

Eritrodisestesia palmoplantar tras tratamiento perioperatorio con quimioterapia

Granda-Lobato P.¹, Sánchez-López P.², Pacheco-Barcia V.³, Prats-Oliván P.⁴, Gonzalo-Salado MH.⁵, Barrena-Castello G.⁶

Sanid. mil. 2022; 78 (4): 258-260, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La eritrodisestesia palmoplantar es una reacción adversa que se asocia a la administración de docetaxel y fluoropirimidinas. La actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) determina la tasa de catabolismo del 5-Fluorouracilo (5-FU) y está sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. Por tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad. Presentamos el caso de un paciente tratado con docetaxel, oxaliplatino y 5-FU (esquema FLOT) que presentó toxicidad cutánea moderada y del que se sospechó deficiencia de DPD.

PALABRAS CLAVE: fluorouracilo; docetaxel; deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa; eritrodisestesia palmoplantar.

Palmoplantar erythrodysesthesia after perioperative treatment with chemotherapy

SUMMARY

Palmoplantar erythrodysesthesia is an adverse event associated with the administration of docetaxel and fluoropyrimidines. The activity of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) determines the rate of catabolism of 5-Fluorouracil (5-FU) and is subject to interindividual variability and genetic polymorphism. Therefore, patients with DPD deficiency present an increased risk of toxicity. We present the case of a patient treated with docetaxel, oxaliplatin and 5-FU (FLOT scheme) who presented moderate skin toxicity and who was suspected of DPD deficiency.

KEYWORDS: Fluorouracil; Docetaxel; Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; Palmoplantar erythrodysesthesia.

INTRODUCCIÓN

La reducción de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es una de las principales causas de eventos adversos graves asociados a la administración de 5-fluorouracilo. Entre los efectos adversos destacan síntomas gastrointestinales y mielosupresión, pero también toxicidad cutánea.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 76 años diagnosticado de un adenocarcinoma gástrico localizado en región cardial con estadificación por ecoendoscopia digestiva alta de un T3N1M0.

El paciente inició estudio en el servicio de neumología por lesión pulmonar en el lóbulo superior izquierdo sospechosa de cavernoma evaluado por TAC. Ante estos hallazgos y la duda de la lesión maligna subyacente, el comité de tumores decidió realizar PET-TAC para estadificación.

En el PET-TAC realizado se evidenció, además de la lesión en LSI, un engrosamiento de la pared en la zona distal del esófago compatible con una neoplasia primaria.

Los resultados de la endoscopia digestiva confirmaron el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal (23x17 mm a nivel del cardias). No se observaron LOE hepáticas ni lesiones óseas sospechosas, tampoco adenopatías abdominales o pélvicas. La clasificación del tumor según la anatomía patológica fue de pT3N1M0.

En una nueva analítica de sangre se determinaron los marcadores tumorales: CEA 2,19 ng/mL (<5.0) y CA 125 5,01 U/mL (<39.0) y CA 19.9 15,38 U/mL (<37.0)

En el comité de tumores digestivos, tras valoración del diagnóstico y estadificación se decidió iniciar quimioterapia sistémica neoadyuvante (QTN) que el paciente consintió.

Valorado en sesión clínica del servicio de oncología, se propone tratamiento quimioterápico neoadyuvante con esquema FLOT (5-fluorouracilo (5-FU) 2.600 mg/m² en perfusión continua 24 horas, leucovorina 200 mg/m², oxaliplatino 85 mg/m² y docetaxel 50 mg/m²; días 1 del ciclo de 14 días). El abordaje terapéutico con este esquema se basa en 4 ciclos prequirúrgicos y 4 ciclos postquirúrgicos.

La oncóloga prescribió de forma electrónica a través de la aplicación informática disponible en el hospital los cuatro

¹ Capitán farmacéutica. Residente Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

² Teniente coronel farmacéutica. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

³ FEA Oncología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

⁴ Teniente coronel farmacéutica. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

⁵ Teniente coronel farmacéutica. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

⁶ Teniente coronel médico. Servicio de Oncología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047, Madrid. España. pgralob@mde.es

Recibido: 14 de septiembre de 2021

Aceptado: 11 de octubre de 2021

doi: 0.4321/S1887-85712022000400009

Eritrodisestesia palmoplantar tras tratamiento perioperatorio con quimioterapia

ciclos de FLOT con dosis reducidas (85 %) de docetaxel y oxaliplatino por su edad. El Servicio de Farmacia (SFH) validó el tratamiento y el personal de enfermería de la farmacia preparó la quimioterapia y se administró en el hospital de día sin incidencias.

Como tratamiento de soporte se prescribió: omeprazol 20 mg (1-0-1), ondansetrón 8 mg (1-1-1 durante tres días desde inicio QTN), dexametasona 8 mg (1-0-0 durante tres días desde inicio QTN) y medicación para manejar las náuseas, estreñimiento, diarrea y llagas si precisara. En caso de dolor paracetamol 1 g cada ocho horas, pudiéndolo alternar con metamizol 575 mg cada ocho horas.

Tras recibir el segundo ciclo de FLOT, el paciente fue remitido desde oncología a la consulta de dermatología por erupción facial con descamación. Valorado por dermatología como toxicodermia leve, se decidió continuar con los ciclos de QTN y se prescribió tratamiento domiciliario con corticoides tópicos durante catorce días.

Después de recibir el cuarto ciclo, el paciente acudió de nuevo a la consulta de dermatología refiriendo ardor y dolor en manos y pies, donde se objetivó toxicidad cutánea que se manifestaba con eritema, edema y descamación profusa.

