataron 15 pacientes con una única dosis sin producirse toxicidad importante, y con una respuesta parcial en seis de ellos (Moseley *et al*, 1990).

En 1991 la 6-mercaptopurina se utilizó por vía intratecal en nueve pacientes con leucemia meníngea refractaria a los tratamientos convencionales, que ya habían

presentado múltiples recaídas. Se llevó a cabo un ensayo fase I/II, y se determinó que la administración era factible, que no era tóxica y que podría ser efectiva (Adamson *et al*, 1991).

En 1992 se comunicó la utilización de 4-hidroperoxiciclofosfamida en un modelo animal de carcinomatosis meníngea. Con dosis bajas, se pudo demostrar eficacia y nula toxicidad (Philips *et al*, 1992).

Por primera vez, en 1994 se aplicó la terapia génica intratecal para el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea. Se llevó a cabo en un modelo animal, demostrando que la supervivencia de las ratas afectas se prolongaba significativamente, y estimulando nuevas investigaciones en humanos (Ram *et al*, 1994).

En 1997, en otro modelo experimental, se evaluó la administración de ¹²⁵I-deoxiuridina, y se concluyó que esta molécula podría tener también un efecto antitumoral (Sahu *et al*, 1997).

La mafosfamida se utilizó en 1998 por vía intraventricular en pacientes pediátricos que presentaban tumores cerebrales con diseminación leptomeníngea. En dosis de 20 mg, se mostró segura, produjo respuestas completas y retrasó las recaídas (Slvac *et al*, 1998).

En 1999 se publicó un estudio experimental sobre el uso de temozolamida intratecal, que sentaba las bases para un estudio fase I en humanos (Sampson *et al*, 1999).

En el año 2001 se comunicó por primera vez la aplicación de trastuzumab para la QIT. Se trataba de un anticuerpo monoclonal humanizado frente al oncogen Her2/neu, cuyo uso intravenoso en el carcinoma de mama ya estaba muy extendido. Se indicó en una única paciente con carcinoma de mama y enfermedad leptomeníngea que se había mostrado refractaria al metotrexato intratecal y a la radioterapia regional. Se le administraron dosis semanales crecientes hasta que se produjo un empeoramiento clínico

de la enfermedad, sin que se llegara a registrar ninguna reacción adversa del procedimiento (Laufman & Forsthoefel, 2001)

En 2003 se publicó un ensayo fase I utilizando el topotecán intratecal en pacientes con meningitis neoplásica de tumores sólidos. Este estudio estableció que el fármaco era seguro y que era eficaz, retrasando la progresión del cuadro neurológico (Blaney *et al*, 2003).

A pesar de todos estos esfuerzos, el pronóstico de la enfermedad leptomenígea tumoral tras más de sesenta años de QIT sigue siendo descorazonador. Se necesitan nuevos estudios que determinen el papel de esta opción terapéutica y la utilidad de su uso combinado con otras modalidades de tratamiento, como la radioterapia y la quimioterapia sistémica. También los investigadores deben abordar el desarrollo de nuevos fármacos y la selección adecuada de las vías de administración.

1.3 PECULIARIDADES ANATÓMICAS DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

1.3.1 Barrera hematoencefálica y hematoliquoral

El SNC ha sido y sigue siendo un ‘santuario’ para las células neoplásicas. La mayoría de los fármacos utilizados por vía sistémica no alcanzan niveles citotóxicos en el parénquima cerebral o en el LCR. Todo ello se debe al especial aislamiento estructural y funcional en el que se encuentra el sistema nervioso, determinado por la barrera hematoencefálica y la barrera hematoliquoral (Figura 1).

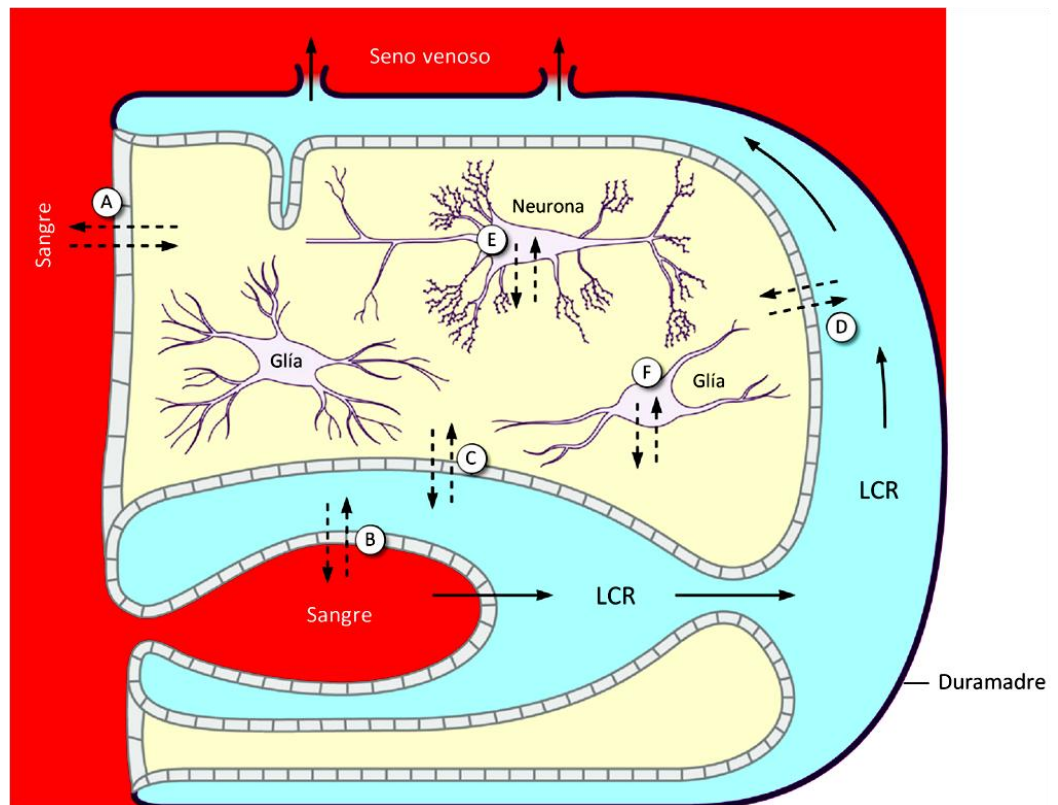


Figura 1. Flujo de sustancias entre los distintos compartimentos del SNC. Las flechas continuas representan el flujo del LCR. Las flechas discontinuas representan la difusión de agua y solutos entre capilares cerebrales, LCR y parénquima cerebral. A: barrera hematoencefálica. B: barrera hematoliquoral. C: células endimarias. D: piamadre en encéfalo y médula espinal. E, F: membranas de células neuronales y gliales. SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo (Modificado de Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011; 8:7).

La barrera hematoencefálica es una estructura celular y molecular multifuncional, localizada en los capilares del SNC, que separa el parénquima cerebral de la sangre. Juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis y en la protección frente a los agentes tóxicos y patógenos. Está constituida por uniones estrechas y firmes entre las células endoteliales de los capilares cerebrales, que las distinguen del resto de capilares

del organismo. Estas uniones impiden el paso de muchas sustancias hidrosolubles al intersticio cerebral. Además, existe una barrera enzimática que pavimenta los capilares y que participa activamente en la destrucción o inactivación de péptidos y otras pequeñas moléculas de la sangre, aunque también es capaz de activar pro-fármacos transformándolos en sustancias terapéuticamente activas (p.ej. transforma la L-DOPA circulante en dopamina, que pasa al parénquima cerebral). Por último, hay un mecanismo de flujo activo que expulsa algunas sustancias que han conseguido pasar al intersticio, a través de un sistema de transportadores localizado en la microvascularización cerebral (Cardoso *et al*, 2010; Ghose *et al*, 2012).

Algunos autores destacan el papel de la unión glio-vascular y de las interacciones que los astrocitos establecen con las células endoteliales para constituir la barrera hematoencefálica. Estas relaciones son tanto estructurales (pies astrocitarios) como funcionales (enzimas y transportadores), con la doble función de mantener la homeostasis cerebral y preservar el tejido nervioso de las potenciales sustancias tóxicas circulantes (Abbot, 2002; Pascual-Garvi *et al*, 2004; Chaitanya *et al*, 2011).

La barrera hematoliquoral se sitúa en los plexos coroideos, y regula el transporte de sustancias desde la sangre al LCR. Los vasos que forman los plexos coroideos carecen de sellado endotelial, y presentan fenestraciones y hendiduras interendoteliales. Sin embargo, existe un epitelio periendoelital cuyo sellado hermético evita el paso directo de moléculas desde los plexos al LCR de los ventrículos y, de aquí, al parénquima cerebral a través del epéndimo. Además, existe una barrera subaracnoidea entre la pared de los grandes vasos duros y subaracnoideos y el LCR del espacio subaracnoideo, constituida por células planas de la aracnoides que se adhieren a la pared de los vasos (Pascual-Garvi *et al*, 2004; Pardridge, 2011).

1.3.2 El líquido cefalorraquídeo (LCR)

El LCR tiene un volumen total de unos 140 ml. Sus principales funciones son proteger al encéfalo y la médula, y controlar el entorno químico del SNC. El LCR se

distribuye entre los cuatro ventrículos (20 ml), el espacio subaracnoideo espinal (30 ml) y el espacio subaracnoideo craneal (90 ml) (Oldendorf, 1972). Todo este volumen se renueva cada 4-5 horas, es decir, cinco o seis veces al día. Se forma fundamentalmente en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, por un proceso de transporte activo, fluye por el sistema ventricular, sale al espacio subaracnoideo –a través de los agujeros de Luschka y Magendie del cuarto ventrículo- y, finalmente, es reabsorbido en las vellosidades aracnoideas de los senos venosos, principalmente el seno longitudinal superior (Figura 2).

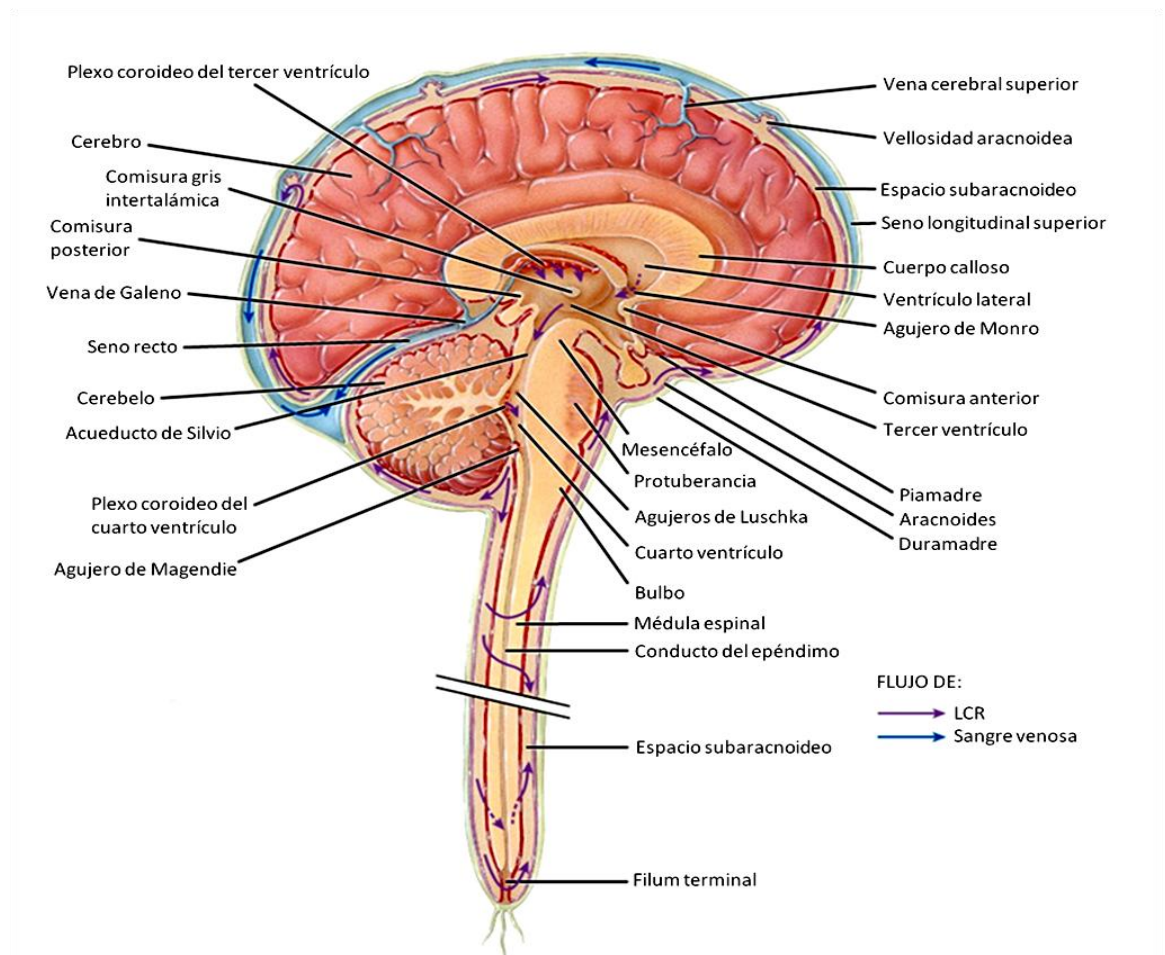


Figura 2. Circulación del líquido cefalorraquídeo (Modificado de Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*, 11 ed., New Jersey: John Wiley & Sons, 2006)

El paso de una sustancia de la sangre al LCR no es un indicador del flujo a través de la barrera hematoencefálica, ya que el epitelio de los plexos coroideos es más permeable que el endotelio capilar. Una vez dentro del LCR, la sustancia sigue el flujo del líquido hasta volver al torrente sanguíneo a través de las vellosidades aracnoideas de los senos venosos. El paso de una molécula o fármaco desde el LCR hasta el parénquima cerebral se realiza por difusión. Este paso es mínimo, y además la distancia recorrida también es escasa. Hay una disminución logarítmica de la concentración del fármaco en el parénquima a medida que aumenta la distancia a la superficie del espacio subaracnoideo (Blasberg *et al*, 1975). Esta circunstancia obliga a administrar las dosis de fármacos a altas concentraciones, con la posibilidad de reacciones tóxicas sobre la superficie celular ependimaria, que reviste los ventrículos y el conducto del epéndimo, o sobre la piamadre, que recubre el encéfalo y la médula espinal.

1.4 UTILIZACIÓN DEL DISPOSITIVO OMMAYA

Ante la dificultad para alcanzar niveles citotóxicos en el espacio subaracnoideo, las meninges y el parénquima cerebral, se plantea la necesidad de administrar los fármacos quimioterápicos directamente en el LCR, es decir, por vía intratecal. Existen dos vías diferentes de administración intratecal: la punción lumbar, que permite instilar el fármaco en el espacio subaracnoideo, y la utilización de un dispositivo subcutáneo conectado al sistema ventricular (Ommaya).

Como hemos reseñado más arriba, la primera experiencia con un fármaco administrado mediante punción lumbar con fines citotóxicos se remonta a 1954 (Sansone, 1954), y el primer trabajo publicado de utilización de un quimioterápico a través de un dispositivo Ommaya es de 1975 (Shapiro *et al*, 1975). En 1963, el neurocirujano Ommaya había desarrollado un reservorio subcutáneo que se implantaba en el cuero cabelludo del paciente y se conectaba con un catéter al asta frontal del ventrículo lateral derecho (Ommaya, 1963). Este dispositivo se utilizó por primera vez con fines terapéuticos en 1965, para la administración de antibióticos en el tratamiento de pacientes

con meningitis (Witorsch *et al*, 1965). El objetivo de la administración intraventricular era que el fármaco siguiera el flujo fisiológico del LCR y que, de esta manera, llegara uniformemente a todo el espacio subaracnoideo (Figura 3).

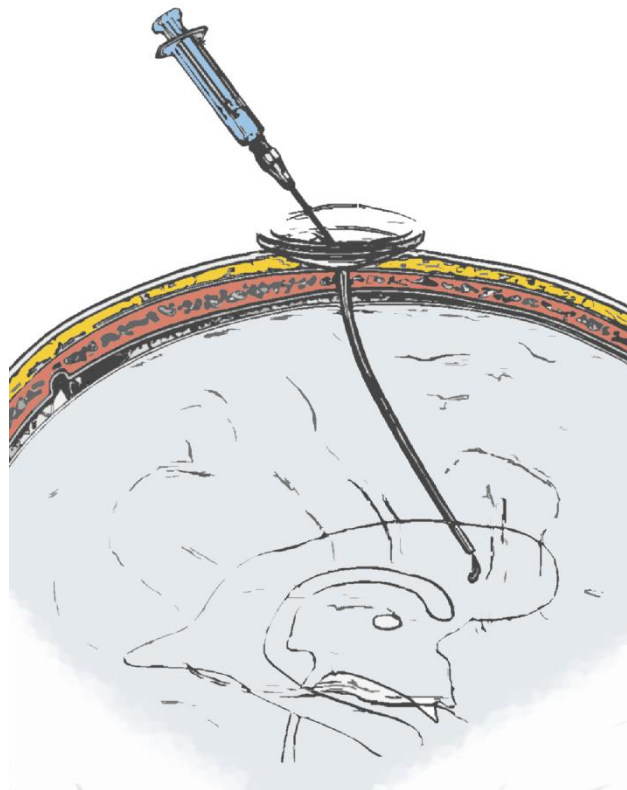


Figura 3. Instilación de medicación intraventricular vía Ommaya (Tomado de Pardo *et al*. *Route of intracerebrospinal liposomal fluid cytarabine, safety and efficacy of therapy in neoplastic meningitis*. Póster presentado en EANO, Maastricht, 2010).

