



Desensibilización para etopósido. Comunicación de un caso

Aristóteles Álvarez Cardona,* Leticia Hernández Nieto,** Martín Pérez Gómez,*** Álvaro Pedroza Meléndez,**** José G Huerta López¹

RESUMEN

Todos los medicamentos prescritos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas tienen la capacidad de inducir reacciones de hipersensibilidad y la administración repetida de los mismos favorece la sensibilización. Las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido) se prescriben para el tratamiento de cáncer testicular, pulmonar, del sistema nervioso central y hematológico. Las reacciones de hipersensibilidad a etopósido no son comunes pero se han reportado. Comunicamos el caso de un paciente de ocho años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo por recaída en sistema nervioso central e hipodiploidía. Durante su primer tratamiento de quimioterapia (St. Jude XIIIB) el paciente ameritó premedicación para la administración de etopósido por reacciones de hipersensibilidad leves a pesar de la infusión lenta. Durante el segundo tratamiento por recaída manifestó reacciones severas (urticaria, angioedema e hipotensión) que ameritaron atención de urgencia. Se realizó desensibilización para etopósido con esquema de doce pasos en dos ocasiones, se tuvo éxito en el segundo intento, lo que permitió la aplicación de dosis posteriores de manera ambulatoria sin reacciones de hipersensibilidad.

Palabras clave: hipersensibilidad a medicamentos, etopósido, desensibilización.

ABSTRACT

All chemotherapeutic agents have the potential to induce hypersensitivity reactions and the repeated administration of such drugs during a cancer treatment enhances specific sensitization. Epipodophyllotoxins (etoposide and teniposide) are commonly used to treat lung, testicular, central nervous system and hematologic cancers. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins are not the most common but they have been reported. We present a case of an eight-year old male patient, diagnosed with high risk acute lymphoblastic leukemia who received treatment with etoposide among other drugs (St. Jude XIIIB). During the first course of treatment he needed premedication to etoposide administration because of mild hypersensitivity reactions. At the beginning of a second treatment the patient presented two severe hypersensitivity reactions (acute urticaria, angioedema and hypotension) despite the use of premedication and slow infusion. We initiated a twelve steps desensitization protocol for etoposide with success in the second round allowing the administration of further doses in an ambulatory unit without hypersensitivity reactions.

Key words: drug hypersensitivity, etoposide, desensitization.

* Médico ex residente de alergia e inmunología clínica pediátrica. Residente de inmunodeficiencias en pediatría.

** Residente de quinto año de alergia e inmunología clínica pediátrica.

*** Médico adscrito. Servicio de Oncología Médica.

**** Médico adscrito. Servicio de Alergia.

¹ Jefe del Servicio de Alergia.
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Aristóteles Álvarez Cardona. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, México, DF. Correo electrónico: dr.aristoteles@yahoo.com.mx

Recibido: septiembre, 2009. Aceptado: noviembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Álvarez-Cardona A, Hernández-Nieto L, Pérez-Gómez M y col. Desensibilización para etopósido. Comunicación de un caso. Rev Alerg Mex 2010;57(1):33-36.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Todos los agentes quimioterapéuticos prescritos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas son capaces de inducir reacciones de hipersensibilidad, situación que limita el uso de estos fármacos en pacientes muy necesitados del medicamento.^{1,2}

La elección de un medicamento alternativo se dificulta considerando la sensibilidad tumoral y el esquema adecuado para el tratamiento del paciente. En la actualidad, debido a la supervivencia de los pacientes con cáncer, la exposición a múltiples ciclos del mismo agente favorece la sensibilización y reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo: un tercio de los pacientes expuestos a siete o más ciclos de carboplatino llegan a padecer reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia y reacciones mortales.³

Las reacciones de hipersensibilidad se documentan para la mayor parte de los agentes antineoplásicos, que incluyen las epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes antimitóticos prescritos para el tratamiento de tumores testiculares, cáncer pulmonar, neoplasias neurológicas y hematológicas.^{4,5} Estas reacciones pueden estar relacionadas con el compuesto farmacológico, los metabolitos del fármaco o el solvente utilizado.⁶ Las manifestaciones clínicas de la reacción de hipersensibilidad incluyen: exantema, prurito generalizado, broncoespasmo, dolor abdominal, hipotensión e, incluso, la muerte.^{3,6} La manifestación más grave puede obedecer a reacciones de hipersensibilidad tipo I o por mecanismos no inmunológicos directos sobre la cascada del complemento o células cebadas.⁶