Se diagnosticó eritrodisestesia palmoplantar (EPP) de probable relación con el docetaxel y se prescribieron de nuevo corticoides tópicos.

Dada la toxicidad manifestada, la oncóloga responsable consultó el caso con el SF planteando la posibilidad de que pudiera deberse al 5-FU a causa de una mutación de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), por lo que el SFH recomendó el fenotipado del paciente, siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica y de la Agencia Española del Medicamento⁸.

DISCUSIÓN

La pauta FLOT es considerada de referencia en el tratamiento perioperatorio de pacientes con adenocarcinoma gástrico potencialmente resecable o de la unión gastroesofágica^{1,2}.

El esquema FLOT tiene un potencial emetógeno moderado que se manejó correctamente con la medicación concomitante (granisetron y dexametasona).

La neutropenia es una de las reacciones adversas más frecuentes de 5-FU, oxaliplatino y docetaxel. Al revisar la farmacoterapia habitual del paciente no se encontraron interacciones relevantes, no obstante tras la prescripción de la terapia de soporte se detectó una interacción mayor (categoría X en Lexicomp) entre el metamizol y los citostáticos, pues el metamizol incrementa el efecto mielosupresor de estos, concretamente aumentando el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia. Aunque la profilaxis de la neutropenia incluyó filgrastim 300 mcg durante 4 días previo al inicio de la QTN, se realiza una intervención farmacéutica para la desprescripción de metamizol.

Otras toxicidades esperables del ciclo FLOT son la diarrea y la mucositis, que el paciente padeció en bajo grado (G1) y se resolvieron con medicación sintomática, así como neurotoxicidad periférica por el oxaliplatino (G1).

La EPP es otra reacción adversa que se asocia con mayor frecuencia a docetaxel y fluoropirimidinas. De hecho, las fichas

técnicas de docetaxel y 5-FU^{4,5} recogen como reacciones adversas muy frecuentes las reacciones cutáneas, concretamente EPP o síndrome mano-pie.

Los síntomas clínicos aparecen con la exposición repetida y disminuyen tras la interrupción del fármaco. La administración de estos fármacos de forma continua, como el 5-FU en el ciclo FLOT, se asocian a un mayor riesgo de toxicodermia³.

La Organización Mundial de la Salud aplica cuatro grados de gravedad³. El paciente presentó un grado 2 que pese a no suponer una amenaza para la vida, es doloroso y compromete la calidad de vida.

Aunque la incidencia de PPE es superior en docetaxel respecto al 5-FU, no podemos descartar que el responsable de la toxicodermia fuera el 5-FU debido a una posible deficiencia de la DPD.

La actividad de la DPD determina la tasa de catabolismo del 5-FU y está sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. Por tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad⁴. Se estima que más de un 30 % de los pacientes tratados con fluoropirimidinas experimentan efectos adversos (diarrea, neutropenia y PPE) que varían de leves a mortales⁶.

La deficiencia parcial de DPD no se manifiesta hasta que se produce la exposición a 5-FU y su diagnóstico clínico resulta complejo; puede llevarse a cabo mediante la cuantificación de la enzima a partir de ARN total en sangre, análisis fenotípico o bien genotípico que identifiquen los alelos que codifican una DPD defectuosa o bien mediante la determinación cromatográfica de niveles altos de uracilo (U) en saliva o plasma⁷.

Pese a que la EMA⁸ sitúa el umbral de U que define la deficiencia parcial de DPD entre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml, en la población de estudio de nuestro hospital, para la validación de la técnica analítica, se han encontrado niveles de U superiores a 16 ng/ml. Por eso, el nivel de U encontrado en nuestro paciente (16 ng/ml) sugiere una actividad enzimática de la DPD normal, por lo que no está indicada la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento con 5-FU⁹.

Ante una toxicidad desproporcionada por fluoropirimidinas se debe suspender la administración del tratamiento y buscar alternativas terapéuticas. En el caso de nuestro paciente, al tratarse de una toxicidad cutánea grado 2, la recomendación es mantener las dosis de 5-FU ajustadas a superficie corporal y las dosis reducidas de docetaxel y oxaliplatino junto con un seguimiento estrecho de las toxicidades.

Basados en nuestra experiencia, consideramos necesario un seguimiento a más largo plazo para valorar respuesta al tratamiento y toxicidades asociadas que permitan extraer conclusiones definitivas.

CONCLUSIONES

Desde nuestro punto de vista, y ante las discrepancias encontradas entre niveles de uracilo en sangre y toxicidad, recomendamos la implementación de la dosificación individualizada guiada por genotipo DPYD previo al inicio de fluoropirimidinas frente a la determinación de niveles de uracilo en plasma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, *et al.* SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2020;22:236–244.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2.2021[en línea]. *Gastric Cancer.* [Consultado en septiembre 2021] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
3. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev.* 2020;14(1):442.
4. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en septiembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/71868_ft.pdf
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en septiembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72635/72635_ft.pdf
6. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:330-338
7. López Sobella M, Criado Illana MT, Esteban Herrera B, López Arranz MC. Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. *Farm Hosp.* 2008;32(1):54-56.
8. Agencia Española del Medicamento. Acciones informativas. MUH (FV), 8/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>
9. Soria Chacartegui P, Zubiaur P, Navares M, Mejóa G, Koller D, Abad Santos, F. Ajuste de dosis de capecitabina y 5-fluorouracilo de acuerdo con el genotipo de DPYD. *PdF.* 2020;26(2):19-21