

Cartas al Director

Síndrome coronario agudo en paciente tratado previamente con capecitabina y 5-fluorouracilo

Sr. Director:

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un análogo sintético de la pirimidina, que se utiliza en terapia intravenosa combinada en el tratamiento del cáncer de colon. Son conocidos sus efectos adversos gastrointestinales, dermatológicos y sobre la médula ósea. Menos frecuente es la toxicidad cardiológica, descrita por primera vez por Roth y cols. en 1975, principalmente como angor pectori, que en la mayoría de los casos es reversible. Una de las fluoropirimidinas administrada por vía oral, capecitabina, libera al 5-FU en las células tumorales de una manera más selectiva, pero este mecanismo no la exime de cardiotoxicidad, siendo su incidencia similar a la del 5-FU.

Caso clínico

Varón de 81 años hipertenso y con hipercolesterolemia en tratamiento, sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Diagnosticado de adenocarcinoma de colon en abril de 2002, estadio I (T1 N0 M0), realizándose resección de sigma y tercio superior de recto. Recidiva metastásica hepática y pulmonar en junio de 2004. Se administró tratamiento quimioterápico paliativo con capecitabina 1.000 mg/m²/12 h durante 14 días seguido de una semana de descanso. El paciente había recibido 6 ciclos sin presentar toxicidad digestiva ni hematológica. Debido a la falta de respuesta al tratamiento, se cambió al esquema quimioterápico de Saltz: irinotecán 82 mg/m² en infusión i.v. de 90 min; ácido folínico 20 mg/m² bolo i.v. y 5-fluorouracilo 394 mg/m² bolo i.v., los días 1, 8, 15 y 22 (con reducción de dosis de irinotecán por valores de bilirrubina de 1,6 mg/dl y de 5-FU por la edad), SC=1,6 m². A las 72 horas de recibir la segunda dosis del esquema quimioterápico, acudió al Servicio de Urgencias por fiebre y sensación de inestabilidad. No presentaba dolor torácico ni síntomas vegetativos. La exploración física era normal, excepto temperatura de 38 °C. Los datos analíticos más significativos fueron los siguientes: hemograma: Hb: 8,4 g/dl, plaquetas: 138 *10³/mm³, neutrófilos: 60/mm³ y leucocitos: 0,6 *10³/mm³. Bioquímica: creatinina: 1,5 mg/dl, troponina: 0,22 ng/ml, CK: 51 U/L, LDH: 716 U/L, GOT: 29 U/L. El ECG mostraba elevación del segmento ST en precordiales en cara anterior. Se diagnosticó de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), Killip I (no síntomas de insuficiencia cardiaca ni crepitantes) y de neutropenia febril secundarios al tratamiento quimioterápico. Se trató al paciente con nitroglicerina sublingual 5 mg/24 h, AAS 100 mg/24 h, enalapril 2,5 mg/12 h, atenolol 50 mg/24 h y filgrastim 300 mcg/24 h. En la ecocardiografía se señalaba una insuficiencia aórtica y mitral ligera, con una función sistólica normal (frac-

ción de eyección: 69%). El paciente evolucionó favorablemente tanto hematológica como cardiológicamente (Tabla I). El tratamiento quimioterápico con el 5-FU fue suspendido. Actualmente está en seguimiento domiciliario por la Unidad de Cuidados Paliativos.

Para valorar la relación causalidad fármaco-reacción adversa (5-FU-síndrome coronario agudo) utilizamos el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), resultando la relación como probable, al desconocer la posibilidad de otra posible causa; la hipertensión y la hipercolesterolemia estaban controladas farmacológicamente. Posteriormente comunicamos dicha reacción adversa al SEFV.

