

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **48**

Número
Number **3**




Julio-Septiembre
July-September **2003**

Artículo:

Reacción de hipersensibilidad asociada a carboplatino

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Reacción de hipersensibilidad asociada a carboplatino

Raquel Gerson,* Alberto Serrano,** Fabiola Flores,* Alberto Villalobos***

RESUMEN

El carboplatino, análogo del platino, es un fármaco antitumoral alquilante útil en la terapia de diversas neoplasias, como las de pulmón, ovario, vejiga, entre otras. Este medicamento es capaz de inducir distintos efectos secundarios, entre ellos trombocitopenia, leucopenia, anemia, neuropatía sensitiva. Su administración ha sido asociada a reacciones de hipersensibilidad en 8 a 16% de los casos. En este trabajo se presentan tres casos, dos con cáncer de ovario y uno de mama que desarrollaron diversos grados de reacciones de hipersensibilidad, desde leve hasta fallecimiento y se registran los datos de otros seis pacientes que han desarrollado este efecto con el medicamento motivo del estudio. En este reporte señalamos el riesgo de morbilidad relacionada con el desencadenamiento de las reacciones de hipersensibilidad por carboplatino, a pesar de su baja frecuencia; así como las medidas para tratar y prevenir estos eventos que ponen en peligro la vida de los pacientes.

Palabras clave: Carboplatino, reacción de hipersensibilidad.

ABSTRACT

Carboplatin, analogue of platinum in a useful antitumoral drug for neoplasms of lung, ovary, bladder, etc. This drug can induce many side effects, like thrombocytopenia, leucopenia, anemia and neuropathies. Their administration has been associated to hypersensitivity reactions (8% to 16% of cases). In this study, we present three cases, two from ovary and one from breast, which developed several degrees of hypersensitivity reactions. We registered data of another six patients also with side effect. In this report, we discuss the risk, morbidity and mortality related to hypersensitivity reactions by carboplatin, as well as strategies for treatment and prevention of this events.

Key words: Carboplatin, hypersensitivity reaction.

INTRODUCCIÓN

De las enfermedades inmunitarias, las reacciones alérgicas son las más comunes y representan el 20% de las mismas. Se considera que la reacción inmunitaria más potente capaz de desarrollar el cuerpo humano es la de hipersensibilidad inmediata, la cual es mediada por la estimulación de la inmunoglobulina E (IgE), los mastocitos y basófilos. La unión de un antígeno con las IgE estimula la secreción intensa de diversos mediadores a partir de los mastocitos, entre ellos: histamina, proteínas y proteoglicatos, prosta-

glandina D, leucotrienos y diversas interleucinas, lo que trae como consecuencia incrementada permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción muscular bronquial y visceral e inflamación local. Esta reacción, en ocasiones, puede ser tan intensa que induce oclusión de la vía respiratoria y choque cardiovascular, situación conocida como anafilaxia.¹

El carboplatino, diamino [1,1-ciclobutano-dicarboxilato (2)-O,O']-platino II, análogo del platino, es un fármaco antitumoral considerado como alquilante que se emplea en la terapia de cáncer de ovario, pulmón, testículo, cabeza y cuello, meduloblastoma y leucemia. Se fija a las proteínas plasmáticas y se elimina lentamente, en promedio cinco días; 70% es excretado por vía renal a las 24 horas de su administración. Su dosificación se calcula a partir del área bajo la curva de eliminación renal (AUC) asistida por la fórmula de Calvert (AUC deseada + filtración glomerular [mL/minuto] + 25). La dilución del medicamento debe realizarse en solución salina al 0.9% o en glucosada al 5%, siempre procurando mantener una relación de 0.5 mg/mL.

* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

** Servicio de Oncología, Centro Médico ABC.

*** Departamento de Hematología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 16/10/03. Aceptado para publicación: 23/10/03.

