

Eficacia de la oxcarbazepina como profilaxis contra la neuropatía provocada por acumulación de oxaliplatino

A. A. Argyriou, MD; E. Chroni, MD, PhD; P. Polychronopoulos, MD; G. Iconomou, PhD;
A. Koutras, MD, PhD; T. Makatsoris, MD; M. K. Gerolymos, MD; P. Gourzis, MD;
K. Assimakopoulos, MD, y H. P. Kalofonos, MD, PhD

Resumen – Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, abierto y controlado para valorar la eficacia de la oxcarbazepina como profilaxis contra la neuropatía periférica inducida por acumulación de oxaliplatino (NiOx). Treinta y dos pacientes con cáncer de colon recibieron 12 ciclos del régimen FOLFOX-4 y se les asignó aleatoriamente a recibir oxcarbazepina (600 mg dos veces al día [bid]) o quimioterapia sin oxcarbazepina. La incidencia de NiOx disminuyó de forma notable en pacientes que recibían oxcarbazepina (31,2 frente a 75 %). La oxcarbazepina puede prevenir los síntomas de NiOx. Deben llevarse a cabo más estudios controlados que confirmen nuestros resultados.

NEUROLOGY 2006;67:2253-2255

El régimen FOLFOX basado en oxaliplatino (OXL) es un protocolo quimioterapéutico estándar para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado¹. El OXL es capaz de alterar los canales del sodio dependientes de voltaje, induciendo así una neurotoxicidad tanto aguda como crónica². La carbamazepina (CBZ) es un fármaco antiepiléptico que bloquea los canales del sodio dependientes de voltaje; por lo tanto, su empleo como agente potencialmente neuroprotector contra la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino (NiOx) tiene una base sólida³. La oxcarbazepina (OXC) se desarrolló variando la estructura de la CBZ con la intención de evitar metabolitos que provocasen efectos adversos⁴. La OXC bloquea fundamentalmente las corrientes de sodio, pero difiere de la CBZ en que modula diferentes tipos de canales del calcio⁴. Describimos el resultado de un estudio piloto, aleatorizado y controlado que valoró la eficacia de la OXC en la prevención de la NiOx crónica.

Métodos. Se seleccionó a pacientes adultos, que no hubieran recibido quimioterapia con anterioridad y con un diagnóstico de cáncer de colon avanzado (CCA) confirmado histológicamente, a quienes se había pautado un régimen acumulativo consistente en 12 ciclos de OXL (85 mg/m²).

Los criterios de exclusión fueron: antecedentes o evidencias de neuropatía periférica en la exploración inicial y presencia de enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes mellitus, alcoholismo, etc.).

Se asignó aleatoriamente a los pacientes aceptados (proporción 1:1) a los dos grupos del estudio según un método de aleatorización simple preparado por un investigador que no participaba en la evaluación de los pacientes. La asignación de los pacientes al grupo I o al grupo II se realizó después de abrir sobres opacos y sellados que contenían los números de aleatorización de la muestra (I o II).

El grupo de estudio I consistía en pacientes asignados a recibir quimioterapia con OXC (Trileptal® 300 mg, comprimidos, Novartis-Hellas). Se inició tratamiento con OXC a dosis de 150 mg/día. La dosis diaria se duplicó cada semana, titulándose de forma creciente a lo largo de cuatro semanas hasta una dosis objetivo máxima de 600 mg

dos veces al día (1.200 mg/día). A la fase de titulación siguió un período de mantenimiento de 20 semanas, durante el cual se continuó con OXC en la dosis fija alcanzada en la cuarta semana.

El grupo II consistió en pacientes (controles) a quienes se administró quimioterapia sin OXC. Los detalles relativos a la aleatorización eran conocidos únicamente por el coordinador de la aleatorización y se ocultaron a los analistas de datos hasta después de finalizado el estudio.

El objetivo primario fue la estimación de la eficacia de la OXC para prevenir la NiOx acumulativa. Entre los objetivos secundarios se incluyó el registro de los posibles efectos adversos (EA) relacionados con la administración de OXC a razón de 600 mg dos veces al día.

La evaluación clínica de la NiOx se basó en la Neurologic Symptom Score (NSS) y la Neurologic Disability Score (NDS)⁵. Se llevó a cabo un estudio convencional de velocidades de conducción motoras y sensitivas en los nervios cubital, safeno externo y peroneo superficial del mismo lado, siguiendo la metodología habitual⁶.

