



CARTAS CIENTÍFICAS

Acrocianosis secundaria a quimioterapia con gemcitabina y cisplatino



CrossMark

Acrocyanosis secondary to chemotherapy with gemcitabine and cisplatin

R. Fuente*, E.M. San Norberto, C. Flota, I. Estévez y C. Vaquero

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

La gemcitabina es un antineoplásico de la familia de los análogos de la pirimidina indicado en el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico y de otros tumores sólidos¹, el cisplatino es un antimitótico que inhibe la síntesis del DNA utilizado para el tratamiento de tumores avanzados o metastásicos.

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de ambos es la toxicidad hematológica por supresión de la función medular, también se han descrito complicaciones vasculares como el síndrome de Raynaud o vasculitis, de las cuales se desconoce la incidencia^{1,2}.

Los fármacos antineoplásicos se han relacionado con trombosis venosa y arterial³, aunque los fenómenos isquémicos en pacientes oncológicos son raros: se han publicado tan solo 10 casos de isquemia arterial derivados del uso de la gemcitabina en monoterapia o en asociación con cisplatino, aunque es posible que estén infraestimados^{2,4,5}.

Un varón de 61 años de edad ingresa en nuestro servicio por presentar lesiones isquémicas en el pulpejo de ambos segundos dedos que aparecieron en el contexto de tratamiento con gemcitabina y cisplatino. El paciente refiere cianosis y palidez de los dedos de las manos asociado a dolor durante la quimioterapia. El fenómeno vasoespástico, que no recibió ningún tratamiento específico, había empeorado apareciendo lesiones tróficas digitales tras finalizar el ciclo de quimioterapia.

Como antecedentes personales, el paciente refiere ser ex-fumador, hipertenso, insuficia renal grado IV y padecer una neoplasia vesical T4N2M0. El paciente estaba colecistectomizado y adenoimectomizado, y se le había practicado una cistoprostatectomía radical con linfadenectomía y derivación tipo Bricker 6 meses antes del ingreso.

A su llegada, el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, correctamente hidratado y con palidez mucocutánea. En las extremidades superiores se aprecia pulso radial y cubital con flujo Doppler trifásico en ambas arterias, así como en el arco palmar. Existe necrosis de falange distal de ambos segundos dedos y cianosis del resto de dedos de las manos. También están presentes los pulsos tibial posterior y pedio, se aprecian lesiones eritematosas y frialdad de los dedos de los pies.

Analíticamente destaca una anemia de 8,6 g/dl de hemoglobina con hematocrito del 27,1%, una leucocitosis de $17,01 \times 10^3$ con desviación a la izquierda. En la bioquímica se aprecia una creatinina de 4,25 mg/dl con urea de 147 mg/dl.

El paciente es tratado con alprostadil intravenoso (40 mg/12 h) y nifedipino 20 mg/24 h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h, simvastatina 40 mg/24 h y heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas.

Durante las 2 primeras semanas de tratamiento se aprecia una mejora clínica con disminución del dolor y de la frialdad de las partes acras. A partir de entonces se observa un empeoramiento progresivo de las lesiones, con evolución de la zona de necrosis que termina afectando a todos los dedos de la mano (fig. 1) y avance de la cianosis en ambos pies (fig. 2). Simultáneamente, el paciente desarrolla un fallo cardíaco y renal que cursa con edemas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruth.fuente.garrido@gmail.com
(R. Fuente).



Figura 1 Lesiones isquémicas digitales tras 17 días de tratamiento en extremidades superiores: necrosis irreversible de falanges distales del segundo dedo bilateral, lesiones puntiformes en resto de dedos asociado a cianosis acra.



Figura 2 Lesiones isquémicas digitales tras 17 días de tratamiento en extremidades inferiores: cianosis digital profusa.

generalizados e insuficiencia respiratoria grave que requiere el uso de ventilación mecánica no invasiva por lo que se suspende el tratamiento con alprostadil el día 17 del inicio del tratamiento. El paciente fallece por las complicaciones respiratorias a los 15 días de suspender el tratamiento.

Característicamente, en los casos de toxicidad vascular por gemcitabina o cisplatino existe una relación temporal entre su uso y la aparición de los síntomas, lo que permite diferenciarla de la isquemia digital puramente paraneoplásica⁶. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de los efectos tóxicos vasculares de la gemcitabina, aunque se piensa que pueden estar exacerbados si existe arteriopatía previa por hábito tabáquico, dislipemia o diabetes mellitus⁴.

El diagnóstico de este cuadro es clínico y ha de sospecharse al describir el paciente fenómeno de Raynaud, parestesias y dolor de reposo en el contexto de tratamiento con gemcitabina y cisplatino⁴. No es infrecuente que los pacientes conserven los pulsos distales e incluso flujo Doppler trifásico en las arcadas arteriales de la extremidad involucrada.

El manejo consiste en la suspensión del tratamiento anticanceroso, la vasodilatación con prostanoideos intravenosos

y la antiagregación^{4,6-8}. Como tratamiento coadyuvante, se pueden usar vasodilatadores orales, siendo especialmente útiles los antagonistas del calcio,² las estatinas y las heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas. De cara a la mejora de la calidad de vida del paciente es importante pautar analgesia, pudiendo presentar recurrencias a los derivados mórficos en caso de ser necesario.

Las alternativas quirúrgicas son escasas. Se han resuelto casos satisfactoriamente con simpatectomía⁹ y simpaticolisis⁸, pero no existen series publicadas al respecto, por lo que la indicación de estas técnicas ha de ser valorada individualmente.

La eficacia del tratamiento médico en la literatura es desigual con casos de curación⁷, y otros en los que es necesaria la amputación mayor. Kuhar et al., recomiendan la realización de una exploración vascular básica antes de indicar el tratamiento antineoplásico, sugiriendo la derivación al cirujano vascular en caso de ausencia de pulsos distales⁴.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Dasanu CA. Gemcitabine: Vascular toxicity and prothrombotic potential. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:703-16.
2. Barcelo R, López-Vivanco G, Mañé JM, Rubio I, Muñoz A, Fernández R. Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine. Description of four cases. *Ann Oncol.* 2000;11:1191-4.
3. Wall JG, Weiss RB, Norton L, Perloff M, Rice MA, Korzun AH, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B study. *Am J Med.* 1989;87:501-4.
4. Kuhar CG, Mesti T, Zakotnik B. Digital ischemic events related to gemcitabine: Report of two cases and a systematic review. *Radiol Oncol.* 2010;44:257-61.
5. Viguier JB, Solanilla A, Boulon C, Constans J, Conri C. Digital ischemia in two patients treated with gemcitabine. *J Mal Vasc.* 2010;35:185-8 [Article in French].
6. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: Epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:47-52.
7. Blaise S, Appeltants H, Carpentier PH, Debru JL. Digital ischemia and gemcitabine. Two new cases. *J Mal Vasc.* 2005;30:53-7 [Article in French].
8. Holstein A, Bätge R, Egberts EH. Gemcitabine induced digital ischemia and necrosis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19:408-9.
9. Buch RS, Geisbüsch R, Kunkel M. Acral ischemia as a rare paraneoplastic syndrome in the terminal phase of mouth floor carcinoma. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002;6:331-5 [Article in German].