

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v24i1.8499](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8499)

# Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia

## Hematological and renal alterations in patients with a diagnosis of Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy.

Lina María Martínez-Sánchez,<sup>1</sup> Valeria Vásquez-Estrada,<sup>2</sup> Alejandra Morales-Montoya,<sup>2</sup> Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo,<sup>2</sup> Daniela Vergara-Yáñez,<sup>2</sup> Mariana Roldán-Isaza,<sup>2</sup> Laura Herrera-Almanza,<sup>3</sup> Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>3</sup> Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas,<sup>5</sup> Ruber Hernando Arias-Correa<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer las alteraciones hematológicas y renales que ocurren en los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados en la ciudad de Medellín, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva, efectuado en una institución de alta complejidad de 2015 a 2018 en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en tratamiento quimioterapéutico basado en cisplatino. Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Para el análisis se estimaron frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas y desviación estándar o rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 81 pacientes. La mediana de edad fue de 36 años. La mediana del valor de creatinina y nitrógeno ureico fue de 0.76 y 13.2 mg/dL, respectivamente. La mediana de hemoglobina fue de 11.9 g/dL, la del valor de leucocitos de 6100/mm<sup>3</sup> y plaquetas de 280,000/mm<sup>3</sup>. Se observó que 32 (39.5%) pacientes tuvieron anemia, 23 (28.3%) infección concomitante, 9 (11.1%) insuficiencia renal aguda y 11 (13.5%) murieron.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con cisplatino se asocia con diferentes reacciones adversas y toxicidad, en este estudio se lograron identificar estos efectos del cisplatino en la terapia contra el linfoma de Hodgkin y, además, el perfil epidemiológico de los pacientes con esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin; cisplatino; quimioterapia.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the hematological and renal alterations that occur in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the city of Medellín, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive, observational cohort study done in a highly complex institution from 2015 to 2018 in patients with a diagnosis of Hodgkin's lymphoma who received cisplatin-based chemotherapy. The sample was calculated using the information collected in the medical records. Absolute and relative frequencies were estimated to summarize the qualitative variables, and standard deviation or interquartile ranges for the quantitative variables.

<sup>1</sup> Bacterióloga, especialista en Hematología. Magíster en Educación.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud.

Grupo de Investigación en Salud Clínica y Quirúrgica. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica.

<sup>4</sup> Médico. Docente Farmacología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

**Recibido:** noviembre 2022

**Aceptado:** enero 2023

### Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez  
lina.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Sánchez LM, Vásquez-Estrada V, Morales-Montoya A, Cuartas-Agudelo YS, Vergara-Yáñez D, Roldán-Isaza M, Herrera-Almanza L, Roldán-Tabares MD, Gálvez-Cárdenas KM, Arias-Correa RH. Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 1-7.

**RESULTS:** Eighty-one patients treated were included. The median age was 36 years. The median value of creatinine and urea nitrogen was 0.76 and 13.2 mg/dL, respectively. Additionally, the median hemoglobin was 11.9 g/dL, the leukocyte value was 6100/mm<sup>3</sup> and platelets 280,000/mm<sup>3</sup>. It was observed that 32 (39.5%) patients had anemia, 23 (28.3%) concomitant infection, 9 (11.1%) acute renal failure, and 11 (13.5%) died.

**CONCLUSIONS:** Cisplatin treatment is associated with different adverse reactions and toxicity, in the present study it was possible to identify these effects of cisplatin in the therapy for Hodgkin's lymphoma and, in addition, the epidemiological profile of patients with this disease.

**KEYWORDS:** Hodgkin's lymphoma; Cisplatin; Drug therapy.

## ANTECEDENTES

El cisplatino es un agente antineoplásico que contiene platino, se considera la piedra angular para el tratamiento de muchos tumores malignos. Sin embargo, las reacciones adversas que puede generar son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente puede ser significativo<sup>1,2,3</sup> debido a que su acumulación renal genera efectos tóxicos inicialmente en los túbulos proximales, donde las concentraciones de cisplatino son más altas, pero también puede causar daño glomerular e intersticial. En la práctica clínica, la prevalencia global de nefrotoxicidad inducida por cisplatino se acerca a un tercio de los pacientes tratados y suele aparecer unos 10 días después de iniciar el tratamiento, acompañada de disminución progresiva de la función renal evidenciada por disminución de la tasa de filtración glomerular y aumento de las concentraciones séricas de creatinina, urea, sodio y potasio.<sup>4-7</sup>

