Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Farm Hosp. 2012;36(5):336–342

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL

Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial☆

P. Mas Morey*, M. Cholvi Llovell, M. Nigorra Caro, J. Nicolás Picó y M. Vilanova Boltó

Servicio de Farmacia, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

Recibido el 9 de noviembre de 2010; aceptado el 27 de marzo de 2011
Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE
Oxaliplatino;
Neurotoxicidad;
Cáncer colorrectal;
Efectos adversos;
Seguridad;
Citostáticos

Resumen

Objetivos: Determinar la presencia de neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial, la gravedad de la misma y el manejo clínico relacionado con este efecto adverso.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal y que iniciaron un esquema de quimioterapia basada en oxaliplatino durante el año 2008 en un hospital de segundo nivel. Los datos se obtuvieron del programa de prescripción de Onco-Hematología propio del hospital y de las historias clínicas informatizadas. Se recogieron variables relacionadas con las características clínicas de los pacientes, con el tratamiento antineoplásico, con la neurotoxicidad asociada a oxaliplatino, así como con su manejo clínico.

Resultados: Se incluyó un total de 64 pacientes. La presencia de neurotoxicidad se situó en un 65,6%, presentándose mayoritariamente de forma leve o moderada. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que presentaron este efecto adverso requirió un cambio en la prescripción de oxaliplatino. Se determinó una relación estadísticamente significativa (p = 0,0004) entre dosis acumuladas de oxaliplatino y presencia de toxicidad neurológica.

Conclusiones: La presencia de neurotoxicidad asociada a oxaliplatino y su distribución en función de su gravedad, es similar a la descrita en literatura médica. El número de pacientes que requiere un cambio en la prescripción de oxaliplatino podría justificar la necesidad de diseñar estudios que valoren las consecuencias clínicas asociadas a estas modificaciones. Consideramos que es necesario el desarrollo de estrategias neuroprotectoras efectivas que garanticen la seguridad y calidad de vida de estos pacientes.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆ Se ha presentado un estudio preliminar de este trabajo (comunicación en formato e-póster) en el 55.° Congreso de la SEFH celebrado en Madrid 2010.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: p_mas_morey@hotmail.com (P. Mas Morey).

1130-6343/$ - see front matter © 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.farma.2011.03.010

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
Oxaliplatin;
Neurotoxicity syndromes;
Colorectal cancer;
Adverse effects;
Drug safety;
Cytostatic drugs

Oxaliplatin-associated neurotoxicity in clinical practice

Abstract
Objectives: To evaluate the presence and severity of oxaliplatin-associated neurotoxicity in clinical practice and the clinical management of this adverse side effect.
Method: Observational retrospective study including patients diagnosed with colorectal cancer that started an oxaliplatin-based chemotherapy regimen during 2008 at a secondary hospital. Data were obtained from an onco-haematological prescription programme at the hospital and from digital clinical histories. We compiled variables related to the clinical characteristics of the patients, antineoplastic treatment, neurotoxicity associated with oxaliplatin, and clinical management of this issue.
Results: Our study included a total of 64 patients. Neurotoxicity was recorded in 65.6% of cases, usually in mild or moderate forms. In approximately one third of patients who developed this adverse effect, the oxaliplatin prescription had to be modified. We observed a statistically significant relationship between cumulative oxaliplatin doses and the presence of neurological toxicity (P=.0004).
Conclusions: The presence of oxaliplatin-associated neurotoxicity and its distribution based on its severity was similar to rates published in the literature. The number of patients requiring a change in the oxaliplatin prescription could justify the need for studies that assess the clinical consequences of these modifications. We believe that effective strategies for neurological protection need to be developed in order to guarantee the safety and quality of life in these patients.
© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los países occidentales el cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad muy frecuente, suponiendo aproximadamente el 10-15% de todas las neoplasias malignas[1]. Actualmente la quimioterapia basada en oxaliplatino constituye la primera línea de tratamiento adyuvante de cáncer de colon en estadio III tras la resección completa del tumor primario. También constituye una de las líneas de tratamiento de CCR metastásico (estadio IV). El mecanismo de acción de este fármaco se basa en una biotransformación en un derivado hidratado que tiene capacidad de interaccionar con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que interrumpen la síntesis de esta biomolécula, lo cual resulta en su actividad citotóxica y antitumoral[2].

El oxaliplatino se diferencia de los otros análogos de platino (cisplatino y carboplatino) en 3 aspectos importantes. En primer lugar, presenta una estructura química muy voluminosa y mayor citotoxicidad; en segundo lugar, es el único que tiene indicación en el tratamiento de CCR y, por último, tiene como efecto adverso dosis limitante una toxicidad en el sistema nervioso periférico, que puede manifestarse de forma aguda o crónica. La neurotoxicidad (NT) producida por oxaliplatino resulta de especial interés, ya que es un factor limitante en la terapia adyuvante del paciente, donde la NT a largo plazo no puede ser aceptada y podría limitar la exposición del tumor al fármaco antineoplásico. La NT aguda se caracteriza por ser una neuropatía sensorial periférica manifestada fundamentalmente por disestesias y/o parestesias de las extremidades que se pueden acompañar de calambres, normalmente exacerbadas por el frío y que habitualmente desaparecen entre ciclos de tratamiento. La NT crónica aparece tras una exposición prolongada al fármaco y se relaciona con las dosis acumuladas. Se presenta en forma de pérdida sensorial profunda, ataxia e impedimento funcional[3]. Otros efectos adversos relacionados con el oxaliplatino que pueden presentarse con menor frecuencia son las náuseas, los vómitos y la mielosupresión.

El mecanismo de acción asociado a la NT de este fármaco todavía no está bien definido. La mayoría de autores atribuyen este efecto adverso a los canales iónicos de sodio dependientes de voltaje[4]. Algunos autores concluyen que tiene un papel fundamental en la NT aguda el oxalato resultante del metabolismo del oxaliplatino[5]. Otros afirman que la NT crónica podría ser causada por la acumulación de derivados del platino en las células ganglionares de la raíz dorsal. Esta área, a diferencia de otras zonas del sistema nervioso central, queda desprotegida de barrera hematoencefálica y, por lo tanto, más accesible a la difusión del fármaco desde la sangre. Una vez en las células ganglionares de la raíz dorsal, el fármaco formaría aductos con el ADN, lo cual podría suponer la apoptosis neuronal[6]. Por otro lado, algunos estudios indican que ciertos polimorfismos en la reparación del ADN dañado o bien en la eliminación del fármaco se relacionan con una mayor probabilidad a sufrir NT por oxaliplatino[3,7]. Finalmente, ciertos autores relacionan la NT asociada a oxaliplatino con la afectación de algunos factores de crecimiento neuronal[8] y también con el daño mitocondrial[9] producido.

Hay que tener en cuenta que determinados factores patológicos o bien farmacológicos/toxicológicos pueden provocar alteraciones del sistema nervioso periférico. En este sentido, el consumo de alcohol[10], la presencia de diabetes mellitus[11] y determinados fármacos potencialmente neurotóxicos podrían causar neuropatía periférica, que se sumaría a la NT provocada por el oxaliplatino.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Esquemas de quimioterapia estudiados

Nombre del esquema	Fármacos y dosis por ciclo de quimioterapia	Periodicidad
mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/m^2 + folínico 400 mg/m^2 + bolo 5-FU 400 mg/m^2 + 5-FU 2.400 mg/m^2 en 48 h	14 días
XELOX-bevacizumab	bevacizumab 7,5 mg/kg + oxaliplatino 100 mg/m^2 + capecitabina 850 mg/m^2/12 h durante 14 días	21 días
XELOX100	oxaliplatino 100 mg/m^2 + capecitabina 850 mg/m^2/12 h durante 14 días	21 días
XELOX recto[a]	oxaliplatino 100 mg/m^2 + capecitabina 850 mg/m^2/12 h durante 14 días	21 días

[a] El esquema XELOX recto se consideró como un esquema diferente de XELOX100 ya que en los pacientes con cáncer de recto se espera administrar un número inferior de ciclos.

Los objetivos de este estudio son determinar la presencia de NT asociada a oxaliplatino en los pacientes tratados de CCR en nuestro centro; definir la gravedad de la NT hallada y describir el manejo clínico de la NT asociada a oxaliplatino (suspensión de tratamiento o bien disminución de dosis). Secundariamente, se analiza la influencia del tipo de esquema de quimioterapia administrado y de las siguientes variables: dosis acumuladas, edad, sexo, estadio tumoral, diabetes mellitus, consumo de alcohol y localización del tumor.