Todos los estudios clínicos y electrofisiológicos se llevaron a cabo al inicio del estudio (V1) y se repitieron al cabo de 4 (V2), 8 (V3) y 12 (V4) ciclos de quimioterapia. Los resultados se fueron condensados en una puntuación total neuropática modificada (PTN)⁷; la PTN clasificó la neurotoxicidad en leve (1 a 11), moderada (12 a 23) y grave (> 24).

Tras cada ciclo de quimioterapia, se pidió a los pacientes que notificaran la aparición de cualquier EA. También se realizaron exámenes físicos, ECG y analíticas habituales, incluyendo determinaciones de sodio en plasma. Un oncólogo experto, ciego con respecto a la aleatorización de los pacientes, documentó el tipo de los EA y su gravedad y luego los clasificó según su posible relación con la OXC.

Análisis estadísticos. El análisis primario por intención de tratar (ITT) comprendía a todos los pacientes participantes (población ITT). Se realizó un análisis secundario de la eficacia (EF) en los pacientes que finalizaron el estudio (población EF). La variable principal de eficacia (incidencia de NiOx) fue analizada en ambas poblaciones. En el análisis ITT, se consideró que los participantes que abandonaron el estudio de forma temprana presentaron neurotoxicidad. La significación estadística de las diferencias entre grupos de estudio con respecto a la incidencia de NiOx se valoró por medio de las pruebas de χ^2 con corrección de Yates. En las comparaciones entre grupos, los cambios en medias de las puntuaciones clínicas y electrofisiológicas se calcularon por sustracción del valor inicial de cada paciente de su valor último y se examinaron empleando una *t* de Student para muestras independientes. En los valores de amplitud que no tuvieron distribución normal, se aplicó la prueba de

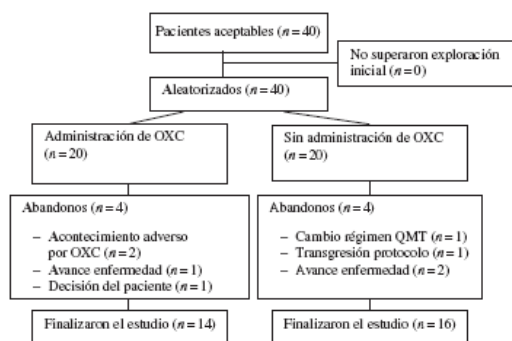


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes en cada una de las etapas del estudio.

OXC = oxcarbazepina; QMT = quimioterapia.

paramétrica de la *U* de Mann-Whitney utilizando las medianas de los valores. Todas las pruebas fueron bilaterales (dos colas) y su significación se estableció en $p < 0,05$. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos y el protocolo del estudio recibió la aprobación del comité de ética del centro.

Resultados. La figura 1 presenta el flujo de participantes en cada etapa del estudio, así como los motivos de los abandonos prematuros. La población EF ($n = 32$) presentaba en general características demográficas e iniciales equilibradas con las de la población ITT ($n = 40$) (tabla 1). El régimen quimioterápico (FOLFOX-4) consistió en OXL 85 mg/m² en infusión i.v. (intravenosa) (día 1), seguida de leucovorina 200 mg/m² (día 1 y día 2) y 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² (día 1 y día 2) en forma de bolo i.v. Posteriormente se administró 5-FU 600 mg/m² en infusión a lo largo de 22 horas (días 1 y 2). Este protocolo se repitió cada dos semanas.

La incidencia de NiOx (población EF) difirió entre ambos grupos del estudio. Se observó NiOx en 5 de 16 (31,2%) pacientes que recibían OXC y en 12 de 16 (75%) controles ($p = 0,033$). Los controles mostraron un riesgo de tener NiOx significativamente mayor (riesgo relativo = 0,42; intervalo de confianza [IC], 0,19 a 0,91). Con respecto a ITT (población ITT), se reanalizaron los resultados relativos a la variable principal de eficacia, que mostraron una pauta similar a la observada en la población EF ($p = 0,050$ frente a $p = 0,033$). La gravedad de la NiOx difirió significativamente entre ambos grupos. Las PTN medias fueron de $4,1 \pm 6,5$ (intervalo 0 a 17) para los pacientes del grupo I y de $11,2 \pm 9,05$ (intervalo 0 a 28) para los controles ($p = 0,016$).

