

NEUROTOXICIDAD OROFACIAL EN FOLFIRINOX: ¿OXALIPLATINO O IRINOTECÁN?

PIRES NADIA,¹ FRUCI LUISINA,^{*2} MONZÓN JÉSICA,³ BOGGIO GASTON,⁴ URANGA GRACIELA,⁵ LOVESIO CARLOS⁶

1. Farmacéutica, Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe.

2,3. Médica residente del Servicio de Oncología. Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina.

4. Médico Oncólogo. Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina.

5. Médica Oncóloga. Directora del Servicio de Oncología. Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina.

6. Director Médico. Sanatorio Parque, Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Resumen

El cáncer de páncreas resulta una de las patologías oncológicas con mayor índice de mortalidad en Argentina. Dada la importancia y prevalencia de esta afección, en los últimos años se han desarrollado varias alternativas de tratamiento que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia endovenosa. El FOLFIRINOX es uno de los esquemas de quimioterapia de primera línea en los casos de neoadyuvancia y tumores avanzados. El esquema incluye dos drogas neurotóxicas: Oxaliplatino e Irinotecán. Se presentan dos casos de neurotoxicidad orofaríngea durante la infusión de quimioterapia: un paciente masculino de 38 años y una femenina de 54. En ambos casos la neurotoxicidad fue reversible espontáneamente. Se plantea la disminución de la velocidad de infusión de oxaliplatino y la separación de la administración de ambas drogas como estrategia para la disminución de los efectos adversos.

Palabras clave: neurotoxicidad orofaríngea, oxaliplatino, irinotecán, FOLFIRINOX

OROPHARYNGEAL NEUROTOXICITY IN FOLFIRINOX: OXALIPLATIN OR IRINOTECAN?

Abstract

Pancreatic cancer is one of the oncological pathologies with the highest mortality rate in Argentina. Given the prevalence of this condition, several treatments have been developed, including surgery, radiotherapy and intravenous chemotherapy. FOLFIRINOX is one of the first-line chemotherapy schemes in cases of neoadjuvant and advanced tumors. The scheme includes two highly neurotoxic drugs: Oxaliplatin and Irinotecan. We present two cases of oropharyngeal neurotoxicity during the chemotherapy infusion. A 38 years old male patient and 54 years old female patient. In both cases the oropharyngeal neurotoxicity was spontaneously reversible. The decrease in the rate of infusion of oxaliplatin and the separation of the administration of both drugs was the strategy for the reduction of adverse effects.

Key words: oropharyngeal neurotoxicity, oxaliplatin, irinotecan, FOLFIRINOX

* Correo electrónico: luisinafruci@gmail.com

El cáncer de páncreas es una de las patologías oncológicas con mayor índice de mortalidad en Argentina.¹ Dada la prevalencia de esta afección, en los últimos años se han desarrollado varias alternativas de tratamiento que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia endovenosa. El FOLFIRINOX, es uno de los esquemas de quimioterapia de primera línea en los casos de neoadyuvancia y tumores avanzados. Dicho esquema incluye terapia combinada con las siguientes drogas:

Oxaliplatino 85mg/m²- Irinotecán 180 mg/m² -Leucovorina 400 mg/m²- Fluorouracilo administrado primero en bolo 400mg/m², seguido de 2400 mg/m² durante 46 horas como infusión continua cada dos semanas.

A continuación se presentan dos casos de neurotoxicidad orofaríngea durante la infusión de quimioterapia.

CASO 1

Masculino de 38 años con cáncer de páncreas que realizó tratamiento con nab-paclitaxel y Gemcitabina que progresa en el mismo año por lo que se decide iniciar una segunda línea de tratamiento con FOLFIRINOX. Durante la primera sesión el paciente experimenta disartria al finalizar la infusión de Oxaliplatino (2 horas) y el inicio del Irinotecán. Los síntomas cedieron luego de 2 horas espontáneamente. Se realizó tomografía de cráneo que descarta procesos agudos. Durante la segunda exposición, el paciente sufre nuevamente alteraciones del habla, síntomas que disminuyen a la hora.