Método

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CCR que iniciaron un esquema de quimioterapia basada en oxaliplatino durante el año 2008 en un hospital de segundo nivel. Los esquemas de quimioterapia estudiados se muestran en la tabla 1. Se incluyó a los pacientes que recibieron oxaliplatino por primera vez o si habían iniciado otro esquema diferente de quimioterapia basada en este fármaco en el año anterior. Se excluyó a todos los pacientes que recibieron oxaliplatino anteriormente al año 2007, a aquellos incluidos en ensayos clínicos y a los que presentaban antecedentes de neuropatía. Los pacientes se seleccionaron a partir de la base de datos informatizada del programa de prescripción de oncohematología propio del hospital, de donde se registraron las dosis de oxaliplatino prescritas, el tipo de esquema de quimioterapia y el número de ciclos. Las características clínicas, la evolución y los datos relacionados con la NT del tratamiento se obtuvieron a partir de las historias clínicas informatizadas correspondientes. Para cada paciente se recogieron datos desde el inicio del tratamiento con la primera dosis de oxaliplatino hasta el 31 de diciembre de 2009. Se recogieron variables relacionadas con las características generales de los pacientes (edad, sexo, estadio tumoral, localización del tumor, antecedentes de neuropatía, presencia de diabetes mellitus y consumo de alcohol), con el tratamiento (esquema de quimioterapia, número de ciclos recibidos y dosis acumulada de oxaliplatino), con la NT del fármaco (presencia y clasificación en función de su gravedad) así como con el manejo clínico de la NT (suspensión de tratamiento o bien reducción de la dosis).

La gravedad de la NT por oxaliplatino fue clasificada según la Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale (OSNS)[12] de la siguiente manera:

- *Grado 1 (leve)*. Disestesias o parestesias que desaparecen completamente entre ciclos de tratamiento.
- *Grado 2 (moderada)*. Disestesias o parestesias que se mantienen entre ciclos de tratamiento.
- *Grado 3 (grave)*. Disestesias o parestesias que causan impedimento funcional.

En caso de que un paciente presentara distintas gradaciones de NT, se recogió la más grave.

El estadio tumoral se determinó según la Clasificación Internacional de Tumores, Ganglios y Metástasis que viene definida por la American Joint Committee on Cancer. La localización del tumor se diferenció en función de si la neoplasia se hallaba en colon o en recto. Se consideró consumo de alcohol positivo siempre que en la historia clínica se reflejara cierto grado de consumo, con independencia de la cantidad habitualmente ingerida.

Para analizar la influencia de las dosis acumuladas de oxaliplatino en la NT, independientemente del esquema de quimioterapia recibido, se sumaron las dosis de oxaliplatino recibidas desde la primera dosis hasta el 31 de diciembre de 2009, fecha a partir de la que se recogieron los datos. Según los criterios de inclusión de nuestro estudio, en algunos pacientes la primera dosis pudo recibirse en el año 2007. Se realizó el corte en este año ya que según ficha técnica la NT por oxaliplatino puede persistir durante tres años.

En cuanto al tipo de esquema recibido, los pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia que incluyeran oxaliplatino durante el período de estudio fueron agrupados en «combinaciones de esquemas».

El estudio fue presentado y aprobado por la comisión de investigación del hospital.

Análisis estadístico

La información obtenida fue recogida en una base de datos en formato Excel® y se analizó con el programa estadístico G-Stat 2.0 (GlaxoSmithKline®). En el estudio descriptivo, las variables cualitativas (sexo, localización del tumor, estadio tumoral, diabetes mellitus, consumo de alcohol, presencia de NT, tipo de NT y manejo NT) se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas (edad, número de ciclos recibidos y dosis acumuladas) se indicaron mediante la media, la desviación estándar y el rango de valores. Como prueba de normalidad se utilizó la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors y se asumió como distribución normal cuando este valor era superior a 0,05. Para evaluar la posible existencia de asociación estadística entre las variables cualitativas estudiadas se utilizó la prueba de ji al cuadrado. Para realizar este análisis, al estudiar la relación entre presencia de NT y esquema de quimioterapia administrado, se descartó el esquema XELOX recto debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio (n = 3). Por otro lado, para valorar la asociación entre variables cuantitativas y cualitativas se empleó la prueba t de Student y la prueba ANOVA. Para realizar el análisis ANOVA, la igualdad de varianzas se comprobó mediante las pruebas de Levene, Bartlett y Cochran y se asumió cuando el valor p de estas fue mayor a 0,05. Para todos los análisis realizados, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron un total de 67 pacientes, de los cuales tres fueron descartados por presentar antecedentes de neuropatía periférica. La tabla 2 muestra las características basales y la figura 1 los resultados obtenidos en relación a la NT para los 64 pacientes estudiados.