Dirección para correspondencia: **Dra. Raquel Gerson**
Centro Médico ABC, Torre médica Donald McKenzie II.
Sur 136 núm. 116 - 2c, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Fax: 5272-8430. E-mail: rgerson1@yahoo.com

Este fármaco puede interactuar con la difenilhidantoína o con los aminoglucósidos, lo cual aumenta su potencial efecto nefrotóxico.^{2,3}

El carboplatino es capaz de inducir la presencia de diversos efectos adversos, entre ellos: anemia no inferior a 11 g de hemoglobina, 71% (sólo 26% llega a ameritar transfusión), leucopenia 15%, neutropenia 16%, trombocitopenia 25%, neuropatía sensorial periférica 4 a 10%, náusea y/o vómito 65%, dolor abdominal 17%, nefrotoxicidad 6 a 14%.^{2,3} Otros efectos adversos reportados con menor frecuencia son: síndrome hemolítico urémico, edema cerebral, alteraciones electrolíticas, elevación de enzimas hepáticas, reducción de la agudeza visual y ototoxicidad.^{2,3} La presencia de reacciones de hipersensibilidad se ha registrado hasta en 1.7% de los casos.^{2,3}

Se describen tres casos de pacientes que fueron tratadas con carboplatino y que desarrollaron reacción de hipersensibilidad al fármaco, en diversos grados de severidad.

CASO 1

Mujer latina de 36 años, previamente sana, con diagnóstico de carcinoma papilar seroso indiferenciado de ovario derecho, etapa FIGO IIb, efectuado en abril del 2000, quien fue inicialmente sometida a laparotomía sin posibilidades de citorreducción; por lo que recibió quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel y carboplatino por seis ciclos, después de los cuales se evidenció persistencia de la enfermedad. Se cambió el esquema de tratamiento a adriamicina liposomal, del cual recibió tres ciclos. Se documentó progresión pulmonar y hepática por lo que se modificó su terapia a gemcitabina por cinco ciclos y más tarde capecitabina durante cinco ciclos adicionales con lo que se evidenció estatismo. Ante la evolución, se decidió iniciar terapia con gemcitabina, 1,250 mg/m²; irinotecan 130 mg/m² y carboplatino con AUC dos en esquema de administración semanal. La dilución de los agentes citotóxicos fue con 500 mL de solución salina para cada uno; la gemcitabina se infundió en plazo de 60 minutos al igual que el irinotecan y el análogo del platino en dos horas. La premedicación se realizó con ranitidina 50 mg por vía intravenosa cada 12 horas, ketorolaco 30 mg por vía intravenosa cada ocho horas y ondansetrón cada seis

horas. Después de 10 minutos de comenzada la administración del carboplatino, la paciente refirió erupción cutánea eritematosa, generalizada, asociada a prurito intenso sistémico, disfonía leve, cefalea generalizada, opresiva, intensa. Se suspendió la infusión del carboplatino y se aplicaron 10 mg de clorfeniramina, metilprednisolona 500 mg y se notó recuperación *at integrum*; posteriormente se pudo continuar con la administración del medicamento. La paciente recibió un total de nueve aplicaciones; en cada ocasión se premedicó la administración del análogo del platino con 50 mg por vía intravenosa de dexametasona, 10 mg de clorfeniramina y 50 mg de ranitidina. A pesar de ello, tras las diferentes aplicaciones, se documentó erupción cutánea, pero de menor intensidad. No hubo necesidad de reducir las dosis de los medicamentos.

CASO 2

Mujer de 69 años con diagnóstico de carcinoma epitelial ovárico, poco diferenciado, en marzo de 1996, etapa FIGO IIIc. Inicialmente fue sometida a quimioterapia neoadyuvante con ciclofosfamida y cisplatino por tres ciclos, seguidos de cirugía de intervalo; consolidó su terapia con tres ciclos más de quimioterapia con la misma combinación. En julio de 1998, a causa de reducción de la agudeza visual se documentó metástasis ocular derecha, por lo que fue sometida a exanteración orbitaria y radioterapia local. En diciembre de 1999, se diagnosticaron metástasis cerebrales y recibió radioterapia a encéfalo; también se inició quimioterapia con carboplatino AUC 6, cada 28 días, durante seis aplicaciones, la última en mayo del 2000. Tras intervalo libre de enfermedad de 20 meses, se notaron nódulos subcutáneos en cráneo, histológicamente compatibles con metástasis, el CA 125 fue 4,495 por lo que se reinició quimioterapia con carboplatino AUC 5, cada 28 días. La aplicación del primer ciclo transcurrió sin eventualidades; sin embargo, inmediatamente al comenzar la segunda administración, la paciente cursó con estado nauseoso intenso, vómito de contenido gástrico, pérdida del alerta por tres minutos, hipotensión (80/40 mm Hg) y dificultad respiratoria. Se documentó broncoespasmo bilateral, desorientación en tiempo, espacio y persona. La paciente fue trasladada a la sala de emergencias, donde se

