
Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización

Toxicodermia by bendamustine development of a desensization protocol

Las toxicodermias o reacciones cutáneas adversas provocadas por medicamentos son dermatosis que pueden afectar a la piel, mucosas o anexos cutáneos por la administración de un medicamento ya sea por vía tópica, oral o parenteral. La frecuencia de dichas reacciones se basa habitualmente en reportes de casos y en estudios retrospectivos que únicamente permiten establecer una estimación, no existiendo por tanto datos epidemiológicos de su prevalencia.¹

Desde el punto de vista patogénico las toxicodermias pueden subdividirse en: reacciones inmunológicas (mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I y IV) y no inmunológicas (sobredosificación, teratogenicidad, interacciones o acumulación).¹

Las manifestaciones cutáneas representan un 30% de las reacciones adversas a medicamentos, aunque sólo el 10% son debidas a verdaderos mecanismos alérgicos (inmunológicos).^{1,2}

Los principales factores predisponentes a dichas reacciones son el sexo femenino, la polimedicación, la obesidad, la predisposición genética, las enfermedades subyacentes (principalmente neoplasias), las infecciones virales (VIH, hepatitis y citomegalovirus), la exposición solar y la vía de administración.^{1,2}

En el tratamiento con bendamustina, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) son reacciones adversas frecuentes (9-16% casos) que en ocasiones pueden dificultar la administración óptima del mismo. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. Sin embargo, en los ensayos clínicos un 3% de los casos experimentaron RHS de grado 3 o superior a los que no se les volvió a aplicar el tratamiento.³⁻⁵

La combinación de Rituximab-Bendamustina es en la actualidad uno de los tratamientos estándar para pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) en recaída o refractarios a tratamientos previos.^{6,7}

Los protocolos de desensibilización (PD) tienen el objetivo de alcanzar una tolerancia temporal al fármaco por parte del paciente, permitiendo así su administración. Consisten en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco causante de la RHS hasta alcanzar la dosis terapéutica total durante periodos de tiempo prolongados (4-12h).⁸

A continuación se describe un protocolo de desensibilización (PD) a bendamustina en paciente con reacción tóxica dérmica grave a dicho citostático.

Descripción del caso

Varón de 55 años diagnosticado en 2006 de LLC que recibió tratamiento inmunquimioterápico en 2008 con Rituximab-Ciclofosfamida-Fludarabina alcanzando respuesta parcial. En 2011 se evidenció progresión de enfermedad e inició tratamiento de segunda línea con Rituximab 375mg/m² día 1 del ciclo y Bendamustina 90 mg/m² días 1 y 2 cada 28 días. Transcurridas 4 horas de la administración del día 1 del segundo ciclo inmunquimioterápico, el paciente acudió a Urgencias presentando sensación distérmica, fiebre de 38°C y reacción urticariforme con prurito y eritrodermia descamativa en más del 50% de la superficie corporal que persistió 15 días. Se decidió la realización de pruebas cutáneas con bendamustina ante la posibilidad de que se tratase de una reacción alérgica a dicho citostático. La solución madre utilizada fue bendamustina 2,5mg/ml, realizán-

dose diluciones 1/10, 1/100, 1/1000 y 1/10000 para administración intradérmica.

Dada la buena tolerancia previa al rituximab durante 6 ciclos, se asoció la reacción cutánea a la bendamustina. La toxicodermia fue clasificada de grado 4 según la Common Toxicity Criteria (versión 4.0)⁹ y notificada mediante la tarjeta amarilla al Sistema Español de Farmacovigilancia. Las pruebas cutáneas realizadas resultaron negativas para todas las diluciones. Sin embargo, tras la valoración del beneficio/riesgo entre la gravedad de la toxicodermia y el potencial beneficio del tratamiento con bendamustina, se decidió elaborar un PD para la administración de los siguientes ciclos de bendamustina.