La desensibilización se refiere a la inducción de tolerancia temporal a fármacos que permiten su administración en pacientes con reacciones de hipersensibilidad. La administración gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica ha sido exitosa en informes con antibióticos y quimioterapéuticos con diferentes protocolos en las últimas décadas.⁷

A pesar de los múltiples reportes y protocolos de desensibilización, los mecanismos celulares y moleculares implicados en la inhibición de las respuestas de hipersensibilidad a medicamentos no se han entendido completamente.⁸

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad por tenipósido es de 41% y por etopósido de 6%, la mayor parte de las reacciones son leves y suceden durante los primeros minutos de la administración del medicamento, el paciente puede tener broncoespasmo severo e hipotensión, así como reacciones inmunológicas y no inmunológicas.⁴

La reintroducción gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica es la base de la desensibilización, se han generado múltiples protocolos de desensibilización para agentes quimioterapéuticos con éxito.⁹⁻¹¹ A partir de estos protocolos se elaboró un esquema de doce pasos, estandarizado, con tres soluciones del fármaco que permite el incremento gradual en la infusión y la concentración del medicamento alcanzando la dosis terapéutica en seis horas y que se utiliza con éxito con etopósido.^{8,12}

COMUNICACIÓN DEL CASO

El paciente era un niño de ocho años de edad tratado en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 de alto riesgo por hipodiploidía en 2005 y que recibió tratamiento con protocolo St. Jude XIIIB en el que se incluye el etopósido.

Completó 120 semanas de tratamiento y ameritó, a partir de la semana 40, un aumento en la dilución y que se le administrara premedicación con esteroides y antihistamínicos para la infusión del etopósido, por manifestar reacción caracterizada por urticaria y angioedema en dos ocasiones.

En julio de 2008 sufrió recaída del sistema nervioso central por lo que recibió tratamiento con protocolo St. Jude XIIIB y radioterapia. Durante el tratamiento manifestó reacción limitada a la piel (urticaria y angioedema) con la administración de L-asparaginasa que no volvió a manifestarse al disminuir la velocidad de infusión del fármaco.

También tuvo urticaria y angioedema por el etopósido a pesar de la premedicación y mayor dilución en la siguiente administración del mismo. Se documentó reacción de hipersensibilidad severa con urticaria, angioedema, sibilancias e hipotensión que ameritaron atención en urgencias.

Posterior al evento de reacción severa se programó protocolo de desensibilización para etopósido siguiendo el esquema de doce pasos progresivos con la intención de alcanzar la dosis terapéutica en seis horas. Esto se realizó en dos intentos.

Durante el primer esquema el paciente mostró urticaria, angioedema y sibilancias por lo que se suspendió y se le administraron antihistamínicos y esteroides intravenosos. En el segundo intento se administró el fármaco sin complicaciones, lo que permitió la aplicación de dosis subsecuentes de manera ambulatoria y sin reacciones adversas.

Protocolo de desensibilización

A partir de la dosis total terapéutica (275 mg) para el paciente se prepararon tres soluciones para administración intravenosa:

A. Solución terapéutica con 275 mg de etopósido diluidos en 1,000 mL de solución glucosada 5% (SG 5%), (0.275 mg/mL)

B. Solución con 0.0275 mg/mL (6.875 mg en 250 mL de SG 5%)

C. Solución con 0.00275 mg/mL (0.6875 mg en 250 mL de SG 5%)

La administración siguió el orden mostrado en el cuadro 1.

La dosis total utilizada es mayor a la indicada para el paciente pero las soluciones B y C se administraron de manera parcial.

Cuadro 1. Protocolo de desensibilización

Paso	Solución	Administración
1	Solución C 0.00275 mg/mL	2 mL/h durante 15 minutos 5 mL/h durante 15 minutos 10 mL/h durante 15 minutos 20 mL/h durante 15 minutos
2	Solución B 0.0275 mg/mL	2 mL/h durante 15 minutos 5 mL/h durante 15 minutos 10 mL/h durante 15 minutos 20 mL/h durante 15 minutos 40 mL/h durante 15 minutos
3	Solución A 0.275 mg/mL	2 mL/h durante 15 minutos 5 mL/h durante 15 minutos 10 mL/h durante 15 minutos 20 mL/h durante 15 minutos 40 mL/h durante 15 minutos 80 mL/h hasta terminar

La dosis total administrada es mayor a la indicada para el paciente pero las soluciones B y C se administraron de manera parcial.