CASO 2

Femenina de 54 años, con cáncer de páncreas que inicia tratamiento con FOLFIRINOX como neoadyuvancia. Durante la primera infusión la paciente manifiesta disartria luego de la administración de Oxaliplatino (2 horas) y ante el inicio de Irinotecán. Al igual que en el caso anterior, los síntomas cedieron luego de 2 horas espontáneamente. Tomografía de cráneo sin particularidades. Durante la segunda y tercera sesión, la paciente experimenta nuevamente disartria que cede espontáneamente.

Cabe destacar que los pacientes no manifestaron otros síntomas de neurotoxicidad.

Discusión

En una revisión bibliográfica realizada por Cersosimo en 2005,² realizadas entre 1995 y 2004, se establece que la neuropatía aguda por oxaliplatino ocurre en más

del 90% de los pacientes y puede comenzar durante la infusión o en las horas posteriores a la finalización, por lo general es autolimitada y puede verse exacerbada por la exposición al frío. Wilson y Lehky publicaron en 2012 un estudio que incluyó 13 pacientes los cuales todos sufrieron neurotoxicidad reversible por oxaliplatino. La forma aguda suele ser transitoria y autolimitada; sin embargo, la forma crónica puede ser limitante de la dosis. Por otro lado, sostiene que se necesitan estudios adicionales, incluidos ensayos controlados para determinar la mejor forma de prevenir y tratar esta complicación.³

Hill y Bergin publicaron en 2010 un estudio con 22 pacientes que recibían oxaliplatino. Todos ellos informaron síntomas agudos de neurotoxicidad, con mayor frecuencia parestesias inducidas por el frío y opresión en la mandíbula.⁴

Respecto al mecanismo de neurotoxicidad, la evidencia publicada en el World Journal of Clinical Oncology en agosto de 2017,⁵ sugiere que la disfunción mitocondrial secundaria que produce el oxaliplatino, podría mediar y agravar el daño neuronal. El deterioro de la actividad de los canales iónicos activados por voltaje y/o aumento de la sensibilidad de los canales iónicos de potencial transitorio parecen ser los principales eventos que conducen a la desarrollo de la toxicidad neurológica aguda.

Algunas de las medidas preventivas documentadas incluyen la administración de soluciones de calcio y magnesio, gabapentina, carbamazepina, amifostina y glutatión.⁶ Otras guías de práctica clínica sugieren disminuir la velocidad de goteo hasta llegar a un tiempo de infusión de 6 horas.

Por otro lado, se han descrito casos en los cuales el irinotecán es responsable de la disartria del paciente en quimioterapia. La patogénesis exacta se desconoce, pero se han presentado varios mecanismos posibles.

El irinotecán aumenta la actividad colinérgica mediante la unión al sitio activo de la acetilcolinesterasa lo que resulta en su inhibición funcional. La densidad de los receptores colinérgicos es relativamente alta en los núcleos del tallo cerebral y la aplicación de agentes colinérgicos da como resultado un gran aumento en la actividad del nervio hipogloso en comparación con la actividad del nervio frénico. Se cree que la aparición de disartria en pacientes tratados con irinotecán podría estar relacionado con esta aparente mayor sensibilidad intrínseca del nervio hipogloso actividad a la estimulación colinérgica.⁷

Se han encontrado 7 reportes de casos. El reporte

más reciente fue en 2015 incluye un paciente masculino de 64 años en Nagoya University Hospital.⁸ En todos los casos, toxicidad ocurrió durante la primera administración, con síntomas neurológicos siempre reversibles. Ninguno de los pacientes descritos tenía metástasis del SNC, comprobado con resonancias previas. En todos los casos, la disartria se produjo a pesar de la administración de atropina.⁹⁻¹³

Ante la divergencia en la bibliografía, nos enfrentamos a la duda de cuál de los fármacos es el responsable de la disartria de los pacientes. Y dado que el irinotecán fue infundido después de oxaliplatino, la sinergia y contribución a la continuación de la disartria no puede ser completamente excluida. A fin de dilucidar dicha problemática, se decidió, en uno de los casos, disminuir la velo-

cidad de infusión de oxaliplatino y desdoblar el esquema separando por más de 12 horas la infusión de irinotecán de la administración de oxaliplatino. Luego de la primera infusión (oxaliplatino) el paciente no experimentó disartria. Sin embargo, durante la infusión del irinotecán el paciente padeció disartria de minutos de duración que cedió espontáneamente.

