

CASOS CLÍNICOS

Desensibilización a lenalidomida

Desensitization to lenalidomide

Sr. Director:

Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador derivado de talidomida, que se desarrolló con el fin de mejorar las propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas y para reducir su toxicidad, especialmente la neurológica.

En pacientes con mieloma múltiple, lenalidomida tiene un doble mecanismo de acción: un efecto antiproliferativo inhibidor del crecimiento e inductor de la apoptosis de células tumorales y un efecto inmunomodulador mediante la activación de linfocitos T citotóxicos, células NK y citoquinas¹.

Lenalidomida está indicada en pacientes con mieloma múltiple refractario a otros tratamientos, en combinación con dexametasona². Se administra vía oral en dosis 25 mg durante 21 días (ciclos de 28 días). Las reacciones adversas más graves son tromboembolismo venoso y neutropenia. Se han reportado reacciones cutáneas en el 10,2% de los pacientes³.

La desensibilización consiste en inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica⁴.

Estos esquemas se han desarrollado para múltiples fármacos como antibióticos, AINES, insulina y agentes quimioterápicos como las sales de platino y los taxanos.

Aunque todavía no se conocen los mecanismos moleculares que permiten la desensibilización, se cree que al administrar el medicamento en dosis graduales se logra saturar los receptores de IgE evitando la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores⁵. Por este motivo, los esquemas son aplicados con diluciones muy bajas de manera inicial, y una vez tolerado el fármaco, se permite su gradual incremento de la concentración.

La efectividad del tratamiento administrado con un protocolo de desensibilización es la misma que la administración estándar.

La tolerancia al medicamento al que se ha desensibilizado es temporal, por lo que el paciente debe repetir el protocolo de desensibilización en cada ciclo del tratamiento.

Descripción del caso

Referimos el caso de dos pacientes desensibilizados con éxito a lenalidomida:

Caso 1: Varón de 57 años diagnosticado de mieloma múltiple Ig G lambda refractario a numerosas líneas de tratamiento (bortezomib, dos trasplantes autólogos y talidomida). Tras iniciar tratamiento con lenalidomida 25 mg, presentó al segundo día prurito palmo-plantar y eritema generalizado requiriendo atención en Urgencias. A los 4 meses se reinicia el tratamiento con lenalidomida presentando la misma sintomatología.

Caso 2: Mujer de 77 años con mieloma múltiple Ig G lambda tratado con bortezomib más dexametasona que fue suspendido por mala tolerancia, continuó dos años estable sin tratamiento pero tras aparecer evidencias de progresión comienza tratamiento con lenalidomida. Al día siguiente del inicio presentó prurito en cara y cuello. Al administrar segunda dosis apareció exantema micropapular que obligó a suspender el tratamiento.

En coordinación con el Servicio de Alergia se llevó a cabo un protocolo de desensibilización a ambos pacientes, ya que sus prescriptores consideraron el tratamiento con lenalidomida un componente indispensable en su farmacoterapia.

Se realizaron pruebas cutáneas (prick test e intradérmica) a diferentes concentraciones de lenalidomida (0,025 mg/mL, 0,25 mg/ml, 2,5 mg/mL). El prick test consiste en depositar una gota del fármaco en la parte anterior del antebrazo e introducirla en la epidermis mediante una lanceta. En la prueba intradérmica se inyecta directamente el fármaco en la dermis. En ambas técnicas se utiliza un control positivo con histamina y un control negativo con suero fisiológico.

Los resultados de ambas pruebas fueron negativos en los dos pacientes.

Se preparó por el Servicio de Farmacia una suspensión de lenalidomida en gel de carboximetilcelulosa 1,5% a distintas concentraciones: 0,025-0,25-2,5 mg/mL. Estas soluciones permitieron la administración oral de una dosis inicial 0,025 mg de lenalidomida, aumentándola cada 15 minutos hasta una dosis acumulada de 25 mg.

El tiempo total de administración fue de aproximadamente 3 horas (tabla 1).

La premedicación se realizó: la noche anterior y 30 minutos antes del inicio de la pauta de desensibilización. Esta consistió en la administración de corticoides 1 mg/kg, ranitidina 300 mg, cetirizina 20 mg, montelukast 10 mg.

Durante la desensibilización se monitorizó tensión arterial y frecuencia cardíaca para asegurar la seguridad del procedimiento.

Se administraron uno y tres ciclos respectivamente de lenalidomida con pauta de desensibilización. El resultado fue satisfactorio, sin signos de reacción adversa, por lo que ambos pacientes pudieron completar los distintos ciclos de lenalidomida sin signos de hipersensibilidad recurrente.

Comentarios

La lenalidomida forma parte del grupo de los nuevos fármacos que han cambiado el paradigma del tratamiento del mieloma, mejorando su pronóstico de forma significativa. Está aprobada en España asociada a dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractarios a otros tratamientos o que tengan recaída tras al menos una línea previa. Los resultados en primera línea y en terapias de mantenimiento a bajas dosis han sido muy favorables por lo que en el futuro podrían ser potenciales indicaciones en estas etapas del mieloma.

Es por ello, que la desensibilización a lenalidomida constituye una importante alternativa segura y eficaz en los pacientes que presenten reacciones cutáneas graves y que deben continuar el tratamiento porque no se dispone de más alternativas terapéuticas o bien sólo de aquellas en las que se prefiera reservar para futuras líneas de tratamiento.

El protocolo de desensibilización parece ser una alternativa eficaz y segura en pacientes que han presentado hipersensibilidad a lenalidomida.

En la literatura científica sólo hay descrito, hasta el momento, un único caso de desensibilización a lenalidomida⁶.

Bibliografía

1. Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Drugs*. 2011;71:625-49.
2. Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Duncan C, Garcia-Larana J, Mateos MV, Sureda A, et al. Efficacy, safety, and quality-of-life of lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma* 2012 Feb 1 (Epub ahead of print).
3. Ficha técnica de Revlimid®. Laboratorios Celgene. Enero 2007. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
4. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ, for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on

Tabla 1. Protocolo de desensibilización a lenalidomida

Dosis N°	Tiempo (min)	Concentración (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg)	Dosis Acumulada (mg)
1	15	0,025	0,1	0,0025	0,0025
2	15		0,3	0,0075	0,0100
3	15		0,5	0,0125	0,0225
4	15		1	0,025	0,0475
5	15		5	0,125	0,1725
6	15	0,25	1	0,25	0,4225
7	15		2	0,50	0,9225
8	15		4	1	1,9225
9	15	2,5	0,5	1,25	3,1725
10	15		1	2,5	5,6725
11	15		2	5	10,6725
12	15		2	5	15,6725
13	15		4	10	25,6725
Total	3 horas			25 mg	25,6725 mg

drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.

5. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29:585-606.
6. Phillips J, Kujawa J, Davis-Lorton M, Hindenburg A. Successful desensitization in a patient with lenalidomide hypersensitivity. *Am J Hematol*. 2007;82:1030.

I. Cañamares Orbis, C. García Muñoz, S. Cortijo Cascajares y M.E. Méndez Esteban

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irene.canamares@gmail.com (I. Cañamares Orbis).

Recibido el 11 de octubre de 2011; aceptado el 21 de febrero de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.46