La comparación de las diferencias entre grupos en las escalas NDS y NSS (valores de la V1 frente a los de la V4) reveló diferencias significativas. Los valores medios de NDS fueron $5,1 \pm 8,2$ en los pacientes del grupo I y $20,0 \pm 23,1$ en los controles ($p = 0,021$), mientras que los valores medios de NSS fueron $0,6 \pm 0,9$ para los pacientes del grupo I y $1,5 \pm 1,3$ para los controles ($p = 0,025$). Ninguno de los pacientes que recibieron OXC experimentó síntomas sensitivos negativos, contrariamente a tres controles. En comparación con los sujetos de control, los pacientes que recibieron OXC experimentaron síntomas positivos con menor frecuencia (5 frente a 12).

Tabla 1 Características basales y clínicas de los pacientes (población ITT, $n = 40$)

Variable	Grupo I (OXC) $n = 20$		Grupo II (control) $n = 20$	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sexo				
Hombres	11	55	14	70
Mujeres	9	45	6	30
Edad, años (DE)	$61,8 \pm 9,1$		$65,8 \pm 6,9$	
Tipo de tumor				
Cáncer de colon	20	100	20	100
OXL, mg, dosis únicas por ciclo de QMT (media \pm DE)	$148,5 \pm 15,5$		$145,8 \pm 14,9$	
OXL, mg, dosis acumulativas después de 12 ciclos de QMT (media \pm DE)	$1.782,0 \pm 186,2$		$1.749,6 \pm 178,8$	

ITT = intención de tratar; OXC = oxcarbazepina; OXL = oxaliplatino; QMT = quimioterapia; DE = desviación estándar.

Las comparaciones entre grupos (valores de V1 frente a V4) de los cambios de la a-PAS (amplitud del potencial de acción sensitivo) revelaron diferencias significativas en dos de los tres nervios estudiados. La tabla 2 describe los cambios globales en los parámetros neurofisiológicos a lo largo del seguimiento.

Los EA más comúnmente observados fueron diarrea, miosupresión, mareos, náuseas, vómitos y cefalea, en proporciones similares en ambos grupos ($p = 0,657$). Fueron clasificados como leves a moderados. Dos pacientes abandonaron el estudio por EA relacionados con la OXC: ambos experimentaron cefalea aguda y mareos durante el período de titulación. Ninguno de los restantes EA notificados se consideró relacionado con la OXC. No se observó hiponatremia.

Comentario. Los resultados de este estudio aleatorizado, abierto y controlado demuestran que la OXC a una dosis de 600 mg dos veces al día podría ser capaz de proporcionar protección eficaz contra la NiOx. Aún no se han definido claramente los mecanismos que subyacen a la NiOx crónica. Datos recientes indican que puede que se induzca a partir de una disminución del metabolismo celular y del transporte axonal como consecuencia de la acumulación de OXL en las células ganglionares de la raíz dorsal². Además, la activación mantenida de los canales del sodio dependientes de voltaje que causa el OXL podría inducir estrés celular, afectando a las neuronas sensitivas⁸. Se ha descubierto que la CBZ antagoniza este último efecto causado por el OXL por medio del bloqueo de los canales del sodio⁹.

La OXC, cetanoanálogo de la CBZ, inhibe las descargas de alta frecuencia de los nervios sin alterar la conducción normal de los impulsos¹⁰ y modula tanto los canales de sodio dependientes de voltaje como los canales del calcio de tipo N activados por alto voltaje⁴. Esta doble acción indica que la OXC puede actuar sobre el mecanismo subyacente que participa en la génesis de la NiOx^{2,8}.