Se estudió la relación entre presencia de NT y dosis acumulada, la cual resultó ser estadísticamente significativa (t de Student, p = 0,0004). El grupo de pacientes que presentó NT recibió una dosis acumulada media de $830 \pm 244,5$ mg/m^2, mayor que la recibida en el grupo que no presentó NT, que fue de $524,4 \pm 291,5$ mg/m^2. La diferencia de medias obtenidas para cada grupo fue de 305,6 mg/m^2 (IC 95% $\pm$ 137,5 mg/m^2). Es destacable que todos los pacientes que presentaron NT recibieron como mínimo 400 mg/m^2 de oxaliplatino.

Por otra parte, se determinó una relación estadísticamente significativa entre los distintos grados de NT y el manejo de la misma (ji al cuadrado, p = 0,024) (fig. 2). Además, realizando un análisis de subgrupos se seleccionó a los pacientes en estadio tumoral III y IV que presentaron NT (n = 36) y se comparó con el manejo de NT, obteniendo diferencias estadísticamente significativas (ji al cuadrado,

Tabla 2 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (n = 64)

Variable	Resultado
Sexo, n (%)	
Hombres	44 (68,8)
Mujeres	20 (31,2)
Localización del tumor, n (%)	
Colon	37 (57,8)
Recto	27 (42,2)
Estadio tumoral, n (%)	
II	9 (14,1)
III	26 (40,6)
IV	29 (45,3)
Diabéticos, n (%)	
Sí	15 (23,4)
No	49 (76,6)
Consumidores de alcohol, n (%)	
Sí	11 (17,2)
No	53 (82,8)
Edad	
Media $\pm$ DE (años)	$65 \pm 9,9$
Rango de valores	(36-82)
Dosis acumulada oxaliplatino	
Media $\pm$ DE (mg/m^2)	$725 \pm 297,7$
Rango de valores	(85-1.500)

DE: desviación estándar.

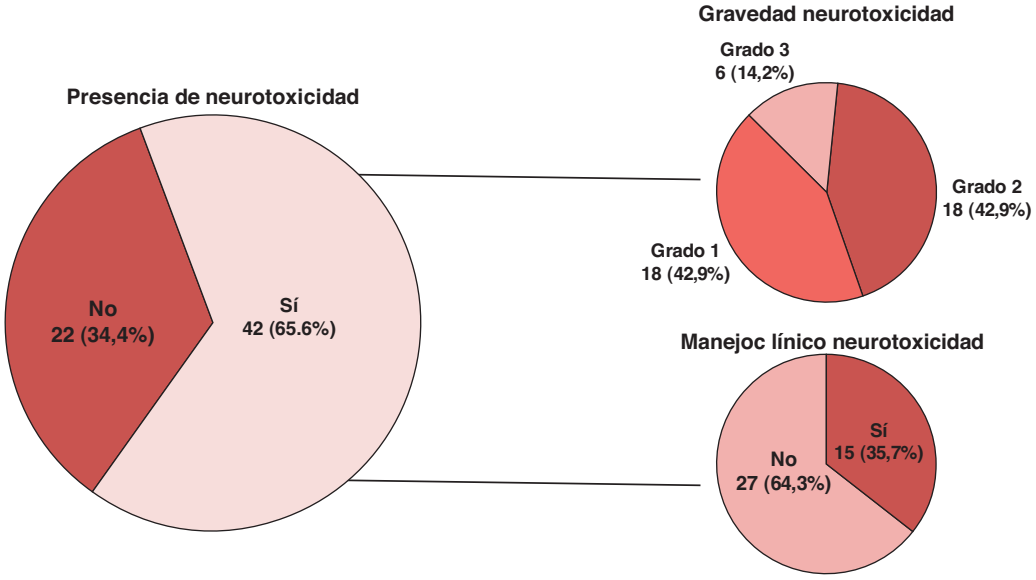

Figura 1 Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino: presencia, gravedad (Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale) y manejo clínico del efecto adverso. De los 15 pacientes que requirieron manejo clínico, en 11 de ellos fue suspensión de tratamiento (73,3%) y en 4 casos (26,7%), disminución de dosis.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

