

# Vitamina E y neuroprotección de la neuropatía por cisplatino: ensayo aleatorizado, controlado con placebo

## Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: A randomized, placebo-controlled trial

Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74:762-6.

### Resumen

El uso clínico del cisplatino como antineoplásico está limitado por el desarrollo de neurotoxicidad periférica severa, presente hasta en el 90% de los pacientes que recibieron una dosis acumulada superior a 300 mg/m<sup>2</sup>.

Una reciente revisión de Cochrane<sup>1</sup> evaluó diferentes estrategias neuroprotectoras en la neuropatía por cisplatino, incluyendo suplementos de vitamina E, mostrando resultados alentadores pero no concluyentes, y marcando la falta de ensayos controlados, aleatorizados y con un número suficiente de pacientes.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto neuroprotector de la suplementación con vitamina E en los pacientes tratados con cisplatino.

Un total de 108 pacientes tratados con quimioterapia con cisplatino fueron asignados aleatoriamente a recibir suplementos de vitamina E (tocoferol, 400 mg/día) o placebo. El tratamiento por vía oral se iniciaba antes de la quimioterapia y se continuó durante 3 meses tras la suspensión del cisplatino.

La evaluación neurológica basal y de seguimiento se llevó a cabo por los mismos neurólogos, ciegos al tratamiento asignado. Los técnicos involucrados en los procedimientos neurofisiológicos también estaban cegados a la asignación al tratamiento.

De los 108 pacientes asignados, sólo 41 pacientes recibieron dosis acumulada de cisplatino superior a 300 mg/m<sup>2</sup> y fueron incluidos para el análisis estadístico: 17 en el grupo de vitamina E (grupo 1) y 24 en el grupo de placebo (grupo 2). La incidencia de neurotoxicidad mayor a grado 3 de la escala de neurotoxicidad (Total Neuropathy Score [TNS]) fue significativamente menor en el grupo 1 (1/17 pacientes, 5,9%) que en el grupo 2 (10/24 pacientes, 41,7%) ( $p < 0,01$ ). La severidad de la neurotoxicidad, también medida en base a la puntuación de la TNS, fue significativamente menor en pacientes que recibieron vitamina E que en los que recibieron placebo (media 1,4 vs 4,1 TNS;  $p < 0,01$ ).

### Comentario

Este estudio de fase III proporciona evidencias de clase II que la suplementación con vitamina E reduce el riesgo de desarrollar signos o síntomas de neurotoxicidad inducida por cis-

platino, de similar efecto a estudios previos<sup>2-3</sup>. En base a la reducción de la incidencia de neurotoxicidad mayor a grado 3 (5,9% vs 41,7%; RRA, 35,8%) es necesario tratar a tres pacientes, para evitar en uno el desarrollo de neuropatía (número necesario a tratar: 3; IC 95%, 2-11).

La principal limitación del presente estudio fue la alta tasa de abandonos (67/108 pacientes, 62%). Esto no permitió realizar el análisis de "intención de tratar" de toda la población, ni de "sensibilidad", en detrimento de la validez interna del estudio. Otras dos limitantes fueron el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento.

Se entiende por neuroprotección cualquier intervención que produce beneficios duraderos por influir favorablemente sobre la etiología o la patogenia subyacente, evitando o retrasando el inicio de la enfermedad o el declive clínico progresivo. La interpretación del efecto de una medida determinada o fármaco potencialmente neuroprotector en los marcadores clínicos se dificulta cuando dicha medida o fármaco ejerce también un efecto sintomático. Para solucionar este problema se han realizado nuevos diseños de ensayos clínicos, como el diseño aleatorizado de inicio retardado, para poder ayudar a discernir entre los efectos puramente sintomáticos y los potencialmente neuroprotectores de una determinada estrategia. Además, se pueden mejorar estos estudios con la realización de períodos de lavado (*wash-out*) para eliminar el efecto sintomático de cualquier fármaco. Ambas estrategias han sido utilizadas en la neuroprotección y en enfermedad de Parkinson<sup>4</sup>.

Por lo expuesto, es prematuro el término de efecto neuroprotector de la vitamina E.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD005228.
2. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:927-31.
3. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:26-31.
4. Hauser RA, Zesiewicz TA. Clinical trials aimed at detecting neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;66:S58-68.

Lucas Martín Romano

Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina