

Reacción de hipersensibilidad a etopósido. A propósito de un caso



Hypersensitivity reaction to etoposide. A case report

Sr. Director:

El etopósido es un agente antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el sarcoma de Ewing.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad (RH) con etopósido es baja (1-3%)¹. En los casos en los que se producen, suelen presentarse en los primeros minutos de la infusión aunque también pueden aparecer horas después de la administración². Estas RH se manifiestan con fiebre, escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Generalmente remiten al interrumpir el tratamiento y administrando antihistamínicos y glucocorticoides¹. A continuación se describe un caso de un paciente que presentó una RH tardía a etopósido.

Descripción del caso

Paciente de 17 años de edad (peso = 84 kg, talla = 180 cm; superficie corporal = 2 m²), con antecedentes de asma alérgica sin tratamiento de base e intolerancia a amoxicilina-clavulánico que fue diagnosticado de sarcoma de Ewing grupo 1 (tumor localizado, no axial, no metástasis) en el fémur derecho. Inició el primer ciclo de quimioterapia según el protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP-EWING 2001) con inducción "VIDE" (Tabla 1). Como tratamiento de soporte se administró sueroterapia con electrolitos, granisetron 1 mg/12 h y alopurinol 300 mg/día.

En la analítica previa al primer ciclo de quimioterapia todos los parámetros analíticos se encontraban dentro de los valores normales.

Se inició el ciclo de quimioterapia con la administración de vincristina. Posteriormente se inició la infusión de etopósido. Tras 90 minutos de infusión, presentó una erupción urticariforme en cara, tórax, espalda, brazos y muslos. Se detuvo inmediatamente la infusión de etopósido y se administraron 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa. A los pocos minutos de la administración de difenhidramina el rash disminuyó. No se reinició la infusión de etopósido y se pospuso 24 horas la administración del resto de citostá-

Tabla 1. Ciclo de inducción "VIDE"

Fármaco	Posología	Dosis a administrar	Días del ciclo	Tiempo de administración
Vincristina	1,5 mg/m ² /día (dosis máx. 2 mg)	2 mg/día	1	Infusión i.v en 15 min
Etopósido	150 mg/m ² /día	300 mg/día	1-3	Infusión i.v en 3 h
Ifosfamida	3.000 mg/m ² /día	6.000 mg/día	1-3	Infusión i.v en 1 h Infusión i.v. en 24 h
Mesna	3.600 mg/m ² /día	7.200 mg/día	1-4	(iniciar 1 h antes de la ifosfamida)
Doxorubicina	20 mg/m ² /día	40 mg/día	1-3	Infusión i.v. en 4 h

ticos. La concentración de la dilución de etopósido (0,3 mg/ml) y la velocidad de infusión (5,6 ml/min, 1,67 mg/min) eran correctas.

Al día siguiente se reinició el tratamiento administrando la dosis restante del día 1 (150 mg). La concentración de etopósido fue de 0,15 mg/ml y se administró a una velocidad de 5,6 ml/min (0,83 mg/min)³. Se administraron 100 mg de hidrocortisona y 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa antes de iniciar la infusión de etopósido. A los 90 minutos se observó un discreto exantema cutáneo y se detuvo la administración del fármaco. Se controló de nuevo con la administración de 100 mg de hidrocortisona y 50 mg de difenhidramina. Se decidió no reiniciar el etopósido y no administrar las dosis de los días 2 y 3. Se administró el resto de citostáticos del ciclo con buena tolerancia y se decidió el alta hospitalaria.

El paciente reingresó al cabo de dos semanas para recibir el segundo ciclo de quimioterapia según el esquema "VIDE" a dosis plenas. Dado que en el primer ciclo había presentado una reacción alérgica urticariforme al etopósido, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el manejo de reacciones anafilácticas inducidas por este fármaco. Se aconsejó la administración del siguiente esquema de premedicación³: 100 mg/6 horas de hidrocortisona en bolus i.v y 50 mg/6 horas de difenhidramina en bolus i.v iniciando la pauta 24 horas antes y manteniéndola hasta 24 horas después de finalizar la administración de etopósido. Se preparó el etopósido a una concentración de 0,15 mg/ml (300 mg/2 L) y se infundió a 5,6 ml/min (0,83 mg/min). El paciente fue monitorizado, la tolerancia al fármaco fue buena y únicamente presentó ronchas evanescentes sin otra clínica acompañante. El resto del tratamiento fue tolerado correctamente presentando únicamente retención hídrica con aumento de peso, que se corrigió con furosemida, e hiperglicemia en el contexto de tratamiento corticoideo.

