

SÍNDROME COLINÉRGICO POR IRINOTECÁN EN UNA PACIENTE CON GENOTIPO UGT1A1*1/28 (ACTIVIDAD REDUCIDA) Y CYP3A5*3/*3 (METABOLIZADOR NULO)

López Aspiroz E¹, Serrano García M², Pérez Abanades M¹, Álvarez Yuste A¹, Escudero Sánchez G¹, Martínez Hernández A², Morell Balladrón A¹

¹ Servicio de Farmacia. Hosp. Universitario La Princesa. ² Servicio de Farmacia. Hosp. Universitario Infanta Sofía

OBJETIVOS

Se presenta el caso de una mujer española de 63 años con un adenocarcinoma de páncreas en tratamiento con FOLFIRINOX (flourouracilo, oxaliplatino e irinotecán) que sufrió efectos adversos típicos del síndrome colinérgico asociado a irinotecán.

Previamente se realizó un análisis genético de los polimorfismos c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3 del gen DPYD.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se recopiló información de la historia clínica.
- Firmó consentimiento informado para pruebas genética adicionales:

- UGT1A1*28 (rs887829)
 - CYP3A5*3 (rs776746, 6986A>G)
- Extracción de DNA.
PCR a tiempo real con sonda Taqman.

RESULTADOS

La paciente NO presentó los polimorfismos en DPYD analizados.

A continuación se muestra el tratamiento recibido, situación clínica e intervenciones realizadas:

| Nº ciclo | Premedicación con atropina | % dosis de irinotecán | Tiempo infusión | Toxicidad tras ciclo | Tratamiento de soporte |
|----------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--|--|
| 1 | 0,25 mg | 80%* *reducción por fragilidad | 1,5 h | Diarrea G2, HipoK, HipoMg | Filgrastim |
| 2 | 0,12 mg | 70% | 1,5 h | Disartria, Mareos, Náuseas | Filgrastim |
| 3 | 0,5 mg | 70% | 2,5 h | Disestesias en lengua Fasciculaciones en MMII Neutropenia G2 | Filgrastim 0,25 mg atropina post-ciclo Lorazepam |
| 4 | 0,5 mg | 70% | 2,5 h | Neutropenia G2 | Filgrastim |
| 5 | 0,5 mg | 70% | 2,5 h | Neutropenia G2 | Filgrastim |
| 6 | 0,5 mg | 70% | 2,5 h | Fasciculaciones en MMII Neutropenia G2 Hiper- transaminasemia G2 | Filgrastim |

Consulta al Servicio de Farmacia: se recomienda genotipado.

Resultado: UGT1A1*1/*28 (actividad reducida) y CYP3A5*3/*3 (metabolizador nulo).

Recomendaciones: nueva reducción de dosis de irinotecán, administración de atropina post-ciclo y suspensión de mirtazapina.

| | | | | | |
|---|--------|-----|-------|--------------------------|---|
| 7 | 0,5 mg | 50% | 2,5 h | Sin efectos colinérgicos | Filgrastim 0,25 mg atropina post-ciclo |
|---|--------|-----|-------|--------------------------|---|

Los resultados genéticos explican la toxicidad por irinotecán debido a una reducción en el metabolismo y la competición por la vía metabólica con otros fármacos de su tratamiento habitual (mirtazapina y domperidona). Tras las medidas adoptadas, en el siguiente ciclo, los efectos adversos colinérgicos desaparecieron.

CONCLUSIONES

- ✓ Las medidas adoptadas tras conocer los resultados del análisis genético resultaron efectivas para controlar la sintomatología propia del síndrome colinérgico.
- ✓ Dada la prevalencia de estos polimorfismos entre la población, es recomendable genotipar UGT1A1 (rs887829) y CYP3A5 (rs776746) antes del inicio del tratamiento con irinotecán para valorar la necesidad de ajustes de dosis y así evitar toxicidades.
- ✓ La determinación de concentraciones plasmáticas de irinotecán y su interpretación farmacocinética, teniendo en cuenta las variables genéticas si se dispone de esta información, también es una herramienta útil para la individualización posológica ajustada al fenotipo del paciente.