



Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria al tratamiento con tacrolimus

Sr. Director:

El tacrolimus es un inmunosupresor de tipo macrólido que se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Las indicaciones autorizadas en España son la profilaxis del rechazo del trasplante hepático, renal o cardíaco y el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros inmunosupresores.

Sus reacciones adversas más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. La toxicidad neurológica puede variar desde reacciones de poca repercusión clínica, como cefaleas y temblores, hasta las que pueden llegar a comprometer la vida del paciente, como la leucoencefalopatía posterior reversible (LPR).

La LPR es un síndrome neurológico poco frecuente (incidencia $< 0,1\%$)¹ que se caracteriza por la aparición repentina de síntomas neurológicos y de lesiones multifocales localizadas en la región posterior del cerebro, aunque un mayor conocimiento de la enfermedad ha permitido diagnosticar casos con distinta distribución de las lesiones². Esta afectación es de carácter reversible, siempre y cuando se diagnostique de forma temprana.

Se describe el caso de una paciente sometida a trasplante hepático que desarrolló una LPR durante el transcurso de su tratamiento farmacológico con tacrolimus

Descripción del caso

Mujer de 68 años, que acude al servicio de urgencias por un cuadro de 2 días de evolución de deterioro cognitivo progresivo. La paciente había sido sometida hacía 7 meses a un trasplante hepático por cirrosis crónica secundaria a virus de la hepatitis C. Desde la realización del trasplante la paciente estaba en tratamiento con tacrolimus (4 mg/24 h), micofenolato de mofetilo (500 mg/12 h) y metilprednisolona (4 mg/24 h).

A su llegada al hospital la paciente presentaba un cuadro de unos días de evolución de desorientación, pérdidas de memoria e incapacidad para realizar tareas sencillas como leer o escribir. El cuadro se acompañaba de cefalea frontal continuada.

Durante la exploración neurológica la paciente se mostró colaboradora y orientada en tiempo y espacio. Recordaba mal hechos recientes, de forma parcial, y presentaba confusión entre derecha e izquierda, apraxia constructiva, heminegligencia espacial izquierda y extinción visual y sensitiva izquierdas. La puntuación en el mini mental state examination (MMSE) al ingreso fue de 21 sobre 30, lo que indica que la paciente presentaba deterioro neurológico.

La analítica urgente realizada en el momento del ingreso presentó valores dentro de la normalidad. Los valores plasmáticos de tacrolimus estaban dentro de los rangos terapéuticos. En la to-

mografía computarizada del cráneo se observó hipodensidad en sustancia blanca subcortical de zona posterior de lóbulo frontal derecho; sin signos de otra patología aguda ni de efecto de masa intracraneal, ni ningún dato destacable. En la resonancia magnética se distinguían las lesiones de la sustancia blanca, hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1, con realce irregular tras el contraste a nivel cortical y subcortical en ambos lóbulos frontal y parietal derecho, y en la región periventricular en la encrucijada izquierda, que son específicas de edema vasogénico y alteración de la barrera hematoencefálica. Mediante un estudio microbiológico y analítico completo se descartó una posible causa infecciosa o metabólica como desencadenantes del cuadro neurológico.

Tras su valoración, se decidió ingreso hospitalario en el servicio de neurología para estudio cognitivo. Dadas las características de las imágenes radiológicas y la aparición del cuadro de deterioro cognitivo se sospechó una LPR causada por tacrolimus, y se decidió suspenderlo, iniciando tratamiento con sirolimus. A lo largo del ingreso, y tras la suspensión del tacrolimus, se observó una discreta mejoría, sobre todo desde el punto de vista de la memoria, y 2 días después de retirar el tacrolimus obtuvo una puntuación en el MMSE de 24 sobre 30 (estado neurológico normal).

La paciente es dada de alta tras a los 17 días del ingreso hospitalario, con el diagnóstico de LPR secundaria a tratamiento con tacrolimus.

La desaparición de la sintomatología fue completa trascurridos 6 meses desde la suspensión del tacrolimus. La RM se repitió a los 10 meses de la aparición del episodio evidenciándose una mejoría franca de las imágenes patológicas anteriormente halladas.

