

Oxaliplatino y fiebre: presentación de 4 casos

Pedro Salinas Hernández^a, Hernán Cortés-Funes^{a, b} y Ricardo Hitt Sabag^{a, b}

^aClínica Oncocenter. ^bHospital Universitario 12 de Octubre. Oncología Médica. Madrid.

Presentamos 4 pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal metastásico tratados con quimioterapia: 5-fluoracilo (5FU), ácido folínico y oxaliplatino, esquema de De Gramont (FOLFOX 6 modificado) que presentaron fiebre de probable origen medicamentoso en relación con la infusión de oxaliplatino. Los 4 pacientes fueron sometidos repetidamente a estudios microbiológicos y se descartó la etiología infecciosa. Todos los episodios fueron autolimitados y se iniciaron durante, o poco después de la infusión de oxaliplatino. No se objetivaron durante el primer ciclo de tratamiento, pero se repitieron en todos los ciclos posteriores al primer episodio de fiebre en 3 de los 4 pacientes. La eficacia de los fármacos antitérmicos fue muy limitada, tanto durante los episodios febriles como en el intento de prevención de los mismos. Consideramos muy probable en este grupo de pacientes la relación causa-efecto de fiebre debida a la infusión de oxaliplatino, aunque hasta el momento desconocemos el mecanismo íntimo desencadenante.

Palabras clave: oxaliplatino, fiebre, cáncer colorrectal.

Rev Oncología 2001; 3: 155-158.

INTRODUCCIÓN

El oxaliplatino es un derivado de tercera generación del platino con una demostrada eficacia en el cáncer colorrectal. La combinación de oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluoracilo (5FU) ha obtenido tasas de respuesta objetiva entre el 22% y el 67% de los pacientes con enfermedad metastásica¹. Uno de los esquemas más utilizados es el empleado por De Gramont, con infusión continua de 48 horas de 5FU previa administración de ácido folínico y bolo de 5FU y la utilización de oxaliplatino en infusión de 2 horas a una dosis entre 85 y 130 mg/m² cada 2-3 semanas, con sus diferentes modificaciones (esquemas denominados FOLFOX).

Las toxicidades y efectos adversos del oxaliplatino son en general moderados con alteraciones hematológicas y gastrointestinales. Las toxicidades más características son las alteraciones neurológicas periféricas y las disestesias al frío². La fiebre no ha sido considerada en los trabajos publicados como una toxicidad relevante de la administración de oxaliplatino y hasta el momento sólo hemos encontrado la publicación de un caso de fiebre atribuida a la infusión de oxaliplatino³. Presentamos 4 casos de fiebre de probable origen medicamentoso, secundaria a la infusión de oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con el esquema FOLFOX 6 modificado (administración de oxaliplatino el día 2 de tratamiento) (tabla 1).

Correspondencia: Dr. P. Salinas Hernández.
Clínica Oncocenter.
C. / Gabriela Mistral, 1.
28035 Madrid.
Correo electrónico: psalinas@ene.es

Recibido el 24-11-2000.
Aceptado para su publicación el 12-3-2001.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Se trata de una mujer de 71 años de edad diagnosticada en octubre de 1998 de un adenocarcinoma de sigma estadio C de Dukes. Se realizó hemico-

TABLA 1. FOLFOX 6 modificado

Día 1			Día 2	
Ác. folínico 400 mg/m ²	5 FU bolus 400 mg/m ²	5 FU 1.200 mg/m ²	Oxaliplatino 100 mg/m ²	5 FU 1.200 mg/m ²
2 h	i.c. durante 22 h		2 h	i.c. durante 22 h

I.C.: infusión continua.

lectomía izquierda, pero no fue remitida para tratamiento adyuvante. En mayo de 1999 se objetivaron metástasis hepáticas e inició tratamiento con quimioterapia según el esquema FOLFOX 6 modificado. La dosis total de oxaliplatino por ciclo fue de 200 mg.

Tres horas después de la administración de oxaliplatino (día 2 del tratamiento), en el sexto ciclo de tratamiento, comenzó con fiebre de 38° C, escalofríos y malestar general. Esta fiebre se mantuvo 48 horas pese al tratamiento con antipiréticos y antibióticos.

Episodios similares se documentaron en el séptimo y octavo ciclo, con la característica de comenzar durante la infusión de oxaliplatino, lo que obligó a la suspensión del tratamiento a pesar de pautar antipiréticos al inicio de la infusión.