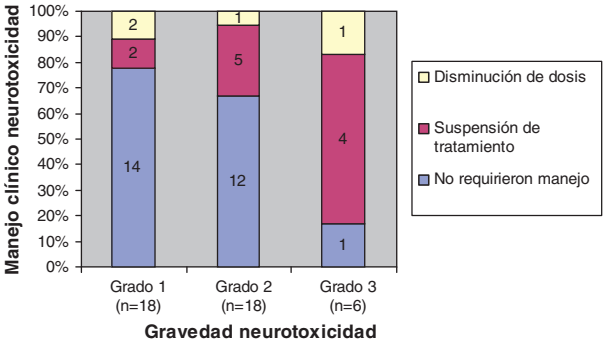

Figura 2 Manejo clínico en función de la gravedad de la neurotoxicidad, en los 42 pacientes que presentaron dicho efecto adverso. A mayor gravedad de neurotoxicidad, aumenta el porcentaje de pacientes que requirieron un cambio en la prescripción de oxaliplatino.

p = 0,029) entre el estadio tumoral y manejo de NT. Así, de los pacientes que requirieron un cambio en la prescripción de oxaliplatino (n = 13), el 76,9% (n = 10) de ellos se encontraban en estadio IV, mientras que de los 23 pacientes que no requirieron manejo de NT el 60,9% (n = 14) de de ellos se encontraban en estadio III.

El resto de comparaciones entre las variables estudiadas (dosis acumuladas, edad, sexo, estadio tumoral, diabetes, consumo de alcohol y localización del tumor) con la presencia, gravedad y manejo de NT, así como entre esquema de quimioterapia administrado y presencia de NT, no resultaron estadísticamente significativas.

En cuanto al diagnóstico, fue cáncer de colon en la mayoría de pacientes que presentaron NT (n = 27, 64,3%) mientras que fue cáncer de recto en la mayoría de pacientes que no la presentaron (n = 12, 54,6%). Cabe destacar que la dosis acumulada media de oxaliplatino para los pacientes tratados con cáncer de colon (n = 37) fue de 799,7 mg/m^2 y para los pacientes con cáncer de recto (n = 27) fue menor (622,6 mg/m^2).

Por otro lado, para conocer la influencia de las dosis acumuladas superiores a 750 mg/m^2 en la presencia de NT, del total de 64 pacientes se seleccionaron aquellos cuyas dosis acumuladas superaran este valor (n = 30). De ellos, tan solo cinco (16,7%) estaban exentos de NT. La mayoría restante, todos con NT, se distribuyeron de la siguiente manera: 36,7% (n = 11) grado 1; 33,3% (n = 10) grado 2, y 13,3% (n = 4) grado 3.

Discusión

Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de NT y las dosis acumuladas de oxaliplatino. No obstante, no se pudo determinar si existen diferencias entre dosis acumuladas de fármaco y los distintos grados de NT, posiblemente debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio, especialmente en algún subgrupo de gravedad (grado 3 OSNS).

En cuanto a la presencia de NT, valorada según la OSNS, se obtuvo que un 65,6% de los pacientes presentó este efecto adverso. Son resultados similares a los descritos en literatura médica. Según la American Society of Health-System Pharmacists entre el 65 y el 68% de los pacientes tratados con oxaliplatino sufren disestesias o parestesias[13]. La distribución por gradaciones también fue similar a la descrita en la bibliografía, presentándose mayoritariamente de forma leve (42,9%) o moderada (42,9%). El trabajo de Park et al.[14] concluye que de los 25 pacientes que reciben dosis acumuladas superiores a 700 mg/m^2, un 16% de ellos experimentan NT grado 3. En este mismo sentido, según los datos publicados en otros trabajos, entre un 10 y un 20% de pacientes que acumulan dosis totales superiores a 750 mg/m^2, presentan NT grave[15]. Los resultados que se obtuvieron en nuestro estudio, coinciden con los anteriores ya que el 13,3% de pacientes con dosis acumuladas superiores a 750 mg/m^2 experimentaron NT grado 3. También es destacable que según los resultados obtenidos en este trabajo, ningún paciente con dosis acumuladas de oxaliplatino inferiores a 400 mg/m^2 presentara NT.