En 1979 se publicó un trabajo en el cual la aplicación de quimioterapia a través de un reservorio intraventricular se había mostrado más efectiva que la aplicación por vía lumbar. Se incluyeron 10 niños que sufrían una recaída meníngea de su leucemia a pesar de haber recibido inyecciones mensuales de metotrexato por punción lumbar. A ocho de ellos se les pudo inducir una nueva remisión con el metotrexato administrado en el interior de los ventrículos, y en esta ocasión los períodos de remisión fueron más

prolongados que los obtenidos anteriormente (475 días vía Ommaya frente a 286 vía punción lumbar) (Bleyer & Poplack, 1979).

En 1985 el grupo de Obbens recogió su experiencia de 15 años de implantación de dispositivos Ommaya. En los 387 pacientes analizados, registraron 27 problemas de mala posición o mal funcionamiento del dispositivo; 15 tuvieron meningitis ligadas al reservorio, con *Staphylococcus epidermidis* como principal patógeno; finalmente, 10 sufrieron leucoencefalopatía, crisis epilépticas y necrosis pericatéter (Obbens *et al*, 1985). Por otra parte, en 1987 se analizaron las complicaciones infecciosas de la serie de 30 pacientes con Ommaya implantado en el *Children's Orthopedic Hospital and Medical Center*, en Seattle. En cinco pacientes se produjeron seis infecciones, tras un total de 1287 punciones. Cuatro de los casos evolucionaron satisfactoriamente con tratamiento médico, sin necesidad de retirar el reservorio. En 27 pacientes (90%), se mantuvo el reservorio original, llegando hasta 9,5 años tras la implantación (Dinndorf & Bleyer, 1987).

Hasta la fecha, sin embargo, no se ha concluido de manera definitiva que la administración de la QIT vía Ommaya sea el procedimiento de elección ni desde el punto de vista de eficacia ni de seguridad.

1.5 FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

1.5.1 Metotrexato

El metotrexato (Figura 4) es un antagonista del ácido fólico. Bloquea el paso de folato a tetrahidrofolato mediante la unión irreversible a la enzima dihidrofolatorreductasa. De este modo, frena la síntesis de los nucleótidos precursores de los ácidos nucleicos, inhibiendo la proliferación celular. Este fármaco se emplea como inmunosupresor o antineoplásico, Puede ser administrado por múltiples vías: oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea e intratecal (Furst, 1993; Flórez, 2008).

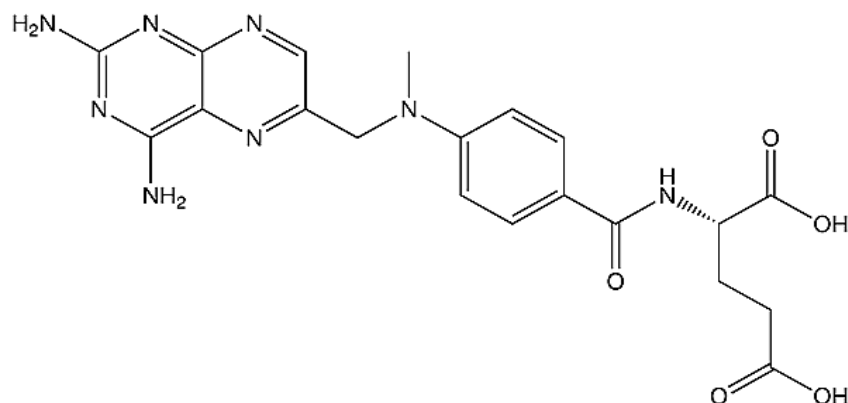


Figura 4. Metotrexato

1.5.2 Citarabina

La citarabina o ara-C (Figura 5) es un agente antineoplásico específico de una fase del ciclo celular. Afecta sólo a las células durante la fase S de la división celular. En el interior de la célula, la citarabina se convierte en citarabina-5-trifosfato (ara-CTP), que es el metabolito activo. El mecanismo de acción no se ha esclarecido por completo, pero parece actuar fundamentalmente a través de la inhibición de la síntesis de ADN. Se utiliza para el tratamiento de leucemias y linfomas, y puede ser administrado por vía intravenosa, subcutánea e intratecal.

La citarabina liposomal es una formulación de citarabina microencapsulada en nanopartículas lipídicas multivesiculares, que actúan como reservorio. Se trata de una formulación de liberación lenta, que mantiene niveles más sostenidos del fármaco en el LCR. La citarabina liposomal se utiliza exclusivamente por vía intratecal, y sólo en el tratamiento de meningitis neoplásicas (Kerr *et al*, 2001; Flórez, 2008).

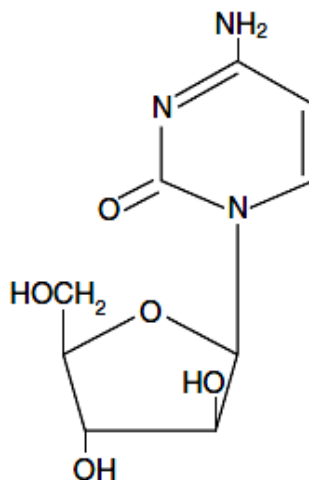


Figura 5. Citarabina

1.5.3 Otros fármacos

El tiotepa (Figura 6) actúa específicamente sobre la fase S del ciclo celular. Su metabolito activo, el TEPA, actúa sobre los puentes de la doble hélice del ADN mediante alquilación de la guanina en N7, rompiendo el enlace entre la base de purina y el azúcar y liberando guanina alquilada. En combinación con otros quimioterápicos, se emplea para el tratamiento de leucemias, linfomas y tumores sólidos. Se administra por vía intravenosa o intratecal (Heideman *et al*, 1989; Flórez, 2008).

El trastuzumab (Figura 7) es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra las células tumorales que sobreexpresan en su superficie la proteína HER-2 (*human epithelial growth factor receptor 2*). El trastuzumab bloquea el receptor HER-2, impidiendo la unión de factores de crecimiento. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama diseminado con sobreexpresión de HER-2, y se puede administrar por vía intravenosa e intratecal (Baselga *et al*, 2001; Flórez, 2008).

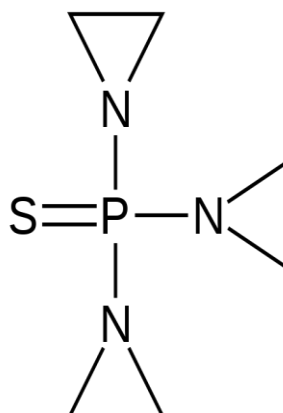


Figura 6. Tiotepa

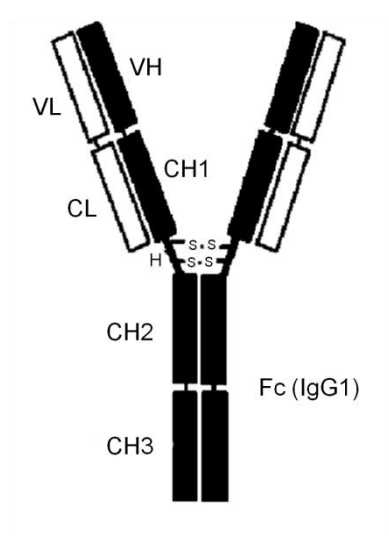


Figura 7. Trastuzumab

El topotecán (Figura 8) es un fármaco antineoplásico que actúa inhibiendo la topoisomerasa-I, una enzima implicada en el desenrollamiento de la cadena de ADN, proceso previo a su replicación. Se utiliza en carcinoma metastásico de ovario y pulmón, y se administra por vía oral, intravenosa o intratecal (Mathijssen *et al*, 2002; Flórez, 2008).

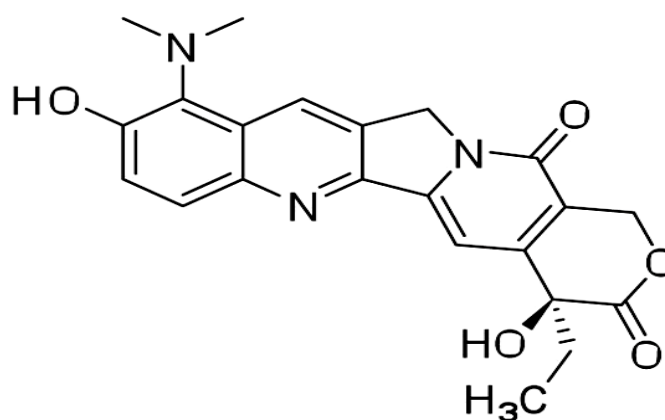


Figura 8. Topotecán

1.6 TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS

Desde los principios de la administración intratecal de sustancias con fines diagnósticos o terapéuticos, uno de los principales temores era la posibilidad de infligir daño en el parénquima nervioso, las meninges o el aporte circulatorio (Wolman, 1966).

Tello fue el primero en describir los efectos de la instilación intratecal de agua, suero salino o suero glucosado sobre la celularidad del LCR. En un modelo experimental pudo detectar una pleocitosis neutrofílica en las primeras 24 horas, que viraba hacia una pleocitosis mixta, neutrofílica y linfocitaria, en las 48 horas siguientes, y alcanzaba la normalidad a los 15 días de la intervención (Tello, 1950). Previamente se habían comunicado casos de pacientes que habían presentado pleocitosis tras la administración intratecal de estreptomina (Riggi, 1948; Mordasini, 1948). El propio Tello tuvo un caso de meningitis tuberculosa en el cual la pleocitosis era dudosamente atribuible al fármaco intratecal, cuestión que le llevó a diseñar el experimento reseñado.

La aparición de reacciones adversas graves tras la administración de metotrexato intratecal está descrita desde la década de los 60. En aquellos primeros años se

comunicaron casos de demencia, muerte y paraplejia (Sullivan & Windmiller, 1966; Back, 1969; Saiki, 1972). En 1975 se sugirió la posibilidad de que la gravedad de las reacciones adversas de la QIT estuviera relacionada con la presencia de enfermedad leptomeníngea previa. De hecho, en las autopsias de algunos pacientes que habían presentado paraplejia, o incluso tetraplejia, se pudo observar infiltración leucémica intramedular y mielomalacia, con petequias asociadas. A partir de estos hallazgos, se postuló que la infiltración tumoral leptomeníngea condicionaba cambios en la vascularización y en los mecanismos de drenaje del LCR, propiciando una mayor exposición del tejido nervioso al fármaco. Por el contrario, la administración profiláctica del fármaco, en ausencia de enfermedad, sólo provocaba ocasionalmente un cuadro de meningitis química, que cursaba con fiebre, cefalea y vómitos, y que duraba entre dos y cinco días. En aquel momento se trató de implicar al excipiente en el que iba vehiculado el metotrexato como responsable de este cuadro, pero esta hipótesis no se llegó a demostrar (Geiser *et al*, 1975).

Tan sólo en un estudio reciente se ha intentado cuantificar la incidencia de alteraciones de sustancia blanca y leucoencefalopatía necrotizante tras la administración de metotrexato intratecal, con o sin radioterapia adyuvante, en 143 pacientes con leucemia o linfoma y afectación del SNC. En esta serie 66,4% de los pacientes presentaron lesiones de sustancia blanca en la RM, y 2,8% llegaron a padecer una leucoencefalopatía necrotizante que cursó con demencia rápidamente progresiva. A diferencia de lo encontrado en otros trabajos, la radioterapia no incrementó el riesgo de esta complicación (Kim *et al*, 2011).

También recientemente se ha analizado la toxicidad de la QIT en una serie de 19 pacientes con leucemia aguda linfoblástica o linfoma no Hodgkin muy agresivo con recaída en el SNC, aislada o asociada a recaída en médula ósea. Estos pacientes recibieron ciclos de tratamiento con citarabina liposomal en dosis de 50 mg y con una periodicidad bisemanal hasta negativizarse dos veces consecutivas el LCR, tras lo cual se pasaba a una administración mensual. En esta serie se registraron todas las reacciones adversas y, aisladamente, se analizaron las atribuibles a la citarabina liposomal *per se*. Un

32% de los pacientes presentaron toxicidad atribuible al fármaco, siendo la cefalea el evento más común (21%). Las reacciones adversas fueron más frecuentes cuanto mayor era el número de ciclos, y tendían a resolverse espontáneamente. Es interesante resaltar que un 89% de los pacientes tuvieron alguna complicación. En aquellos casos en los que no se podía responsabilizar al fármaco, las complicaciones se atribuyeron a la propia progresión de la enfermedad neurológica, al empleo de dexametasona por vía sistémica o a la progresión tumoral (Gökbuget *et al*, 2011).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La afectación metastásica de las leptomeninges, o meningitis neoplásica, representa una situación muy grave y habitualmente mortal del cáncer, que suele producirse en estadios avanzados de la enfermedad. Puede aparecer hasta en el 15% de los pacientes con cáncer, aunque la incidencia varía según la estirpe tumoral. Es especialmente común en el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el melanoma, los linfomas no Hodgkin de alto grado y las leucemias agudas linfoblásticas.

Hasta la fecha se han empleado diversas modalidades de tratamiento, de manera aislada o en combinación. Las alternativas utilizadas son la radioterapia, la quimioterapia sistémica y la quimioterapia intratecal (QIT). Ninguna de ellas, ni sus combinaciones, ni los distintos fármacos administrados por vía sistémica o intratecal han mostrado superioridad con respecto a las demás opciones en el manejo de la enfermedad leptomeníngea tumoral.

En los últimos años la supervivencia de los pacientes con cáncer ha mejorado de manera muy significativa, lo que condiciona que el número de enfermos con esta complicación neurológica sea necesariamente creciente. El descorazonador pronóstico que, de momento, tiene la meningitis neoplásica, junto con la creencia extendida de que los tratamientos específicos suponen molestias importantes y una gran toxicidad, hacen que muchos pacientes solamente reciban tratamientos paliativos.

Sin embargo, nuestra impresión personal procedente de la propia experiencia no coincidía con la percepción generalizada acerca de la toxicidad de la QIT. Además, nos planteamos que el problema de las molestias generadas por la repetición de punciones lumbares en un mismo paciente se obviaba con la implantación de un reservorio subcutáneo conectado al sistema ventricular (Ommaya). Decidimos, por tanto, revisar todas las reacciones adversas presentadas por nuestros pacientes tras la administración de QIT, con objeto de analizar su seguridad. Por otro lado, quisimos comparar las dos vías

de administración de QIT, la punción lumbar y la administración mediante un dispositivo Ommaya, en cuanto a su tolerancia y su seguridad. Finalmente, fue nuestro propósito analizar si otros factores relacionados con la enfermedad de base o el tipo de fármaco podían influir en la aparición de reacciones adversas.

Tras una extensa revisión de la literatura, no hemos encontrado ningún estudio de seguridad sobre QIT con un número de procedimientos tan voluminoso. Al plantear este trabajo, consideramos que los resultados de nuestro estudio podrían ser lo suficientemente significativos como para desmentir la idea de una toxicidad exagerada o, por el contrario, para reforzarla e instar a los investigadores a buscar otras rutas de administración de medicación, otros fármacos u otras alternativas terapéuticas.

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. La quimioterapia intratecal (QIT) es un tratamiento oncológico relativamente seguro, con una probabilidad de reacciones adversas graves menor al 10%.
2. Las reacciones adversas de la QIT son menos frecuentes y menos graves cuando la administración se lleva a cabo mediante un dispositivo Ommaya que cuando se efectúa mediante punción lumbar.
3. La QIT administrada en presencia de enfermedad leptomeníngea se asocia a una mayor incidencia y gravedad de reacciones adversas que la QIT profiláctica.
4. El tipo de cáncer, ya sea sólido o hematológico, no influye de forma significativa en la presentación o gravedad de las reacciones adversas relacionadas con la QIT.
5. El tipo de fármaco administrado no influye de forma significativa en la presentación o gravedad de las reacciones adversas relacionadas con la QIT.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar las diferencias entre la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas que aparecen con la administración de quimioterapia intratecal (QIT) vía Ommaya y la administración por punción lumbar en pacientes afectados por enfermedades onco-hematológicas.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar si la presentación y/o gravedad de las reacciones adversas guardan relación con la existencia de enfermedad leptomeníngea.
2. Analizar si la presentación y/o gravedad de las reacciones adversas guardan relación con el tipo histológico de cáncer.
3. Analizar si la presentación y/o gravedad de las reacciones adversas guardan relación con el fármaco administrado.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de seguridad, de un solo centro, en el que se analizan de forma retrospectiva la incidencia y gravedad de las reacciones adversas de la quimioterapia intratecal (QIT) administrada por dos vías diferentes (vía punción lumbar y vía Ommaya) en una cohorte de pacientes afectados por enfermedades onco-hematológicas.

5.2 PROCEDENCIA DE LA MUESTRA Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Todos los procedimientos analizados se llevaron a cabo en el Hospital Universitario Quirón Madrid. Este Hospital no pertenece a la red pública sanitaria de la Comunidad de Madrid y los pacientes que a él acuden son beneficiarios de pólizas de salud de compañías aseguradoras privadas. Los pacientes incluidos en este estudio pertenecían a los Servicios de Oncología y Hematología, y estaban afectados por un tumor sólido o una enfermedad neoplásica hematológica. Todos ellos se consideraron subsidiarios de QIT por los especialistas correspondientes, bien con fines terapéuticos (por enfermedad leptomeníngea) o bien de forma profiláctica (en neoplasias hematológicas sin evidencia de invasión leptomeníngea). Para tal fin, habían sido remitidos al Servicio de Neurología, donde el investigador principal fue el encargado de realizar la totalidad de los procedimientos. Se registraron todos los procedimientos de QIT realizados de forma consecutiva por el mismo investigador a lo largo de cinco años (1 de febrero de 2007 a 31 de enero de 2012), por medio de una punción lumbar o a través de un dispositivo Ommaya.

5.3 VARIABLES DE EVALUACIÓN

5.3.1 Grupos de estudio

- Grupo 1: administraciones de QIT vía punción lumbar*
 - Grupo 2: administraciones de QIT vía Ommaya*
- * Para cada paciente, se consideran por separado las sucesivas administraciones o sesiones de QIT

5.3.2 Variables demográficas y clínicas

- Edad (años)
- Sexo (varón / mujer)
- Tipo de tumor:
 - Sólido: mama, otros
 - Hematológico: leucemia, linfoma, otros
- Presencia de enfermedad leptomeníngea (no / sí)
- Tipo de fármaco administrado:
 - Citarabina liposomal
 - Triple terapia
 - Metotrexato
 - Citarabina
 - Trastuzumab

5.3.3 Variable dependiente o de resultado

- Reacciones adversas atribuibles al procedimiento:
 - Ninguna
 - Reacción adversa no grave
 - Reacción adversa grave*

- * Según Criterios de la Unión Europea, Directiva 2000/38/CE, consideramos reacción adversa grave aquella que ocasiona la muerte, o discapacidad permanente, o ingreso hospitalario, o prolongación de la estancia hospitalaria (V. Anexo I)
- Reacciones adversas atribuibles al fármaco administrado*:
 - Definitivo
 - Probable
 - Posible
 - Dudoso
- * Según la escala de imputabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo *et al.*, 1981 (V. Anexo II)

5.4 RECOGIDA DE DATOS

Inicialmente se hizo un registro consecutivo de todas las administraciones de QIT llevadas a cabo en pacientes onco-hematológicos por parte del mismo investigador durante el período del 01/02/2007 al 31/01/2012 (627 procedimientos). Posteriormente se definieron las variables del estudio, y se revisaron las historias clínicas de forma retrospectiva. El propio investigador que había realizado los procedimientos de QIT fue el encargado de recoger los datos.

5.5 VALORACIÓN CLÍNICA INICIAL

Todos los pacientes habían sido diagnosticados de una neoplasia sólida o hematológica por los especialistas correspondientes. Los datos sobre la categoría diagnóstica, las características histopatológicas y el grado de extensión estaban incluidos en las historias clínicas de los Servicios de Oncología y Hematología.

Se consideró que el paciente tenía enfermedad leptomeníngea si en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) la citología y/o el inmunofenotipo eran positivos para enfermedad neoplásica (Enting, 2005; Subira *et al*, 2011). Una vez establecida la condición de enfermedad, ésta no se modificaba aunque se negativizase la citología o el inmunofenotipo. En todos los pacientes con tumores sólidos en los que se había indicado QIT ya estaba establecido el diagnóstico de enfermedad leptomeníngea y sólo se registraban, por tanto, las administraciones de QIT. En el caso de los tumores hematológicos, la indicación de la QIT venía determinada por el protocolo de tratamiento de la enfermedad de base. Si en la primera punción diagnóstica o en alguna subsiguiente que se realizase con fines profilácticos en ciclos de tratamiento posteriores se determinaba una citología y/o inmunofenotipo positivos, ya se establecía la condición de enfermedad leptomeníngea.

Según se ha indicado, todos los pacientes con tumores sólidos ya habían sido diagnosticados de enfermedad leptomeníngea. En los pacientes con tumores hematológicos se realizó resonancia magnética (RM) craneal y de todo el neuroeje si el análisis de las muestras de LCR demostraba enfermedad leptomeníngea. Si las administraciones eran profilácticas, el estudio de extensión comprendía analítica, tomografía de emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TAC) corporal y estudio de médula ósea.

El investigador hizo una exploración neurológica previa a la administración de la quimioterapia de cada uno de los pacientes. En aquellos casos en los que pudiera existir riesgo de herniación por presentar signos neurológicos focales o síntomas de hipertensión intracraneal, se solicitó una prueba de neuroimagen para descartar la presencia de una lesión expansiva. En ningún caso se contraindicó el procedimiento.

5.6 ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

5.6.1 Indicación del tratamiento

La indicación de QIT la habían sentado los especialistas de Oncología o Hematología responsables de los pacientes. En los tumores sólidos la indicación fue siempre terapéutica. En los tumores hematológicos la indicación era terapéutica cuando se constataba enfermedad leptomenígea, o profiláctica, en caso contrario.

5.6.2 Selección de la técnica

La administración del fármaco se realizaba mediante punción lumbar o a través de un dispositivo Ommaya implantado en el asta frontal del ventrículo cerebral lateral derecho (Sundaresan & Suite, 1987). La asignación de una u otra técnica no fue aleatoria. La implantación del dispositivo Ommaya se ofrecía a todos los pacientes que tenían enfermedad leptomenígea y en los cuales se presuponía que el número de administraciones iba a ser elevado. También se ofrecía esta posibilidad a aquellos pacientes cuya constitución física (obesidad mórbida, patología osteoartrósica) hacía que la realización de punciones lumbares fuera especialmente dificultosa y molesta.

5.6.3 Procedimiento mediante punción lumbar

Para llevar a cabo la punción lumbar, el investigador siempre colocaba al paciente en decúbito lateral y con la cabeza a su derecha, dado que su dominancia manual era izquierda. Al paciente se le pedía que mantuviera su espalda totalmente perpendicular al plano de la cama, con las rodillas flexionadas hacia el pecho y el cuello en flexión. Se localizaba la espina ilíaca posterosuperior y, con la mano extendida y en dirección a la línea media de la espalda, se identificaban los espacios entre las apófisis espinosas. Como punto de punción se seleccionaba el espacio L3-L4, a la altura de las crestas ilíacas, o bien uno de los espacios adyacentes, L2-L3 o L4-L5. Se esterilizaba la zona con povidona yodada o clorhexidina, y se anestesiaba mediante la infiltración de 2 cc de

la medicación se realizaba en el mismo día de la administración, no permitiendo nunca un decalaje entre la preparación y la administración superior a 3 horas. La administración de la triple terapia, el metotrexato, la citarabina y el trastuzumab era directa, mientras que la administración de la citarabina liposomal era precedida por la instilación intratecal de 4 mg de dexametasona. La infusión de la medicación era pausada, pero constante, durando el proceso en torno a un minuto. Tras la finalización de la instilación intratecal, se retiraba la aguja y se colocaba un apósito. Al paciente se le recomendaba que permaneciera en decúbito supino por un tiempo no inferior a 2 horas (Vídeo 1).

5.6.4 Procedimiento mediante dispositivo Ommaya

De forma alternativa, la administración de QIT se llevó a cabo a través de un dispositivo Ommaya (Codman & Shurtleff, Inc., Raynham, MA). Este dispositivo está formado por un reservorio, que se implanta en el cuero cabelludo del paciente, y un catéter conectado con el reservorio, que se inserta en el asta frontal del ventrículo cerebral lateral derecho (Figura 10). Para la inserción del catéter, se requería la realización de un trépano y atravesar el hueso, las meninges y el tejido cerebral hasta llegar al ventrículo. Una vez alcanzado el ventrículo, se conectaba el catéter al terminal del reservorio y se cerraba el sistema. Tras la implantación del dispositivo Ommaya por parte del Servicio de Neurocirugía, se esperaban al menos 3 días antes de comenzar a administrar la medicación por esta vía.

La administración del fármaco vía Ommaya se llevaba a cabo desde la cabecera de la cama del paciente, con el dispositivo ventricular a la derecha del investigador. Se colocaba el cabecero a 30° y se aislaba el campo con un paño estéril fenestrado. Se esterilizaba el cuero cabelludo en la zona de punción con povidona yodada o clorhexidina. Posteriormente se purgaba con suero salino la aguja tipo *gripper*, con la que se procedía a pinchar el reservorio.



Figura 10. Dispositivo Ommaya: en la parte superior, el reservorio para el cuero cabelludo; en la parte inferior, el catéter para la conexión con el ventrículo cerebral.

Una vez realizada la punción, se le unía uno de los extremos de una llave de tres pasos (Figura 11). En otro de los extremos se conectaba una jeringa de 10 cc, mediante la cual se extraían 5 cc de LCR que se destinaban a análisis (bioquímica, citología e inmunofenotipo). Por el último extremo de la llave, se colocaba otra jeringa de 10 cc, con la que se extraían 2 cc de LCR sin retirar la jeringa de la llave. En el extremo del que se había obtenido la muestra de LCR para análisis, se conectaba la jeringa precargada con medicación. Se instilaba el fármaco y, una vez concluida la administración, se lavaban los posibles restos de medicación adheridos con el LCR almacenado en la otra jeringa. Por último, se pinchaba el sistema conectado al *gripper*, se retiraba éste y se limpiaba el lugar de punción con gasas empapadas en clorhexidina. A continuación se solicitaba al paciente que permaneciera en decúbito durante 2 horas (Vídeo 2).



Figura 11. Instrumental empleado para la administración de quimioterapia a través de un dispositivo Ommaya.

5.6.5 Fármacos administrados

El tipo de fármaco administrado, así como las dosis, eran los indicados por los servicios responsables del paciente (Hematología y Oncología). Ninguno de los fármacos administrados ha demostrado superioridad en cuanto a eficacia con respecto al resto. La elección de uno u otro dependía de diversos factores: comodidad y frecuencia de administración, reacciones adversas presentadas en administraciones previas, protocolo de tratamiento utilizado, y eficacia comunicada en la bibliografía en casos similares.

La citarabina liposomal (DepoCyte®, viales de 50 mg) se utiliza tanto en tumores hematológicos como sólidos y está indicada en presencia de enfermedad leptomeningea.

La triple terapia consiste en la administración combinada de 12 mg de metotrexato, 30 mg de citarabina y 30 mg de hidrocortisona. Es útil en tumores sólidos y hematológicos. Se emplea tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea.

La administración de metotrexato (12 mg) se lleva a cabo en pacientes con linfomas primarios del SNC, de acuerdo con la experiencia publicada, y en linfomas de Burkitt dentro del protocolo CODOX-M.

La citarabina (70 mg) se emplea en pacientes con linfoma de Burkitt dentro del protocolo CODOX-M.

La utilización de trastuzumab (25 mg) en pacientes con carcinoma de mama HER2neu -positivo se basa en series de casos publicados en la literatura.

5.6.6 Planificación de las sesiones

En el caso de la citarabina liposomal, la administración de las cuatro primeras dosis era quincenal, y a continuación se seguía con dosis de mantenimiento cada 4 semanas. El tratamiento se interrumpía cuando el paciente presentaba intolerancia o bien cuando se producía un empeoramiento clínico debido a progresión tumoral.

En los casos en que se empleó triple terapia, la QIT se administró junto con cada ciclo de tratamiento sistémico.

El metotrexato y la citarabina aisladas se utilizaron dentro del protocolo CODOX-M para el tratamiento del linfoma de Burkitt. Aquellos pacientes que no tenían enfermedad meníngea recibían dos administraciones por ciclo, y los pacientes que se diagnosticaban de afección leptomeníngea recibían hasta siete dosis por ciclo (Mead, 2002).

La administración de trastuzumab se llevó a cabo en dos pacientes con carcinoma de mama. En la primera se hizo semanalmente hasta comprobar la mejoría radiológica y la negativización del inmunofenotipo, para pasar posteriormente a un esquema trisemanal. Al haber empeoramiento clínico y nueva positivización del inmunofenotipo, se decidió volver a un régimen semanal, interrumpiéndose el seguimiento por finalización del registro. En el segundo de los casos, el régimen fue semanal por persistencia de la positividad hasta la finalización del registro.

5.7 SEGUIMIENTO CLÍNICO Y REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes eran valorados de nuevo al día siguiente o en la siguiente sesión de QIT, con un intervalo máximo de 1 mes. Se les interrogaba específicamente por la posible presencia de reacciones adversas atribuibles a la intervención. En caso de presentarlos, eran registrados en la historia clínica del paciente, así como su evolución y resolución.

Las posibles reacciones adversas se clasificaron en graves y no graves. Según los Criterios de la Unión Europea (Directiva 2000/38/CE), las reacciones adversas se consideraron graves si ocasionaban la muerte del paciente, discapacidad permanente, ingreso hospitalario, o prolongación de la estancia hospitalaria. Si no se producía ninguna de esas circunstancias, se consideraba que la reacción adversa no era grave (V. Anexo I).

Así mismo, a cada reacción adversa se le aplicó la escala de imputabilidad del fármaco de Naranjo *et al* (1981). Por medio de un cuestionario, esta escala establece la probabilidad de que un determinado evento sea atribuible al fármaco administrado. Divide las categorías en definitivo, probable, posible y dudoso (V. Anexo II).

Finalmente, la frecuencia de cada tipo de reacción adversa se categorizó siguiendo los criterios CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, 1995). Según su incidencia, esta clasificación considera que las reacciones adversas pueden ser muy frecuentes, frecuentes, infrecuentes, raras o muy raras (V. Anexo III).

5.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE), o con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) en caso de asimetría.

Para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas basales y las características clínicas de los pacientes se utilizó el test de χ^2 , o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se ajustó un modelo de regresión logística condicional por método de ecuaciones generalizadas (*generalized estimating equations*, GEE) para evaluar la relación con la presencia de reacciones adversas, controlando la variabilidad intraindividuo derivada de que el paciente pudiera haber sido sometido a múltiples procedimientos. En los contrastes de hipótesis se introdujeron las variables que en el análisis univariado habían presentado $p < 0,20$.

Los parámetros del modelo logístico jerárquico ajustado se estimaron con el método de máxima verosimilitud. Se evaluó la existencia de interacciones. Se presentan los “odds ratio”(OR) ajustados, junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor que 0,05.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Antes de la administración de QIT, todos los pacientes fueron informados sobre su situación clínica, la finalidad del tratamiento, y los posibles riesgos y beneficios de cada una de las técnicas. Todos ellos otorgaron libremente su consentimiento por escrito para someterse a la intervención.

La ejecución de este estudio ha seguido los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (*World Medical Association*, 1964), y revisada por última vez en la 59ª Asamblea General de la misma asociación (*World Medical Association*, 2008). Además se han ajustado a la legislación vigente en nuestro país, incluyendo la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. En todo momento se han salvaguardado los datos personales de los pacientes, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Entre el 1 de febrero de 2007 y el 31 de enero de 2012, se llevaron a cabo 627 administraciones de quimioterapia intratecal (QIT) en un total de 124 pacientes. Las principales características demográficas y clínicas de estos pacientes se muestran en las figuras 12 a 14 y en la tabla 1. Se incluyeron 76 hombres y 48 mujeres, con una edad media de 53 ± 16 (rango 18-84). Siete de ellos (6%) estaban diagnosticados de tumores sólidos, y 117 pacientes (94%) padecían neoplasias hematológicas. Por otra parte, 28 pacientes (23%) presentaron enfermedad leptomeníngea al inicio o en alguna fase del seguimiento, mientras que los 96 restantes (77%) no tuvieron afectación de las meninges en ningún momento de la evolución.

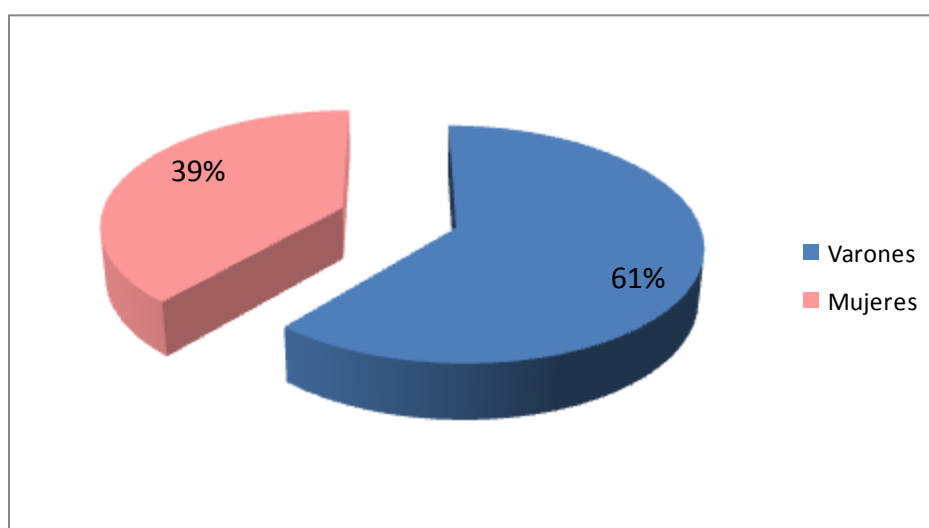


Figura 12. Distribución de los pacientes por sexos.