La incidencia y la gravedad del conjunto de EA observados en nuestros pacientes fueron similares a los

Tabla 2 Cambios en los parámetros neurofisiológicos medios a lo largo del estudio (población EF)

	V1 acumul. (dosis OXL: 0 mg/m ²)	V2 acumul. (dosis OXL: 340 mg/m ²)	V3 acumul. (dosis OXL: 680 mg/m ²)	V4 acumul. (dosis OXL: 1.020 mg/m ²)	Valor de p
a-PAS cubital, μ V					
Grupo I	9,5 \pm 4,2	9,8 \pm 5	8,7 \pm 4,4	8,2 \pm 4,3	0,210
Grupo II	9,9 \pm 3,4	9,7 \pm 3,9	8,3 \pm 4,5	7 \pm 4,3	
a-PAS peroneo sup., μ V					
Grupo I	9,3 \pm 4	9,3 \pm 3,8	8,7 \pm 4	8,8 \pm 4,4	0,032
Grupo II	9,2 \pm 3,2	9 \pm 4,1	7,5 \pm 4,9	6,8 \pm 4,8	
a-PAS safeno ext., μ V					
Grupo I	13 \pm 6,8	12 \pm 8,3	12,5 \pm 6,4	11,5 \pm 7,1	0,047
Grupo II	14,5 \pm 6,1	11,5 \pm 6,6	8 \pm 7,1	8,3 \pm 6,1	
a-PAMC cubital, mV					
Grupo I	6,9 \pm 1,9	6,6 \pm 2	6,7 \pm 1,8	5,9 \pm 2	0,780
Grupo II	5,7 \pm 1,6	5,2 \pm 1,9	5,7 \pm 1,9	4,8 \pm 0,8	
VCM cubital, m/s					
Grupo I	60,2 \pm 5,8	59,6 \pm 5,3	57,2 \pm 8,5	58,2 \pm 6,4	0,591
Grupo II	60,8 \pm 6,8	60,8 \pm 7,2	59,1 \pm 8,2	57,6 \pm 4,8	
a-PAMC peroneo, mV					
Grupo I	3,2 \pm 1,8	3,8 \pm 1,6	4,1 \pm 1,8	3,8 \pm 1,1	0,402
Grupo II	2,9 \pm 1,2	2,5 \pm 1,2	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,4	
VCM peroneo, m/s					
Grupo I	51,3 \pm 4,3	50,8 \pm 2,3	50,5 \pm 4,4	50,2 \pm 2,9	0,387
Grupo II	49,3 \pm 4,1	50,3 \pm 4,3	49,9 \pm 3,4	47,1 \pm 4,6	

Se dan valores medios con excepción de las amplitudes, donde se presentan valores medianos. El valor de p se refiere a cambios entre grupos desde la V1 hasta la V4.

acumul. = acumulativo; OXL = oxaliplatino; a-PAS = amplitud pico a pico de los potenciales de acción sensitivos; peroneo = nervio peroneo superficial; a-PAMC = amplitud de pico a base del potencial de acción muscular compuesto; VCM = velocidad de conducción motora.

descritos en trabajos previos¹. Sólo hubo abandonos prematuros por EA relacionados con la OXC durante la fase de titulación en dos casos. Así, la OXC fue bien tolerada en nuestra serie. La dosis de OXC elegida para tratar a los pacientes (600 mg dos veces al día) ya había sido propuesta como dosis bien tolerada sin EA serios⁴.

La falta de datos con respecto a la posible interferencia de la OXC con la respuesta a la quimioterapia, el tamaño relativamente pequeño de la muestra y la ausencia de un grupo placebo son posibles limitaciones del diseño del estudio. Teniendo en cuenta estas limitaciones y el diseño abierto de este estudio, resulta necesario realizar ensayos más numerosos, controlados con placebo, para confirmar nuestros resultados sobre el posible efecto neuroprotector de la OXC la contra la NiOx crónica.

Referencias bibliográficas

- Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005;16: 869-877.
- Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lepied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001;85:2293-2297.
- Willow M, Kuenzel EA, Catterall WA. Inhibition of voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells and synaptosomes by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Mol Pharmacol* 1984;25:228-234.
- Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004;5:627-635.
- Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*, 3rd ed., vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1993:1310-1317.
- Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle, principles and practice*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2001: 91-166.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. Total neuropathy score. Validation and reliability study. *Neurology* 1999;53:1660-1664.
- Webster RG, Brain KL, Wilson RH, Grem JL, Vincent A. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005;146:1027-1039.
- Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na⁺ channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol* 2000;406:25-32.
- Ichikawa K, Koyama N, Kiguchi S, Kojima M, Yokota T. Inhibitory effect of oxcarbazepine on high-frequency firing in peripheral nerve fibers. *Eur J Pharmacol* 2001;420:119-122.