Discusión

Las causas subyacentes más frecuentes que pueden desencadenar la LPR son la encefalopatía hipertensiva, el uso de agentes inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina e interferón α) y quimioterápicos, como cisplatino, metotrexato y fludarabina³.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que los inhibidores de la calcineurina son capaces de desencadenar la enfermedad son todavía desconocidos. Se ha postulado que estas sustancias son capaces de ejercer un efecto citotóxico directo sobre el endotelio vascular, que lleva a la pérdida de su capacidad autorregulatoria con trasudación de fluidos al espacio extracelular, lo que origina edema vasogénico en la sustancia blanca⁴.

La aparición de la LPR asociada al tratamiento con inmunosupresores tiene como factores de riesgo hipertensión, tratamiento concomitante con altas dosis de corticoides, hipomagnesemia, hipocolesterolemia y valores elevados del fármaco inmunosupresor⁵. En nuestra paciente, con valores normales de presión arterial, el factor de riesgo que pudo haber contribuido a la aparición de la enfermedad fue el tratamiento concomitante con corticoides.

No parece haber una relación absoluta entre los valores plasmáticos de tacrolimus y la frecuencia o severidad de los síntomas neurológicos⁵. En nuestro caso, la paciente presentaba valores de tacrolimus dentro del rango terapéutico.

El diagnóstico se basa en la sintomatología clínica y en los hallazgos neurorradiológicos⁶. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son alteraciones visuales, crisis convulsivas, alteraciones de la memoria, disminución del nivel de conciencia, cefaleas, náuseas y vómitos, confusión mental, trastornos de memoria, alteraciones sensoriales y hemiparesia. El letargo y la somnolencia son a menudo los primeros síntomas observados y pueden alternarse con períodos de agitación.

En cuanto a los signos radiológicos, la LPR se caracteriza por la aparición de neuroimágenes anormales, fundamentalmente en la sustancia blanca de las regiones posteriores de los lóbulos parietal, temporal y occipital del cerebro, aunque también puede verse afectado el córtex vecino. En nuestro caso, al igual que ocurre en otros casos publicados², es interesante destacar la localización atípica de las lesiones, ya que las imágenes radiológicas mostraban una afectación de la zona posterior de lóbulo frontal y parietal derecho y no de la región occipital del cerebro,

Los síntomas neurológicos asociados al tratamiento inmunosupresor se producen generalmente en los primeros meses de tratamiento, en general el 82% de las LPR aparece antes de transcurrir los 3 primeros meses de tratamiento⁵.

En nuestra paciente dichos síntomas neurológicos aparecieron tras 7 meses de tratamiento. La LPR causada por tacrolimus se sospechó a la vista de los datos clínicos y neurorradiológicos. El diagnóstico quedó confirmado al desaparecer los síntomas tras la suspensión del tratamiento con tacrolimus.

Aunque a priori en nuestra paciente se podría considerar que el origen de la LPR fuera la asociación del tacrolimus con el trasplante hepático, la mejoría obtenida tras suspender el tacrolimus va a favor de que sea éste el causante principal. La imputabilidad del tacrolimus y la LPR se analizó a través del método de estimación de la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo et al⁷, con el que se obtuvo una relación de causalidad "probable". La reacción adversa fue notificada mediante tarjeta amarilla al centro de farmacovigilancia autonómico de referencia.

La LPR es una afectación neurológica grave de la que hay pocos casos publicados en los que se asocie al uso de tacrolimus. Además, la bibliografía publicada describe esta reacción adversa como de aparición temprana (en los 3 primeros meses de tratamiento); sin embargo, a la vista del caso descrito, sería recomendable el seguimiento del paciente durante todo el tratamiento con inmunosupresores, con el fin de detectarla de forma precoz, dado su carácter reversible.

**C. Pérez Menéndez-Conde, A. Álvarez Díaz,
E. Delgado Silveira y T. Bermejo Vicedo**

Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Bibliografía

1. Tacrolimus. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex®. Healthcare Series. [Citado 15-11-2007]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
2. García Martín G, Serrano Castro V, García Carrasco E, Romero Acebal M. Leucoencefalopatía posterior reversible: ¿debe ser la localización un factor definitorio? *Neurología*. 2007;22:122-5.
3. Connolly RM, Doherty CP, Beddy P, O'byrne K. Chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Lung Cancer*. 2007;56:459-63.
4. Tang WX, Chen YF, Zou AP, Campbell WB, Li PL. Role of FKBP12.6 in cADPR-induced activation of reconstituted ryanodine receptors from arterial smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:1304-10.
5. Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69:467-72.
6. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Margari ZJ, Vassilopoulos D. Possible everolimus-induced, severe, reversible encephalopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:661-4.
7. 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.

