

Caso de desensibilización exitosa con Temozolomida en paciente con reacción cutánea severa

Pamela Salman^{1,*}, Magdalena Abbott-Croxatto^{1,a}, Camila Urrea^{1,b}, Bárbara Cabrera^{1,c}.

Case of Successful Desensitization with Temozolomide in a Patient with Severe Skin Reaction

RESUMEN

Paciente con diagnóstico de glioblastoma multiforme en tratamiento adyuvante con temozolomida, en su 4to día del séptimo ciclo de adyuvancia evoluciona con un exantema maculopapular eritematoso generalizado en el abdomen, dorso, tórax y zona facial. Debido a la severidad del cuadro y al riesgo de experimentar misma reacción dermatológica, se decide realizar un protocolo de desensibilización con temozolomida basado en otros casos exitosos en el mundo. La paciente logra completar sus 12 ciclos de tratamiento contemplados inicialmente, 5 de ellos con protocolo de desensibilización, solo presentando leve sintomatología durante primer ciclo del protocolo. La desensibilización con temozolomida es un procedimiento exitoso y seguro que permite a los pacientes continuar con su tratamiento.

Palabras clave: Desensibilización; Hipersensibilidad; Temozolomida.

ABSTRACT

Patient diagnosed with glioblastoma multiforme undergoing adjuvant treatment with temozolomide, on the 4th day of the seventh adjuvant cycle, developed a widespread erythematous maculopapular rash on the abdomen, back, chest, and facial area. Due to the severity of the condition and the risk of experiencing a similar dermatological reaction, a desensitization protocol with temozolomide was decided to realize based on successful cases worldwide. The patient successfully com-

¹Centro de responsabilidad Hemato-oncología Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

^aQuímica Farmacéutica clínica oncológica.

^bEnfermera oncológica.

^cTécnico en enfermería nivel superior oncológica.

*Correspondencia: Pamela Salman / pvsalman@gmail.com

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Recibido: 29 de mayo de 2024.
Aceptado: 06 de agosto de 2025.

pleted the initially planned 12 treatment cycles, 5 of which involved the desensitization protocol, with only mild symptoms during the first desensitization cycle. Temozolomide desensitization is a successful and safe procedure that enables patients to continue their treatment.

Keywords: Desensitization; Hypersensitivity; Temozolomide.

La temozolomida es un agente alquilante de administración oral utilizado principalmente para el tratamiento de tumores cerebrales como astrocitomas, gliomas anaplásicos, oligodendroglioma y glioblastomas entre otros.

En general es una terapia bien tolerada, siendo sus principales toxicidades las gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia), hematológicas (trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia) y las relacionadas con el sistema nervioso central (fatiga y dolor de cabeza)¹. Las reacciones adversas dermatológicas, salvo la alopecia, son menos comunes, pero se han descrito casos de exantema, prurito, xeroderma, eritema etc¹. También infrecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, pero se han descrito casos con síntomas como urticaria², síndrome de DRESS³, síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica⁴, neumonitis por hipersensibilidad⁵ y exantema maculopapular tardío⁶.

Existen reportes de casos en la literatura donde se han realizados protocolos de desensibilización exitosos en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad dérmicas con temozolomida^{6,7,8,9}, lo que les ha permitido continuar su tratamiento. La desensibilización hace referencia a un procedimiento en el que se induce una tolerancia clínica transitoria a un fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad previa¹⁰. El procedimiento consiste en la administración de dosis progresivas del fármaco hasta llegar a la dosis terapéutica recomendada, esto genera una tolerancia clínica al medicamento que permite que el paciente reciba sin problemas un tratamiento al que antes era alérgico.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una paciente de 49 años, sexo femenino, sin otros antecedentes morbidos conocidos, sin antecedentes de alergia a otros medicamentos o alimentos, y sin medicación concomitante. Diagnosticada con glioblastoma multiforme, el cual fue operado con remanente tumoral, recibiendo en primera instancia radioterapia concomitante a temozolomida durante 28 días seguidos, bien tolerados, sin ningún tipo de reacción adversa a medicamento, para luego continuar con 12 ciclos de adyuvancia con temozolomida monoterapia a dosis de 150 mg/m² del día 1 al 5 cada 28 días. Al 4to día de su séptimo ciclo de adyuvancia comienza a presentar síntomas leves de prurito en las piernas y aparición de eritema en zona torácica. Durante el transcurso del día evoluciona con exantema maculopapular eritematoso generalizado en el abdomen, dorso, tórax y zona facial, comprometiendo más del 50% de s superficie corporal, siendo esto catalogado como Grado 3/severo según los CTCAE ver5. Tras esta reacción, la paciente es trasladada a servicio de urgencia donde es tratada con Hidrocortisona 300 mg EV + Clorfenamina 10 mg EV con mejoría de sintomatología y luego dada de alta con prednisona 10 mg/día x 5 días + Desloratadina 10 mg/día por 7 días. Día 5 de temozolomida del ciclo 7 es suspendido.

