

Encefalopatía hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo



Hyperammonemic encephalopathy in a patient treated with 5-fluorouracil

Sr. Director:

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos formando parte de diferentes esquemas de tratamiento a diferentes dosis y tiempos de infusión. Sus reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis) y alopecia. La toxicidad neurológica es poco frecuente y se puede presentar tanto de forma aguda como diferida. La encefalopatía hiperamonémica (EH) secundaria a 5-FU es un efecto adverso que debido a su baja frecuencia de aparición, es poco conocido y puede no ser fácilmente recordado por los profesionales sanitarios. Su incidencia se ha cifrado en un 5,7% entre aquellos pacientes que reciben 5-FU en infusión continua (IC) a altas dosis ($>2.600 \text{ mg/m}^2$ por semana)¹. Aunque es una reacción adversa grave y se han comunicado casos con desenlace mortal, su pronóstico puede ser bueno si se establece el diagnóstico y se empieza con el tratamiento adecuado de forma precoz². Por ello, resulta de interés para los profesionales sanitarios revisar sus causas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Descripción del caso

Varón de 64 años, fumador y bebedor habitual, diagnosticado de adenocarcinoma de sigma moderadamente diferenciado. Se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (esquema FOLFOX-6 m). La analítica inicial del paciente fue normal y recibió el primer ciclo de QT a las siguientes dosis: oxaliplatino 136 mg (85 mg/m^2); folínico 640 mg (400 mg/m^2); 5-FU 640 mg (400 mg/m^2) y 5-FU 3.840 mg (2.400 mg/m^2) IC en 46 h. A las 48 h del inicio del ciclo ingresó en urgencias por cuadro de desorientación y vómitos, siendo diagnosticado de deterioro de la función renal secundario a deshidratación por vómitos, presentando mejoría clínica tras el tratamiento de rehidratación. Quince días después, y tras presentar datos analíticos dentro de la normalidad (excepto valores ligeramente aumentados de neutrófilos y GPT), recibió el segundo ciclo de QT a las mismas dosis. A las 24 horas fue ingresado en urgencias por desorientación, agitación psicomotriz y disminución del nivel de consciencia. El paciente había presentado sudoración pro-

fusa en su domicilio pero no vómitos, náuseas ni otras toxicidades. La analítica reveló un aumento marcado de urea 81 mg/dl ($10\text{-}50 \text{ mg/dl}$), lactato $7,09 \text{ mmol/L}$ ($0\text{-}1,8 \text{ mmol/L}$) y amonio 256 micromol/L ($0\text{-}50 \text{ micromol/L}$), GPT 107 u/L ($0\text{-}41$) y GOT 59 U/L ($0\text{-}37$) y pCO_2 28 mmHg ($38\text{-}51 \text{ mmHg}$). Se descartó infección concomitante y la exploración neurológica reveló desorientación en espacio y tiempo, afasia, no respuesta a órdenes y antigua hemiparesia derecha. Se descartó isquemia aguda, alteraciones del líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma fue compatible con encefalopatía hepática o metabólica. Al tratamiento inicial de sueroterapia se añadió lactulosa, paromomicina y se suspendió el tratamiento con QT. El paciente mejoró a los 2 días del inicio del tratamiento recuperando el nivel de consciencia y fue capaz de mantener una conversación coherente. Cuatro días más tarde ya no hubo signos de encefalopatía y los parámetros analíticos se normalizaron. El diagnóstico final tras excluir otras posibles causas fue de encefalopatía grado IV en paciente con hepatopatía crónica por consumo de alcohol desencadenado por 5-FU. En cuanto al tratamiento oncológico se decidió suspender la QT adyuvante y se iniciaron revisiones periódicas.

Comentarios

La hiperamonemia relacionada con la QT es un efecto adverso poco frecuente que se ha descrito tanto en pacientes con tumores hematológicos, más frecuentemente durante un periodo de neutropenia profunda tras QT o trasplante de médula ósea, como en pacientes con tumores sólidos tratados con 5-FU. En los casos clínicos publicados de EH debida a 5-FU, la hiperamonemia suele ir acompañada de aumento de ácido láctico e hipocapnia en paralelo¹. El inicio se sitúa más frecuentemente entre 10-30 horas, incluso 5 días, del comienzo de la infusión y la media de duración después de suspender 5-FU se sitúa en 15 horas (rango 3-72 horas)^{1,2}.