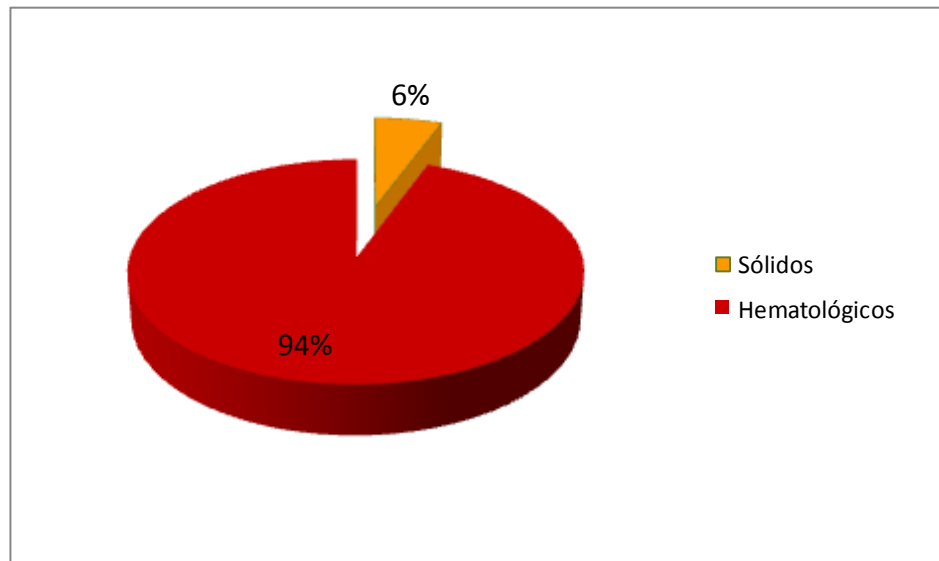


Figura 13. Distribución de los tipos de tumor.

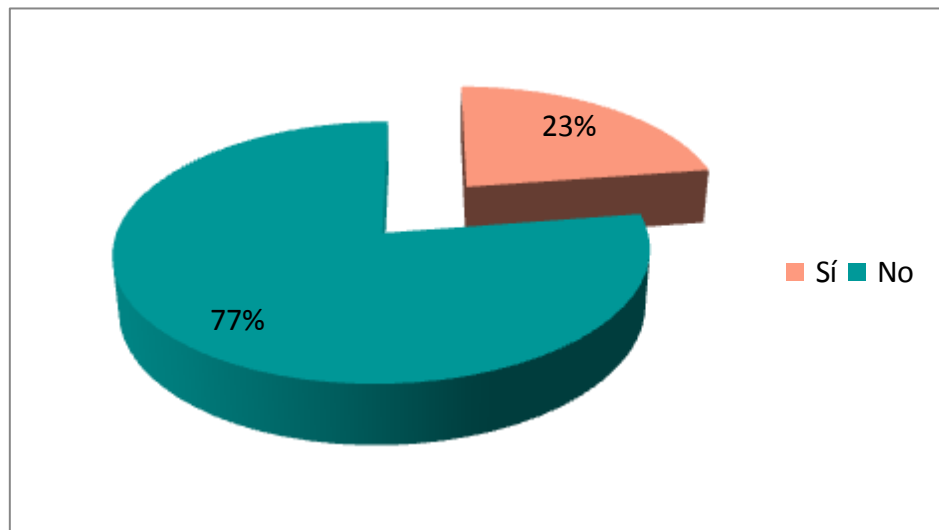


Figura 14. Distribución de los pacientes según la presencia de enfermedad leptomenígea.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Edad, media (rango)	53 ± 16 (18-84)
Sexo	
Hombres	76 (61,3%)
Mujeres	48 (38,7%)
Tumores sólidos, total	7 (6%)
Ca. mama	5 (4%)
Otros	2 (2%)
Tumores hematológicos, total	117 (94%)
Linfoma	77 (61%)
Leucemia	38 (31%)
Otros	2 (2%)
Enfermedad leptomeníngea	
Sí	28 (23%)
No	96 (77%)

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

Se llevaron a cabo 627 administraciones de QIT en total, 520 (83%) por punción lumbar y 107 (17%) a través de un dispositivo Ommaya (figura 15, tabla 2).

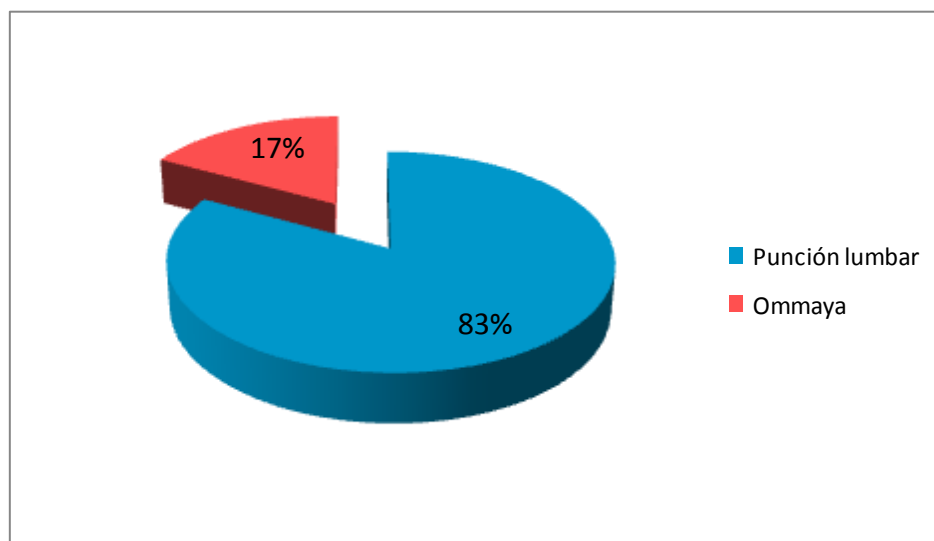


Figura 15. Distribución de los procedimientos según la vía de administración.

Tabla 2. Vías de administración empleadas en esta serie

	Punción lumbar	Ommaya	Total
Nº de procedimientos	520	107	627
Nº de pacientes	108	7	124
	9*		

*Nueve pacientes recibieron medicación por ambas vías (dosis iniciales por punción lumbar, y dosis posteriores a través de un dispositivo Ommaya)

La mediana del número de procedimientos por paciente fue de 4, con un rango de 1-27 y un rango intercuartílico (RIQ) de 1-6. Por tanto, el 50% de los pacientes recibieron cuatro o más dosis, el 25% sólo una y otro 25% seis o más. Cientoocho pacientes (87%) recibieron todas las dosis por punción lumbar, con un rango de procedimientos de 1-17 (RIQ: 1-6). Otros 7 pacientes (6%) recibieron toda la medicación vía Ommaya, con un rango de administraciones de 2-14 (RIQ 4-9). Además, en 9 pacientes (7%) en los que

inicialmente se administró la QIT mediante punción lumbar, se acabó implantando un dispositivo Ommaya. En este grupo, el rango de administraciones fue de 6-27 y el RIQ de 7-14 (tabla 2, figura 16).

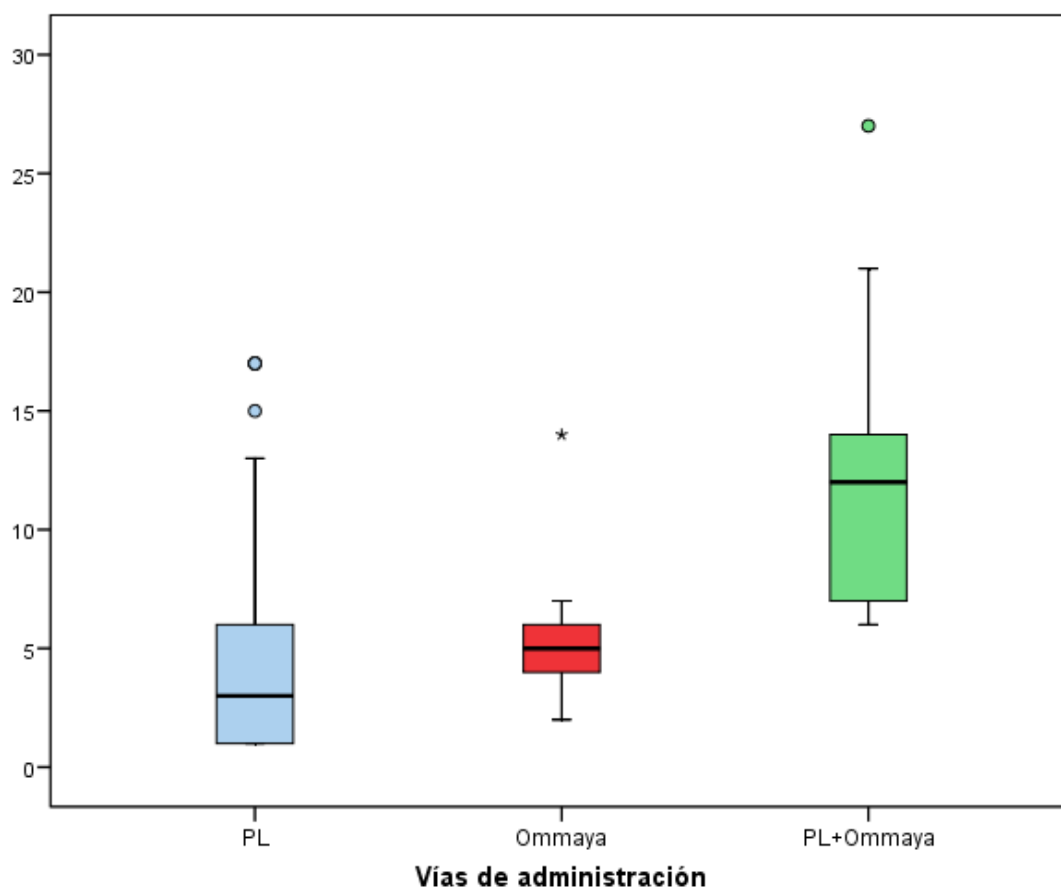


Figura 16. Mediana y rango intercuartílico del número de procedimientos por paciente según la vía de administración (PL: punción lumbar)

En 427 procedimientos (68%) se administró triple terapia con 30 mg de citarabina, 30 mg de hidrocortisona y 12 mg de metotrexato. En 51 (8%) se utilizó metotrexato, en 40 (6%) citarabina y en 19 (3%) trastuzumab. En los 90 restantes (15%) se instiló un fármaco de liberación sostenida, la citarabina liposomal (figura 17). La vía de administración de los distintos fármacos, así como la presencia o no de enfermedad leptomeníngea en cada caso, se recogen en la tabla 4.

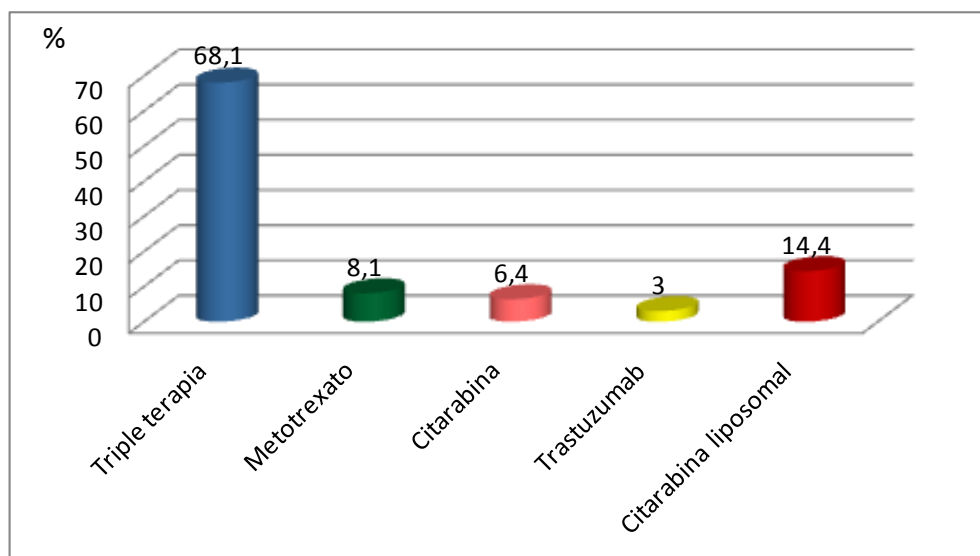


Figura 17. Distribución de los procedimientos según el fármaco empleado.

Tabla 4. Número de procedimientos con cada uno de los fármacos empleados.

	Triple terapia	Metotrexato	Citarabina	Trastuzumab	Citarabina liposomal
Vía de administración					
P. lumbar	380	37	40	0	63
Ommaya	47	14	0	19	27
Enfermedad leptomeníngea					
Sí	108	15	13	19	73
No	319	36	27	0	17
Total	427	51	40	19	90

6.3 REACCIONES ADVERSAS REGISTRADAS

Se registraron 59 (9,4%) reacciones adversas en el total de los 627 procedimientos practicados (figura 18, tabla 5). Todas estas reacciones acontecieron en 41 pacientes de los 124 incluidos en la muestra (33%). En el conjunto de todas las reacciones adversas, 32 (54%) se consideraron graves según los criterios de la Directiva Europea 2000/38/CE (Anexo I). Por otra parte, en 30 episodios (51%) la reacción adversa se pudo atribuir al propio fármaco, al entrar dentro de las categorías de definitivo o probable de la escala de imputabilidad de Naranjo *et al* de 1981 (Anexo II).

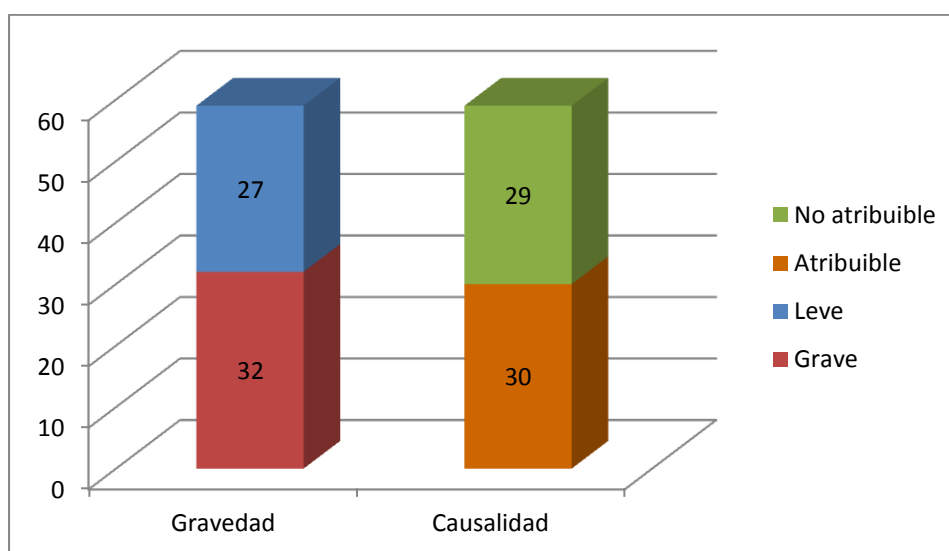


Figura 18. Reacciones adversas presentadas según su gravedad y causalidad.

Las distintas reacciones adversas se repartieron entre 20 eventos clínicos (tabla 5). La reacción adversa grave más común fue la cefalea postural moderada o intensa (7 episodios, 1,1% del total). Por otro lado, la reacción adversa atribuible al fármaco más común fue la radiculopatía irritativa (6 episodios, 1% del total). Según los criterios CIOMS (Anexo III), la cefalea postural moderada o intensa, la cefalea postural leve y la radiculopatía irritativa fueron reacciones adversas frecuentes (1-10%), mientras que el resto de eventos adversos se consideraron infrecuentes (0,1-1%).