comprobó cuenta leucocitaria, eritrocitaria y plaquetaria normales; glucosa 139 mg/dL, electrolitos normales, el electrocardiograma fue normal, con frecuencia cardíaca 96 por minuto, temperatura normal. Saturación de oxígeno 80%. Se realizó tomografía de cráneo que se reportó normal. Se administraron 10 mg de clorfeniramina, 500 mg por vía intravenosa de hidrocortisona y 50 mg de ranitidina con lo cual las manifestaciones desaparecieron. La paciente se recuperó completamente; sin embargo, la terapia con el análogo del platino se modificó. Actualmente se encuentra estable y en terapia citotóxica sin problema alguno.

CASO 3

Mujer de 58 años con diagnóstico de carcinoma mamario derecho, ductal infiltrante T2 N1 MO etapa IIB en 1994. El tumor medía 4 cm y se detectaron tres de 17 ganglios axilares con metástasis. Fue tratada con mastectomía radical modificada y posteriormente recibió quimioterapia adyuvante con fluorouracilo, ciclofosfamida y metotrexato por seis ciclos; ante receptores hormonales fuertemente positivos, se inició tamoxifen 20 mg/día. Sin embargo, desarrolló recurrencia local y recibió radioterapia a ciclo mamario sin complicaciones. En marzo del 2003, se documentó derrame pleural derecho, con estudio citológico positivo a células neoplásicas, metástasis hepáticas múltiples y actividad tumoral ganglionar cervical supraclavicular derecha; se decidió iniciar quimioterapia con paclitaxel a dosis de 80 mg/m² cada semana y carboplatino a AUC 2 semanal. De este esquema recibió siete aplicaciones de marzo a mayo con buena tolerancia y con uso de premedicación constituida por dexametasona 16 mg por vía intramuscular, ranitidina 50 mg y clorfeniramina 10 mg por vía intravenosa. No obstante, a los cinco minutos de comenzada la octava aplicación de carboplatino, desarrolló insuficiencia respiratoria progresiva, asociada a laringoespasma y cianosis generalizada que fue tratada con broncodilatadores, diuréticos de asa, oxígeno suplementario, metilprednisolona; pero no hubo mejoría de la función ventilatoria y rápidamente desarrolló datos compatibles con acidosis que condicionó la muerte de la paciente.

Hasta el momento, otras seis pacientes han cursado con manifestaciones de hipersensibilidad al car-

boplatino caracterizadas por eritema cutáneo, prurito generalizado, diaforesis y laringoespasma que fueron resueltos con la terapia instalada, sus características se muestran el *cuadro I*.

DISCUSIÓN

Nuestro grupo privado de atención oncológica atiende en promedio 330 pacientes al mes, donde el cáncer de ovario es la quinta causa de consulta, con variaciones de frecuencia entre el 4 a 8% de las consultas. En el total de estos pacientes, se aplican 40 quimioterapias intrahospitalarias y 80 externas mensualmente; de ellas, el carboplatino se aplica en el 13% de los tratamientos. En el transcurso de dos años, hemos observado nueve pacientes con un total de 49 eventos de hipersensibilidad. En el *cuadro I* se aprecia que la mayoría fueron tratados por neoplasia ovárica epitelial avanzada o recurrente; la reacción se identificó desde el primero hasta el séptimo ciclo de tratamiento; el tiempo de inicio de las manifestaciones fue a los cinco minutos de la infusión en la mayoría de los casos (rango de 5 a 30 minutos).

De estos nueve casos, en seis se logró aplicar el fármaco en ciclos subsecuentes con premedicación y cuidado estrecho; pero se continuó observando algunos signos de hipersensibilidad, aunque éstos fueron de menor intensidad. En los otros tres pacientes no fue posible reiniciar la aplicación del análogo del platino a pesar de la premedicación. Una paciente falleció a consecuencia directa de la reacción de hipersensibilidad; sin embargo, señalamos que se trataba de una mujer con cáncer mamario recurrente, metastásico, con fuerte impacto de la neoplasia en su organismo y con derrame pleural que minimizaba su tolerancia a las repercusiones ventilatorias.

La mayoría de los fármacos antitumorales no son específicos en su acción antineoplásica; ellos afectan tanto a células malignas como a células normales, lo cual explica la presencia de efectos secundarios en distintos órganos. Se reconoce que los mecanismos de inducción de reacciones de hipersensibilidad hasta el momento no se encuentran claramente entendidos; por otra parte, pocas veces se logra evidenciar, sin lugar a dudas, el medicamento original que induce hipersensibilidad, pues en la mayoría de los pacientes con cáncer se utilizan terapias citotóxicas

Cuadro I. Características de las pacientes con hipersensibilidad al carboplatino.

Variable	Paciente								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad	36	69	42	54	61	58	79	63	62
Primario del cáncer	Ovario	Ovario	Ovario	PNC	CM	Ovario	Ovario	Ovario	Ovario
Etapa clínica	IIIB	IV	III	IV	IV	III	IV	III	IV
Línea de terapia	6a	2a	1a	2a	1a	1a	3a	3a	3a
AUC de Cbp	2	5	5	5	5	5	5	5	2
Ciclo de tratamiento	1o	2o	5o	3o	7o	2o	4o	3o	1o
Inicio de reacción	10'	5'	5'	30'	5'	5'	10	5	5
Suspensión definitiva de Cbp	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Evento repetido	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Núm. repeticiones	5	0	1	0	0	2	3	2	7
Defunción	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Abreviaturas: Cbp = Carboplatino. PNC = Primario no conocido.

combinadas, así como medicamentos que tratan de evitar la presencia de efectos secundarios. Además, cuando los agentes citotóxicos son combinados con agentes inmunomoduladores, se puede producir un sensible cambio en el comportamiento del sistema inmunológico, lo que hará una reacción inesperada ante la aplicación de los distintos fármacos. En el *cuadro II* se incluyen aquellos agentes antitumorales que con mayor frecuencia pueden asociarse con reacciones de hipersensibilidad.^{2,3} Sin embargo, se han descrito dos criterios que ayudan en la identificación de la hipersensibilidad asociada al carboplatino: 1) reacción que se presenta minutos después de la administración del medicamento, 2) después de la primera reacción de hipersensibilidad, en los ciclos subsiguientes los síntomas son más intensos.⁴

El carboplatino ha sido reportado como capaz de inducir reacciones de hipersensibilidad en 8 a 16% de los pacientes tratados con este análogo del platino.^{4,5} Con frecuencia, la reacción se presenta varios ciclos después de usarse el fármaco y raras veces durante la primera aplicación. Esto ha sugerido a los investigadores que el mecanismo de producción de la reacción con este medicamento se funda en la hipersensibilidad y no en la liberación aumentada de histamina. Pocos autores han reportado este tipo de reacción entre los pacientes tratados con carboplatino.⁶⁻⁸ En el estudio de Markman y colaboradores,⁴ que involucró 205 mujeres con neo-

Cuadro II. Fármacos antineoplásicos que pueden inducir hipersensibilidad.

Fármaco	Grupo	%
Carboplatino	Alquilante	8 – 12
Cisplatino	Alquilantes	1 – 20
L-Asparaginasa	Enzimas	5 – 35
Paclitaxel	Taxanes	1 – 20
Docetaxel	Taxanes	42
Etopósido	Epipodofilotoxinas	1 – 2
Tenipósido	Epipodofilotoxina	2 – 11
Adriamicina	Antracíclico	3

plasias ginecológicas, se identificaron 24 (12%) pacientes con reacción de hipersensibilidad al análogo de platino, la cual se caracterizó por eritema palmar o plantar y sudoración facial; en otros casos se identificó eritema, taquicardia, estornudos, escalofrío, temblor, disfonía, disuena, náusea, hiper o hipotensión arterial. Treinta y ocho por ciento de las reacciones detectadas en este estudio se identificaron durante los primeros 15 a 30 minutos de la administración del medicamento y la gran mayoría de los eventos fueron observados después del séptimo ciclo de tratamiento.