En la actualidad existen varios esquemas de tratamiento basados en platino, es una de las estrategias de rescate más utilizadas para los pacientes con linfoma de Hodgkin, neoplasia hematológica derivada de las células B y cuando

es recidivante o resistente antes del trasplante autólogo de células madre.<sup>8,9,10</sup> Algunas de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la administración del cisplatino son el síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, defectos en la capacidad de concentración renal y microangiopatía trombótica.<sup>1,11,12,13</sup>

Los mecanismos conocidos subyacentes a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino incluyen apoptosis, autofagia, daño en el ácido desoxirribonucleico nuclear y mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. Debido a que limita la dosis de cisplatino, a menudo se reduce o se interrumpe el tratamiento después de la nefrotoxicidad, lo que puede aumentar el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad.<sup>14</sup>

En términos hematológicos, el cisplatino se ha visto relacionado específicamente con leucopenia y trombocitopenia, complicaciones reportadas en más del 80% de los pacientes tratados con este agente en diversos estudios; sin embargo, aún hay discusión en cuanto a la relación entre la dosis del cisplatino, su acumulación y las alteraciones hematológicas.<sup>1,11,12,13</sup>

El objetivo de este estudio es conocer las alteraciones hematológicas y renales que ocurren en los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados en la ciudad de Medellín, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que habían recibido tratamiento quimioterapéutico con cisplatino atendidos en una institución de tercer nivel de complejidad de 2015 a 2018. Como parte de los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes de uno y otro sexo y todas las edades. Se efectuó muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La fuente de información para este estudio fue secundaria, a partir de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin que recibieron tratamiento quimioterapéutico con cisplatino. Esta información se obtuvo por medio de un formulario creado por el equipo de investigación. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos elaborada por medio del programa Excel.

Se estableció un análisis univariado de acuerdo con los objetivos específicos descritos, por medio de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y por medio de desviación estándar o rangos intercuartílicos (en caso de mediana) para las variables cuantitativas.

Este trabajo contó con la aprobación ética de las instituciones participantes, se clasificó como una investigación sin riesgo según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

## RESULTADOS

Se incluyeron 81 pacientes con diagnóstico oncológico y en quimioterapia, atendidos en una

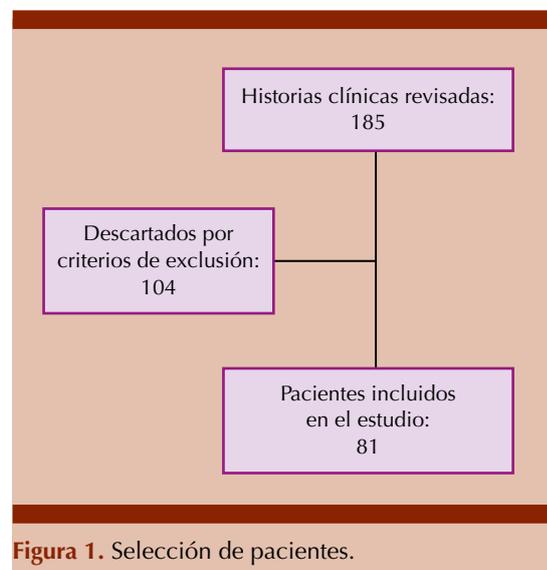
institución de alta complejidad. La mediana de edad fue de 36 años (límites: 26-53). **Figura 1**

Respecto a la ocupación de los pacientes, el 38.2% (n = 31) era independiente, un 22.2% (n = 18) empleado, el 12.3% (n = 10) estudiante y un 11.1% (n = 9) desempleado; el 16% (n = 13) de los pacientes no contaba con esta información en la historia clínica. En relación con el Sistema de Seguridad Social en Salud el 46.9% (n = 38) pertenecía al régimen contributivo.