Tabla 5. Descripción de las reacciones adversas registradas

Reacción adversa	Nº episodios (% procedimientos)	Causalidad*	Gravedad†
Síndrome troncoencefálico transitorio	1 (0,2)	Posible	Grave
Hemorragias retinianas	2 (0,3)	Definitivo	Grave
Hematoma epidural	1 (0,2)	Dudoso	Grave
Cefalea postural moderada- intensa	7 (1,1)	Posible	Grave
Meningitis química	2 (0,3)	Probable	Grave
Higromas subdurales	2 (0,3)	Posible	Grave
Ventriculitis química recurrente	4 (0,6)	Probable	Grave
Leucoencefalopatía	3 (0,5)	Probable	Grave
Aracnoiditis	3 (0,5)	Definitivo	Grave
Disfunción dispositivo	3 (0,5)	Dudoso	Grave
Meningitis infecciosa	1 (0,2)	Posible	Grave
Síndrome vertiginoso	1 (0,2)	Probable	Grave
Mielopatía	1 (0,2)	Probable	Grave
Ventriculitis infecciosa	1 (0,2)	Posible	Grave
Cefalea postural leve	8 (1,3)	Posible	Leve
Cefalea postural recurrente‡	5 (0,8)	Probable	Leve
Reacción vagal	3 (0,5)	Probable	Leve
Radiculopatía irritativa	6 (1,0)	Probable	Leve
Incremento de migrañas	2 (0,3)	Posible	Leve

Hipertensión intracraneal	3 (0,5)	Posible	Leve
Total	59 (9,4)		

*Según la escala de imputabilidad de Naranjo et al (Anexo II)

†Según los criterios de la Directiva Europea 2000/38/CE (Anexo I)

‡Cefalea que se repite tras la administración del fármaco; los 5 episodios se presentaron en dos pacientes distintos.

6.4 RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Se registraron 15 (14%) reacciones adversas en las 107 administraciones vía Ommaya, frente a las 44 (8%) reacciones adversas de las 520 administraciones vía punción lumbar. De las 15 reacciones que aparecieron con el dispositivo Ommaya, 12 fueron graves, mientras que 21 de las 44 reacciones que aparecieron con la punción lumbar alcanzaron el nivel de gravedad. Las reacciones adversas fueron más frecuentes ($p=0,028$) y, además, con mayor frecuencia fueron graves ($p=0,008$) cuando se empleó un dispositivo Ommaya que cuando los fármacos se instilaron mediante punción lumbar (figura 19, tabla 6). Con cada una de las dos vías de administración, las reacciones adversas atribuibles y no atribuibles al fármaco tuvieron una distribución similar ($p=0,194$) (tabla 7).

Con el dispositivo Ommaya, la incidencia de reacciones adversas fue similar en presencia y en ausencia de enfermedad. En las 85 administraciones que se llevaron a cabo con enfermedad leptomeníngea hubo 12 reacciones adversas (14%), y en las 22 restantes que se llevaron a cabo sin enfermedad hubo 3 reacciones adversas (14%).

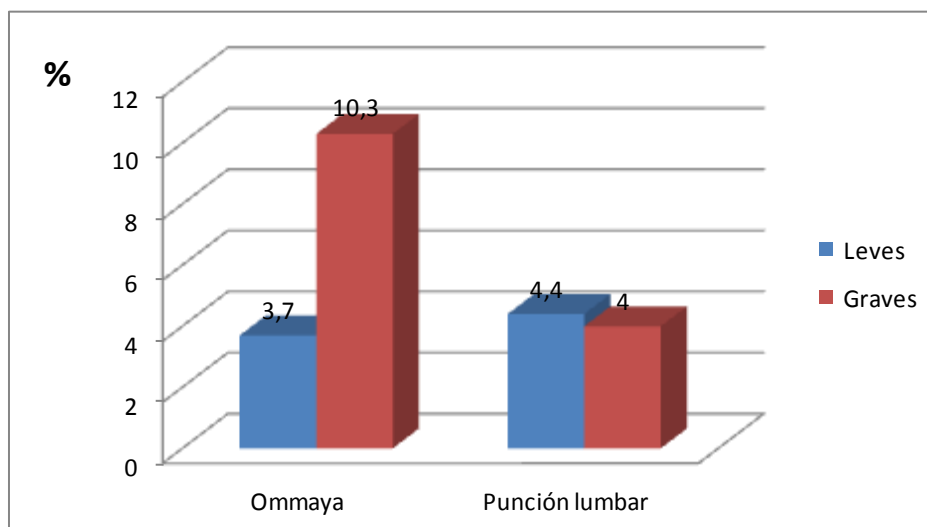


Figura 19. Incidencia de reacciones adversas leves y graves en los procedimientos realizados según la vía de administración.

Tabla 6. Proporción de reacciones adversas según la vía de administración.

	Leves	Graves	Total
Vía			
Ommaya	3/107 (2,8%)	12/107 (11,2%)*	15/107 (14%)*
Punción lumbar	23/520 (4,4%)	21/520 (4,0%)	44/520 (8,4%)
p	>0,999	0,008	0,028
Total	27/627 (4,3%)	32/627 (5,1%)	59/627 (9,4%)

*Significativo con respecto a la administración por punción lumbar

Tabla 7. Proporción de reacciones adversas atribuibles y no atribuibles al fármaco, según la vía de administración.

	Atribuibles al fármaco	No atribuibles al fármaco	p
Vía			
Ommaya	8/107 (7,5%)	7/107 (6,5%)	0,194
Punción lumbar	22/520 (4,2%)	22/520 (4,2%)	

6.5 RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA

Treinta y una de las 59 reacciones adversas registradas (53%) aparecieron en pacientes con enfermedad leptomeníngea. Estas 31 reacciones acontecieron en el 14% de las 228 administraciones realizadas en pacientes con meningitis neoplásica. En cambio, entre las 399 administraciones que se llevaron a cabo en ausencia de enfermedad, sólo se registraron 28 reacciones adversas, lo que supuso un riesgo del 7% en este tipo de indicación. Por otro lado, 19 de los 28 pacientes que tenían enfermedad leptomeníngea (68%) sufrieron reacciones adversas, frente a 22 de los 96 pacientes que no tenían enfermedad leptomeníngea (23%). La presencia de enfermedad leptomeníngea se asoció a mayor incidencia de reacciones adversas ($p=0,002$). En cuanto a la gravedad de las mismas, 21 de las 31 reacciones que surgieron en pacientes con meningitis neoplásica (68%), y 11 de las 28 reacciones que surgieron en ausencia de enfermedad (39%) se consideraron graves. Por tanto, la presencia de enfermedad leptomeníngea se asoció también a una mayor incidencia de reacciones adversas graves ($p<0,001$) (figura 20, tabla 8).

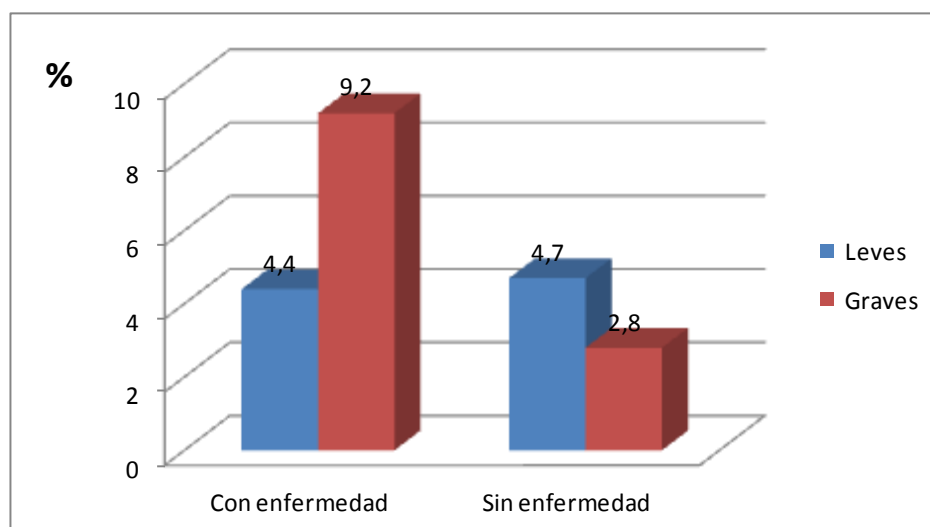


Figura 20. Incidencia de reacciones adversas leves y graves en los procedimientos realizados con y sin enfermedad leptomeníngea.

Tabla 8. Proporción de reacciones adversas según la presencia o ausencia de enfermedad leptomeníngea.

	Leves	Graves	Total
Procedimientos			
Con enfermedad	10/228 (4,4%)	21/228 (9,2%)*	31/228 (14%)*
Sin enfermedad	17/399 (4,7%)	11/399 (2,8%)	28/399 (7%)
p	0,941	<0,001	0,002
Pacientes			
Con enfermedad	9/19	15/19*	19/28 (68%)*†
Sin enfermedad	11/22	11/22	22/96 (23%)
p	>0,999	0,041	<0,001

*Significativo con respecto a los procedimientos / pacientes sin enfermedad.

†Algunos pacientes con enfermedad presentaron reacciones adversas leves y graves.

6.6 RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON EL TIPO HISTOLÓGICO DE CÁNCER

Se presentaron 56 (10%) reacciones adversas en las 591 administraciones llevadas a cabo en pacientes con enfermedad hematológica, y 3 (8%) en las 36 administraciones que recibieron los pacientes con tumores sólidos (figuras 21 y 22). De las 56 reacciones adversas registradas en pacientes con enfermedad hematológica, 30 (54%) fueron graves y 26 (46%), leves. De estas 56 reacciones, 31 (55%) aparecieron en pacientes que sufrían un linfoma, 22 (39%) en pacientes con leucemia, y 3 (5,3%) en pacientes con otras neoplasias hematológicas. Por otra parte, entre las 3 reacciones que aparecieron en pacientes con tumores sólidos, 2 fueron graves (66,7%), y una fue leve (33,3%). Todas estas reacciones acontecieron en pacientes con cáncer de mama. No se evidenció ninguna asociación estadísticamente significativa entre el tipo de tumor y la presencia o gravedad de las reacciones adversas.

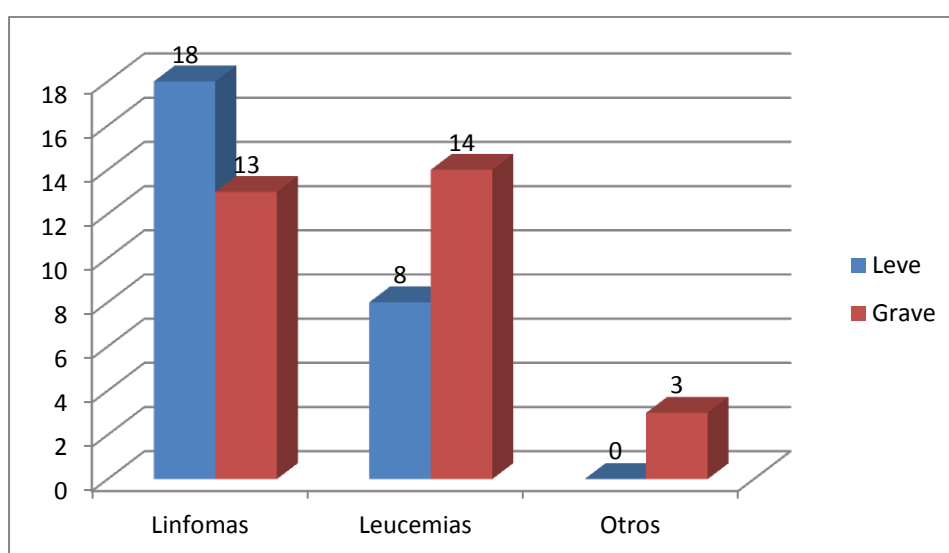


Figura 21. Reacciones adversas registradas en los pacientes con enfermedades hematológicas.

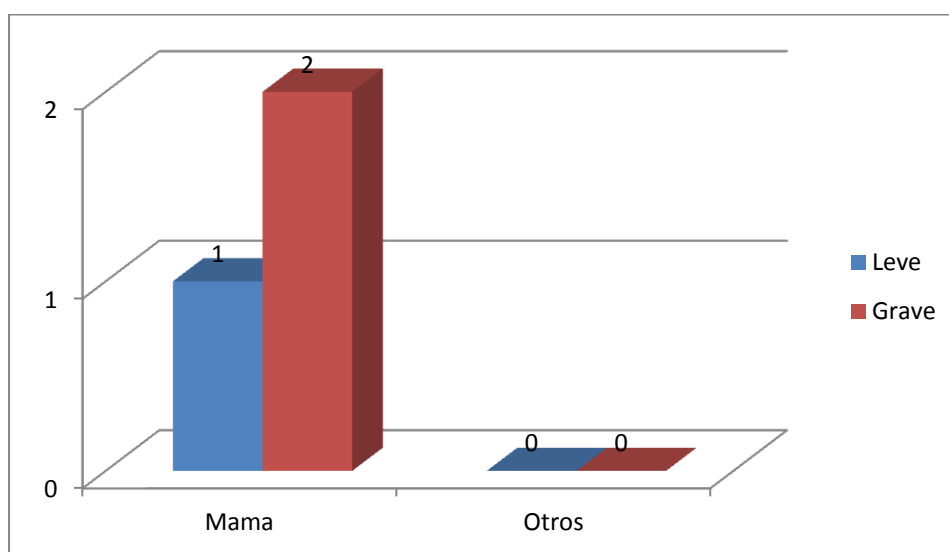


Figura 22. Reacciones adversas registradas en los pacientes con tumores sólidos.

6.7 RELACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON EL TIPO DE FÁRMACO EMPLEADO

El análisis individual de cada uno de los fármacos administrados carecía de valor por el escaso número de procedimientos a comparar entre los distintos grupos. Se decidió, entonces, separar dos grupos de fármacos: por un lado, la citarabina liposomal, por su efecto de liberación sostenida y, por otro, los fármacos de liberación inmediata (metotrexato, citarabina, trastuzumab y triple terapia).

En los 90 procedimientos llevados a cabo con citarabina liposomal se registraron 15 reacciones adversas (17%), 14 de ellas graves y una leve. En cambio, de los 537 procedimientos llevados a cabo con los fármacos de liberación inmediata, 44 (8%) se siguieron de reacciones adversas, 18 graves y 26 leves. Por tanto, el empleo de citarabina liposomal se asoció a una mayor incidencia de reacciones adversas ($p < 0,001$) y a una mayor proporción de reacciones adversas graves ($p < 0,001$) (tabla 9).

Tabla 9. Proporción de reacciones adversas según el fármaco empleado.

	Leves	Graves	Total
Fármaco			
Citarabina liposomal	1/90 (1,1%)	14/90 (15,6%)*	15/90 (16,7%)*
Otros fármacos	26/537 (4,8%)	18/537 (3,4%)	44/537 (8,2%)
p	0,157	<0,001	<0,001

*Significativo con respecto a los fármacos de liberación inmediata.

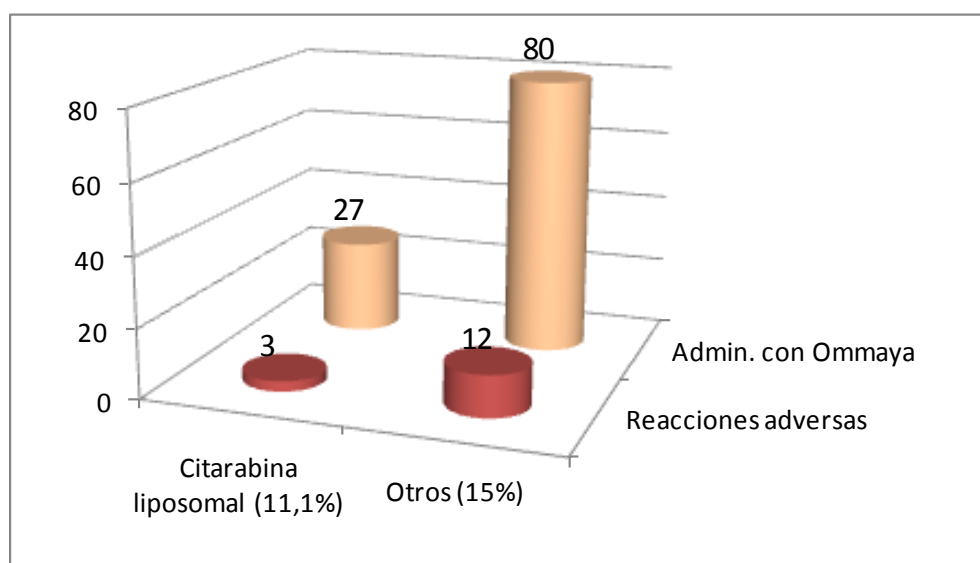


Figura 23. Reacciones adversas con los distintos fármacos administrados mediante un dispositivo Ommaya.