Los criterios diagnósticos de EH secundario a tratamiento con 5-FU incluyen: a) desarrollo de encefalopatía durante o poco tiempo después de la administración de 5-FU; b) exclusión de otros factores metabólicos o físicos que pueden alterar el nivel de consciencia como hiperglucemia, hipoglucemia, azotemia, fallo hepático, alteración de electrolitos en sangre, sepsis, tumores SNC; c) exclusión de otros medicamentos concomitantes que pudieran causar hiperamonemia^{1,3}.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de EH aún no se han establecido, se sugiere que durante la infusión rápida de altas dosis de 5-FU se produce una acumulación transitoria de sus metabolitos. Estos metabolitos son capaces de inhibir el ciclo de Krebs y como consecuencia queda afectado el ciclo de la urea, lo que resulta finalmente en hiperamonemia que puede inducir encefalopatía¹⁻⁵. La deficiencia enzimática de dihidropirimidin-des-hidrogenasa (DPD) también puede producir cuadros de

toxicidad neurológica aunque en estos casos la neurotoxicidad suele ir acompañada de otros efectos adversos graves (mielosupresión y toxicidad gastrointestinal).

La EH secundaria a 5-FU está mayoritariamente descrita asociada a la infusión de altas dosis de 5-FU, pero también se han publicado casos de toxicidad a dosis más bajas⁴. La administración de altas dosis, por si sola, no parece constituir un factor de riesgo independiente del desarrollo de EH, si no que deben existir otros factores de riesgo precipitantes³. Los factores que pueden precipitar esta reacción incluyen azotemia, disfunción hepática, infecciones, deshidratación, estreñimiento^{2,3}, o incluso un nivel bajo de triglicéridos¹. La producción de amonio depende de la dosis de 5-FU, por lo que dosis más bajas con ausencia de factores de riesgo en los siguientes ciclos podrían no tener el mismo efecto tóxico^{2,4,5}.

El tratamiento, que debe iniciarse tan pronto como se sospeche la existencia de EH, incluye la suspensión de la administración de 5-FU, la administración de lactulosa y neomicina o paromomicina y corregir los factores de riesgo precipitantes.

En el caso presentado el paciente recibió una dosis alta de 5-FU (5FU 2.400 mg/m² IC 46 h) y como factores precipitantes el paciente presentó deshidratación y hepatopatía crónica. La EH se desarrolló un día después del inicio de la IC de 5-FU, los síntomas y su duración, así como las alteraciones en los parámetros analíticos fueron similares a lo descrito en otros casos publicados.

No se realizó determinación de DPD, aunque no se consideró probable que el paciente presentara deficiencia enzimática ya que no desarrolló otra toxicidad relacionada con la administración de 5-FU. A pesar de la gravedad del cuadro el paciente se recuperó tras la instauración del tratamiento adecuado. Tras aplicar el algoritmo de Karch y Lasagna se valoró la relación causal como probable. Esta reacción adversa ha sido comunicada al Centro Regional de Farmacovigilancia correspondiente mediante tarjeta amarilla.

Declaración de publicación preliminar

Este trabajo no ha sido publicado anteriormente.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer*. 1997;75(3):464-5.
2. Liaw CC, Wang HM, Wang CH, Yang TS, Chen JS, Chang HK, Lin YC, Liaw SJ, Yeh CT. Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection. *Anticancer Drugs*. 1999 March;10(3):275-81.
3. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007 September;48(9):1702-11.
4. Kim YA, Chung HC, Choi HJ, Rha SY, Seong JS, Jeung HC. Intermediate dose 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 January;36(1):55-9.
5. Chen CT, Ho CL. 5-Fluorouracil-induced Hyperammonemic Encephalopathy-A case report and literature review. *J Med Sci*. 2012; 32(6):305-7.

N. Barrueco, A. Such Díaz, J. Sáez de la Fuente y I. Escobar

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nelida.barrueco@salud.madrid.org
(Nelida Barrueco Fernández).

Recibido el 28 de septiembre de 2013; aceptado el 5 de diciembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1144