Cálculo coraliforme secundario a topiramato

Sr. Director:

El topiramato es un antiepiléptico de nueva generación, utilizado como terapia coadyuvante en las epilepsias parciales y secundariamente generalizadas, y es de especial ayuda en las epilepsias refractarias. Igual que ocurre con la mayoría de los antiepilépticos de nueva generación, presenta un perfil de interacciones farmacológicas favorables, una cinética lineal y una eliminación preferentemente renal. Sin embargo, se han descrito efectos secundarios, no sólo en el sistema nervioso central¹ (inestabilidad, temblor, somnolencia, déficit de concentración, etc.), sino también sistémicos (hipertermia, efecto anorexígeno, litiasis renal, etc.). Con respecto a la formación de cálculos renales, se ha observado que éstos son de 2 a 4 veces más frecuentes en pacientes tratados con topiramato que en la población general, sobre todo en varones². Suelen ser asintomáticos, ya que por lo general son cálculos de pequeño tamaño y se eliminan de forma espontánea, sin necesidad de tratamiento. Esto explica que en la mayoría de los casos que se han descrito, se opte por continuar con este fármaco³.

A continuación, se presenta el caso de una mujer que desarrolló un cálculo coraliforme de gran tamaño, y que fue inducido, probablemente, por la utilización de topiramato.

Descripción del caso

Mujer de 36 años, segunda gemela nacida por cesárea tras un parto prolongado con sufrimiento fetal. Presenta retraso mental leve y crisis epilépticas como secuelas. Desde el año 2000 es seguida por nuestro servicio de neurología por epilepsia generalizada, en tratamiento con ácido valproico 1.200 mg/día, fenitoína 300 mg/día, fenobarbital 100 mg/día y clonazepam 0,75 mg/día. A pesar de este tratamiento presenta 7-8 crisis al mes, por lo que se decide introducir topiramato y suspender de forma progresiva fenobarbital. Posteriormente, se observa una notable mejoría, reduciéndose el número de crisis a 1-2 al mes.

Cinco años después de iniciado el tratamiento con topiramato (dosis de 375 mg/día), la paciente acude a urgencias por presentar un cuadro de fiebre y dolor de tipo cólico en fosa renal derecha. Se le realiza un sedimento de orina en el que se observan más de 100 leucocitos/campo y abundantísimos gérmenes, y una radiografía simple de abdomen en la que se evidencia un cálculo coraliforme de $5,07 \times 3,56$ cm de diámetro en el riñón derecho y pequeños cálculos caliciales en riñón izquierdo (fig. 1). Posteriormente, este hallazgo se confirma mediante una urografía intravenosa, que además descarta la presencia de uropatía obstructiva y de reflujo vesicoureteral.

Los análisis de sangre revelan una leve acidosis metabólica, con unos valores de bicarbonato de 19 mmol/l. El resto de parámetros: cloro, calcio, ácido úrico y hormona paratiroidea son normales. En la orina de 24 h se observa una disminución en la excreción de citrato de $167,3$ mg ($285-970$) y un aumento de la excreción de sodio de 227 ($75-200$) mEqv. La función renal, así como la eliminación de cloro, calcio y potasio son normales. El pH urinario es de 7 . Proteinuria negativa. En los urocultivos seriados se aísla *Escherichia coli*. El análisis bioquímico del cálculo determina que está formado por fosfato cálcico.

Una vez realizadas las pruebas, se inicia tratamiento antibiótico, y se obtiene una remisión completa de la clínica infecciosa a los 5 días y urocultivos de control negativos. Dado el gran tamaño del cálculo, la paciente se somete a litotricia extracorpórea. Actualmente lleva 15 sesiones, con reducción parcial de éste. Debido a las importantes repercusiones renales, y a pesar de que la paciente lleva un mejor control de las crisis comiciales con topiramato, se ha decidido retirar de forma progresiva este fármaco.

