

Eritrodisestesia palmo-plantar y doxorubicina liposomal no pegilada. A propósito de un caso

Palmar-plantar erythrodysaesthesia and non-pegylated liposomal doxorubicin. A case study

Sr. Director:

La doxorubicina es ampliamente reconocida como uno de los fármacos más activos en el tratamiento del cáncer, pero su utilidad clínica se ve limitada por la miocardiopatía acumulativa dosis-dependiente, que puede conducir a una insuficiencia cardíaca congestiva grave.

Este perfil de toxicidad ha conducido a la investigación de nuevos análogos o fármacos diferentes con el objetivo de mantener la eficacia clínica de doxorubicina reduciendo al mismo tiempo su cardiotoxicidad.

En esta línea surgieron las formas liposomales: doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y doxorubicina liposomal no pegilada (DLNP).

La diferencia más significativa entre ambas radica en las alteraciones que causan los liposomas en la rapidez de eliminación de doxorubicina del plasma, cambios que se reflejan en el perfil de toxicidad del fármaco¹.

La eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) es una reacción adversa que aunque no aparece descrita en la ficha técnica de la DLNP², si lo hace con baja incidencia en los ensayos clínicos previos a su comercialización. Por el contrario, este efecto adverso es mucho más frecuente con DLP¹.

A continuación presentamos un caso de EPP grave asociado a la DLNP.

Descripción del caso

Varón de 37 años, con antecedentes de hepatitis crónica e hipertensión portal con varios episodios de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas.

En noviembre de 2007 fue diagnosticado de Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular grado 2 estadio IIIB. En el estudio inicial previo a tratamiento poliquimioterápico se objetivó una función sistólica ligeramente deprimida (Fracción de Eyección: 45–50%) por lo cual se inició tratamiento poliquimioterápico según esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina, hidrocortisona), sustituyendo adriamicina convencional por DLP, para evitar miocardiotoxicidad, solicitando la autorización a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Tras el segundo ciclo presentó erupciones cutáneas de tronco, extremidades y sobre todo palmo-plantar de grado 2 que obligó a retrasar el tratamiento. Ante la buena respuesta clínica alcanzada, Respuesta Completa (RC), se mantuvieron dos ciclos más con DLP, aunque no se pudieron mantener los intervalos entre ciclos por la persistencia de la aparición de la EPP.

Se decidió la sustitución de DLP por DLNP, debido a la baja incidencia de EPP descrita en los ensayos clínicos para esta última, solicitando de nuevo la autorización.

Tras el quinto ciclo, en el que inicia tratamiento con DLNP a dosis de 50 mg/m², ingresó por neutropenia febril y empeoramiento de la EPP, que requirió analgesia con opiáceos pautados por la Unidad del Dolor y valoración del Servicio de Dermatología, que decidió tratarlo con corticoides y gentamicina tópica.

Se suspendió la DLNP y se sustituyó por doxorubicina convencional con estricto control de la función cardíaca. Tras la suspensión, la EPP evolucionó de forma favorable, aunque no se resolvió completamente hasta casi 2 meses después.

El Servicio de Farmacia notificó la sospecha del efecto adverso al Centro Regional de Farmacovigilancia mediante la cumplimentación de una tarjeta amarilla.

Discusión

La EPP es un efecto adverso asociado al tratamiento de diversos fármacos citotóxicos, entre los que se encuentran las doxorubicinas liposomales. En ocasiones es lo suficientemente grave como para limitar la utilización del esquema poliquimioterápico más eficaz. Se presenta con disestesia y hormigueo en manos y pies que aparece 2–12 días después del tratamiento quimioterápico. Estos síntomas pueden progresar y formar edemas y placas eritematosas violáceas. Además, si el ciclo quimioterápico no se retrasa o no se disminuye la dosis, puede aparecer descamación, ulceración y necrosis de la epidermis³. Los pacientes suelen experimentar mejoría en 1 o 2 semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más⁴.

El tratamiento de la EPP va dirigido al alivio de los síntomas mediante medidas no farmacológicas tópicas como emolientes, aloe vera, ungüentos como lanolina etc. No existen tratamientos farmacológicos a excepción del dimeilsulfóxido (DMSO) tópico, que ha sido investigado en un escaso número de pacientes³.

En relación a la profilaxis, en el momento actual, existe un ensayo fase III con piridoxina frente a placebo. Otros fármacos también evaluados son dexametasona, amifostina e inhibidores de la COX-2³.

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 basales⁵.

Su incidencia es diferente en los estudios precomercialización realizados en cáncer de mama/ovario a dosis de 50 mg/m²: muy frecuente para DLP (46,2%) y poco frecuente para DLNP (0,9%)^{6,7}.

La diferencia entre ambas formulaciones liposómicas es la rapidez de eliminación de doxorubicina del plasma:

- DLNP libera el 90% de su contenido en 24 h.
- DLP libera menos del 10% en 24 h¹.