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico la mediana fue de 32 años (límites: 14-77), la terapia prescrita con más frecuencia fue la ABVD (clorhidrato de doxorubicina [Adriamycin], sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina) con un 61.7% (n = 50); el 49.3% (n = 40) tuvo recaídas durante su tratamiento.

### Cuadro 1

El 3.7% (n = 3) de los pacientes requirió hemodiálisis durante el tratamiento oncológico, en ninguna historia clínica se encontró registrado que los pacientes estuvieran en diálisis peritoneal ni que les efectuaran trasplante renal como medidas terapéuticas.



**Figura 1.** Selección de pacientes.

**Cuadro 1.** Características relacionadas con el tratamiento oncológico

Variable	Porcentaje (núm.)
<b>Recaídas</b>	
Sí	49.3 (40)
No	40.7 (33)
Sin datos	9.8 (8)
<b>Número de recaídas</b>	
1-3	92.5 (37)
4-6	7.5 (3)
<b>Terapia recibida</b>	
ABVD	61.7 (50)
ICE	12.3 (10)
Brentuximab	7.4 (6)
DHAP	6.2 (5)
RCHOP	2.5 (2)
R-EPOCH	1.2 (1)
RCVP	1.2 (1)
Sin datos	7.4 (6)

ABVD: clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin), sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina; ICE: ifosfamida, carboplatino y fosfato de etopósido; DHAP: dexametasona, citarabina y cisplatino; RCHOP: rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona; R-EPOCH: rituximab, fosfato de etopósido, prednisona, sulfato de vincristina (Oncovin), ciclofosfamida y clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina); RCVP: rituximab, ciclofosfamida, sulfato de vincristina y prednisona.

Los síntomas más frecuentes fueron la astenia y la adinamia, cada uno con un 44.4% (n = 36), los otros síntomas se muestran en el **Cuadro 2**.

Respecto a los estudios paraclínicos pudo observarse que las medianas se encontraban en el rango de normalidad. **Cuadro 3**

Las complicaciones principales en estos pacientes fueron anemia, infección concomitante e insuficiencia renal aguda con un 39.5% (n = 32), 28.4% (n = 23) y 11.1% (n = 9), respectivamente. El 13.5% (n = 11) falleció durante el tratamiento.

**Cuadro 2.** Síntomas de los pacientes con diagnóstico oncológico

Síntomas (n)	Sí % (núm.)	No % (núm.)	Sin datos % (núm.)
Astenia	44.4 (36)	46.9 (38)	8.6 (7)
Adinamia	44.4 (36)	48.1 (39)	7.4 (6)
Fiebre	32.1 (26)	56.8 (46)	11.1 (9)
Pérdida de peso	39.5 (32)	44.4 (36)	16 (13)
Alopecia	39.5 (32)	79 (64)	17.3 (14)
Náuseas	14.8 (12)	64.2 (52)	21 (17)
Hiporexia	13.6 (11)	66.7 (54)	19.8 (16)

## DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Lo Presti y su grupo en pacientes con cáncer de cuello uterino que recibían quimioterapia reportaron un promedio de creatinina de 0.93 mg/dL observando que los valores se mantuvieron en rango de normalidad, dato similar al encontrado en este estudio con promedio de 0.8 mg/dL.<sup>1</sup>

Respecto al recuento de glóbulos blancos en este estudio el promedio fue de  $6.1 \times 10^3/\mu\text{L}$  en comparación con el promedio en el estudio realizado por Lo Presti y su grupo, en el que el promedio fue de  $5.55 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; ambos se encontraron en el rango de normalidad.<sup>1</sup>

En cuanto a los síntomas observados en el estudio, los más prevalentes fueron la astenia y la adinamia, cada uno con un 44.4% (n = 36), mientras que en el estudio realizado por Szturz y colaboradores,<sup>15</sup> los síntomas más frecuentes durante la quimioterapia fueron mucositis y leucopenia con 49 y 46%, respectivamente. Además, en ese mismo estudio, en relación con las complicaciones luego del tratamiento encontraron anemia, nefrotoxicidad e infección en el 20, 9 y 6%, respectivamente, en comparación con este estudio, en el que se observó que un 39.5% de los pacientes tuvo anemia, el 28.3% infección concomitante y el 11.1% insuficiencia renal agu-