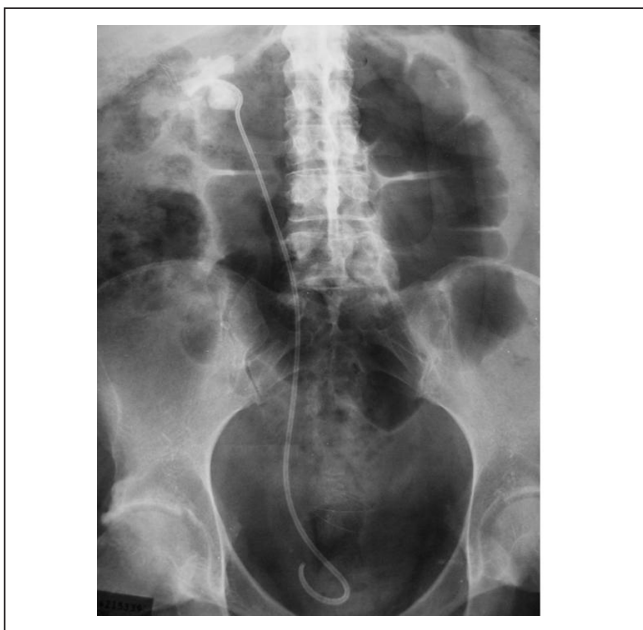


Fig. 1. Urografía intravenosa que muestra un gran cálculo coraliforme en el riñón derecho, probablemente secundario al tratamiento con topiramato.

Discusión

Tal y como se mencionó previamente, uno de los efectos secundarios sistémicos del topiramato es el aumento del riesgo para el desarrollo de litiasis renal, que aproximadamente afecta a un $1,5\%$ de la población adulta tratada con este fármaco. La formación de los cálculos se produce mediante 2 mecanismos fundamentales. Por una parte, el topiramato induce una disminución en la reabsorción de HCO_3^- y una acidosis metabólica al inhibir la enzima anhidrasa carbónica en el túbulo renal proximal¹. Esto conlleva un incremento de la reabsorción tubular de citrato⁴, y la hipocitraturia resultante aumentaría el riesgo de formación de cálculos cálcicos. En segundo lugar, el topiramato también puede favorecer la formación de cálculos al alterar los mecanismos de acidificación del túbulo distal haciendo que la orina se mantenga relativamente alcalina a pesar de la acidosis sistémica⁵. Típicamente, los cálculos son de fosfato cálcico, con un diámetro < 1 cm, por lo que hasta un $67-75\%$ se elimina de forma espontánea y sin producir complicaciones. Esto hace que, en la mayoría de las ocasiones, no se requiera ningún tratamiento y se opte por continuar con el topiramato, iniciando únicamente terapia preventiva de nuevas litiasis³.

El caso de nuestra paciente es totalmente atípico. Por un lado, está el gran tamaño y la llamativa morfología coraliforme que alcanza el cálculo, que ocupa gran parte de los cálices y pelvis renal, y que explicaría la sintomatología por la que la paciente acude al hospital y es diagnosticada; por otro, debido al tamaño alcanzado por el cálculo y las importantes repercusiones que esto puede suponer, ha sido necesario iniciar terapia con litotricia y suspender, de forma paulatina, el topiramato.

Además de los efectos ya descritos del topiramato, hay otros factores de riesgo asociados a litiasis renal y que han sido descartados. Por un lado, factores generales (ambientales, climáticos, dietéticos), la existencia de antecedentes personales y/o familiares de litiasis renal, o la presencia de anomalías de las vías urinarias; condiciones que no se dieron en nuestra paciente. Se ha descrito una mayor incidencia de cálculos en personas con encefalopatía porque, en general, presentan una escasa ingesta de líquidos, pero no es el caso de nuestra paciente, con un retraso mental muy leve y con buen estado de hidratación de piel y mucosas. Las alteraciones metabólicas (hipercalcemia y/o hipercalcemia, hiperuricemia, hiperparatiroidismo) también se han descartado. Otra de las causas más frecuentemente asociadas a la presencia de cálculos y, concretamente, de los que tienen morfología coraliforme son las infecciones (sobre todo, por gérmenes positivos a la ureasa, como *Proteus mirabilis*)⁶. Dichas litiasis se han descrito asociadas a infecciones de repetición y/o bacteriuria asintomática por factores de riesgo asociados (sondaje crónico, etc.). Nuestra paciente, en el momento del diagnóstico, presenta una infección urinaria por *E. coli*. Sin embargo, se trata de una infección aislada (no hay historia de infecciones urinarias previas) y la sintomatología clínica es menor de 24 h, lo que hace poco probable que este germen sea el responsable de la formación de un cálculo tan grande. De tal forma, consideramos que la litiasis

