

Sorafenib: eficacia frente a seguridad. Prevención del síndrome mano-pie

Sorafenib: effectiveness versus safety. Prevention of hand-foot syndrome

Sr. Director:

El carcinoma hepatocelular (CHC) es, en la actualidad, una enfermedad con una prevalencia alta (es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo)¹, y por el momento tiene un mal pronóstico. La resección quirúrgica o el trasplante son 2 alternativas potencialmente curativas². Cuando éstas no son posibles, hay otras opciones, como la alcoholización percutánea, la ablación por radiofrecuencia o la quimioembolización transarterial, las cuales han mostrado ser útiles en la reducción del tumor. Actualmente, no hay un tratamiento sistémico efectivo con un claro aumento de la supervivencia³.

El sorafenib, un inhibidor multikinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, parece tener un papel prometedor en el tratamiento del CHC avanzado, por haber demostrado una mejora en la supervivencia global de los pacientes con esta enfermedad^{4,5}. A pesar de su efectividad terapéutica, su patrón de efectos adversos puede conducir a la disminución o la suspensión del fármaco⁶.

Se presenta un caso de un paciente que desarrolla toxicidad dermatológica grave debida al tratamiento con sorafenib, que deriva finalmente en la retirada del tratamiento.

Descripción del caso

Varón de 74 años, sin reacciones alérgicas medicamentosas conocidas, no bebedor desde hace años, fumador de 8 cigarrillos/día, con virus de la hepatitis C positivo, diagnosticado de hepatocarcinoma avanzado con trombosis portal parcial y

vena mesentérica inferior, cirrosis estadio A de Child-Plough. El paciente no tiene opciones de cirugía, quimioembolización por la trombosis portal o alcoholización, a causa del elevado tamaño del tumor y no tiene indicación de trasplante. Dadas las opciones del paciente, se decide realizar tratamiento con sorafenib a dosis estándar de 400 mg/12 h por vía oral. Ocho días después de iniciar el tratamiento con sorafenib, acude a urgencias por presentar dolor en la zona dorso-lumbar de 5 días de evolución, que se irradia por toda la columna, tanto en reposo, como en movimiento, y que el paciente asocia con la toma del fármaco. En la radiografía de columna se observa una osteoporosis importante sin otros signos anormales. En esta situación, se decide reducir la dosis de sorafenib a 400 mg/24 h y se inicia tratamiento con paracetamol para controlar el dolor. Seis días después, acude a consulta con mucho eritema, dolor y zonas de necrosis superficial en manos y en planta del pie derecho que impide la deambulación, y pápulas eritematosas y pruriginosas por todo el cuerpo, por lo que se le diagnostica de síndrome de mano-pie grave (grado 3). En ese momento, se suspende sorafenib y se inician cuidados de manos y pies. Tres días después, en la exploración física se observa mejora en las lesiones de manos y pies, pero presenta edema parpebral y empeoramiento del exantema cutáneo. El paciente refiere tener picos febriles de 38-39 °C. Aunque se sospecha una reacción adversa al medicamento, se solicita una analítica que permite descartar glomerulonefritis o síndrome nefrótico. La función hepática está conservada. Se pauta dexclorfeniramina y paracetamol para controlar los síntomas. Seis días después de la suspensión de sorafenib, se inicia tratamiento con levofloxacino oral por persistencia de picos febriles de 37-38 °C y se aconseja al paciente una buena hidratación de manos y pies. Ocho días después de la retirada del fármaco, el paciente presenta resolución completa de las lesiones de manos y pies y remisión casi completa del edema facial.

Discusión

Se han descrito varias reacciones adversas al sorafenib, entre ellas las que presenta el paciente, como dolor (10%) y dermatológicas⁶⁻⁸ (21-40%): dermatitis seborreica, prurito, eritema, estomatitis, hemorragia sublingual, alopecia, decoloración de la piel y síndrome mano-pie. Aunque estas reacciones no parecen afectar de forma directa la supervivencia, sí afectan a la calidad de vida del paciente y, a veces, conllevan una disminución de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento, con lo que así queda afectada su eficacia. En el caso que describimos, el paciente presenta un síndrome mano-pie grave que obliga a disminuir la dosis y, en último término, a suspender el tratamiento. El síndrome mano-pie (eritrodístesia palmoplantar) es un efecto secundario asociado al tratamiento de varios fármacos citotóxicos; según su gravedad, se puede dividir en 3 estados, pasando desde el grado 1 (cambios mínimos de la piel) al 3 (el más grave) en el que la dermatitis ulcerativa, el dolor y los cambios dermatológicos pueden afectar las actividades diarias del paciente. En la actualidad, no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se produce este síndrome, si bien algunos estudios apuntan a una respuesta inmunomoduladora del fármaco o a un efecto tóxico directo en los queratinocitos basales.

Tabla 1. Medidas para la prevención y tratamiento del síndrome mano-pie

Prevención	Tratamiento
Examen de piel previo al tratamiento	Grado 1: crema de urea 20-40% Ácido salicílico 6%
Pedicura de zonas hiperqueratinizadas Reducción de exposición de manos y pies a agua caliente	Grado 2: tratamiento del grado 1 Clobetasol 0,05% Anestésicos tópicos como lidocaína 2% Si es necesario, disminuir la dosis al 50% durante 7-28 días
Prevención durante las 2-4 primeras semanas de actividades traumáticas Mantener manos y plantas de pies secas Evitar zapatos ajustados Evitar la fricción excesiva al aplicar crema Evitar ejercicio intenso que conlleve estrés en manos y pies	Grado 3: tratamiento del grado 1 y 2 Suspensión del tratamiento hasta alcanzar grado 1 o 0; después reintroducir el fármaco a dosis escalonadas Para la hiperqueratosis: crema de urea al 40%, tazaroteno al 0,1%, fluorouracilo al 5% en manos y pies
Tomada de Lacouture et al ⁶ .	

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.
4. Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378.
5. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4293-300.
6. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist.* 2008;13:1001-11.
7. Yang CH, Lin WC, Chuang CK, Chang YC, Pang ST, Lin YC, et al. Hand-foot skin reactions in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol.* 2008;158:592-6.
8. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2008;114:886-92.

En nuestro caso, no se llevaron a cabo algunas de las medidas preventivas ni de tratamiento descritas por Lacouture et al⁶ (tabla 1), ya que en el tratamiento de los síntomas no se empleó ninguna crema específica, aunque se aconsejó al paciente una buena hidratación de la piel; sí se suspendió el sorafenib hasta la remisión de los síntomas, de acuerdo con las recomendaciones para el tratamiento del grado 3.

Aunque se han descrito de forma amplia los efectos adversos del sorafenib, en la práctica clínica es posible que no se ponga especial atención en la prevención de éstos. Posiblemente, una detección temprana de los síntomas, una buena información al paciente y una comunicación fluida con el personal sanitario, para detectar de forma temprana y tratar las reacciones adversas, pueden contribuir a disminuir la posibilidad de suspender el tratamiento, y así dar una oportunidad a la eficacia terapéutica del sorafenib en el incremento de la supervivencia del paciente.

L. Delgado-Téllez*, M.A. Campos Fernández de Sevilla
y Federico Tutau

*Servicio de Farmacia, Hospital del Henares,
Coslada, Madrid, España*

Recibido el 25 de noviembre de 2008;
aceptado el 15 de junio de 2009

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.delgado@salud.madrid.org
(L. Delgado Téllez).