**Cuadro 3.** Paraclínicos de los pacientes con diagnóstico oncológico

Estudios paraclínicos	Mediana (IQR)
<b>Función renal</b>	
Creatinina, mg/dL	0.8 (0.6-0.9)
BUN, mg/dL	13.3 (9.9-20.1)
Volumen urinario, mL/kg/h	0.8 (0.6-2.5)
Recuento de eritrocitos x 10 <sup>6</sup> /μL	4.1 (3.3-4.5)
Hemoglobina, g/dL	12 (9.5-13.7)
Hematócrito, %	33 (26-39.5)
<b>Índices eritrocitarios</b>	
Volumen corpuscular medio (VCM), fL	83.5 (73.5-87)
Hemoglobina corpuscular media (HCM), pg	27 (22.3-28.8)
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), g/dL	32.7 (31.8-33.4)
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE), %	18.7 (15-20.8)
Leucocitos x10 <sup>3</sup> /μL	6.1 (4-8.3)
Neutrófilos x10 <sup>3</sup> /μL	3.9 (1.8-6.7)
Neutrófilos, %	72 (58-81.9)
Eosinófilos x10 <sup>3</sup> /μL	0.1 (0-0.1)
Eosinófilos, %	1 (0.4-2.5)
Basófilos x10 <sup>3</sup> /μL	0 (0-0.1)
Basófilos, %	0.3 (0.07-0.6)
Linfocitos x10 <sup>3</sup> /μL	0.7 (0.1-1.7)
Linfocitos, %	17 (10.1-30)
Monocitos x10 <sup>3</sup> /μL	0.4 (0.3-0.7)
Monocitos, %	7.9 (5.9-11.5)
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /μL	280 (204-371)

da, lo que refleja aumento de las complicaciones posteriores al tratamiento en el estudio.

En cuanto a las combinaciones de la terapia, se evidencia que todas las terapias que los pacientes recibieron combinaban el cisplatino con otros fármacos, y en el estudio realizado por Sleijfer y colaboradores<sup>16</sup> mencionan que el cisplatino solo se ha prescrito en esquemas de quimioterapia combinada, con base en la sinergia del platino con otros agentes establecidos en experimentos, pero es de resaltar que el valor del cisplatino en el tratamiento

de enfermedades hematológicas y tumores malignos parece limitado en comparación con otros agentes.

Al tener en cuenta las variables previamente analizadas, es importante resaltar que las alteraciones renales ocasionadas por el cisplatino se encuentran en aproximadamente el 25-35% de los pacientes después de una dosis única de cisplatino,<sup>17-20</sup> a pesar de la prevención durante la administración de la terapia y cursos de tratamiento. Además, el cisplatino induce lesión renal aguda en aproximadamente el 20 y el 30% de los

pacientes, mientras que la hipomagnesemia se manifiesta en el 40 al 100% de éstos. Los factores de riesgo conocidos de toxicidad renal inducida por cisplatino son: edad avanzada, comorbilidades, concentraciones bajas de albúmina, enfermedad renal preexistente y administración concurrente de medicamentos nefrotóxicos.<sup>17,21</sup>

## CONCLUSIONES

El cisplatino es uno de los agentes anticancerígenos más efectivos y ampliamente prescrito en el tratamiento de tumores sólidos. Se ha administrado ampliamente para tratar diferentes tipos de neoplasias, incluidos cáncer de cabeza y cuello, pulmón, ovario, leucemia, mama, cerebro, riñón y testículo. En general, el cisplatino y otros compuestos a base de platino se consideran fármacos citotóxicos que destruyen las células cancerosas al dañar el ADN, inhibir la síntesis y la mitosis del ADN e inducir la muerte celular por apoptosis.<sup>22</sup> Sin embargo, la quimioterapia con cisplatino también se asocia con efectos secundarios que incluyen principalmente daños nefrotóxicos y hematológicos. Además, algunos pacientes tuvieron síntomas como astenia y adinamia, efectos adversos durante la terapia, como anemia, infección concomitante e insuficiencia renal aguda. Por tanto, las terapias de combinación de cisplatino con otros fármacos son una práctica común en el tratamiento de cánceres humanos, por lo que varios estudios han sugerido que otros compuestos combinados con cisplatino constituyen el mejor enfoque terapéutico para superar la resistencia a los medicamentos y reducir los efectos secundarios indeseables.