renal probablemente se deba al tratamiento crónico con topiramato y que la infección es posterior a este hecho. Esta hipótesis estaría reforzada además por los hallazgos obtenidos del estudio de orina de 24 h, y el pH sanguíneo y urinario que mostraron una acidosis metabólica con bicarbonato bajo, junto con una alcalosis urinaria con hipocitaturia, uno de los mecanismos favorecedores de litiasis renal relacionados con el topiramato. Finalmente, mencionar que el uso concomitante de topiramato con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamina y la zonisamida, así como en pacientes con dieta cetogénica, también puede incrementar el riesgo de formación de cálculos renales^{7,8}. En nuestro caso, no se ha encontrado ningún trabajo que asocie los distintos fármacos antiepilépticos que toma la paciente (ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y clonazepam) con la producción de cálculos, ni tampoco se ha observado que tengan actividad como inhibidores de la anhidrasa carbónica. Por ello, al estimar la imputabilidad de esta reacción adversa al topiramato como probable según el algoritmo de Naranjo et al⁹.

A.M. López-Real, M.J. García-Antelo,
D. Fernández-Couto, S. López-Facal y E. Rubio-Nazabal

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario.
A Coruña. España

Bibliografía

1. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramato as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1: S35-9.
2. Ribacoba R. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 2002;34:101-5.
3. Alarcón-Martínez H, Casa-Fernández C, Escudero-Rodríguez N, Cao-Avellaneda E, Domingo-Jiménez R, Pucho-Mira A, et al. Nefrolitiasis y topiramato. *Rev Neurol*. 2006;42:91-4.
4. Hamm L. Renal handling of citrate. *Kidney Int*. 1990;38:728-35.
5. Weiner IM. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. En: Gilman AG, Rall TW, Nies TW, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 713-31.
6. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Yamaguchi K, Orito M, Hisazumi H. Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J Urol*. 1992;148:995-7.
7. Parkitt AM. Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis: relationship to citrate and calcium excretion. *Arch Intern Med*. 1969;124:736-40.
8. Faught E. Review of U.S. clinical trials of zonisamide in treatment of refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 7:94-5.
9. 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.

Toxicidad pulmonar por bortezomib

Sr. Director:

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que

han recibido previamente, al menos, una línea de tratamiento, y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea. El fármaco actúa inhibiendo específicamente la actividad proteolítica del proteosoma, evitando la degradación de las proteínas ubiquitinadas. Esta inhibición afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares que, en última instancia, originan la muerte de la célula neoplásica. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes incluyen la toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia), neuropatía periférica y diarrea^{1,2}. Otros de los efectos secundarios más comunes asociados al tratamiento con bortezomib son náuseas, fatiga, estreñimiento, vómitos y pirexia. A continuación se describe el caso de una paciente caucásica que presentó varios cuadros de broncospasmo, tos y expectoración asociados al tratamiento con bortezomib.

Descripción del caso

Mujer de 41 años, exfumadora ocasional, sin otros antecedentes de interés, que es diagnosticada, en noviembre de 2002, de mieloma múltiple Bence Jones lambda que cursaba con plasmocitoma vertebral en D9. En julio de 2003 obtuvo la remisión completa por irradiación vertebral localizada e inmunofijación con poliquimioterapia tipo VBCMP/VBAD seguida de autotrasplante de médula ósea. Posteriormente siguió tratamiento de mantenimiento con interferón, permaneciendo asintomática.