En el caso de DLP, la mayor permanencia plasmática del fármaco puede explicar la acumulación de doxorubicina en la piel, dando como resultado la aparición de EPP. Esta reacción adversa puede considerarse específica de DLP¹.

Por ello, en el caso que describimos, se decidió sustituir DLP por DLNP, aunque aún así, apareció una EPP que fue grave y requirió ingreso hospitalario.

Existe una relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, dado que la medicación se administró previamente a la aparición del episodio adverso y además la reacción mejoró con la retirada del medicamento. No parece que la reacción esté relacionada con otro medicamento, aunque puede que la aparición anterior de la EPP debido a la DLP haya influido en la reaparición de la reacción.

La relación de causalidad entre DLNP y EPP fue clasificada de probable aplicando el algoritmo de Karl-Lasagna modificado. Tras realizar una consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) encontramos 2 notificaciones de sospecha de aparición de EPP en el caso de la DLP, y una única (el presente caso) en el caso de la DLNP.

El caso descrito es el primer caso recogido en la base FEDRA, por lo que conviene resaltar la importancia de la notificación de las reacciones adversas para evaluar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados.

Bibliografía

1. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of Liposomal Formulations of Doxorubicin with Drug Administered in Free Form: Changing Toxicity Profiles. *Drug Saf.* 2001;24:903–20.

2. *Ficha técnica del Myocet®*. Laboratorio Cephalon Europe; 2001.
3. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Piscanti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol.* 2007;18:1159–64.
4. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:3185–91.
5. Delgado Tellez L, Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau F. Sorafenib: eficacia frente seguridad. Prevención del síndrome mano-pie. *Farm Hosp.* 2009;33:288–9.
6. Marty M. Liposomal doxorubicin (Myocet®) and conventional anthracyclines: a comparison. *Breast.* 2001;10 Suppl. 2:28–33.
7. *Ficha técnica del Caelyx®*. Laboratorio Schering Plough Europe; 1997.

E. Tamayo-Orbegozo*, A. Iruin-Sanz, E. Oñate-Muzás y G. Segrelles-Bellmunt

Servicio de Farmacia, Hospital de Navarra, Navarra, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estitamayo@hotmail.com (E. Tamayo-Orbegozo).

doi: 10.1016/j.farma.2010.03.002

Clofarabina para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda

Clofarabine for treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adults

Sr. Director:

La clofarabina es un análogo de nucleósido de purina de segunda generación con un triple mecanismo de acción: se incorpora a la cadena de ADN impidiendo su síntesis y reparación, inhibe la ribonucleótido reductasa, e induce de manera directa la apoptosis al alterar la membrana mitocondrial, permitiendo la liberación del citocromo c¹. La EMEA ha autorizado su uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que hayan presentado una recidiva, o sean refractarios al tratamiento, tras haber recibido un mínimo de 2 regímenes de tratamiento previos, y para los que no exista ninguna otra opción terapéutica que permita prever una respuesta duradera².

La LLA es la neoplasia más frecuente en niños y adolescentes, pero hasta una tercera parte de los casos corresponden a pacientes adultos. Las altas tasas de respuesta obtenida durante la edad pediátrica, cercanas al 80%, contrastan con las de los pacientes adultos, que a pesar del uso de trasplante de células madre hematopoyéticas, rara vez superan el 40%³.

El tratamiento de la LLA es agresivo y de larga duración, con una terapia de inducción-remisión, seguida por una fase

de consolidación, y un tratamiento de mantenimiento para eliminar la enfermedad residual. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede ser una alternativa curativa en pacientes con expectativas de un prolongado periodo de supervivencia libre de enfermedad. La clofarabina ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos con LLA en recaída, pudiéndose alcanzar remisión completa y en consecuencia, posibilitando la opción del trasplante⁴. La alta tasa de recaída en adultos hace necesario el desarrollo de nuevas terapias que proporcionen respuestas duraderas y ofrezcan la misma posibilidad en estos pacientes.

Describimos los casos de dos pacientes adultos con LLA refractaria tratados con clofarabina.

Descripción de casos

Caso 1

Varón de 38 años diagnosticado de LLA de alto riesgo, Filadelfia negativo. En el momento del diagnóstico presentaba leucocitosis de 104.000 células/mm³. El examen del líquido cefalorraquídeo no mostró afectación cerebroespinal.

El paciente fue tratado según el protocolo PETHEMA LAL-alto riesgo/2003⁵, alcanzando la remisión completa tras 2 ciclos de inducción y tres de consolidación. Posteriormente fue sometido a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de sangre periférica de un donante HLA idéntico.

Dos años después del primer tratamiento se objetivó una recidiva con infiltración testicular que fue tratada con cirugía y quimioterapia según protocolo hiper-CVAD (ciclo-