DISCUSIÓN

Durante su tratamiento el paciente manifestó varias reacciones de hipersensibilidad a etopósido caracterizadas por: urticaria, angioedema, sibilancias e hipotensión; síntomas observados frecuentemente como parte de la reacción adversa a epipodofilotoxinas.⁶

El paciente se mantuvo expuesto a múltiples dosis de etopósido, lo que pudo favorecer la aparición de las reacciones graves, pues en los pacientes con leucemia existe una relación directa entre la dosis acumulada de epipodofilotoxinas y la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad.¹³ Aunque se ha encontrado reactividad cruzada entre tenopósido y etopósido,^{14,15} con la administración de tenopósido o fosfato de etopósido puede continuarse el tratamiento en pacientes con hipersen-

sibilidad;^{13,16-18} sin embargo, estas medidas no fueron implementadas porque dichos medicamentos no están disponibles en nuestro medio.

Las reacciones de hipersensibilidad a epipodofilotoxinas se evitan al realizar infusiones lentas,⁵ los pacientes que han manifestado una reacción toleran la nueva exposición con premedicación (esteroides y antihistamínicos), lo que permite continuar el tratamiento en 78% de los pacientes;¹⁷ sin embargo, en el caso tratado las medidas mencionadas no fueron suficientes y manifestó reacción grave que ameritó atención de urgencias por lo que se inició la desensibilización.

Durante el primer intento se siguió el protocolo de doce pasos descrito por Castells,⁸ pero el paciente manifestó reacción cutánea y respiratoria grave por lo que se impidió el proceso y se suspendió.

En el segundo intento, se incrementó la dilución al mismo tiempo que el paciente recibía tratamiento con ketotifeno a dosis de 1 mg/kg/día durante cuatro semanas previas, lo que probablemente influyó de manera favorable en la desensibilización, por ello la premedicación se aceptó como parte de los algoritmos de desensibilización para estos medicamentos.¹⁹

Aunque el protocolo original de doce pasos permite alcanzar la dosis terapéutica en seis horas, al considerar las reacciones adversas recurrentes del paciente se efectuó la dilución del fármaco al máximo sin afectar su estabilidad, lo que alargó al doble la duración del protocolo.

CONCLUSIÓN

Se consideró exitosa la desensibilización ya que el paciente pudo continuar su tratamiento sin reacciones adversas y de manera ambulatoria.

Es necesario tener conocimiento de las reacciones adversas y los protocolos de desensibilización de agentes quimioterapéuticos, especialmente en la práctica hospitalaria. El cáncer es una de las principales causas de muerte en población menor de 15 años y la supervivencia de estos pacientes favorece la exposición a múltiples fármacos y, en consecuencia, la aparición de reacciones de hipersensibilidad que dificultan su tratamiento. Debido a que la finalidad de la intervención del alergólogo en estos casos es permitir la administración

de un tratamiento fundamental, todos los niveles de conocimiento son valiosos.

Se requieren más estudios con muestras adecuadas para obtener evidencia de los protocolos de desensibilización, así como mayor investigación básica sobre los mecanismos de ésta.

REFERENCIAS

1. Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981;94:66-72.
2. Vervolet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-1514.
3. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994;53:121-122.
4. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992;19:458-477.
5. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:253-262.
6. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(3):179-187.
7. Wendel G, Stark B, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312:1229-1332.
8. Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In Pichler WJ editor. *Drug hypersensitivity*. Basel Karger 2007;413-425.
9. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. An effective and more conveniente drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:427-429.
10. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-105.
11. Markman M, Hsieh F, Zannotti K, et al. Initial experience with novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28.
12. Sweet AU, Stieber DA. Successful etoposide desensitization protocol in autologous stem cell transplant. *J Oncol Pharm Practice* 2001;7:55-56.
13. Kellie SJ, Crist WM, Pui CH, et al. Hypersensitivity reactions to epidophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070-1075.
14. Carstensen H, Nolte H, Hertz H, et al. Hypersensitivity reactions to teniposide in children. *J Clin Oncol* 1987;5:1491-1492.
15. Nolte H, Carstensen H, Hertz H. VM-26 (teniposide)-induced hypersensitivity and degranulation of basophils in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1998;10:308.
16. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1080-1084.
17. Siderov J, Prasad P, De Boer R, et al. Safe administration of etoposide phosphate alter hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002;86:12-13.
18. Hartmann JT, Lipp HP. Camptothecin and podophyllotoxin derivatives. *Drug Safety* 2006;29:209-230.
19. Soyer OU, Aytac S, Tnucer A, et al. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):895-899.