En noviembre de 2006 se detecta por tomografía por emisión de positrones-*scan* múltiples focos hipermetabólicos en todo el esqueleto axial y aparece una elevación progresiva de la proteína monoclonal. Debido a la progresión de la enfermedad se decide iniciar tratamiento con bortezomib en combinación con dexametasona cada 3 semanas (bortezomib 1,3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 40 mg días 1:4 y 9:12 de cada ciclo).

A los 10 días del primer ciclo la paciente inicia un cuadro de disnea, tos, expectoración y sibilancias sin fiebre. Recibe tratamiento con amoxicilina-clavulánico y se produce una progresiva mejoría clínica, aunque debido a esta complicación se retrasa 2 semanas el siguiente ciclo.

En el segundo ciclo aparece un cuadro similar que coincide con la tercera dosis de bortezomib (día 8 del ciclo). La sintomatología mejora hasta desaparecer con el descanso entre ciclos, pero obliga a retrasar la siguiente tanda 1 semana.

El día 6 del tercer ciclo la paciente desarrolla un cuadro de tos recurrente, disnea y síntomas asmáticos sin fiebre. Se realiza una tomografía computarizada (TC) y una radiografía de tórax que mostraron una imagen normal. La paciente requiere tratamiento con prednisona y broncodilatadores, la clínica mejora hasta estar asintomática, pero debido al empeoramiento del cuadro respiratorio con cada ciclo se decide suspender el tratamiento. Posteriormente no ha aparecido ninguna complicación pulmonar.

Discusión

Los ensayos clínicos con bortezomib muestran una baja incidencia de complicaciones pulmonares^{1,2}, pero se han comunicado

casos de infiltrado pulmonar difuso agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes en tratamiento con bortezomib, algunos de los cuales fueron mortales. Miyakoshi et al³ describen la aparición de complicaciones pulmonares graves asociada a bortezomib en 4 pacientes japoneses con mieloma múltiple. Debido a la mayor incidencia de complicaciones pulmonares en estos pacientes respecto a los descritos en los ensayos clínicos previos, se sugiere una posible predisposición genética de los pacientes japoneses a presentar daño pulmonar por bortezomib. Los autores concluyen que bortezomib puede producir complicaciones pulmonares graves y que su incidencia puede variar entre las diferentes etnias. Posteriormente se han publicado casos similares de daño pulmonar asociados al tratamiento con bortezomib en un paciente judío askenazi⁴ y 2 pacientes afroamericanos^{5,6}. En nuestro caso, la paciente es de raza caucásica, lo cual sugiere que este efecto adverso puede producirse entre pacientes procedentes de distintas razas.

En todos los casos publicados los pacientes mostraron un cuadro grave con infiltrados pulmonares en TC o radiografía de tórax. A diferencia de los casos anteriormente descritos, en nuestra paciente los síntomas no han sido tan graves y las pruebas de imagen han sido normales. Debido a las diferencias entre nuestro caso y los casos publicados, no podemos asegurar que nuestra paciente presente la misma patología que los casos mencionados; no obstante, pensamos que el tratamiento concomitante con dexametasona pudo reducir la gravedad de la reacción, tal y como describen Shimazaki et al⁷, lo que nos parece interesante destacar.

Se evaluó la imputabilidad de esta reacción a través del algoritmo modificado de Karch-Lasagna utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se obtuvo una relación de causalidad definida. La administración de bortezomib y la aparición del cuadro clínico fueron compatibles en el tiempo, la relación medicamento-efecto adverso aparece en la bibliografía, la evolución mejoró con la retirada del medicamento y se produjo una reaparición del efecto cuando se readministró el medicamento en los posteriores ciclos del tratamiento. La reacción adversa se comunicó al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Dado que las complicaciones pulmonares por bortezomib pueden ser graves, es importante tener en cuenta esta reacción y pensamos que hay que considerar la suspensión del tratamiento. Creemos que se debería valorar, en estudios debidamente diseñados, el tratamiento concomitante con dexametasona, ya que podría reducir el riesgo de complicaciones pulmonares.

C. Cañete^a, A. Soley^b, M. Vuelta Arce^a y L. Escoda^b

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. España.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. España.