Se realizó un estudio completo para descartar fiebre de origen infeccioso en las 3 ocasiones, con especial atención a la posible infección desde el reservorio subcutáneo. Los resultados fueron negativos de forma sistemática (urocultivo, hemocultivos de vía central y periférica en 6 ocasiones; retirada de vía central y cultivo de la misma). La paciente abandonó el tratamiento por esta complicación. Falleció meses después por progresión tumoral.

Caso 2

Se trata de una paciente de 67 años de edad diagnosticada en diciembre de 1998 de un adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas. Se realizó cirugía sobre el primario y se inició tratamiento con floxiuridina intraarterial mediante bomba intrahepática. Posteriormente inició tratamiento con quimioterapia según el esquema FOLFOX 6 modificado, con dosis de oxaliplatino de 100 mg/ciclo. Durante el tratamiento con oxaliplatino, en el octavo y noveno ciclo, presentó cuadro de fiebre y escalofríos que obligaron a la suspensión del tratamiento. La paciente ingresó para estudio y no se objetivó infección general o asociada al catéter o bomba intrahepática (hemocultivos seriados extraídos de vía central y periférica, analítica general, radiografía de tórax y urocultivo). La fiebre desapareció en 12 horas.

Un año más tarde y debido a la nueva progresión de su enfermedad se reinició oxaliplatino como fármaco único a la dosis de 120 mg/ciclo (en esta ocasión por vía periférica), presentando de nuevo fiebre en relación con el tratamiento durante su infusión y con mala respuesta al tratamiento antitérmico (en este momento y debido al estado general de la paciente sólo se realizó tratamiento sintomático, no estudio microbiológico). Falleció 2 meses más tarde como consecuencia de la progresión pulmonar de su enfermedad.

Caso 3

Se trata de un hombre de 35 años de edad diagnosticado en febrero de 2000 de un adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas. Se le realizó hemicolectomía y metastasectomía sin evidencia de enfermedad residual. Se inició quimioterapia con el esquema FOLFOX 6 modificado, con una dosis total de oxaliplatino de 160 mg/ciclo. Tres horas después de finalizar la infusión de oxaliplatino del cuarto ciclo y 12 horas después del quinto comenzó con fiebre alta de hasta 39° C, con mínima repercusión del estado general y de 16-24 horas de duración. Se realizaron estudios microbiológicos en las 2 ocasiones que fueron negativos para infección (se realizaron hemocultivos del reservorio y de vía periférica). Se administró naproxeno sin beneficio clínico. Durante el sexto ciclo iniciamos tratamiento previo con paracetamol atenuando el cuadro febril aunque apareció de nuevo. En octubre de 2000 se documentó progresión hepática. Se realizó tratamiento con irinotecán sin respuesta y nuevamente metastasectomía de 3 nódulos. Se encuentra libre de enfermedad en el momento actual.

Caso 4

Se trata de una mujer de 42 años de edad diagnosticada en marzo de 1994 de un adenocarcinoma de colon estadio C de Dukes. Se realizó hemicolectomía y tratamiento adyuvante con 6 ciclos de 5FU y ácido folínico.

En enero de 1999 se confirmaron metástasis hepáticas y se realizó metastasectomía sin evidencia de enfermedad residual. Se administraron 6 ciclos «adyuvantes» del esquema FOLFOX 6 modificado. En agosto de 2000 se documentó progresión ganglionar y hepática y se reinició el mismo tratamiento con dosis total de oxaliplatino de 150 mg/ciclo.

Dos horas después de finalizar la infusión de oxaliplatino en el tercer ciclo comenzó con fiebre alta de hasta 38,5° C. Esta fiebre persistió durante 24 horas y los estudios microbiológicos fueron negativos para infección (analítica, ra-

diografía de tórax, urocultivo y hemocultivos extraídos de vía periférica y reservorio subcutáneo). El episodio de fiebre se repitió en el cuarto ciclo de forma similar (se realizó hemocultivo extraído del reservorio que fue negativo).

Se administró naproxeno sin beneficio clínico. Posteriormente se administraron 2 ciclos con cobertura antitérmica sin evidencia de fiebre. La enfermedad progresó en el hígado, por lo que se administraron 2 ciclos de irinotecán. Se encuentra pendiente de reevaluación.