## REFERENCIAS

1. Lo Presti AC, Aular Y, Morales L, Payares E. Reacciones adversas renales y hematológicas producidas por cisplatino y carboplatino con concurrente radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino. *Salus* 2008; 12 (1): 17-22.
2. Guan J, Zhang Y, Li Q, Zhang Y, Li L, Chen M, et al. A meta-analysis of weekly cisplatin versus three weekly cisplatin chemotherapy plus concurrent radiotherapy (CRT) for advanced head and neck cancer (HNC). *Oncotarget* 2016; 7 (43): 70185-70193. doi: 10.18632/oncotarget.11824.
3. San Martín R, Suárez E, Olfos P, Escudero P, Rojas L, Larraiguibel R, et al. Cáncer cervicouterino en estadio IB2: tratamiento con radioquimioterapia concomitante y cirugía. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68 (6): 447-457. doi: 10.4067/S0717-75262003000600001.
4. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017; 22 (5): 609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
5. Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, López-Novoa JM, Morales AI. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41 (10): 803-21. doi: 10.3109/10408444.2011.602662.
6. Xiang X, Guo C, Tang C, Cai J, Dong Z. Epigenetic Regulation in kidney toxicity: insights from cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2019; 39 (2): 152-58. doi: 10.1016/j.seminephrol.2018.12.005.
7. Quintanilha JCF, Saavedra KF, Visacri MB, Moriel P, Salazar LA. Role of epigenetic mechanisms in cisplatin-induced toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 137: 131-42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.004.
8. Sorigue M, Sancho JM, Pineda A, García O, Lopez D, Moreno M, et al. Incidence and prognostic significance of nephrotoxicity in patients receiving eshap as salvage therapy for lymphoma. *Leuk Res* 2017; 58: 98-101. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.001.
9. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32 (31): 3490-6. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
10. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019; 184 (1): 45-59. doi: 10.1111/bjh.15614.
11. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol* 2018; 31 (1): 15-25. doi: 10.1007/s40620-017-0392.
12. Oosting SF, Chen TWW, Huang SH, Wang L, Waldron J, Gilbert R, et al. A comparison of weekly versus 3-weekly cisplatin during adjuvant radiotherapy for high-risk head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 59: 43-49. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.05.016.
13. Herrero D, Marí A, Merino M, Boquera ML, Jiménez V. Perfil de toxicidad y adherencia del esquema farmacoterapéutico gemcitabina-carboplatino en cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp* 2011; 35 (6): 298-304.
14. Godoy Torso N, Pereira JKN, Visacri MB, Vasconcelos PENS, Loren P, Saavedra K, et al. Dysregulated microRNAs as biomarkers or therapeutic targets in cisplatin-induced

- nephrotoxicity: A Systematic review. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (23): 12765. doi: 10.3390/ijms222312765.
15. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhaskar K, Noronha V, Adelstein D, Van Gestel D, Vermorken JB. Low-dose vs. high-dose cisplatin: lessons learned from 59 chemoradiotherapy trials in head and neck cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 86. doi: 10.3389/fonc.2019.00086.
  16. Sleijfer DT, Meijer S, Mulder NH. Cisplatin: a review of clinical applications and renal toxicity. *Pharm Weekbl Sci* 1985; 7 (6): 237-44. doi: 10.1007/BF01959196.
  17. Trendowski MR, El Charif O, Dinh PC Jr, Travis LB, Dolan ME. Genetic and modifiable risk factors contributing to cisplatin-induced toxicities. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (4): 1147-1155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2244.
  18. Desilets A, Adam JP, Soulières D. Management of cisplatin-associated toxicities in bladder cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2020; 14 (3): 286-92. doi: 10.1097/SPC.0000000000000505.
  19. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334 (2): 115-24. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e.
  20. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017; 22 (5): 609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
  21. Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C. Linfoma no Hodgkiniano parecido al Burkitt: presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2016; 32 (2): 265-271.
  22. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 364-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.