Bibliografía

- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexametasona for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;103:2487-98.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127:165-72.
- Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, Matsumura T, Takatoku M, Sasaki M, et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;107:3492-4.
- Duek A, Feldberg E, Haran M, Berrebi A. Pulmonary fibrosis in a myeloma patient on bortezomib treatment. A new severe adverse effect of a new drug. *Am J Hematol*. 2007;82:502-3.
- Ohri A, Arena FP. Severe pulmonary complications in African-american patient after bortezomib therapy. *Am J Ther*. 2006;13:553-5.
- Boyer JE, Batra RB, Ascensao JL, Schechter GP. Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2006;108:1113.
- Shimazaki C, Kobayashi Y, Inaba T, Taniwaki M. Dexamethasone reduces the risk of bortezomib-induced pulmonary complications in Japanese myeloma patients. *Int J Hematol*. 2006;84:90-1.

Toxicidad cutánea asociada a la administración de paclitaxel

Sr. Director:

El paclitaxel es un agente citostático con actividad frente al cáncer de mama, ovario, pulmón no microcítico y sarcoma de kaposi asociado a sida.

Se presenta como un concentrado para perfusión a una concentración de 6 mg/ml con aceite de castor polioxiethylado (Cremophor[®] EL), ácido cítrico anhidro y alcohol 96% como excipientes¹. Es una solución no acuosa, viscosa, límpida y incolora o ligeramente amarilla.

Para su administración, el producto comercial debe diluirse en suero fisiológico o glucosado al 5% hasta una concentración de 0,3-1,2 mg/dl. El preparado puede administrarse por vía central o periférica a través de un filtro de 0,22 µ en 1 a 3 h, en función de la dosis de paclitaxel y la periodicidad del esquema.

Se han asociado múltiples efectos adversos a la administración de paclitaxel, los más frecuentes son: mielosupresión, neurotoxicidad, artralgia y mialgia, y reacciones de hipersensibilidad en < 1% de los casos. La administración de anti-H₁, anti-H₂ y dexametasona previo al paclitaxel minimiza estas reacciones.

Es frecuente la aparición de edema localizado en el lugar de inyección, dolor, eritema, induración y decoloración de la piel. En caso de extravasación puede aparecer celulitis. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de extravasaciones previas tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente¹. En muy raras ocasiones se ha manifestado síndrome de Steven-Johnsons, necrólisis epidérmica y eritema multiforme, así como dermatitis exfoliativa.

Se describen los casos de 2 pacientes que presentaron un cuadro de quemaduras químicas en manos y cara asociado a la administración de paclitaxel y no relacionado a extravasación.

Descripción de los casos

Caso 1

Mujer de 66 años, sin alergias conocidas y con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia. Menarquia a los 13 años y menopausia a los 52 años. Tuvo 4 embarazos y 1 aborto. En programa de revisión ginecológica se detectó lesión sospechosa en mama y adenopatías axilares que se biopsiaron. Se diagnosticó un carcinoma ductal infiltrante grado histológico II y metástasis axilar. Los receptores hormonales de estrógenos-progestágenos y Her-2 (3+) fueron positivos. Tras tumorectomía más vaciamiento axilar el diagnóstico anatómopatológico mostró un carcinoma de mama ductal infiltrante grado histológico III, insitu, multicéntrico, con metástasis en 2/7 ganglios.

Fue remitida al servicio de oncología médica para tratamiento quimioterápico. Se propuso tratamiento adyuvante con 4 ciclos de FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) cada 21 días seguido de 8 ciclos de paclitaxel semanal más trastuzumab, que la paciente aceptó.

Tras el quinto ciclo de paclitaxel a 100 mg/m² + trastuzumab 2 mg/kg semanal apareció, en la parte superior de las manos y en la zona periocular, una reacción cutánea similar a una quemadura química con eritema, inflamación y dolor. No fue consultado el servicio de dermatología ni le fue pautado tratamiento sintomático. Se administró el sexto y séptimo ciclo de paclitaxel-trastuzumab y el cuadro cutáneo empeoró, obligando a suspender el último ciclo de paclitaxel. Actualmente, la paciente continúa en tratamiento con trastuzumab trisemanal y la lesión va remitiendo lentamente, persistiendo el eritema y una moderada inflamación.