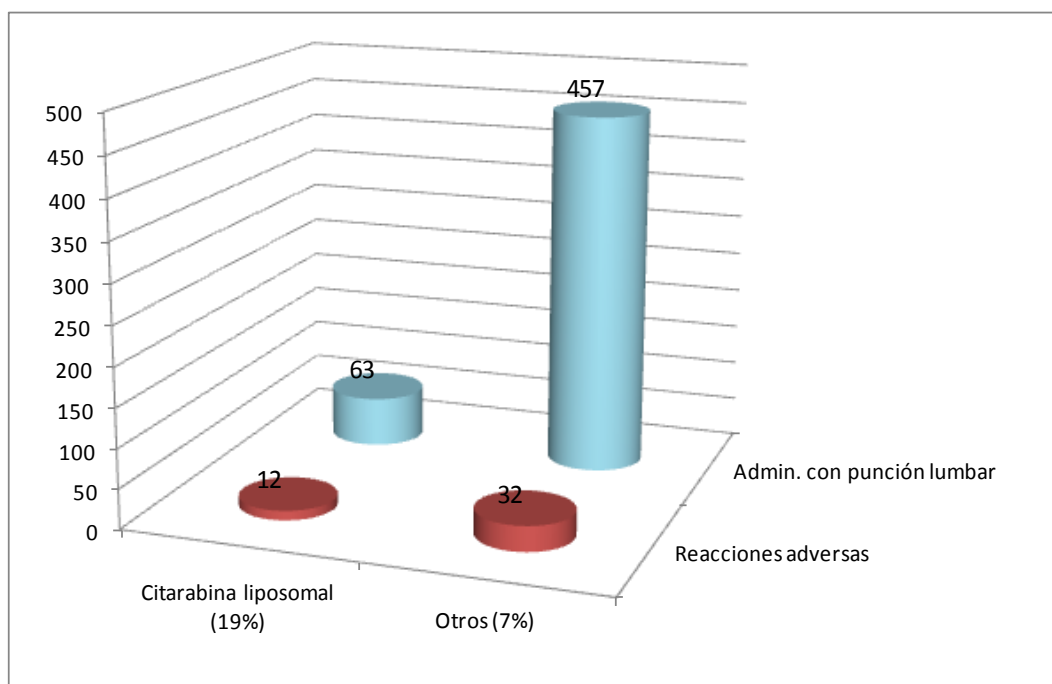


Figura 24. Reacciones adversas con los distintos fármacos administrados mediante punción lumbar.

La proporción de reacciones adversas con cada tipo de fármaco según la vía de administración se refleja en las figuras 23 y 24. Al analizar las interacciones entre el fármaco y la vía de administración, se observó que la citarabina liposomal provocaba más reacciones adversas atribuibles al propio fármaco cuando se administraba mediante punción lumbar, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,192$). En cambio, los restantes fármacos causaron mayor proporción de reacciones adversas atribuibles al propio fármaco cuando se empleó el dispositivo Ommaya ($p=0,015$) (tabla 10).

Tabla 10. Proporción de reacciones adversas atribuibles y no atribuibles al fármaco, según el fármaco empleado y la vía de administración.

	Atribuibles	No atribuibles	Total
Citarabina liposomal			
Ommaya	1/27 (3,7%)	2/27 (7,4%)	3/27 (11,1%)
Punción lumbar	8/63 (12,7%)	4/63 (6,3%)	12/63 (19,0%)
p	0,192	0,853	0,354
Otros fármacos			
Ommaya	7/80 (8,8%)*	5/80 (6,3%)	12/80 (15%)*
Punción lumbar	14/457 (3,1%)	18/457 (3,9%)	32/457 (7%)
p	0,015	0,346	0,016

*Significativo con respecto a la administración por punción lumbar

Finalmente, se ajustaron modelos de regresión logística condicional para evaluar el efecto de las variables estudiadas en la probabilidad de desarrollar reacciones adversas graves. Al incluir la vía de administración, el fármaco administrado -considerando la citarabina liposomal frente a los otros- y la presencia de enfermedad leptomeníngea, la única variable que se asoció de forma independiente con la aparición de reacciones adversas graves fue el fármaco administrado ($p=0,005$). La citarabina liposomal presentó un incremento relativo del riesgo de reacciones adversas graves del 12% frente a los restantes fármacos, con un “odds ratio” (OR) ajustado de 1,12, y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 1,04-1,21. Además, al estratificar el efecto del tratamiento por el tipo de fármaco, se observó que existía una interacción entre el fármaco empleado y la vía de administración. Cuando se utilizaba la punción lumbar, la administración de

citarabina liposomal suponía un incremento del riesgo aún mayor en relación con los otros fármacos (OR 9,46, IC 95% 3,83-23,33; p de la interacción=0,008; figura 25).

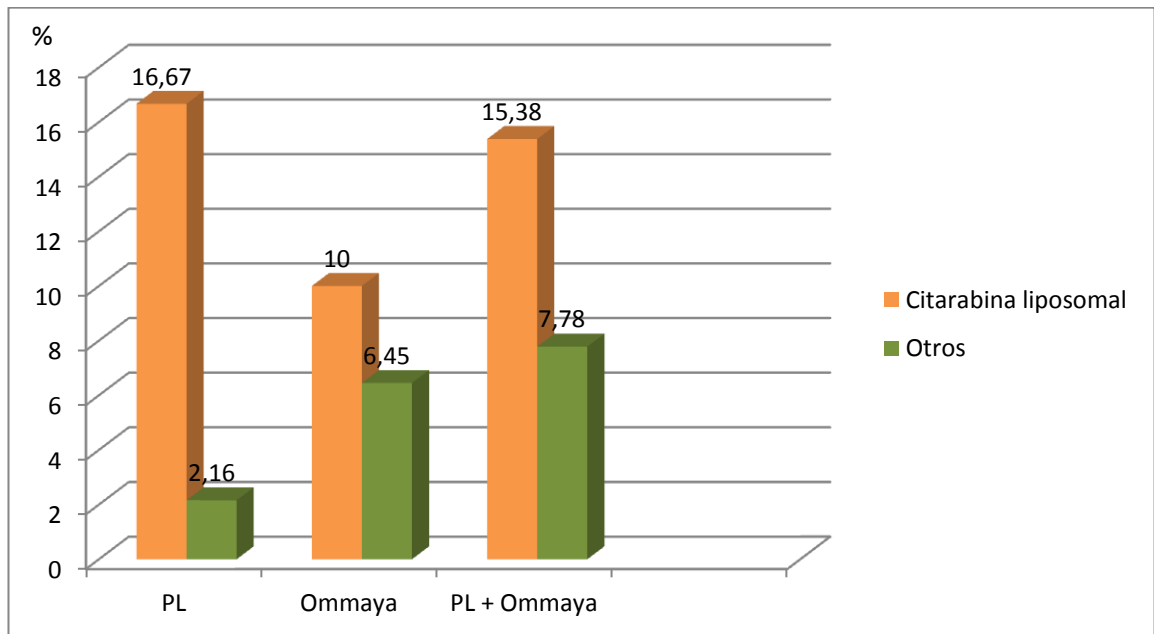


Figura 25. Probabilidad de reacciones adversas graves según la vía de administración y el fármaco administrado, clasificando los procedimientos según su aplicación en los mismos pacientes de forma exclusiva o combinada (PL: punción lumbar)

7. DISCUSIÓN

7.1 “PRIMUM NON NOCERE”

“Lo primero, no hacer daño”. Es la traducción de la expresión latina que da título a este apartado, y es una de las máximas de la Medicina. Se atribuye al médico griego Hipócrates, aunque el origen de la frase no es conocido con certeza. Desafortunadamente, no siempre es posible aplicar este principio, ya que al prescribir medicamentos o al aplicar otras medidas terapéuticas siempre existe un riesgo de reacciones adversas.

Según el Real Decreto 1344/2007, reacción adversa a medicamentos (RAM) es *“cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas”*. Por otra parte, según la Organización Mundial de la Salud (OMS; *World Health Organization*, 1973) una RAM es *“cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, o para modificar funciones fisiológicas”*. Por tanto, en cualquier tratamiento farmacológico y en cualquier acto médico intervencionista hay un riesgo inherente de provocar reacciones adversas.

7.2 REACCIONES ADVERSAS EN ONCOLOGÍA

En los últimos años hemos asistido a un incremento del número de pacientes con cáncer que son sometidos a tratamientos específicos, ya sea médicos, quirúrgicos y radioterapéuticos. A pesar de los avances conseguidos en cuanto a su eficacia, los tratamientos oncológicos tienen importantes efectos secundarios, que continúan siendo el factor limitante de su aplicación.

En todo procedimiento oncológico debería hacerse un registro sistemático y prospectivo de la toxicidad mediante determinadas escalas de valoración. Las escalas más utilizadas son las de la OMS (Millar *et al*, 1981) y la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del *National Cancer Institute* (National Cancer Institute, 2010). Sin embargo, en el caso de la quimioterapia intratecal (QIT) no se suelen aplicar. Probablemente esto se deba al hecho de que la meningitis neoplásica es un proceso potencialmente mortal o muy discapacitante, y se asumen como válidos niveles de toxicidad más elevados que en otras situaciones clínicas. En todo caso, llama la atención la falta de un control de seguridad en las situaciones de profilaxis. En la práctica clínica la QIT no sólo se utiliza como alternativa terapéutica de la enfermedad neoplásica leptomeningea, sino también como profilaxis de la recaída en el espacio subaracnoideo en pacientes con tumores hematológicos especialmente agresivos (leucemias agudas y linfomas de alto grado).

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio de seguridad sobre la administración de fármacos quimioterápicos por vía intratecal. De ahí nuestro interés por explorar la seguridad de la QIT en una serie amplia de procedimientos. Por otro lado, son muy pocos los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado tanto la eficacia como la toxicidad de la QIT. En todo caso, el análisis de la toxicidad siempre ha sido un objetivo secundario (Glantz *et al*, 1999b; Shapiro *et al*, 2006; Boogerd *et al*, 2004). Los estudios no aleatorizados en los que aparecen datos de seguridad también han tenido como objetivos primarios analizar la supervivencia y demostrar la utilidad de la QIT (Gökbuget *et al*, 2010; Rubenstein *et al*, 2013).

7.3 ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS

Con 59 eventos adversos registrados en el total de 627 procedimientos analizados, el riesgo de reacciones adversas fue del 9,4%. Por lo que acabamos de comentar, este riesgo es perfectamente asumible en Oncología, de modo que la QIT puede considerarse un procedimiento relativamente seguro.

Las 59 reacciones adversas se repartieron entre 20 eventos clínicos diferentes, con frecuencia variable para cada uno de ellos (Tabla 5). Siguiendo las normas de la Directiva Europea 2000/38/CE (Anexo I), los procesos considerados graves fueron los siguientes: síndrome troncoencefálico transitorio, hemorragia retiniana, hematoma epidural, cefaleas posturales moderadas-intensas, meningitis química, ventriculitis química, higromas subdurales, leucoencefalopatía, aracnoiditis, disfunción del dispositivo, meningitis infecciosa, síndrome vertiginoso, ventriculitis infecciosa y mielopatía grave (32 procesos en total). El riesgo de reacciones adversas graves fue de 5,1%. Entre los procesos leves, se incluyeron: cefalea postural leve, cefalea postural recurrente, reacciones vagales, radiculopatía irritativa, aumento de episodios de migraña, e hipertensión intracraneal (27 procesos en total). En cuanto a las relaciones de causalidad, en 30 ocasiones la reacción adversa se pudo atribuir al propio fármaco, al entrar dentro de las categorías de definitivo o probable de la escala de imputabilidad de Naranjo *et al* de 1981 (Anexo II). En las 29 restantes, la imputabilidad fue posible o dudosa. No obstante, las relaciones entre la administración de QIT y la aparición de las distintas reacciones adversas merecen un análisis más detenido.

La reacción adversa más frecuente fue la cefalea postural. Con distintos niveles de gravedad, se registró en 20 procedimientos (3% de toda la serie) y supuso un 34% de todas las reacciones adversas. Característicamente, esta cefalea se alivia con el decúbito y se reanuda o se agrava con el ortostatismo. En realidad este tipo de cefalea es una complicación habitual de la punción lumbar, tanto si se realiza con fines diagnósticos (p.ej. para el diagnóstico de meningitis infecciosas, de meningitis carcinomatosas, o de esclerosis múltiple) como si se lleva a cabo con un objetivo terapéutico (p.ej. para la administración de QIT). La cefalea post-punción se produce como consecuencia de la hipopresión licuoral debida a la fuga constante de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del orificio que queda en la duramadre tras la punción, y puede persistir durante varios días (Evans *et al*, 2000). Por tanto, y aun cuando el análisis global de la serie no muestre diferencias estadísticamente significativas en términos de causalidad, el análisis por procesos nos permite afirmar que la reacción adversa más frecuente asociada a la administración de QIT tiene que ver con el procedimiento, y no con la medicación en sí.

La siguiente reacción en frecuencia fue la radiculopatía irritativa, que se dio en 6 procedimientos (1% de toda la serie), y supuso más del 10% de las reacciones adversas. Aplicando la escala de causalidad de Naranjo este proceso entra dentro de la categoría de “probable” y, por tanto, se considera como atribuible al fármaco. En todo caso, se trata de una reacción adversa clásicamente descrita con la administración de todo tipo de fármacos por vía intratecal, ya sean antibióticos, analgésicos, u otros fármacos (Pavón *et al*, 2001). Aun cuando la radiculopatía irritativa sea atribuible a la propia medicación, no es ésta una reacción adversa exclusiva de los fármacos anticancerosos, sino una reacción derivada de la administración de fármacos por vía intratecal.

El incremento de las migrañas (2 casos; 0,3% de toda la serie) y el vértigo (1 caso; 0,2% de la serie) han sido descritos como consecuencia de la irritación química de la dura tras la administración intratecal de medicamentos y como consecuencia de la punción lumbar en sí, respectivamente (Burstein *et al*, 1998; Vázquez *et al*, 2011). Por consiguiente, tampoco son reacciones adversas exclusivas de la QIT.

Otro grupo de procesos estuvo constituido por las meningitis y ventriculitis químicas o infecciosas. Con un total de 8 eventos (dos meningitis químicas y una meningitis infecciosa; cuatro ventriculitis químicas y una ventriculitis infecciosa), aparecieron en un 1,3% de los procedimientos analizados y representaron más del 13% de las reacciones adversas. Como ocurre con las radiculopatías, estas complicaciones no son exclusivas de la administración intratecal de agentes quimioterápicos. Tradicionalmente se han incluido dentro de las posibles reacciones adversas de la administración directa de fármacos en el espacio subaracnoideo o ventricular (Siegman-Ibra *et al*, 1993; Lyke *et al*, 2001).

La disfunción de un dispositivo intraventricular, que en nuestra serie se presentó en 3 ocasiones (0,5% de los procedimientos), supuso un 5% de todas las reacciones adversas. Se trata de un efecto relacionado con la implantación del dispositivo Ommaya, ya conocido desde hace varias décadas (Ratcheson *et al*, 1968). Tampoco es una complicación exclusiva de la QIT, puesto que la implantación del dispositivo Ommaya

tiene otras indicaciones (p.ej. la administración de antibióticos en algunos pacientes con meningitis).

La aparición de hipertensión intracraneal aguda, con la presencia inmediata de cefalea y vómitos tras la administración de quimioterapia intraventricular, también apareció en nuestra serie en 3 ocasiones (0,5% de los procedimientos). Este fenómeno se relaciona con una menor distensibilidad ventricular frente a las variaciones de volumen tras una rápida instilación de medicación intraventricular. No es, por tanto, un proceso exclusivo de la QIT, sino común a la administración de cualquier medicación por vía intraventricular (Portella *et al*, 2002).

En un caso apareció un hematoma epidural (0,2% de la serie) y, en 2, higromas subdurales (0,3% de la serie) como consecuencia de la hipopresión licuoral a la que ya hemos hecho referencia. Son reacciones adversas descritas como posibles complicaciones de la punción lumbar, sin relación aparente con la administración de quimioterapia.

Con 3 procedimientos (0,5%) los pacientes presentaron reacciones vagales. Las reacciones vagales son absolutamente inespecíficas, comunes a todas las intervenciones en las que se lleva a cabo una inyección o punción.

Según lo que hemos visto, 50 de los 59 eventos adversos registrados no son exclusivos de la QIT y tienen más bien relación con la administración intratecal de fármacos. Tan sólo en 9 procedimientos (1,4% de toda la serie) aparecieron efectos adversos relacionados directamente con la presencia de fármacos quimioterápicos en el espacio subaracnoideo o intraventricular. Entre estos procesos se incluyen tres casos de leucoencefalopatía y un caso de mielopatía asociados al uso de metotrexato, reacciones adversas que han sido extensamente documentadas con el uso de este fármaco (García-Tena *et al*, 1995) En el caso concreto de la leucoencefalopatía, la probabilidad parece que puede aumentar si además el paciente recibe radioterapia (Gabay *et al*, 2012), aunque este aspecto no está del todo demostrado (Kim *et al*, 2011). Lo mismo podríamos decir de las dos hemorragias retinianas y tres aracnoiditis asociadas al uso de la citarabina liposomal.

Si bien es cierto que la aracnoiditis no es exclusiva de la QIT, la liberación retardada de esta formulación de citarabina facilita la aparición de esta complicación (Pardo *et al*, 2010; Gállego *et al*, 2011).

El análisis pormenorizado de la serie nos lleva a concluir que gran parte de las reacciones adversas no son específicas de la QIT, y que son comunes a la instilación intratecal de cualquier fármaco o a las técnicas de administración. Parece, por tanto, que los fármacos quimioterápicos no tienen una toxicidad relativa significativamente mayor que otro tipo de fármacos administrados por vía intratecal. En cualquier caso, en la administración de QIT no podemos obviar la realización de una punción lumbar o la implantación de un dispositivo intraventricular, ni podemos obviar el riesgo inherente a la presencia de un agente farmacológico en el espacio subaracnoideo e intraventricular. Con todo, el riesgo global de reacciones adversas y el riesgo de reacciones adversas graves no son excesivamente altos, y son perfectamente asumibles en los pacientes neurooncológicos.