DISCUSIÓN

El oxaliplatino es un compuesto de platino de tercera generación que ha demostrado moderada actividad antitumoral en el cáncer colorrectal. Su administración conjunta con 5FU y ácido folínico ha incrementado las tasas de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con enfermedad metastásica, tanto cuando se infunde de manera habitual como en esquemas de cronoterapia^{4,5}.

En pacientes con metástasis hepáticas ha conseguido porcentajes de supervivencia a los 5 años de hasta el 28% junto con metastasectomía hepática en enfermedad previamente no resecable⁶. Debido a su eficacia y su perfil de toxicidad es considerado en la actualidad por muchos grupos de trabajo el tratamiento de elección de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico⁷.

La toxicidad debida a oxaliplatino es moderada y a diferencia con otros derivados del platino no produce nefrotoxicidad. La toxicidad hematológica no es limitante de dosis y la gastrointestinal es moderada y de fácil manejo con medidas sintomáticas. Tiene como toxicidad más característica la neuropatía periférica transitoria y las disestesias provocadas por la exposición al frío.

En la revisión de 65 pacientes con carcinoma metastásico de origen digestivo tratados por nuestro grupo con el esquema FOLFOX 4 hemos encontrado un 27% de pacientes con toxicidades no neurológicas grado 3-4 (neutropenia y trombopenia, vómitos y mucositis) y un 35% con toxicidad neurológica grado 2-3. Además un 17% presentó disestesias transitorias inducidas por el frío⁸.

La fiebre no se había documentado en la literatura como un efecto adverso secundario a la infusión de oxaliplatino hasta la publicación del caso de Ulrich-Pur et al³. De hecho en ninguna de las 19 comunicaciones sobre oxaliplatino presentadas en la ESMO de Hamburgo de 2000 figura la fiebre dentro del espectro de toxicidad.

La importancia de su conocimiento radica en evitar maniobras orientadas a la búsqueda de focos de infección como origen de la fiebre que en algunos casos, como en el caso 1 que presentamos, puede llevarnos a maniobras agresivas como la retirada de un reservorio subcutáneo.

Presentamos 4 casos de fiebre en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia dentro del esquema FOLFOX 6 modificado. El hecho de recibir el oxaliplatino de forma aislada el día 2 de tratamiento refuerza el valor de la observación de la fiebre en estos pacientes. La fiebre apareció durante la infusión del oxaliplatino o en las horas inmediatamente posteriores, sin presentar datos clínicos o microbiológicos de infección y sin rasgos característicos que hicieran suponer una reacción de tipo anafiláctica tales como el angioedema, broncospasmo, hipotensión o shock⁹.

Globalmente, la fiebre presentó características muy similares al caso aportado por Ulrich-Pur y que podemos definir de la siguiente manera:

1. Aparición durante la infusión de oxaliplatino o en las horas posteriores inmediatas.
2. No aparición en el primer ciclo de tratamiento, y en algunos casos en etapas muy tardías del tratamiento.
3. Fiebre autolimitada; en nuestra experiencia no superior a 48 horas.
4. Mala respuesta a los antitérmicos.
5. Reparición en los ciclos posteriores al primer evento a pesar de la premedicación con antitérmicos.

Desconocemos el mecanismo íntimo desencadenante de la fiebre en estos pacientes, pero por exclusión, la falta de evidencia clínica y microbiológica de infección junto con las observaciones descritas apunta al oxaliplatino como causa principal.

El trabajo de Ulrich-Pur demuestra que la fiebre tras la infusión de oxaliplatino se relaciona con aumento de los niveles de interleucina 6; sin embargo, no les fue posible conocer si esta elevación es un efecto directo o indirecto del oxaliplatino, a pesar de haber realizado premedicación con corticosteroides, antipiréticos y claritromicina para intentar definir el proceso¹⁰.

El hecho de que la fiebre aparezca cuando los pacientes han recibido varios ciclos de quimioterapia, pero no en el primer ciclo, y que el efecto se perpetúe en ciclos posteriores nos hace pensar en la adquisición de mecanismos alérgicos. Más extraño sería, en relación con el evento en cuestión, la asociación entre fiebre y una dosis acumulativa del fármaco como ocurre con otro tipo de toxicidades.

