

Toxicidad severa a capecitabina en un paciente portador de una mutación en el gen dihidropirimidin deshidrogenasa

Severe capecitabine-associated toxicity in a patient carrying a mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene

Sr. Director:

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina que, administrado por vía oral, actúa como profármaco de 5-fluoruracilo (5FU). Es ampliamente utilizado en cáncer de mama, colorrectal y gástrico tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se activa a través de varios pasos enzimáticos, siendo el enzima responsable de su conversión final a 5FU la timidina fosforilasa¹.

El 5FU es inactivo por sí mismo y debe metabolizarse a nucleótidos activos que son los responsables de su actividad antitumoral. Más del 80% del 5FU administrado es inmediatamente catabolizado por la dihidropirimidin deshidrogenasa (DPD), siendo ésta el enzima inicial y limitante de su catabolismo. De hecho, se ha observado una relación entre la actividad de DPD en células tumorales y la respuesta a 5FU (mejor respuesta, mayor supervivencia a 5FU en tumores que expresan menores niveles de DPD), e incluso los tumores resistentes a 5FU han demostrado altos niveles de actividad de DPD². También se relaciona la deficiencia parcial o total de este enzima con toxicidad severa, y en algunos casos letal, a 5FU³.

Descripción del caso clínico

Mujer de 63 años con antecedentes de cáncer de mama, alérgica a sulfamidas y tetraciclinas, a la que se le realiza en Enero de 2011 sigmoidectomía y colostomía terminal en fosa ilíaca izquierda. El informe histológico revela un adenocarcinoma de colon de mediano grado de diferenciación, que infiltra la capa muscular en todo su espesor, con metástasis en 2 de los 14 ganglios obtenidos de la grasa pericólica. Se decide quimioterapia adyuvante según esquema XELOX, Oxaliplatino Teva 165 mg (130 mg/m²) y Xeloda®, capecitabina 1650 mg (1000 mg/m²) cada 12 horas durante 14 días. Recibe el primer y único ciclo el 7 de Marzo de 2011. El día 26 de Marzo, seis días después de terminar el tratamiento con

capecitabina, la paciente acude a urgencias con un cuadro de shock séptico de una semana de evolución, de probable origen abdominal sin aislamiento microbiológico, cuadro de astenia e inestabilidad, hiponatremia asintomática secundaria a deshidratación severa por vómitos y diarrea grado III, neutropenia febril grado IV (400 neutrófilos/mm³) y trombopenia grado I (115.000 plaquetas/mm³) postquimioterapia.

La paciente ingresa en el Servicio de Oncología Médica y se inicia tratamiento intensivo con colocación de vía central, antibioterapia de amplio espectro, soporte nutricional, filgrastim y octreótido para el control de la diarrea.

Se solicita al Servicio de Farmacia la realización del estudio farmacogenético del gen *DPYD* que codifica la enzima DPD. Dicha determinación se hace mediante PCR y secuenciación de los fragmentos amplificados. Los resultados muestran que la paciente presenta un alelo *DPYD*2A* y el otro alelo *DPYD* normal.

Tras unos días, la paciente evoluciona favorablemente, iniciando tolerancia oral y disminuyendo el número de deposiciones. Se normalizan las cifras de sodio y el hemograma. Se decide alta el 12 de Abril de 2011.

Comentario

Las fluoropirimidinas son fármacos de estrecho margen terapéutico. Únicamente una pequeña proporción de toxicidades severas en pacientes tratados con quimioterapia basada en 5FU pueden ser explicadas por mutaciones deletéreas en el gen *DPYD*, dando lugar a deficiencias enzimáticas severas^{4,5}.

La actividad de DPD está sujeta a una amplia variabilidad debida fundamentalmente a los polimorfismos genéticos. Aunque la deficiencia completa de DPD es rara, en torno a un 0,2%, la deficiencia parcial se cifra en un 3-5% de la población⁶.