Por otra parte, a pesar de no haber hallado diferencias significativas entre los distintos esquemas de quimioterapia y presencia de NT, se observaron ciertas diferencias en la presencia de este efecto adverso para cada tipo de esquema, que podrían deberse fundamentalmente a las dosis acumuladas obtenidas en cada uno de ellos.

El hecho de que algunos autores señalen la presencia de NT asociada a oxaliplatino en valores aproximados al 95%[2,15] puede deberse a que estos estudios consideran las disfunciones neurosensoriales que pueden aparecer algunas horas después de la administración del fármaco hasta algunos días después. El trabajo realizado, con una presencia de NT alrededor del 65%, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, pudo obviar algunos de estos síntomas, que otros estudios podrían haber detectado más fácilmente mediante entrevista directa con el paciente tras administración del fármaco.

El presente trabajo revela el impacto de la NT por oxaliplatino en los pacientes diagnosticados de CCR. Más allá de determinar la presencia de NT, se valoraron las modificaciones de la prescripción del fármaco debido a esta toxicidad. Nuestros resultados concluyen que el 35,7% de pacientes que presentó NT requirió una reducción de dosis o bien la suspensión del tratamiento con dicho fármaco. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Park et al.[14], donde el 43,5% de pacientes con NT requiere alguna de las dos modificaciones especificadas, y a los hallados en otro trabajo donde el manejo clínico de la NT se sitúa alrededor del 42,6%[15]. Las reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino, que pueden mitigarse con el aumento del tiempo de infusión (de 2 a 6 h), no se consideraron ya que tan solo un paciente de los incluidos en el estudio experimentó este tipo de reacción y no cursó con toxicidad neurológica.

Para estudios posteriores sería interesante valorar las consecuencias clínicas asociadas a las modificaciones de la prescripción médica debidas a la NT, como por ejemplo pérdida de efectividad del tratamiento en forma de recaídas tumorales o avance de estadio tumoral. Sin duda alguna, los resultados que se obtuvieran podrían servir de estímulo para el desarrollo de estrategias neuroprotectoras efectivas que, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes, contribuyeran a asegurar que el paciente recibiera el tratamiento de quimioterapia completo, garantizando la efectividad del tratamiento antineoplásico.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Una de las limitaciones de nuestro estudio está relacionada con la variable cantidad de alcohol consumida por los pacientes para ser clasificados como consumidores de alcohol. Se catalogó de consumidor de alcohol aquel paciente en el que en la historia clínica se reflejaba cierto grado de consumo, independientemente de la cantidad exacta de etanol ingerida al día o si la ingesta se realizaba todos los días. En este sentido es posible que se sobreestimara la proporción de pacientes consumidores de alcohol de nuestra muestra. Puede ser que por este motivo no se encontrara ninguna relación entre consumo de alcohol y presencia, grado o manejo de NT.

Otra posible limitación del estudio es el hecho de no haber tenido en cuenta la medicación concomitante potencialmente neurotóxica que los pacientes tomaban además de recibir quimioterapia con oxaliplatino[16,17]. Esta limitación puede haberse subsanado en buena medida ya que la NT estudiada es específica del oxaliplatino y viene graduada por la OSNS que es la escala de NT que se utilizó en los ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta la localización del tumor, dado que fue cáncer de colon en la mayoría de pacientes que presentaron NT, a priori podríamos pensar que podría existir cierta relación entre presentar cáncer de colon y presentar NT. No obstante, analizando las dosis acumuladas en función de la localización del tumor, observamos que el grupo de pacientes con cáncer de colon presentó una dosis acumulada media de oxaliplatino de 799,7 mg/m^2 y el grupo con cáncer de recto de 622,6 mg/m^2. Estos valores despejan cualquier duda al respecto y permiten concluir que la NT se relaciona, más que con la localización del tumor, con la dosis acumulada de fármaco.

Por otra parte, teniendo en cuenta el análisis de subgrupos, destaca la relación existente entre presentar enfermedad en estadio IV y requerir manejo de NT. Este hecho podría deberse a que los pacientes en estadio IV presentan peor estado general y el objetivo de la quimioterapia podría ser fundamentalmente paliativo. De esta forma, es fácilmente deducible que en este grupo de pacientes, al presentarse efectos adversos asociados a la quimioterapia, los clínicos prefieran garantizar la calidad de vida del paciente asumiendo los riesgos de reducir la dosis o suspender el tratamiento antineoplásico.

