

Posible exantema pruriginoso secundario a lenalidomida



Suspected itchy rash secondary to lenalidomide

Introducción

La lenalidomida es un análogo de la talidomida, con actividad inmunomoduladora y antineoplásica, que se utiliza en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) refractario a otros tratamientos¹. La dosis utilizada para esta indicación es 25 mg cada 24 horas en ciclos de 3 semanas. Sin embargo, debido a su perfil de toxicidad, en un número significativo de casos es necesaria una interrupción o reducción de dosis a lo largo del tratamiento². Los efectos adversos más frecuentes son: fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%) y trombocitopenia (21,5%)^{1,2}. La incidencia de reacciones cutáneas con lenalidomida es aproximadamente del 21%, siendo un efecto adverso frecuente en la mayoría de tratamientos antineoplásicos. Éstas suelen manifestarse como una afectación local o generalizada de la piel y anejos cutáneos, que habitualmente no amenazan la vida de los pacientes, pero que tienen un gran impacto en su calidad de vida³.

A continuación, presentamos el caso de una paciente que experimentó un exantema pruriginoso al segundo día de iniciar tratamiento con lenalidomida y que le llevó a la interrupción del mismo.

Descripción del caso

Mujer de 71 años que acude al Servicio de Urgencias del hospital por presentar rash cutáneo generalizado en tronco y extremidades. La paciente había sido diagnosticada de MM IgA lambda en 2004, que se mantuvo quiescente hasta finales de 2013, momento en el que progresó rápidamente, asociando anemia y trombopenia. Otros antecedentes de interés eran fibromialgia de larga evolución, diabetes secundaria a corticoides y la aparición de candidiasis mucosas recurrentes. El tratamiento crónico de la paciente era: furosemida, ácido zoledrónico, lactulosa, aciclovir, ácido fólico, insulina lantus, vitamina B, fentanilo, paracetamol, trimetoprim/sulfametoxazol y calcio. En diciembre de 2013, debido a la progresión del MM, había sido tratada con bortezomib

(1,3 mg/m² D1, 4, 8 y 11), melfalan (16 mg D1-4) y prednisona (80 mg D1-4), aunque en el segundo ciclo el melfalan fue sustituido por ciclofosfamida 500 mg/m². Tras 7 ciclos de tratamiento se objetivó una nueva progresión de la enfermedad. En ese momento, se inició como segunda línea de tratamiento lenalidomida (25 mg/ 24 horas durante 21 días), ciclofosfamida (50mg/ 48 horas) y dexametasona 20 mg/ 7 días, asociando además ácido acetil salicílico como profilaxis antitrombótica. Cuando la paciente acude a Urgencias, refiere que al segundo día de iniciar el nuevo esquema presentó rash en cuero cabelludo y posteriormente en pliegues inguinales y en brazos. El cuadro fue progresando, y al sexto día acude a Urgencias, debido a un exantema generalizado con predominio en pliegues y una saturación basal del 90%. No se observa edema de úvula. Ante la sospecha de una reacción alérgica a lenalidomida se suspende el tratamiento y se administran 200 mg de hidrocortisona y dexclorfeniramina intravenosa, manteniendo a la paciente en observación. Durante las 4 horas siguientes la paciente se encuentra saturando al 95% con gafas nasales y sin trabajo respiratorio; se observa una reducción del rash, persistiendo prurito aunque de menor intensidad. Se le da de alta con vigilancia domiciliaria y tratamiento con dexclorfeniramina 2mg/ 8 horas y prednisona 20 mg/ 24 horas durante 4 días. Tras este periodo, se cita a la paciente en las Consultas de Hematología. En dichas consultas, se comprueba que el rash ha desaparecido, por lo que se decide reintroducir el tratamiento con lenalidomida, sin que la paciente vuelva a presentar este efecto adverso.

Comentario

La paciente presentó un exantema pruriginoso secundario a lenalidomida de grado 2, según la clasificación CTCAE (versión 4)⁴. Se estableció una relación de causalidad entre el fármaco y el efecto de "posible" (puntuación 4), mediante el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo⁵. Para que la reacción desapareciera fue necesario tratamiento sistémico y la interrupción temporal de la lenalidomida. La ficha técnica recomienda esta interrupción o suspensión ante la presencia de reacciones cutáneas grado 2 o superiores¹. Aunque el mecanismo de acción no está claro, se piensa que la interferencia de lenalidomida en rutas de señalización de kinasas y en la ruta P13K/Akt podría alterar el crecimiento y la supervivencia de los queratinocitos de la epidermis⁶.

En un meta-análisis recientemente publicado, se describió una prevalencia del 27,2% para todos los grados de reacciones cutáneas, y no se asociaron con el tipo de tumor, con la dosis de lenalidomida ni con su asocia-

ción con dexametasona. Éstas suelen manifestarse como exantemas, sequedad de piel o prurito, que generalmente remiten únicamente utilizando cremas con corticoides o antihistamínicos, y no suelen motivar la interrupción del tratamiento⁶. Sin embargo, la prevención, reconocimiento y manejo de estas reacciones deben ser un punto crítico del tratamiento, ya que pueden comprometer su efectividad debido a la reducción de dosis o interrupción del mismo. Además, se debe vigilar la posibilidad de aparición de reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica⁷. Las reacciones cutáneas grado 3 o superior se presentan aproximadamente en el 3,6% de los casos⁶.

El trabajo multidisciplinar de los distintos profesionales que están en contacto con el paciente es muy importante para reducir el riesgo de este efecto adverso. Así, la atención farmacéutica es esencial en los pacientes que comiencen tratamiento con lenalidomida. Entre los objetivos de la entrevista clínica con el paciente debe estar proporcionarle la información necesaria para una adecuada prevención y manejo de los posibles efectos adversos^{3,6,8}. Existen diversas recomendaciones para prevenir las reacciones cutáneas, como evitar la exposición prolongada al sol y utilizar cremas protectoras y usar cremas hidratantes y productos no agresivos contra la piel (geles y champús neutros)⁸. Sin embargo, el paciente debería acudir a urgencias ante cualquier reacción cutánea grave, especialmente si está asociada a fiebre, dificultad respiratoria o debuta de forma rápida, ya que podría encontrarse ante un síndrome de Stevens-Johnson o una reacción anafiláctica que podrían comprometer su vida⁷.

La prevención, el diagnóstico precoz y el manejo de estas reacciones cutáneas deberían ser bien conocidos por los profesionales sanitarios y los pacientes tratados con lenalidomida, con el fin de minimizar su riesgo y así reducir la necesidad de modificar este tratamiento.

Bibliografía

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports: Revlimid. Ficha técnica. [acceso en septiembre 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf.
2. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123-32.
3. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?. *Support Care Cancer*. 2004;12:626-33.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, 2010. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
6. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(4):424-9.
7. Boruah PK, Bolesta S, Shetty SM. Possible lenalidomide-induced Stevens-Johnson syndrome during treatment for multiple myeloma. *Pharmacotherapy*. 2011;31(9):925.
8. Ribed-Sánchez A, Escudero-Vilaplana V, González-Haba E, Sánchez-Fresneda MN, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Programa integral de atención farmacéutica al paciente en tratamiento con antineoplásicos orales. *El Farmacéutico Hospital*. 2013;202:5-13.

Vicente Escudero-Vilaplana^{1,2}, Santiago Osorio Prendes^{2,3} y María Sanjurjo Sáez^{1,2}

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

³Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.escudero@salud.madrid.org
(Vicente Escudero Vilaplana).

Recibido el 4 de octubre de 2014; aceptado el 31 de octubre de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.6.8176