Se han identificado más de 55 variantes genéticas, aunque la mayor parte de ellas no tienen consecuencias funcionales en la actividad enzimática. El polimorfismo más común en el gen *DPYD* es la variedad intrónica IVS14+1 G>A (*DPYD*2A*, rs3918290) que introduce una mutación en un lugar de *splicing* provocando que no se traduzca el exón 14. Dicha mutación identifica al alelo *DPYD*2A*, y explica el 40-50% de los pacientes con actividad reducida o sin actividad de la DPD^{6,7}. Este polimorfismo lleva a la síntesis de una proteína no funcional.

Se ha propuesto que varias toxicidades del 5FU (hematológica, neurológica y gastrointestinal) podrían predecirse a través de los polimorfismos *DPYD*. Con la mutación *DPYD*2A* hay publicados resultados contradictorios en la literatura. El valor predictivo positivo de los tests farmacogenéticos/farmacogenómicos se encuentran en un rango que va desde el 46⁴ al 62%⁵.

El cribado para déficit de DPD se puede realizar mediante métodos fenotípicos y genotípicos. La relación entre el genotipo y el fenotipo no está clara, posiblemente

debida a los diferentes métodos utilizados para la determinación enzimática de DPD en las células hemáticas periféricas⁷. La determinación de la relación dihidrouracilo/uracilo, que corresponde al aclaramiento de fluorouracilo, es una prueba prometedora pero no está implementada en la práctica clínica. Los métodos genotípicos, como la determinación del polimorfismo *DPYD**2A, son más sencillos de realizar en el ámbito asistencial para intentar predecir la toxicidad a fluoropirimidinas. No obstante, no hay una clara recomendación de determinar los polimorfismos de *DPYD* para detectar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar toxicidad a fluoropirimidinas⁸.

Según algunos autores, dicho cribado puede convertirse en el estándar de atención farmacéutica a medida que aumenten los conocimientos de la base molecular del déficit y el desarrollo de ensayos clínicos.

Nuestro Servicio de Farmacia, dentro de la optimización de la terapia individualizada, ofrece en la actualidad herramientas farmacogenéticas para ayudarnos a predecir la respuesta terapéutica y/o el riesgo de toxicidad. En esta línea, la determinación del polimorfismo *DPYD**2A se encuentra disponible, si bien hasta el momento no se emplea rutinariamente en el cribado del déficit de DPD sino sólo para confirmarlo en aquellos pacientes que hayan sufrido una toxicidad excesiva.

Tras la determinación genotípica que se le realizó a la paciente, se recomendó a su médico que no recibiera 5FU ni capecitabina. La paciente no volvió a recibir ninguno de los dos fármacos.

En la actualidad nos planteamos ofrecer rutinariamente la determinación del alelo *2A del gen *DPYD* a todos los pacientes a los que se les vaya a ofrecer un tratamiento basado en fluoropirimidinas. El bajo coste de la prueba farmacogenética, la severa toxicidad a la que se pueden ver sometidos los pacientes y el elevado coste asistencial del tratamiento de las reacciones adversas lo justifican.

Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Xeloda® 500 mg comprimidos recubiertos con película [Actualizado 2011] [Citado Agosto de 2011]. Disponible en <http://www.agemed.es>.
2. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines. *Int J Clin Oncol*. 2003; 8:132-8.
3. Mounier-Boutoille H, Boisdron-Celle M, Cauchin E, Galmiche JP, Morel A, Gamelin E, et al. Lethal outcome of 5-fluorouracil infusion in a patient with a total DPD deficiency and a double *DPYD* and *UTG1A1* gene mutation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2): 280-3.
4. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, et al. German 5-FU Toxicity Study Group. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13):2131-8.
5. Magne N, Etienne-Grimaldi MC, Cals L, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and the *IVS14+1*. G>A mutation in patients developing 5FU-related toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(2): 237-40.
6. Morel A, Boisdrom-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 2006;5: 2895-904.
7. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):42-5.
8. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113-24.

E. González-Haba

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egonzalezhaba.hgugm@salud.madrid.org (E. González-Haba).

Recibido el 1 de abril de 2012; aceptado el 25 de julio de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.43