



TOXICIDAD LETAL ASOCIADA A UN POSIBLE DÉFICIT DE DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA EN UN PACIENTE TRATADO CON 5-FLUOROURACILO

Barrera Ledesma M, Domínguez Leñero V, Gabella Bazarot E, Rivas Rodríguez R
Garrido Martínez MT, Bocanegra Martín C.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Objetivo

Método

- Describir y analizar un caso de reacción adversa grave inducida por 5-fluorouracilo (5-FU) debida a un posible déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

- Revisión de la historia clínica.
- Evaluación de la reacción adversa mediante el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.
- Consulta a la base de datos nacional FEDRA.

Resultados

- Varón de 64 años sin alergias conocidas, sin hábitos tóxicos, hipertensión arterial y dislipemia conocidas. Tras anemia ferropénica crónica de 6 meses de evolución es diagnosticado de adenocarcinoma de recto estadio T3N2M0 en Junio de 2007.

Fecha	Evolución	Datos analíticos
08/08/07	Inicia tratamiento con 5-FU (225 mg/m ² /día) en infusión continua de 7 días durante 3 semanas, conjuntamente con radioterapia.	
19/08/07	Acude a Urgencias por disfagia a sólidos y líquidos, aftas bucales, acompañado de hipo de 4 días de evolución, astenia, anorexia y máculas pigmentadas en la cara. Al día siguiente se retira el infusor de 5-FU.	•Leucocitos: 600/ μ L •Plaquetas: 33000/ μ L •Creatinina: 1.6 mg/dL
21/08/07	Derivado a UCI por deterioro del nivel de conciencia y del hemograma.	•Leucocitos: 200/ μ L •Plaquetas: 11000/ μ L •Creatinina: 2.53 mg/dL
24/08/07	Fallece por síndrome de fracaso multiorgánico con coagulopatía, neutropenia, trombocitopenia y fracaso renal agudo, debido a un probable déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa.	•Leucocitos: 18/ μ L •Plaquetas: 4000/ μ L •Creatinina: 5.12 mg/dL

- La exagerada toxicidad presentada parece estar relacionada, según la bibliografía existente, con una alta probabilidad al déficit de DPD. Más del 80% del 5-FU es inactivado en el hígado por esta enzima que cataliza el primer paso en la vía del catabolismo de las pirimidinas. La baja actividad de esta enzima es debida a un déficit congénito, siendo la mutación más frecuente IVS14+1G. El 3% de la población es portadora de mutaciones heterocigóticas que inactivan la DPD y el 0.1% son homocigotos (déficit completo).
- Ante la evolución del paciente se decide por parte del Servicio de Farmacia notificar la reacción adversa al centro regional de farmacovigilancia y hacer una consulta a FEDRA, encontrando un caso similar de shock séptico secundario a neutropenia por 5-FU con resultado de *exitus*. Tras aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado la relación de causalidad fue clasificada como *posible*.

Conclusiones

1. Sería recomendable dada la gravedad de la reacción adversa presentada en nuestro caso, la identificación de los factores genéticos que predisponen al desarrollo de toxicidad a 5-FU previa al tratamiento.
2. Se ratifica la necesidad de desarrollo de la farmacogenética para prevenir la aparición de reacciones adversas graves.