

# ENTEROTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA ASOCIADA A DÉFICIT ENZIMÁTICO (DPD): A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS

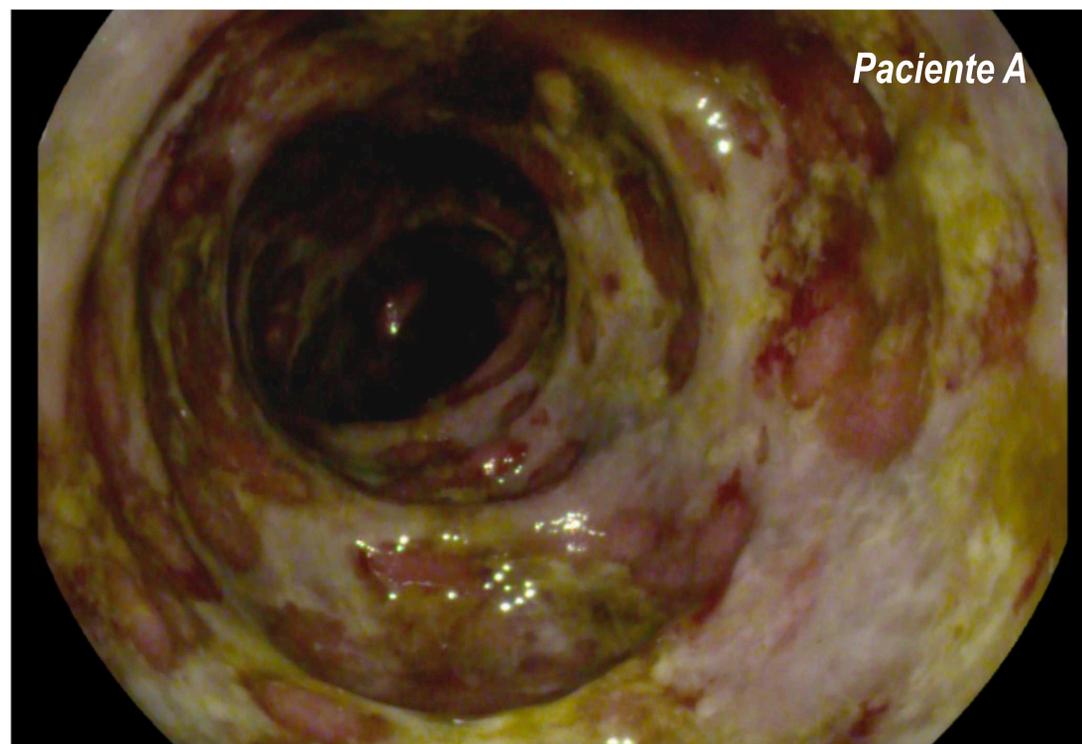
Javier Requena Aguilar<sup>1</sup>; Francisco José García Verdejo<sup>1</sup>; Jonathan Zacarías Benoit Perejón<sup>1</sup>  
(1) Hospital Universitario de Jaén

## INTRODUCCIÓN

El **fluorouracilo (FU)** es uno de los citostáticos más frecuentemente utilizados en el tratamiento del cáncer y puede producir efectos secundarios importantes asociando tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento entre el 0'2-2% (1). Existen diversos factores de riesgo que predisponen a su desarrollo, siendo el déficit de la **enzima dihidropirimidin-deshidrogenasa (DPD)** responsable del metabolismo del FU una de ellas, debido a variaciones genéticas en el gen que la codifica (DPYD). Aunque raras, su alteración está asociada a un riesgo significativo de toxicidad.

### Material y métodos:

La descripción de los presentes casos clínicos pretende dar cabida a un evento clínico de actualidad y que impacta tanto directa como indirectamente en la supervivencia de los pacientes que la portan.



## CASOS CLÍNICOS

### Paciente A

Varón de 64 años sin antecedentes personales de interés con diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático en Febrero/20 sometido a segmentectomía hepática y colecistectomía. Inicia adyuvancia con capecitabina en Marzo/2020. A los 10 días del primer ciclo comienza con molestias digestivas en forma de inapetencia, náuseas, vómitos, fiebre y diarrea con rectorragia de 7-10 deposiciones diarias. Analíticamente destaca neutropenia grado 4 y linfopenia grado 4. Se realiza TC de abdomen y pelvis que muestra distensión y dilatación gástrica y de asas intestinales. Se realiza endoscopia digestiva baja que muestra ulceraciones con patrón geográfico distribuidos por colon e íleon terminal (*imagen paciente A*). Se solicita estudio genético de déficit de DPD, siendo portador de la **variante DPYD\*2A (c.1905 + 1G>A)** en heterocigosis. Tras ingreso hospitalario prolongado de más de 2 meses, finalmente es dado de alta hospitalaria.

### Paciente B

Mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés con diagnóstico de adenocarcinoma de sigma localmente avanzado en Diciembre/19 sometida a hemicolectomía izquierda con colostomía de descarga. Inicia FOLFOX6 adyuvante en Enero/20, comenzando a los 7 días con una clínica superponible al paciente A, con predominio de mucositis (grado 4) y dolor abdominal tipo cólico. Se realiza TC de abdomen que muestran hallazgos compatibles con ileo adinámico. Endoscópicamente destaca mucosa hiperémica con focos hemorrágicos sin claras ulceraciones (*imagen paciente B*). Se realiza determinación de déficit de DPD siendo portadora del **polimorfismo DPYD c.2846A>T**. Dada la escasa tolerancia oral producida por mucositis, condiciona ingreso muy prolongado (más de 3 meses) con lenta mejoría hasta alta hospitalaria.

## CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos proporcionados en la literatura hasta un 9% de la población caucásica europea presenta una deficiencia parcial en la actividad de la enzima DPD, estando completamente ausente hasta en el 0'5%. Es por este motivo que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado determinar la deficiencia de DPD previo al inicio de regímenes terapéuticos que contengan FU (5-FU, capecitabina y tegafur) en todos los pacientes, al menos, de las 4 variantes genéticas DPYD más frecuentes (1). Estas recomendaciones se expusieron oficialmente por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en Mayo/20 (3), adoptándose en consecuencia por las distintas sociedades científicas de Oncología Médica: SEOM, ESMO.

Sirva la presente exposición de sendos casos clínicos como ejemplo ilustrativo de la importancia de la determinación de estas variantes genéticas de manera rutinaria en aquellos pacientes subsidiarios de recibir regímenes que contengan FU, dada la potencial repercusión clínica y toxicidad amenazante para la vida.

### Bibliografía

- (1) Wörmann, B.; Bokemeyer, C; Burnmeister, T; Köhne, CH, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat* 2020;43:628-636 (2) European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substancesarticle-31-referral-ema-recommendations-dpdttesting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substancesarticle-31-referral-ema-recommendations-dpdttesting_en.pdf) (accessed October 15, 2020). (3) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. MUH (FV) 8/2020.