El PD consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco (186,3mg). El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco, hasta alcanzar la dosis terapéutica total. Se prepararon 3 soluciones A, B, y C de las diluciones 1/100, 1/10 y 1/1 respectivamente. Cada una de las soluciones se utilizó durante cuatro pasos, incrementando la velocidad de infusión cada quince minutos, de manera que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso se mantuvo la velocidad constante hasta completar la administración de la dosis total definida. En la tabla 1 se resumen las soluciones y el esquema de administración del protocolo de desensibilización.

La administración se realizó en la planta de Hematología bajo supervisión médica, con una duración total de 5 horas y 37 minutos. El paciente recibió 6 ciclos de inmunquimioterapia con bendamustina mediante dicho PD con discreto prurito cutáneo pero sin complicaciones graves.

Comentario

La RHS fue clasificada como RHS no inmediata dado que transcurrió un tiempo de latencia de cuatro horas.

El diagnóstico de neoplasia hematológica, la polimedicación y la presencia de anticuerpos anti-hepatitis B positivos presentados en el caso de nuestro paciente han sido definidos por algunos autores como factores predisponentes a padecer reacciones tóxicas dérmicas^{1,2}. Además, también se ha asociado una mayor incidencia de reacciones inmunológicas en el uso concomitante con rituximab, hecho que tuvo lugar en nuestro caso, aunque el paciente había recibido previamente 6 ciclos con rituximab con excelente tolerancia.³

Actualmente, no existen publicaciones acerca del empleo de pautas de desensibilización con bendamustina en pacientes con RHS previas, siendo la suspensión de la bendamustina y el cambio de tratamiento la actitud terapéutica usual.

El establecimiento de un PD por parte de los servicios de alergia, hematología y farmacia, permitió en este paciente la administración del tratamiento quimio-

Tabla 1. Soluciones y esquema de administración del protocolo de desensibilización

Solución	Concentración solución (mg/ml)	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen administrado (ml)	Dosis administrada (mg)
Solución A (1/100)	0,003726 mg/ml	4	15	1	0,003726
		10	15	2,5	0,009315
		20	15	5	0,01863
		40	15	10	0,03726
		Totales	60	18,5	0,068931
Solución B (1/10)	0,03726 mg/ml	10	15	2,5	0,09315
		20	15	5	0,1863
		40	15	10	0,3726
		80	15	20	0,7452
		Totales	60	37,5	1,39725
Solución C (1/1)	0,37 mg/ml	20	15	5	1,863
		40	15	10	3,726
		80	15	20	7,452
		160	171,375	461	171,7686
		Totales	216,375	496	184,8096
			336,75		286,2758

terápico de primera elección de manera completa y segura.

Bibliografía

- Ramírez Bosca A, Navarro Belmonte R, Molina Gil C. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. *Pediatr Integral*. 2004;8: 243-9.
- Campos-Fernández MM, Ponce-de-León-Rosales S, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev. Invest. Clín.* [online]. 2005 Dic [citado 2013 Jun 15]; 57: 770-74. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000600002&lng=es
- Alamdari HS, Pinter-Brown L, Cassarino DS, Hiu MW. Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine. *Dermatol Online J*. 2010;16:1.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Levact 2,5mg/ml: Ficha técnica [consultado 12 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72571&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Gavini A, Gladys H, Telang, Adam J. Olszewski. Generalized purpuric drug exanthem with hemorrhagic plaques following bendamustine

chemotherapy in a patient with B-prolymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2012;95:311-4.

- Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:3559-66.
- Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *Br J Haematol*. 2011;153: 351-7.
- Sangrador Pelluz C, Martínez García M, Pérez-Serrano Lainosa MD, Soler Company E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp*. 2013;37:260-2.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 National Institutes of Health National Cancer Institute 2010 [consultado 12 Mayo 2013]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/>

C. Sangrador Pelluz¹, M. M. Luis Hidalgo², M. Martínez García³, M. D. Pérez-Serrano Lainosa¹ y E. Soler Company¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Hematología. ³Servicio de Alergología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sangrador_cri@gva.es (Cristina Sangrador Pelluz).

Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 26 de julio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.703