Por último, han sido numerosas las estrategias terapéuticas probadas con la finalidad de mitigar la NT por oxaliplatino, aunque los resultados obtenidos son desalentadores y la mayoría de estudios presentan deficiencias metodológicas[18]. Hay que considerar que la relación lineal existente entre concentración máxima y área bajo la curva con las dosis de oxaliplatino, podría plantearnos la posibilidad de monitorizar los valores plasmáticos de fármaco para establecer una relación con la toxicidad de éste. No obstante, la NT de oxaliplatino depende de demasiados factores además de los parámetros farmacocinéticos[19]. A pesar de esto, la creciente evidencia acerca de la implicación de los polimorfismos genéticos en el mecanismo de acción de la NT por oxaliplatino invita a pensar en la importancia cada vez mayor del papel de la farmacogenética como estrategia de neuroprotección[7]. Así, la detección de marcadores pronósticos de NT grave podría determinar qué grupo de pacientes de alto riesgo se podrían beneficiar del desarrollo de futuras estrategias de neuroprotección[14].

Para concluir, cabe destacar que la NT es el efecto adverso dosis limitante de oxaliplatino, que se relaciona con las dosis acumuladas de fármaco y alrededor de un 13% de pacientes con dosis acumuladas superiores a 750 mg/m^2 pueden llegar a sufrir un impedimento funcional. El porcentaje de pacientes que requieren cambios en la prescripción de oxaliplatino debidos a la NT podría justificar el diseño de estudios que valoren las consecuencias clínicas asociadas a estas modificaciones. Finalmente, consideramos que es necesario insistir en el desarrollo de estrategias neuroprotectoras efectivas que garanticen la seguridad y calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carreras MJ. Cáncer colorrectal. En: Ginés J, editor. Farmacia oncológica. Barcelona: Ediciones Mayo; 2009. p. 67–84.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oxaliplatino Stada® polvo para solución para perfusión [actualizado Ene 2008] [consultado Oct 2010]. Disponible en: http://www.agemed.es
3. Pasetto L, D'Andrea M, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59:159–68.
4. Krishnan A, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan M. Oxaliplatin and axonal Na+ channel function in vivo. Clin Cancer Res. 2006;12:4481–4.
5. Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Anne LB, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. Clin Cancer Res. 2007;13:6359–68.
6. Grothey A, Goldberg R. A review of oxaliplatin and its clinical use in colorectal cancer. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:2159–70.
7. McWhinney S, Goldberg R, McLeod H. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. Mol Cancer Ther. 2009;8:10–6.
8. Cavaletti G, Petruccioli M, Marmiroli P, Rigolio R, Galbiati S, Zoia C, et al. Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat. Anticancer Res. 2002;22:4199–204.
9. Argyriou A, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos H. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. Cancer Treat Rev. 2008;34:368–77.
10. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. J Peripher Nerv Syst. 2005;10: 375–81.
11. Duby J, Campbell R, Setter S, White J, Rasmussen K. Diabetic neuropathy: an intensive review. Am J Health Syst Pharm. 2004;61:160–73, quiz 75-6.
12. Cassidy J, Misset J. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. Semin Oncol. 2002;29 5 Suppl 15:11–20.
13. American Society of Health-System Pharmacists. 2008 Oncology Pharmacy Preparatory Review Course. Program Number: 217-999-08-050-L01.
14. Park S, Goldstein D, Lin C, Krishnan A, Friedlander M, Kiernan M. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. J Clin Oncol. 2009;27:1243–9.
15. Park S, Lin C, Krishnan A, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan M. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

axonal excitability precede development of neuropathy. Brain. 2009;132:2712–23.
16. Schiff D, Wen P, van den Bent M. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6:596–603.
17. Needleman F, Grosset D. Trastornos neurológicos. En: Lee A, editor. Reacciones adversas a los medicamentos: primera edición. Barcelona: Pharma editores; 2007. p. 391–417.
18. Ali B. Amelioration of oxaliplatin neurotoxicity by drugs in humans and experimental animals: a minireview of recent literature. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106: 272–9.
19. Burz C, Berindan-Neagoe I, Balacescu O, Tanaselia C, Ursu M, Gog A, et al. Clinical and pharmacokinetics study of oxaliplatin in colon cancer patients. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18:39–43.