Ya que la interrupción del tratamiento tendría un impacto importante en la sobrevida global de la paciente, debido a inexistencia de otra terapia alternativa, y debido al éxito obtenido localmente con protocolos de desensibilización de otras drogas de quimioterapia en pacientes que experimentan reacciones dermatológicas severas, se decidió

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Caso de desensibilización exitosa con Temozolomida en paciente con reacción cutánea severa - P. Salman, et al.

realizar este procedimiento basado en el trabajo de 16 casos exitosos de desensibilización rápida con temozolomida en pacientes con exantema urticarial/no urticarial retardado realizados en la Clínica Mayo⁷.

Materiales y Métodos

La desensibilización consistió en la administración de temozolomida con aumento gradual de la dosis, iniciando con el 0,007% de la dosis total, y con aumento de la dosis aproximadamente al doble cada 30 minutos, durante un período total de 6,5 horas hasta alcanzar la dosis diaria total de la paciente. No en todos los pasos se aumentó la concentración exactamente al doble para poder ajustarlo a alcanzar la dosis diaria de la paciente. El procedimiento de desensibilización se realizó solo el día 1 de cada ciclo, el resto de los días la paciente recibió su dosis diaria normal en su domicilio (270 mg días 2-5) junto con terapia de soporte de clorfenamina 4 mg/día. Debido a que temozolomida es una quimioterapia oral, para poder administrar dosis tan bajas del medicamento, fue necesaria la preparación de 3 soluciones orales bajo campana de flujo laminar, a concentraciones de 0,01 mg/ml, 1 mg/ml y 10 mg/ml. En los casos revisados de desensibilización con temozolomida algunos utilizaron premedicaciones y en otros no. En nuestro caso se decidió utilizar premedicación, debido a experiencias locales de desensibilización con otras drogas de quimioterapia endovenosas. La premedicación consistió en administrar 30 minutos previo al inicio de la desensibilización el día 1, dexametasona 4 mg EV + clorfenamina 10 mg EV + ranitidina 50 mg EV. Luego comenzó el proceso de desensibilización según el siguiente protocolo:

La administración del medicamento fue realizada en sala de quimioterapia ambulatoria a cargo de equipo de enfermería, con seguimiento cercano de la paciente. Los signos vitales de la paciente se midieron antes, durante y post terminado el proceso de desensibilización.

Después del último paso de la desensibilización la paciente debía permanecer 30 min en observación y si no presentaba ningún síntoma sugerente de una reacción de hipersensibilidad,

era dada de alta a su domicilio con indicación de continuar con su tratamiento habitual de quimioterapia durante los próximos 4 días.

Debido a que una vez que se discontinúa la administración del medicamento la tolerancia a este desaparece, el mismo proceso de desensibilización de día 1 se repitió para todos los ciclos restantes de la paciente.

Tabla 1. Protocolo de desensibilización a temozolomida.

Hora	Dosis (mg)	Solución de temozolomida a utilizar	Volumen a administrar (ml)
0	0,02	0.01 mg/ml	2
0.5	0,04		4
1	0,06		6
1.5	0,12		12
2	0,24		24
2.5	0,52	1 mg/ml	0,52
3	1		1
3.5	2		2
4	4		4
4.5	8		8
5	16		16
5.5	32	10 mg/ml	3.2
6	66		6.6
6.5	140		14

Total dosis acumulada: 270 mg.

Resultados

Durante el primer ciclo de desensibilización, el día 1, la paciente presentó un eritema grado 1 en la zona torácica que se resolvió por sí solo en unos minutos. Día 2 post administración de temozolomida en su domicilio, presentó prurito grado 1 que se resolvió en 5 minutos. Resto de los días sin inconvenientes. La paciente no presentó ningún tipo de reacción en los ciclos restantes y completó de forma exitosa su tratamiento adyuvante de 12 ciclos, cumpliendo 5 ciclos con desensibilización.

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos pueden ser potencialmente mortales y, en muchos casos, difíciles de predecir. No obstante, para ciertos quimioterapéuticos con una alta incidencia conocida de este tipo de reacciones –como los taxanos, compuestos de platino y anticuerpos monoclonales– se han establecido esquemas rutinarios de premedicación profiláctica que han demostrado reducir tanto la frecuencia como la gravedad de dichas reacciones, especialmente durante la infusión. En contraste, la temozolomida presenta una incidencia relativamente baja de reacciones de hipersensibilidad, estimada en aproximadamente un 3%¹.

El diagnóstico formal y el manejo personalizado de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos se basa en la historia clínica del paciente, realización de pruebas cutáneas, pruebas *in vitro* (estudios de biomarcadores como IgE, triptasa, activación de basófilos, etc.) y la prueba de provocación farmacológica. Siendo esta última el gold estándar para la confirmación¹¹.

Tras la reacción dermatológica presentada por la paciente, se evaluó la causalidad del evento adverso mediante el algoritmo de Naranjo, herramienta clínica utilizada para determinar la probabilidad que una reacción adversa a un medicamento esté realmente relacionada con el fármaco y no con otras causas¹². Se obtuvo un puntaje de 7, lo que clasifica la reacción como “probable”, otorgándole alta probabilidad a la temozolomida como agente causante de la reacción.