7.4 REACCIONES ADVERSAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tradicionalmente, la administración intraventricular de fármacos a través de un reservorio Ommaya se ha considerado más insegura que la instilación en el espacio subaracnoideo mediante una punción lumbar (Young *et al*, 1986; Browne *et al*, 1987). Nuestra experiencia personal nos hacía intuir lo contrario (Pardo *et al*, 2010). Sin embargo, tras concluir el análisis de toda la serie advertimos que nuestra impresión inicial era errónea. La incidencia de reacciones adversas fue mayor con la vía Ommaya que con la punción lumbar (14% *vs.* 8,4%). Además con la vía Ommaya las reacciones adversas graves fueron más frecuentes (11,2% *vs.* 4%). No obstante, siguiendo la línea argumental del apartado anterior, parece procedente efectuar un análisis detallado.

La administración de QIT a través de un reservorio intraventricular (Ommaya) produjo las siguientes reacciones adversas: un síndrome troncoencefálico transitorio;

cuatro ventriculitis químicas; tres cuadros de leucoencefalopatía; una ventriculitis infecciosa; tres cuadros de hipertensión intracraneal y, por último, tres disfunciones del dispositivo. De los 15 eventos, tan sólo se consideraron leves los 3 procesos de hipertensión intracraneal (Directiva Europea 2000/38/CE, Anexo I). Las ventriculitis químicas (4 procesos) y la leucoencefalopatía (3 procesos) fueron atribuibles al fármaco, y el resto de complicaciones se atribuyeron al procedimiento (Escala de Imputabilidad de Naranjo *et al*, Anexo II).

Una parte de las reacciones adversas asociadas con el dispositivo Ommaya dependen de la habilidad técnica de los profesionales implicados. Tal es el caso de la disfunción del dispositivo, que puede tener su origen en una falta de pericia del cirujano que implanta el reservorio. También la hipertensión intracraneal aguda puede relacionarse con una instilación del fármaco excesivamente rápida, o con una insuficiente evacuación de LCR previa a la instilación. Teóricamente estos dos procesos, que en nuestra serie supusieron el 40% de las reacciones asociadas a la vía intraventricular, podrían llegar a evitarse a medida que aumenta la experiencia del equipo neurooncológico.

Si hiciéramos un análisis figurado en una situación ideal en la que no se produjeran dichos eventos, se igualaría la proporción de reacciones adversas con una y otra vía. Ahora bien, aun sin tener en cuenta dichas complicaciones potencialmente evitables, la vía Ommaya seguiría ocasionando más reacciones graves que la punción lumbar. En principio, este dato podría atribuirse al hecho de que la implantación del Ommaya se lleva a cabo en pacientes más complejos. Sin embargo, la aparición de reacciones adversas en los pacientes con Ommaya fue independiente de la presencia de enfermedad leptomeníngea y, por tanto, no se relacionó con la situación clínica del paciente. En consecuencia, la mayor gravedad de las reacciones adversas con el dispositivo Ommaya se debe atribuir a la propia vía de administración.

De acuerdo con la Directiva Europea 2000/38/CE, hemos considerado grave toda reacción adversa que provoca la muerte, pone en peligro la vida, prolonga la estancia hospitalaria, o produce una discapacidad significativa o persistente. Obviamente, no tiene

la misma trascendencia permanecer más tiempo ingresado con posterior resolución de los síntomas que sufrir una secuela definitiva, atravesar una situación de riesgo vital o, incluso, llegar a fallecer. Podemos considerar moderadamente graves las reacciones que producen una discapacidad transitoria o prolongan la estancia hospitalaria, y muy graves aquellas que implican discapacidad persistente o riesgo de muerte.

Dentro de las reacciones adversas “moderadamente graves” asociadas a la vía Ommaya, en nuestra serie se registraron un síndrome troncocefálico transitorio (con diplopía e inestabilidad) y cuatro ventriculitis químicas. Entre las “muy graves” debemos incluir los tres casos de leucoencefalopatía, las tres disfunciones del dispositivo y una ventriculitis infecciosa. Consideramos la ventriculitis infecciosa como “muy grave”, a pesar de que la evolución clínica fue satisfactoria, debido a que esta entidad es potencialmente mortal y a que implicó una segunda intervención quirúrgica para la retirada del dispositivo. Asimismo, la disfunción del dispositivo se catalogó como “muy grave”, dado que supuso un nuevo paso por el quirófano para unos pacientes muy enfermos, con un nivel de ansiedad y angustia importante. Por último, la leucoencefalopatía es una afección difusa de la sustancia blanca que puede tener un pronóstico infausto, con fallecimiento de los pacientes (Gabay *et al*, 2012), como de hecho ocurrió en nuestra serie.

Siguiendo los mismos criterios, con la punción lumbar hubo 14 reacciones “moderadamente graves” (siete cefaleas posturales, dos hemorragias retinianas, dos meningitis químicas, dos casos de higromas subdurales y un síndrome vertiginoso) y 6 “muy graves” (tres aracnoiditis con disfunción esfinteriana persistente, un hematoma epidural que cursó con paraplejía y no se resolvió a pesar de cirugía, una mielopatía con resultado de paraplejía permanente, y una meningitis infecciosa). Una vez hecha la subclasificación, comprobamos que 7 de las 15 reacciones adversas presentadas con el Ommaya son “muy graves” (47%) mientras que sólo 6 de 44 reacciones adversas presentadas con la punción lumbar se pueden calificar de “muy graves” (14%). Si hacemos un análisis figurado omitiendo todas las complicaciones dependientes de la pericia del técnico, queda una proporción teórica de 4/9 (44%) de reacciones muy graves

con el dispositivo Ommaya, aun en presencia de un equipo neurooncológico avezado. Por lo tanto, entre las reacciones adversas presentadas con la vía Ommaya hay una mayor proporción de reacciones muy graves, incluso cuando se evitan los problemas técnicos.

En nuestra serie, la incidencia total de reacciones adversas asociadas a la administración de QIT vía Ommaya fue, como hemos visto, del 14%. Esta cifra es similar a la de otras series publicadas previamente, que encuentran tasas del 11,4% (Chamberlain *et al*, 1997) o del 10% (Zairi *et al*, 2011), incluyendo o no las disfunciones del dispositivo intraventricular. Desde el punto de vista cualitativo, las complicaciones ya descritas son también similares a las nuestras. Esta coherencia sugiere que las complicaciones asociadas al uso del dispositivo Ommaya se deben a la especial naturaleza del espacio ventricular donde se instila la medicación. Los ventrículos cerebrales tienen una menor elasticidad y adaptabilidad que el espacio subaracnoideo, de modo que cualquier reacción inflamatoria o cambio de volumen en el sistema ventricular va a tener trascendencia clínica.

A pesar de que la QIT vía Ommaya se asocia a una mayor incidencia de reacciones adversas, y a una mayor proporción de reacciones adversas graves, estas reacciones suelen ser transitorias y generalmente se resuelven sin secuelas. Dada su comodidad de uso, el dispositivo Ommaya podría considerarse de elección en determinados pacientes, sobre todo aquellos en los que sea difícil practicar una punción lumbar o aquellos en los que se presuponga un número elevado de administraciones. No obstante, para disminuir el riesgo de complicaciones, tanto la implantación como el uso del dispositivo Ommaya deberían correr a cargo de un equipo neuroquirúrgico y neurooncológico experimentado.

7.5 REACCIONES ADVERSAS Y ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA

En nuestra serie la QIT se indicó para el tratamiento de la enfermedad neoplásica leptomeníngea por invasión de tumores sólidos o hematológicos, o bien para su profilaxis

en pacientes con tumores hematológicos. La presencia de enfermedad leptomeníngea se asoció a una mayor incidencia de reacciones adversas (14% vs. 7%), y a una mayor proporción de reacciones adversas graves (9,2% vs. 2,8% de los procedimientos realizados sin enfermedad). Además, en estas circunstancias la variedad clínica de las reacciones adversas fue más amplia. Ocho de los 20 tipos de procesos registrados acontecieron siempre en presencia de enfermedad, y sólo 3 fueron exclusivos de las intervenciones profilácticas.

Dentro de las reacciones adversas que solamente se registraron en profilaxis hubo un hematoma epidural, una mielopatía con paraplejía residual y tres casos de reacción vagal. El hematoma apareció en un paciente con disfunción plaquetaria secundaria a leucemia aguda. La mielopatía fue debida a metotrexato intratecal, reacción adversa ya descrita anteriormente (Gagliano *et al*, 1976; Teh *et al*, 2007). Las reacciones vagales, como sabemos, pueden aparecer en cualquier procedimiento médico que implique punción o inyección.

La mayoría de los procesos registrados aparecieron en presencia de enfermedad, y 8 de ellos lo hicieron de forma exclusiva. Ese fue el caso de las meningitis y ventriculitis (infecciosas o químicas), la hipertensión intracraneal, los higromas subdurales, el síndrome troncoencefálico transitorio y el vértigo.

Las meningitis y ventriculitis pueden tener más relación con la enfermedad de base que con la QIT. En efecto, en la meningitis neoplásica no sólo hay invasión del LCR por parte de células tumorales. También existe un componente inflamatorio que altera la dinámica del LCR (Olson *et al*, 1974). Las células inflamatorias bien podrían ser el vector patogénico de las meningitis y ventriculitis descritas con la administración de QIT, y no ser los fármacos los responsables. Esto significa que la aparición de una de estas reacciones no tendría que suponer la contraindicación de una nueva administración de quimioterapia, sino más bien lo contrario. Si este fuera el caso, la desaparición de las reacciones inflamatorias con dosis sucesivas de quimioterapia sería indicativa de una buena respuesta clínica.

Un argumento similar es aplicable a la hipertensión intracraneal. La propia enfermedad leptomeníngea puede causar elevación de la presión intracraneal (Chamberlain *et al*, 2009). Más allá de la pericia del médico, cuando se administra medicación intratecal en estas circunstancias se produce un aumento de volumen en un espacio con distensibilidad reducida, sobre todo si la administración tiene lugar en el espacio intraventricular. Este fenómeno puede elevar aún más la presión, y provocar un síndrome de hipertensión intracraneal. A medida que la enfermedad de base mejora, los cambios de presión deberían reducirse.

Entre los pacientes con enfermedad leptomeníngea, la mayoría (68%) presentaron al menos una reacción adversa. En cambio, la proporción de pacientes sin enfermedad que presentaron alguna reacción adversa fue relativamente baja (23%). Por tanto, la QIT se mostró más segura cuando se utilizó con fines profilácticos que cuando su indicación fue terapéutica. A diferencia de lo que sucede con otros tratamientos oncológicos (p.ej. encefalopatía por la administración de 5-fluorouracilo en pacientes con tumores de colon; Deenen *et al*, 2012), la aparición de reacciones adversas con la QIT no parece depender de una susceptibilidad individual. Más bien parece relacionarse con la situación clínica del paciente en el momento de administrar la quimioterapia.

7.6 REACCIONES ADVERSAS Y TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

Las reacciones adversas presentadas en nuestra serie no mostraron ninguna influencia por parte del tipo histológico de tumor. No eran ni más frecuentes ni más graves en los tumores hematológicos con respecto a los sólidos, ni viceversa. Por tanto, y teniendo en cuenta las limitaciones derivadas de la heterogeneidad de la muestra, podemos concluir que no hay relación entre las reacciones adversas presentadas y el tipo de tumor.

A diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos neurooncológicos en los cuales una determinada característica molecular del tumor incrementa el riesgo de una

reacción adversa (p.ej. la pseudoprogresión post-radioterapia en pacientes con glioblastoma que presentan metilación del promotor del gen de la metil-guanin-metiltransferasa; Knudsen-Baas *et al*, 2013), la seguridad de la QIT no parece relacionarse con las características intrínsecas del tumor.

Hasta ahora hemos visto que determinadas condiciones físicas del espacio donde se administra la QIT, determinadas condiciones de la enfermedad (meningitis neoplásica) y determinadas condiciones derivadas de la pericia del técnico intervienen en la aparición de reacciones adversas. Es lógico pensar que todas ellas se puedan dar con independencia de que el tumor de base sea sólido o hematológico, de que se trate de un cáncer de mama o de pulmón, o de que sea un linfoma o una leucemia. La histología del cáncer no parece modificar la aparición de reacciones adversas.

7.7 REACCIONES ADVERSAS Y FÁRMACO ADMINISTRADO

Para nuestro análisis dividimos los fármacos en dos categorías: por un lado la citarabina liposomal, que por su especial forma galénica permite una liberación mantenida del fármaco y, por otro, el grupo integrado por la triple terapia, el metotrexato, la citarabina y el trastuzumab, todos ellos de liberación inmediata. El empleo de la citarabina liposomal se asoció a una mayor incidencia de reacciones adversas, en su conjunto (16,7 vs. 8,2%), y a una mayor incidencia de reacciones adversas graves (15,6% vs. 3,4%). Además descubrimos una interacción entre el fármaco empleado y la vía de administración, de modo que las reacciones adversas relacionadas con la citarabina liposomal aparecieron preferentemente cuando se administraba mediante punción lumbar, al contrario de lo que ocurría con los restantes fármacos.

Sin duda alguna, estos son los resultados más sorprendentes del análisis. En primer lugar, contradicen una de las hipótesis iniciales, según la cual no esperábamos encontrar una relación entre la aparición de reacciones adversas de la QIT y el fármaco empleado. Por otra parte, al administrar citarabina liposomal la vía con más riesgo fue la

punción lumbar a pesar de que las reacciones adversas de la QIT fueron más frecuentes, en general, con la vía Ommaya. Este último aspecto hace que se cumpla parcialmente una de las hipótesis planteadas. La vía Ommaya tiene más complicaciones que la punción lumbar, pero es una vía más segura cuando el fármaco administrado es la citarabina liposomal.

La mayor frecuencia de reacciones adversas cuando la citarabina liposomal se instila por vía lumbar debe de relacionarse con su particular forma galénica. La liberación sostenida hace que la exposición al fármaco sea más duradera. Esta exposición se hace especialmente prolongada en el saco lumbar, donde la circulación del LCR está enlentecida. Así se explica, por ejemplo, el alto riesgo de aparición de aracnoiditis. En nuestra serie las aracnoiditis constituyeron el 25% de las reacciones adversas que aparecieron cuando la citarabina liposomal se administró vía punción lumbar, porcentaje que resulta similar al 28% publicado previamente (Gállego et al, 2011).

Como consecuencia de lo que hemos expuesto, debería evitarse el uso de citarabina liposomal cuando se vaya a utilizar la punción lumbar. Si el fármaco seleccionado es la citarabina liposomal, se debería programar la implantación de un dispositivo Ommaya.

7.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Una limitación metodológica del estudio es que se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo. Para ser totalmente fiables, los estudios de seguridad en Oncología deben realizarse de forma prospectiva. Otras limitaciones tienen que ver con las características de la propia serie, en la cual la distribución de los tipos de tumor no ha sido homogénea y ha habido una clara predominancia de tumores hematológicos. Esta situación incide también en el tipo de fármaco utilizado, ya que los esquemas de tratamiento en Hematología son diferentes a los de los tumores sólidos. Aunque en el caso de la

enfermedad leptomeníngea las diferencias en los tratamientos no son tan grandes, en los últimos años se están aplicando fármacos específicos para algunos tipos de tumor (p.ej. trastuzumab en el cáncer de mama). Hay que tener en cuenta, además, que la asignación de los distintos fármacos y vías de administración no se ha llevado a cabo de forma aleatoria, lo que limita las conclusiones del estudio. Finalmente, el mismo investigador que administró los tratamientos fue quien registró las reacciones adversas, de modo que la valoración no fue ciega en ningún caso.

De cara al futuro sería interesante realizar estudios multicéntricos de seguridad mediante registros prospectivos de todas las reacciones adversas que acontezcan en relación con los procedimientos de QIT, considerando el fármaco administrado, la vía de administración y el tipo de tumor. Además sería preciso llevar a cabo estudios de supervivencia ajustada a la calidad de vida, con el fin de establecer definitivamente las indicaciones de la QIT.

