

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 polioxetilado (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.