Tabla I. Evolución de los datos bioquímicos durante el ingreso hospitalario

Días después del ingreso	0 (ingreso)	3	6	7	10
Creatinina (mg/dl)	1,5	0,9	1,1	0,9	0,8
GOT (U/L)	29	17	19	19	24
LDH (U/L)	716	461	525	533	676
CK (U/L)	51	29	24	21	18
Troponina (ng/ml)	0,22	1,01	0,76	0,43	0,49
Neutrófilos *10 ³	0,06	0,09	0,35	1,62	2,21

Discusión

Está descrito que la cardiotoxicidad del 5-FU varía del 1,2 al 18%¹. Son varios los factores que parecen influir en esta. Así, se ha demostrado que la incidencia de efectos adversos cardiológicos es mayor en pacientes que reciben el 5-FU en infusión continua que 5-FU en bolo 12,5 vs. 3,5% (p = 0,024)². También se ha observado que la probabilidad de que ocurra un cambio en el ECG es 10 veces mayor en aquellos pacientes con antecedentes cardiovasculares: 15 vs. 1,5% (p < 0,001), destacando la hiperlipidemia como uno de los factores más importantes². Nuestro paciente recibía tratamiento con estatinas, manteniendo cifras normales de colesterol durante todo el tratamiento quimioterápico.

La cardiotoxicidad generalmente se manifiesta como angina con cambios en el segmento ST, con una frecuencia de aparición del 89%¹. Otras manifestaciones clínicas posibles son: infarto de miocardio, arritmias, alteraciones en la conducción, cardiomiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo, IC congestiva e incluso muerte súbita. El paciente presentaba una clínica muy inespecífica de fiebre e inestabilidad previo a la realización del ECG (con elevación del segmento ST); se diagnosticó de SCACEST y ni antes ni durante todo el ingreso hospitalario el paciente refirió dolor torácico o síntomas de insuficiencia cardiaca. Por otro lado, no hubo elevación de la enzima creatin-quinasa, como cabría esperar en un IAM, característica ya comentada por diversos autores^{1,2}.

En lo que se refiere al momento de aparición de la clínica,

varía desde las 24 horas después de la primera dosis de 5-FU hasta la 3ª ó 4ª dosis del medicamento¹⁻³. En este caso, es de destacar la posible influencia de la capecitabina, profármaco del 5-FU, que asemeja la farmacocinética del 5-FU en infusión continua. Esta fluoropirimidina tiene un espectro de acción más selectivo frente a células tumorales, pero también se han descrito casos de cardiotoxicidad^{4,6}. Su mención es importante, puesto que se interrumpió el tratamiento un mes antes del inicio de la cardiotoxicidad. Esto establecería la hipótesis de una posible influencia de dosis acumuladas de 5-FU.

Dado el potencial cardiotóxico del 5-FU, antes del inicio de tratamiento, se recomienda determinar los factores de riesgo cardiovascular, realizar un ECG basal e, incluso, ecocardiografía en caso de antecedente de cardiopatía, así como ajustar la dosis del peso a la SC del paciente. Durante todo el tratamiento quimioterápico, es necesaria una monitorización cardiológica y educación al paciente para comunicar cualquier síntoma cardiovascular. Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos, por lo que se recomienda especial precaución. En caso de aparición de cardiotoxicidad, el tratamiento es fundamentalmente sintomático, con nitroglicerina e inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina, no debiéndose reintroducir el 5-FU o capecitabina en caso de cardiotoxicidad grave⁷.

A. M. Díez Martínez, A. Navarro Martínez¹,
L. Sáez Méndez¹, A. Valladolid Walsh

Servicios de Farmacia y Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Bibliografía

1. Norbertus C, Robben MD, Andrew W, Pippas MD. The Syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Cancer* 1993; 71: 493-507.
2. Tsavaris N, Kosmas K, Efremidis M, Zinelis A, Beldecos D, Sakelariou D, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy-a survey of 427 patients. *Med Sci Monit* 2002; 8: 151-7.
3. Schober C, Papageorgiou E. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993; 72: 2242-7.
4. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002; 13: 797-801.
5. Bertolini A, Flumano M, Ornella F, Muffati A, Scarinci A. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori* 2001; 87: 200-6.
6. Marybeth S. Cardiotoxicity and capecitabine: a case report. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7: 72-4.
7. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Riceveuto E, Di Rocco ZC, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003; 28: 1507-9.