8. CONCLUSIONES

1. La quimioterapia intratecal (QIT) fue un procedimiento relativamente seguro, con un riesgo de reacciones adversas de 9,4%, y un riesgo de reacciones adversas graves de 5,1%.
2. Las reacciones adversas fueron atribuibles al fármaco administrado en la mitad de las ocasiones, y al propio procedimiento en la otra mitad.
3. En comparación con la punción lumbar, la administración de QIT a través de un reservorio intraventricular (Ommaya) se asoció con mayor riesgo de reacciones adversas, sobre todo de reacciones adversas graves, salvo que el fármaco administrado fuera la citarabina liposomal. No obstante, las reacciones adversas asociadas con el empleo de un dispositivo intraventricular fueron en su mayoría transitorias. La vía Ommaya podría considerarse de elección en determinados pacientes, siempre y cuando se disponga de un equipo neuroquirúrgico y neurooncológico experimentado.
4. En presencia de enfermedad leptomeníngea se observó mayor incidencia de reacciones adversas, y además éstas fueron más graves. Por tanto, la QIT se mostró más segura cuando su finalidad fue profiláctica que cuando se utilizó con una indicación terapéutica.
5. El tipo de cáncer, sólido o hematológico, no guardó relación con la incidencia o gravedad de las reacciones adversas atribuibles a la QIT.
6. La citarabina liposomal provocó reacciones adversas en mayor proporción que los fármacos de liberación inmediata. Las reacciones adversas relacionadas con la citarabina liposomal fueron en su mayoría reacciones adversas graves, y aparecieron con mayor frecuencia cuando el fármaco se administró mediante una punción lumbar. Por tanto, para la administración de citarabina liposomal se debería plantear el uso de un dispositivo Ommaya.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott NJ: Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 2002; 200: 629-638.
- Adamson PC, Balis FM, Arndt CA, Holcenberg JS, Narang PK, Murphy RF, *et al.* Intrathecal 6-Mercaptopurine: Preclinical Pharmacology, Phase I/II Trial, and Pharmacokinetic Study. *Cancer Res* 1991; 51: 6079-6083.
- Back EH. Death after intrathecal methotrexate. *Lancet* 1969; 2: 1005.
- Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28: 4-11.
- Blaney SM, Heideman R, Berg S, Adamson P, Gillespie A, Geyer JR, *et al.* Phase I clinical trial of intrathecal topotecan in patients with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 143-147.
- Blasberg RG, Patlak C, Fenstermacher JD: Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 195:73-83.
- Bleyer WA, Poplack DG. Intraventricular versus intralumbar methotrexate for central-nervous-system leukemia: prolonged remission with the Ommaya reservoir. *Med Pediatr Oncol* 1979; 6: 207-213.
- Boogerd W, Van den Bent MJ, Koehler PJ. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomized study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2726-2733.
- Browne MJ, Dinndorf PA, Perek D, Commers J, Bleyer WA, Poplack DG. Infectious complications of intraventricular reservoirs in cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 182-189.
- Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 964-982.
- Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Res Rev* 2010; 64: 328-363.
- Chaitanya G, Cromer W, Wells S, Jennings M, Couraud P, Romero I, Weksler B, Epstein A, Mathis J, Minagar A, Alexander S. Gliovascular and cytokine interactions modulate brain endothelial barrier in vitro. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 162.

- Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997; 87:694–699.
- Chamberlain MC, Glantz M, Groves M, Wilson W. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk and determining benefit of treatment. *Sem Oncol* 2009; 36: 35-45.
- Council for International Organization of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety data information of drugs. Report of CIOMS Working Group III. Geneva: CIOMS, 1995.
- Deenen MJ, Cats A, Mandigers CM, Soesan M, Terpstra WE, Beijnen JH, *et al.* Prevention of severe toxicity from capecitabine, 5-fluorouracil and tegafur by screening for DPD-deficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: 934.
- Dinndorf PA, Bleyer WA. Management of infectious complications of intraventricular reservoirs in cancer patients: low incidence and successful treatment without reservoir removal. *Cancer Drug Deliv* 1987; 4: 105-117.
- Directiva 2000/38/CE de la Comisión Europea, de 5 de junio, por la que se modifica el capítulo V bis, «Farmacovigilancia», de la Directiva 75/319/CEE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, de 10 de junio.
- Enting RH. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 17-30.
- Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 909-914.
- Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez J, ed. *Farmacología humana*, 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson, 2008; 1129-1171.
- Furst DE. Methotrexate: new mechanisms and old toxicities. *Agents Actions Suppl* 1993; 44: 131-137.
- Gabay M, Takkar J, Stachnik J, Woelik S, Villano J. Intra-CSF administration of chemotherapy medications. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 1-15.

- Gagliano RG, Costanzi JJ. Paraplegia following intrathecal methotrexate: report of a case and review of the literature. *Cancer* 1976; 37: 1663-1668.
- Gállego J, Palma J, Carmona-Iraqui M, Fernández-Torrón M, Irimia P, Rodríguez-Otero P, *et al.* Neurological complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol* 2011; 103: 603-609.
- García-Tena J, López-Andreu JA, Ferrís J, Menor F, Mulas F, Mollet E, *et al.* Intrathecal chemotherapy-related myeloencephalopathy in a young child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 12: 377-385.
- Geiser C, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood* 1975; 45: 189-195.
- Ghose A, Herbetz T, Hudkins R, Dorsey B, Mallamo J. Knowledge-based, central Nervous System (CNS) lead selection and lead optimization for CNS drug discovery. *ACS Chem Neurosci* 2012; 3: 50-68.
- Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, *et al.* Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999a; 17: 3110-3116.
- Glantz M, Jaeckle A, Chamberlain MC. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Canc Res* 1999b; 5: 3394-3402.
- Gökbüget N, Hartog CM, Bassan R, Deris HG, Dombret H, Grell R, *et al.* Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011; 96: 238-244.
- Gutin P, Weiss H, Wiernik P, Walker M. Intrathecal N-N'-N''-tryethylenethiophosphoramidate [thio TEPA (NSC 6396)] in the treatment of malignant meningeal disease: phase I-II study. *Cancer* 1976; 4: 1471-1475.
- Heideman R, Cole D, Balis F, Sato J, Reaman GH, Packer RJ, *et al.* "Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of

- pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa” *Cancer Res* 1989; 49:736-741.
- Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1655-1662.
 - Hyman C, Bogle J, Brubacker A, Williams K, Hammond D. Central Nervous System involvement by leukaemia in children. II. Therapy with intrathecal methotrexate. *Blood* 1965; 25: 13-22.
 - Kerr JZ, Berg S, Blaney SM. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37: 227-236.
 - Kim S, Kim DJ, Geyer MA, Howell SB. Multivesicular liposomes containing 1-b-D-arabinofuranosylcytosine for slow-release intrathecal therapy. *Cancer Res* 1987; 47: 3935-3937.
 - Kim S, Chatelut E, Kim JC, Howell SB, Cates C, Kormanik PA, *et al.* Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2186-2193.
 - Kim J, Kim S, Nam D, Lee J, Park K, Kong D. Leukoencephalopathy and disseminated necrotizing leukoencephalopathy following intrathecal methotrexate chemotherapy and radiation therapy for central nervous system lymphoma or leukemia. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50: 304-310.
 - Kitamura I, Kotchi M, Matsumoto Y, Ueoka R, Kuratsu J, Ushio Y. Intrathecal chemotherapy with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea encapsulated into hybrid liposomes for meningeal gliomatosis: an experimental study. *Cancer Res* 1996; 56: 3986-3992.
 - Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge Ø, Stortein A. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013; 196: 31-37.
 - Laufman L, Forsthoefel K. Use of intrathecal trastuzumab in a patient with carcinomatous meningitis. *Clin Breast Cancer* 2001; 2: 235.
 - Levin V, Chamberlain M, Silver P, Rodriguez L, Prados M. Phase I/II study of intraventricular and intrathecal ACNU for leptomeningeal neoplasia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23: 301-307.

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE, Boletín Oficial del Estado, 4 de julio de 2007 (núm. 159).
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE, Boletín Oficial del Estado, 14 de diciembre de 1999 (núm. 298).
- Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2028.
- Mathijssen RH, Loos WJ, Verweij J, Sparreboom A. pharmacology of topoisomerase I inhibitors irinotecan (cpt-11) and topotecan. *Curr Cancer Drug Targets* 2002; 2: 103-123.
- Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, *et al.* Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 1165–1173.
- McKelvey EM. Meningeal involvement with metastatic carcinoma of the breast treated with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1968; 22: 576–580.
- Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, *et al.* An international evaluation of CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264-1274.
- Melhorn D, Gross S, Fischer B, Newman A. Studies on the use of “prophylactic” intrathecal amethopterin in childhood leukemia. *Blood* 1970; 36: 55-60.
- Miller AB, Hoogstraten B, Statquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
- Mordasini E. Streptomycin and tuberculosis. A short review. *Schweiz Med Wochenschr* 1948; 78: 605-612.
- Moseley RP, Davies AG, Richardson RB, Zalutsky M, Carrell S, Fabre J, *et al.* Intrathecal administration of ¹³¹I radiolabelled monoclonal antibody as a treatment for neoplastic meningitis. *Br J Cancer* 1990; 62: 637-642.

- Naranjo CA, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts P, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. NIH Publication No. 09-5410; Revised June 2010
- Obbens EA, Leavens ME, Beal JV, Lee YY. Ommaya reservoir in 387 cancer patients: a 15-year experience. *Neurology* 1985; 35: 1274-1278.
- Oldendorf WH: Cerebrospinal fluid formation and circulation. *Prog Nuc Med* 1972; 1: 336-358.
- Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 1974; 30: 122-137.
- Ommaya AK, Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet* 1963; 2: 983-984.
- Pardo J, Ruiz-Ocaña C, Gonzalez-Cortijo L, Alaez C. Route of intracerebrospinal liposomal fluid cytarabine, safety and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. Abstract. *Neurooncology* 2010; 12: 57 (abstract)
- Pardo J. Diseminación leptomeníngea. <http://www.neurowikia.es>, 2011.
- Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011; 8: 7.
- Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2004; 38: 565-581.
- Pavón A, Anadón-Senac P. Neurotoxicidad de lidocaína intratecal. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2001; 48: 626-636.
- Philips PC, Than TT, Cork LC. Intrathecal 4-hydroperoxycyclophosphamide: neurotoxicity, cerebrospinal fluid pharmacokinetics, and antitumor activity in a rabbit model of VX2 leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Res* 1992; 52: 6168-6174.
- Portella G, Cormio M, Citerio G, Contant C, Kiening K, Enblad P, *et al.* Continuous cerebral compliance monitoring in severe head injury: its relationship with intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 173-175.

- Ram Z, Wallbridge S, Oshiro E. Intrathecal gene therapy for malignant leptomeningeal neoplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 2141-2145.
- Ratcheson RA, Ommaya A. Experience with the subcutaneous cerebrospinal fluid reservoir - Preliminary report of 60 cases. *N Engl J Med* 1968; 279: 1025-1031.
- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Riggi. *Policlinico* 1948; 80 (citado por Tello A. La citología del líquido cefalorraquídeo después de la inyección intratecal de distintas sustancias. *Laboratorio* 1950; 9: 209-216).
- Rubenstein JL, Li J, Chen I, Advani R, Drappatz J, Gerstner E, *et al.* Multicenter phase I trial of intraventricular immuno-chemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood* 2013; 121: 745-751.
- Sahu SK, Wen PY, Foulon CF, Nagel JS, Black PM, Aldestein SJ, *et al.* Intrathecal 5-[125I]iodo-2'-deoxyuridine in a rat model of leptomeningeal metastases. *J Nucl Med* 1997; 38: 386-390.
- Saiki JH, Thompson S, Smith F. Paraplegia following intrathecal chemotherapy. *Cancer* 1972; 29: 370-371.
- Samson JH, Archer GE, Villavicencio AT, McLendon RE, Friedman AH, Bishop R, *et al.* Treatment of neoplastic meningitis with intrathecal temozolomide. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1183-1188.
- Sansone, G. Pathomorphosis of acute infantile leucemia treated with modern therapeutic agents: "Meningoleukemia" and Froehlich obesity. *Ann Paediat* 1954; 183: 33-40.
- Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975; 293: 161-166.
- Shapiro WR, Schmid M, Glantz M. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3110-3116.

- Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 843-849.
- Slvac I, Schuller E, Czech T, Hainfellner JA, Seidl R, Dieckman K. Intrathecal mafosfamide therapy for pediatric brain tumors with meningeal dissemination. *J Neurooncol* 1998; 38: 213-218.
- Subira D, Serrano C, Castañón S, Gonzalo R, Illán J, Pardo J, *et al.* Role of flow cytometry immunophenotyping in the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis. *Neurooncol* 2011; 12: 1-10.
- Sullivan MP, Windmiller J. Side effects of amethopterin (Methotrexate) administered intrathecally in the treatment of meningeal leukemia. *Med Rec Ann* 1966; 50: 92-94
- Sullivan M, Vietti T, Ferbanck D, Griffith K, Haddy T, Watkins L. Clinical investigations in the treatment of meningeal leukemia: radiation therapy regimens vs. conventional intrathecal methotrexate. *Blood* 1969; 34: 301-319.
- Sullivan MP, Vietti TJ, Haggard ME, Donaldson MH, Krall JM, Gehan EA. Remission maintenance therapy for meningeal leukemia: intrathecal methotrexate vs. intravenous bis-nitrosourea. *Blood* 1971a; 38: 680-688.
- Sullivan MP, Sutow WW, Taylor HG, Wilbur R. Intrathecal (IT) combination chemotherapy for meningeal leukemia using methotrexate (MTX), cytosine arabinoside (CA) and hydrocortisone (HDC). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1971b; 12: 45-51.
- Sullivan MP, Moon TE, Truworthy R, Vietfi TJ, Humphrey GB, Komp D (A Southwest Oncology Group Study). Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: two versus three drugs. *Blood* 1977; 50: 471-479.
- Sundaresan N, Suite ND. Optimal use of the Ommaya reservoir in clinical oncology *Oncology (Williston Park)* 1989; 3: 15-22
- Teh HS, Fadilah S, Leong CF. Transverse myelopathy following intratechal administration of chemotherapy. *Singapore Med J* 2007; 48: 46-49.
- Tello A. La citología del líquido cefalorraquídeo después de la inyección intratecal de distintas substancias. *Laboratorio* 1950; 9: 209-216.

- Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology, 11 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006.
- Vázquez R, Johnson D, Ahmed S. Epidural blood patch for postdural position postural vertigo. *Pain Med* 2011; 12: 148-151.
- Whiteside J.A, Philips F.S, Dargeon H., Burchenal J.H. Intrathecal amethopterin in neurological manifestations of leukemia. *Arch Int Med* 1958; 101: 279-285.
- Witorsch P, Williams TW, Ommaya AK, Utz JP. Intraventricular administration of amphotericin B. Use of subcutaneous reservoir in four patients with mycotic meningitis. *JAMA* 1965; 194: 699-702.
- Wolman MA. The neuropathological effects resulting from the intrathecal injection of chemical substances. *Paraplegia* 1966; 4: 97-115.
- World Health Organization. WHO Chronicle 1973; 27: 476-480.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.
- World Medical Association, Declaration of Helsinki (Amendment). 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008.
- Yoshida TK, Beuls E, Shimizu K, Koulousakis A, Sturm V. Intrathecal administration with ACNU for meningeal gliomatosis. *Br J Cancer* 1992; 66: 999-1004.
- Young GA, Milten S, Jurd J, Poulgrain P, Vincent PC. The intraventricular reservoir in the treatment of neurological disease secondary to hematological malignancy: an eight year experience. *Aust N Z J Med* 1986; 16: 373-377.
- Zairi F, Le Rhun E, Tetard MC, Kotecki N, Assaker R. Complications related to the placement of an intraventricular chemotherapy device. *J Neurooncol* 2011; 104: 247-252.
- Ziegler J, Bluming A. Intrathecal chemotherapy in Burkitt's lymphoma. *Br Med Journal* 1971; 3: 508-512.

10. ANEXOS

ANEXO I

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS SEGÚN SU GRAVEDAD (Directiva de la Unión Europea 2000/38/CE)

- **Reacción adversa grave:** cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- **Reacción adversa no grave:** la que no cumpla ninguno de los criterios anteriores.

Tomado de: Directiva 2000/38/CE de la Comisión Europea, de 5 de junio, por la que se modifica el capítulo V bis, «Farmacovigilancia», de la Directiva 75/319/CEE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, de 10 de junio.

ANEXO II

ESCALA DE IMPUTABILIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (Naranjo *et al*, 1981)

	SÍ	NO	Se desconoce	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción adversa?	1	0	0	
¿Apareció la reacción adversa tras administrar el fármaco?	2	-1	0	
¿Mejóro la reacción adversa al suspender el medicamento o administrar un antagonista selectivo?	1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa al reintroducir el fármaco?	2	-1	0	
¿Existen causas alternativas (aparte del fármaco) que pudieran haber causado la reacción?	-1	2	0	
¿Reapareció la reacción adversa al administrar placebo?	-1	1	0	
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas ya conocidas?	1	0	0	
¿Se agravó la reacción al aumentar la dosis o menguó al disminuirla?	1	0	0	
¿Había tenido el paciente una reacción parecida a fármacos similares en alguna exposición previa?	1	0	0	
¿Se confirmó el reacción indeseable por cualquier evidencia objetiva?	1	0	0	

Puntuación final: definitiva, ≥ 9 ; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, ≤ 0

Tomado de: Naranjo *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther* 1981; 30: 239-245.

ANEXO III

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS SEGÚN SU FRECUENCIA (CIOMS, 1995)

- **Muy frecuente:** Se produce con una frecuencia mayor o igual a 1 caso de cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento o $1/10$ ($\geq 10\%$).
- **Frecuente:** Se produce con una frecuencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$ (1-10%).
- **Infrecuente:** Se produce con una frecuencia $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ (0,1-1%).
- **Rara:** Se produce con una frecuencia $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ (0,01-0,1%).
- **Muy rara:** Se produce con una frecuencia $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Tomado de: Council for International Organization of Medical Sciences. *Guidelines for preparing core clinical safety data information of drugs. Report of CIOMS Working Group III*. Geneva: CIOMS, 1995.