Caso 2

Mujer de 66 años, sin alergias conocidas y con antecedentes de insuficiencia venosa e hipercolesterolemia, diagnosticada de cáncer de mama que tras intervención quirúrgica recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia, consistente en 6 ciclos de FEC. Tras progresión pleural inició tratamiento con docetaxel y vinorelbina del que recibió 8 ciclos obteniendo respuesta completa, y continuó tratamiento con exemestano. Al año apareció de nuevo progresión pleural y hepática, y se inició tratamiento con paclitaxel 100 mg/m² y trastuzumab 4 mg/kg en la primera dosis y 2 mg/kg semanal. Tras el segundo ciclo de paclitaxel-trastuzumab apareció una reacción cutánea en mejillas, zona periocular y tobillo derecho consistente en escozor, tirantez, picor y eritema intenso que se iba agravando conforme se administraban más ciclos. No fue remitida al servicio de dermatología, pero inició tratamiento con dexclorfeniramina cada 12 h que alivió el

picor aunque persistían el resto de síntomas. A pesar de clasificarse la toxicidad cutánea en grado III, no obligó a la suspensión del tratamiento. La paciente finalizó los 10 ciclos programados y actualmente continúa con trastuzumab cada 21 días. Desde que cesó la administración de paclitaxel los síntomas han ido remitiendo, aunque aún persiste el eritema intenso.

La aplicación del algoritmo de Naranjo indica que la reacción cutánea en ambos casos, probablemente se debió a paclitaxel o algún excipiente.

Ambos casos han sido notificados al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Discusión

Se han atribuido al paclitaxel múltiples reacciones dermatológicas, pero la mayoría están asociadas a la extravasación del fármaco y son de carácter leve. Hay descritos casos aislados y raros de celulitis, induración y exfoliación.

Tras una búsqueda bibliográfica en Medline, se encontraron varias referencias acerca de lesiones cutáneas asociadas a paclitaxel "tipo esclerodermia" que no eran similares a nuestro caso, además de las conocidas reacciones ungueales. Se encontró el caso de un varón de 53 años con cáncer de base de lengua que se trató con paclitaxel 100 mg/m² en perfusión de 3 h y carboplatino a AUC 6 mg/ml/min en 30 min por vía periférica en el brazo izquierdo. Tras 4 dosis de paclitaxel, el paciente experimentó eritema en ambos brazos y muslos. Las lesiones en el brazo izquierdo empeoraron hasta úlcera necrótica. Se retiró el paclitaxel en los ciclos siguientes de tratamiento y todas las lesiones se resolvieron².

También hay descrito algún caso de recurrencia de lesión cutánea de tejido blando tras la administración de paclitaxel en un lugar distinto al de una extravasación previa³.

La toxicidad dermatológica tras la administración de paclitaxel parece estar mediada inmunológicamente. Las reacciones de hipersensibilidad, tanto agudas como retardadas, pueden ser secundarias a paclitaxel o a alguno de los aditivos. Ten et al⁴ implicaron al Cremophor® EL como responsable no sólo de las reacciones de hipersensibilidad sino también de alterar la farmacocinética del paclitaxel⁴.

Es de destacar que ambos casos ocurrieron con dosis bajas de paclitaxel de administración semanal a 100 mg/m², y no se ha detectado ninguna reacción con dosis de 175 mg/m² trisemanal.

En conclusión, hay que estar alerta a cualquier reacción dermatológica y notificar estas reacciones adversas a los centros de farmacovigilancia, con el fin de estudiar el aumento de incidencia y posibles causas de este tipo de toxicidad.

I. Pérez Rodrigo^a, M.J. Rubio Pérez^b,
R. Albornoz López^a y J. Abellón Ruiz^a

^aServicio de Farmacia. Hospital Reina Sofía.
Córdoba. España.

^bServicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía.
Córdoba. España.

Bibliografía

1. Ficha técnica Paclitaxel Bristol-Myers Squibb . Agencia Española del Medicamento. Disponible en: <http://www.agemed.es>
2. Beri R, Rosen FR, Pacini MJ, Desai SR. Severe dermatologic reactions at multiple sites after paclitaxel administration. *Ann Pharmacother.* 2004;38:238-41.
3. Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced recall soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol.* 1994;12:2237-8.
4. Ten TA, Verweij J, Loos W, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implication for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:665-85.