En el estudio de Polyzos y colaboradores,⁵ entre 240 mujeres con cáncer de ovario, se identifi-

caron 32 que desarrollaron signos sugestivos de hipersensibilidad (16%). En este trabajo,⁵ los signos observados fueron agrupados por categorías, dependiendo de la severidad de la reacción; se consideró como leve con comezón, eritema local en el sitio de punción y/o palmas y plantas; mientras que fue intensa con comezón, eritroderma difuso, temblor, diaforesis, odinofagia, dolor torácico, taquicardia, broncoespasmo, hipotensión o hipertensión. Como en la descripción de los casos aquí presentados, los síntomas predominantes que han sido reportados incluyen eritema cutáneo, urticaria, prurito y broncoespasmo. En este trabajo, la reacción se presentó en sujetos que ya habían recibido tratamiento previo con carboplatino durante varios ciclos. En los pacientes de este trabajo, tres presentaron reacciones severas y sólo una fue fatal. Sin embargo, diferenciar la intensidad de los síntomas permitirá predecir quiénes pueden volver a intentar la terapia con el fin de continuar manteniendo el efecto antitumoral o aquellos que no deban de ser expuestos al riesgo de la reacción de hipersensibilidad.

En los pacientes aquí descritos, la reacción fue tratada mediante la suspensión de la infusión de carboplatino, administración de corticoesteroides y antihistamínicos. Otros autores han sugerido aplicar ranitidina 50 mg, metilprednisolona 40 mg y difenhidramina 12.5 mg por vía intravenosa, seis horas antes de la aplicación del antineoplásico con el fin de prevenir las reacciones de hipersensibilidad. Cuando el efecto es documentado, se ha sugerido comenzar un régimen de desensibilización con base en diluciones del medicamento 1 a 1,000, 1:100 y 1:10; con lo cual, en series pequeñas, se ha logrado exitosamente contrarrestar la hipersensibilidad. También, con la finalidad de reducir la incidencia de este tipo de reacciones, se ha sugerido realizar una prueba cutánea a través de administración de 0.02 mL por vía intradérmica una hora antes de la aplicación del carboplatino. Con esta prueba se espera observar una zona de eritema alrededor del sitio de aplicación de al menos 5 mm, lo que la hace ser considerada como positiva; se ha informado que entre los pacientes con prueba cutánea negativa la frecuencia de hipersensibilidad es de 4%; se recomienda que la prueba cutánea se realice antes de

cada aplicación del análogo del platino, sobre todo después del séptimo ciclo de tratamiento.⁹

Además, otros análogos del platino también son capaces de inducir este tipo de reacciones, el cisplatino en 1 a 20% y oxaliplatino en algunos pocos casos. Se ha considerado que puede existir una reacción cruzada entre estos análogos.¹⁰

CONCLUSIONES

La reacción de hipersensibilidad por carboplatino, u otros antineoplásicos, es factible de presentarse cuando se administra el medicamento. Esta reacción puede poner en peligro la vida del paciente, debe reconocerse de inmediato y ser tratada con la suspensión del medicamento, aplicación de antihistamínicos y corticoides. Posiblemente, como medida de prevención, a todas las pacientes se les debe administrar terapia profiláctica y realizar prueba cutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abas AK, Lichtman AH, Pober JS. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias iniciadas por la inmunoglobulina E. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2a ed. Madrid, España: Interamericana-McGraw-Hill, 1995; 312-28.
2. Dorr RT, Von Hoff DD. Carboplatino. In: *Cancer chemotherapy handbook*. 2nd ed. Connecticut, USA: Appleton-Lange, 1994; 259-266.
3. Reed E. Cisplatin and analogues. In: Chapner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy*. 3th ed. Philadelphia, USA: Lippincott, 2002; 447-465.
4. Markman M, Kernnedy A, Webster K et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1141-1145.
5. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a ten years experience. *Oncology* 2001; 61: 129-133.
6. Sood AK, Gelder MS, Huang SW et al. Anaphylaxis to carboplatin following multiple previous uncomPLICATE courses. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 131-132.
7. Chang SM, Fryberger S, Crouse V et al. Carboplatin hypersensitivity in children. A report of five patients with brain tumors. *Cancer* 1995; 75: 1171-1175.
8. Weidmann B, Mulleneisen N, Bojko P et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin. Report of two patients, review of the literature, and discussion of diagnostic procedures and management. *Cancer* 1994; 73: 2218-2222.
9. Zanoliti KM, Rybicky LA, Kennedy AW et al. Carboplatin skin testing: a skin testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3126-3129.
10. Thomas RR, Quinn MG, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer* 2003; 97: 2301-2307.