Otras causas de fiebre han sido estudiadas en los casos presentados. La fiebre de origen infeccioso, con mayor probabilidad de origen en el reservorio

subcutáneo, ha sido descartada por los estudios microbiológicos realizados. Además en uno de los casos se retiró un reservorio y su cultivo no apreció colonización bacteriana. En estos casos la fiebre suele presentarse en forma de picos elevados con una gran repercusión general y un alto porcentaje de positividad en los estudios de microbiología. Presenta buena respuesta al tratamiento antibiótico adecuado y a la retirada del dispositivo intravenoso. De forma global la infección del reservorio que obliga a la retirada del mismo se sitúa entre el 3%-6% de los casos¹¹.

La fiebre de origen tumoral es una fiebre mantenida en el tiempo que no cede al tratamiento antibiótico, sin datos de infección en los estudios realizados y con respuesta positiva al tratamiento con naproxeno. En nuestros casos la corta duración de la fiebre y mala respuesta al naproxeno descarta este tipo de fiebre¹².

Por último, la posible fiebre de origen medicamento secundario a otros fármacos es difícil de justificar, ya que los antieméticos administrados, corticoides y granisetron son fármacos de baja probabilidad en este sentido; se administraron de forma reiterada sin complicaciones en los mismos pacientes y además los corticoides globalmente pueden enmascarar más que producir cuadros fe-

briles.

En cualquier caso nos parece probable que la fiebre en estos pacientes sea un efecto adverso de la infusión de oxaliplatino y en consecuencia deberían investigarse los medios eficaces para su prevención, ya que puede originar confusión con episodios infecciosos y obligar en algunos casos al abandono del tratamiento.

Bibliografía

1. Culy Cr, Clemett D, Wiseman R. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60 (4): 895-924.
2. Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 647-662.
3. Ulrich-Pur H, Fiebigler WCC, Schüll B, et al. Oxaliplatin-induced fever and release of IL-6. *Oncology* 2000; 59: 187-189.
4. Maindraut-Goebel F, Louvet C, André T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluoracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999; 35 (9): 1.338-1.342.
5. De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high leucovorin and 5-fluoracil 48-h continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (2): 214-219.
6. Giacchetti S, Itzhaki M, Gnuia G, et al. Supervivencia a largo plazo de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal después de una quimioterapia con infusión de 5-fluoracilo, leucovorin, oxaliplatino y cirugía. *Ann Oncol (ed esp)* 1999; 8 (8): 881-887.
7. Wiseman IR, Adkins JC, Plosker GL, Goa KL. Oxaliplatin. A review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging* 1999; 14 (6): 459-475.
8. Salinas P, Anador ML, Ciruelos E, et al. Analysis of bi-weekly oxaliplatin + folinic acid (FA) + 5-fluoracil (FU) in metastatic gastrointestinal carcinoma. *Ann Oncol* 2000; 11 (4 Supl): 50:217.
9. Medioni J, Coulon MA, Morere JF, et al. Anaphylaxis after oxaliplatin. *Ann Oncol* 1999; 10 (3): 610.
10. Rintala E, Pulkki K, Mertola J, et al. Endotoxin, interleukin-6 and phospholipase A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 1995; 27 (1): 39-43.
11. Salinas P, Arias L, Terceroño, Gardía I. Vías centrales de larga duración con reservorio subcutáneo. Experiencia en una Unidad de Oncología. *Medicina Paliativa* 1998; 5 (3): 136-140.
12. Carrato A, Barón JM, Díaz N. Complicaciones metabólicas en el enfermo con cáncer I: fiebre de origen tumoral. En: González Barón, Ordóñez, Feliú, Zamora, Espinosa, eds. *Tratado de medicina paliativa*. Madrid: Panamericana, 1996; 529-538.

Oxaliplatin and fever: report of 4 cases

We report 4 patients diagnosed of metastatic colorectal cancer, treated with chemotherapy: 5-fluoracil (5FU), folinic acid and oxaliplatin, De Gramont schedule (FOLFOX 6 modified), who showed fever of drug-related origin, probably due to oxaliplatin infusion. The four patients repeatedly underwent microbiological studies, and infectious pathology was ruled out.

All events were self-limited and started during or soon after oxaliplatin infusion. They weren't reported in the first cycle of treatment, but they were repeated in every cycle after the first occurrence of fever, in three of four patients. The efficacy of antipyretic drugs was very limited, as much during febrile events as during the attempts to prevent them.

We consider it likely that, in this group of patients, there was a cause-effect relationship of oxaliplatin-induced fever, although at the moment we don't know the exact trigger mechanism.

Key words: Oxaliplatin, fever, colorectal cancer.