

Cartas al Director

Reacción de hipersensibilidad a ciclofosfamida en una paciente con lupus eritematoso sistémico

Sr. Director:

Las reacciones de hipersensibilidad por ciclofosfamida (CF) son raras y la mayoría de los casos recogidos en la literatura afectaron a pacientes en tratamiento quimioterápico por cáncer¹⁻⁶.

Estas reacciones se han descrito de forma excepcional en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico (LES)⁷⁻⁸.

Nosotros hemos tratado con CF a 160 pacientes de nuestra serie de 630 con LES. Seguidamente, describimos un caso que presentó una reacción de probable hipersensibilidad a CF.

Mujer de 20 años, diagnosticada 5 años antes de LES por eritema malar, fotosensibilidad, poliartritis, anticuerpos anticardiolipina positivos y anticuerpos antinucleares positivos.

En noviembre de 2000 se detectó proteinuria (3 g/día), hipoproteinemia (5,1 g/dl) y hematuria microscópica, acompañados de eritema malar, poliartritis, velocidad de sedimentación globular elevada (60 mm en la 1ª hora), linfopenia ($1,4 \times 10^9/l$), hipocomplementemia y positividad de los anticuerpos antiADN nativo. Se estableció el diagnóstico de nefritis lúpica y se inició tratamiento con glucocorticoides (GC) (3 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguidos de 1 mg/kg/día por vía oral con reducción progresiva) y CF intravenosa (iv) 6 dosis mensuales (de noviembre de 2000 a abril de 2001) y 6 trimestrales (de julio de 2001 a octubre de 2002) de 750 mg.

Los síntomas cutáneo-articulares se resolvieron, pero persistieron la proteinuria y las alteraciones del sedimento urinario. En febrero de 2001 se añadió a su tratamiento micofenolato de mofetilo (MFM), 1 g/12 horas. Transcurridos 2 meses, se normalizaron la proteinuria y el sedimento urinario.

Tres meses después de completar el tratamiento planificado con CF (enero de 2003), reaparecieron la proteinuria de rango nefrótico y las alteraciones del sedimento urinario, a pesar de continuar con MFM, por lo que se reinició tratamiento con GC y CF iv mensual.

Al comenzar la administración de la tercera dosis de CF (14 de marzo de 2003) en hospital de día, la paciente presentó erupción urticarial, angioedema, sibilancias y disnea, síntomas que se controlaron al suspender la infusión y administrar por vía iv 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona. Se reanudó la infusión a menor velocidad sin nuevos problemas.

La sintomatología se reprodujo con la cuarta dosis (28 de abril de 2003), que se suspendió para administrarla unos días más tarde en régimen de hospitalización, lentamente (6

horas) y tras premedicación con 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona iv, sin problemas. Pero al iniciar la infusión de la quinta dosis de CF (29 de mayo de 2003), reaparecieron los síntomas, a pesar de administrar medicación profiláctica, por lo que se suspendió definitivamente el tratamiento. Desde entonces, la paciente toma 3 g/día de MFM y 12 meses después la proteinuria es inferior a 1 g/día, se ha normalizado el sedimento urinario y la creatinina es normal.

El espectro de manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad a CF abarca desde la urticaria a la reacción anafiláctica fulminante¹⁻⁸. El tiempo transcurrido entre la exposición inicial al fármaco y el desarrollo de la reacción es muy variable, con casos de aparición precoz (incluso unos minutos tras el primer contacto)⁶ y otros de aparición muy tardía, tras múltiples contactos⁸, como ocurrió en nuestra paciente. El mecanismo de producción no se ha aclarado, si bien la opinión predominante favorece una reacción de tipo I^{1,3,7} desencadenada por la CF o alguno de sus metabolitos. Se ha documentado reactividad cruzada con otros agentes alquilantes¹. No existe ningún test cutáneo capaz de predecir la aparición de reacción de hipersensibilidad, aunque algunos autores comunicaron la positividad de las pruebas cutáneas para CF y/o sus metabolitos^{5,7}. Algunos pacientes pudieron continuar con el tratamiento con la administración previa de antihistamínicos y GC, pero nosotros tuvimos que suspenderlo definitivamente por recurrencia de los síntomas a pesar de premedicación profiláctica.

La reacción adversa se comunicó al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del sistema de notificación de tarjeta amarilla, quedando clasificada como reacción adversa definida tras ser evaluada mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado⁹.

F. J. García Hernández, C. Ocaña Medina, J. Sánchez Román, M. Castellano¹, E. Hevia¹

*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis.
1Servicio de S. Farmacia. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla*

Bibliografía

1. Jones JB, Purdy CY, Bailey RT Jr. Cyclophosphamide anaphylaxis. DICP 1989; 23: 889.
2. Karchmer RK, Hansen VL. Possible anaphylactic reaction to intravenous cyclophosphamide. Report of a case. JAMA 1977; 237: 475.
3. Lakin JD. Possible anaphylactic reaction to cyclophosphamide. JAMA 1977; 237: 1827.

4. Murti L, Horsman LR. Acute hypersensitivity reaction to cyclophosphamide. *J Pediatr* 1979; 94: 844-5.
5. Kim HC, Kesarwala HH, Colvin M, Saidi P. Hypersensitivity reaction to a metabolite of cyclophosphamide. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 591-4.
6. Salles G, Vial T, Archimbaud E. Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. *Ann Hematol* 1991; 62: 745.
7. Knysak DJ, McLean JA, Solomon WR, Fox DA, McCune WJ. Immediate hypersensitivity reaction to cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 11014.
8. Thong BY, Leong KP, Thumboo J, Koh ET, Tang CY. Cyclophosphamide type I hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 1279.
9. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de Codificación, 1996.