Con estas medidas, el paciente pudo completar los cuatro siguientes ciclos de la fase de inducción del tratamiento con buena tolerancia.

Discusión

Las RH a etopósido son poco frecuentes pero pueden llegar a ser mortales. La etiología de estas RH es desconocida pero podría ser atribuida al polisorbato 80, excipiente utilizado como disolvente del etopósido, o al propio principio activo^{1,2,4,5,6}. En modelos animales, el polisorbato 80 ha demostrado inducir la liberación de histamina produciendo RH^{2,3,5}. Estas también se han relacionado con la velocidad de infusión o con concentraciones de etopósido entre 0,2 y 1,0 mg/ml⁶.

Existen varios casos documentados en los que se utilizó con éxito fosfato de etopósido en pacientes que previamente habían presentado una RH a etopósido^{2,4,5,6}. El fosfato de etopósido, medicamento no comercializado en España, es un profármaco hidrosoluble de etopósido que no contiene polisorbato 80 en su formulación. Esto podría apoyar la hipótesis de que la RH a etopósido sea debida al

polisorbato 80^{2,4,5,6}. No obstante, recientemente se ha publicado un caso de hipersensibilidad a fosfato de etopósido, que se atribuyó al propio principio activo¹.

En nuestro paciente, al no disponer de fosfato de etopósido y considerando los casos descritos en la literatura científica^{3,7}, se optó por administrar premedicación con corticoides y antihistamínicos, diluir la concentración de etopósido al 50% (0,15 mg/mL) y disminuir la velocidad de infusión a la mitad (0,83 mg/min). La pauta de premedicación se administró desde 24 horas antes hasta las 24 horas posteriores a la administración de etopósido.

En el caso de que las medidas anteriores no hubieran sido efectivas, también se podría haber contemplado la posibilidad de realizar un protocolo de desensibilización para etopósido. Existen pautas de desensibilización que pueden aplicarse a todos los fármacos. Se dispone de poca información respecto a pautas de desensibilización específicas para etopósido, esto podría ser debido a la baja incidencia de RH relacionadas con este fármaco y a la posibilidad de utilizar fosfato de etopósido como alternativa. Según un caso descrito en la literatura se utilizó un protocolo de desensibilización a etopósido que resultó exitoso ya que el paciente pudo continuar con el tratamiento de manera ambulatoria y sin experimentar reacciones adversas⁸.

El uso de estrategias para manejar adecuadamente las RH a etopósido es esencial, ya que la omisión de este fármaco en los esquemas de quimioterapia podría comprometer la efectividad del tratamiento.

Bibliografía

- Lindsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):765.
- Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer*. 2002;86(1):12-3.
- Taguchi A, Takeshita S, Machida R, Hori Y, Aida K, Furuya U et al. Anaphylaxia induced by etoposide—a case report *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003;30(8):1187-1189. [Abstract]
- Collier K, Schink C, Young AM, How K, Seckl M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract*. 2008;14(1):51-5.
- Starks D, Prinz D, Armstrong A, Means L, Waggoner S, Debernardo R. Management of a Type I Hypersensitivity Reaction to IV Etoposide in a Woman with a Yolk Sac Tumor: A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2011;2011:837160. doi: 10.1155/2011/837160. Epub 2011 Sep 8.
- Bernstein BJ, Troner MB. Successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy*. 1999;19(8):989-91.
- Hoetelmans RM, Schornagel JH, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother*. 1996;30(4):367-71.
- Alvarez Cardona A, Hernández Nieto L, Pérez Gómez M, Pedroza Meléndez A, Huerta López JG. Etoposide desensitization. A case report *Rev Alerg Mex*. 2010;57(1):33-6.

M. Mullera Martí, M. Riba Solé, E. Fernández de Gamarra Martínez y M.ª A. Mangues Bafalluy

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: martamullera@gmail.com
(Marta Mullera Martí).

Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 4 de abril de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.702