Por otro lado, se informó al Centro Internacional de Monitoreo (Uppsala) mediante el programa Vigiflow. Teniendo en cuenta los antecedentes recabados en la bibliografía y la relación temporal con la infusión de irinotecán, se clasificaron ambos casos mediante el Algoritmo de Naranjo para testear este fármaco y se obtuvo un puntaje de 9 (definida) (reportes N°: AR-ANMAT-2017-00508 y AR-ANMAT- 2017-00510).

| | CASO 1 | | CASO 2 | |
|--|-----------|----------|-----------|----------|
| | Respuesta | Puntaje | Respuesta | Puntaje |
| ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción? | Sí | +1 | Sí | +1 |
| ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento? | Sí | +1 | Sí | +1 |
| ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico? | Sí | +2 | Sí | +2 |
| ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento? | Sí | +2 | Sí | +2 |
| ¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción? | No | +2 | No | +2 |
| ¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo? | No sabe | 0 | No sabe | 0 |
| ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas? | No sabe | 0 | No sabe | 0 |
| ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó? | No sabe | 0 | No sabe | 0 |
| ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior? | Sí | 1 | Sí | 1 |
| Se confirmó el efecto adversa por alguna evidencia objetiva? | No sabe | 0 | No sabe | 0 |
| TOTALES | | 9 | | 9 |

TABLA II: Algoritmos de Naranjo - La probabilidad se asigna a través de un puntaje: =/> 9: DEFINIDO; 5-8 = PROBABLE; 1-4 =POSIBLE; 0: DUDOSO

Conclusión

El esquema FOLFIRINOX utilizado en los cánceres de páncreas avanzados o como neoadyuvancia puede producir síntomas neurológicos que revierten de manera espontánea. Diversos estudios han demostrado que las drogas oxaliplatino e irinotecán están implicadas este tipo de efectos. El irinotecán es el que más consistentemente estuvo implicado con la aparición de disar-

tria. El oxaliplatino puede producir más frecuentemente neuropatía sobre todo sensitiva, pero se han reportado entre los síntomas casos de cambios en la voz. Ante la falta de certeza del causante y con el objetivo de evitar los efectos adversos, se propone la disminución de la velocidad de infusión o desdoblarse el esquema de manera tal que el paciente reciba el día 1 el oxaliplatino y el día 2 el irinotecán.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud Argentina e Instituto Nacional del Cáncer. *Vigilancia Epidemiológica del Cáncer*- 2016.
2. Cersosimo RJ. *Oxaliplatin- associated neuropathy: a review*. Ann Pharmacother 39:128-35, 2005.
3. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR y col. *Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability*. J Clin Oncol 20:1767-74, 2002.
4. Hill A¹, Bergin P, Hanning F, y col. *Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability*. BMC Cancer 10:451-59, 2010.
5. Kanat o, Hertas H, Kaner B. *Platinum-Induced Neurotoxicity: A Review of Possible Mechanisms*. World J Clin Oncol 8: 329-335, 2017.
6. Mas Morey P, Cholvi Llovel M, Nigorra Caro M. *Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial*. Farm Hosp 5:336-342, 2012.
7. Dressel AH, Van der Mijl JC, Aalders IJ y col. J. *Irinotecan-Induced Dysarthria*. Case Rep Oncol 5: 47-51. 2012.
8. Ayumu M, Osamu M, Megumi I. y col. M *FOLFIRINOX-induced reversible dysarthria: A case report and review of previous cases*. Oncol let 10:2662-2664, 2015.
9. Hamberg P, De Jong FA, Brandsma D, Verweij y col. *Irinotecan-induced central nervous system toxicity. Report on two cases and review of the literature*, Acta Oncologica, 47:5, 974-978, 2009.
10. Sevilla Garcia I, Rueda A, Alba E. *Irinotecan-induced central nervous system toxicity: A case report*. J Natl Cancer Inst 91: 647: 1999.
11. Baz DV, Bofill JS, Nogueira JA. *Irinotecan-induced dysarthria*. J Natl Cancer Inst 18:1419-20, 2001.
12. Ceccaldi B, Kara F, Mmmeaja MarinH y col. *Dysarthrie lors de l'administration d'irinotecan*. Rev Med Interne 23:950-.951, 2002.
13. De Marco S, Vigna L, Stermberg CN y col. *Irinotecan chemotherapy associated with transient dysarthria and aphasia*. Ann Oncol 15: 1147-8, 2004.