La paciente no se encontraba bajo tratamiento

concomitante con algún otro medicamento ni había estado expuesta a otros alérgenos en el momento de la reacción, por lo que no se consideró necesario emplear herramientas diagnósticas adicionales. No se realizaron pruebas cutáneas, ya que esta técnica no está validada ni establecida para la temozolomida^{7,9}. Tampoco se efectuó una prueba de provocación farmacológica, dado que este procedimiento no se encuentra instaurado en nuestro hospital, implicaría la derivación a un centro externo y podría generar un retraso en la reanudación del tratamiento, para el cual no existen alternativas terapéuticas equivalentes. Además, si bien la provocación farmacológica constituye el estándar diagnóstico, su realización no está exenta de riesgos, ya que podría inducir una reacción grave en pacientes previamente sensibilizados¹³.

En este contexto, dada una alta sospecha clínica, la necesidad prioritaria de reanudar el tratamiento y la revisión de diversos reportes de casos exitosos de desensibilización a temozolomida^{6,7,8,9}, se decidió omitir la provocación farmacológica con el fin de evitar demoras y reducir riesgos innecesarios, y se optó en cambio, por continuar el tratamiento de la paciente mediante un protocolo de desensibilización.

En términos generales, ante una reacción de hipersensibilidad a un medicamento, la recomendación más segura es evitar su reexposición. Sin embargo, en pacientes con neoplasias malignas o enfermedades hematológicas, cambiar a un tratamiento de segunda línea tras una reacción de este tipo puede comprometer tanto la calidad como la expectativa de vida¹⁴. En este caso, el balance riesgo-beneficio favoreció la reintroducción del fármaco, siempre bajo un protocolo de desensibilización diseñado para minimizar el riesgo y, en caso de una nueva reacción, reducir su gravedad. Este fue precisamente el escenario observado en nuestra paciente.

Existen múltiples reportes en la literatura sobre desensibilización con fármacos quimioterapéuticos administrados por vía endovenosa, en los cuales la velocidad de infusión se ajusta gradualmente según la cantidad de medicamento administrado en cada etapa. No obstante, localmente no se con-

taba con experiencia previa en desensibilización de fármacos quimioterapéuticos orales. A pesar de ello, en revisión de bibliografía se encontraron casos de desensibilizaciones orales como intravenosas igual de exitosas para el mismo agente quimioterapéutico¹⁵, así como también para otros grupos farmacológicos, como los antibióticos¹⁶. No existen datos concluyentes que indiquen que la vía intravenosa sea más segura que la oral en este contexto. Además, la vía oral presenta ventajas en términos de costo-efectividad, al evitar la necesidad de hospitalización requerida en los protocolos endovenosos

Conclusión

La desensibilización con temozolomida es un procedimiento eficaz y relativamente simple, que debe ser considerado como una alternativa terapéutica en pacientes que han presentado reacciones dermatológicas graves o reacciones de hipersensibilidad confirmadas a este fármaco. Su implementación permite continuar con el plan de tratamiento sin comprometer la sobrevida del paciente.

Este constituye el primer caso publicado en Chile de una desensibilización exitosa a temozolomida.

Referencias

1. Lexi-Drugs/Temozolomide. Lexicomp app. UpToDate Inc. Accessed July 7, 2023.
2. Pothiwala S, Hsu MY, Yang C, Kesari S, Ibrahimi OA. Urticarial hypersensitivity reaction caused by temozolomide. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(9): 1142-1144.
3. Ambur A, Ambur L, Khan L, Nathoo R. Drug-induced hypersensitivity syndrome following temozolomide for glioblastoma multiforme and the role of desensitization therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2022 ; 28(3): 733-735.
4. Sarma N. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap due to oral temozolomide and cranial radiotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(4): 264-267.
5. Koschel D, Handzhiev S, Leucht V, Holotiuk O, Fisseler-Eckhoff A, Höffken G. Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of temozolomide. *Eur Respir J*. 2009; 33(4): 931-934.
6. Alonso-Llamazares A, Vega-Castro A, Beitia-Mazuecos JM, Mateo-Borrega B, Cardenas-Contreras R. Rapid desensitization with temozolomide in patients with delayed maculopapular rash. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6): 448-449.
7. Divekar R, Butterfield J, Maddox D. Successful rapid desensitization to temozolomide: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(3): 545-546.
8. Neth BJ, Ruff MW, Uhm JH, Johnson DR, Divekar RD, Maddox DE. Temozolomide desensitization followed by metronomic dosing in patients with hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020; 86(3): 375-382.
9. Mónica RG, De Las Heras Gozalo M, de la Barrera EH, Domínguez JS. Successful desensitization with temozolomide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 ;106(6): 541-542.
10. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JSR, Bircher AJ. and for ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68: 844-852.
11. Madrigal-Burgaleta R, Vazquez-Revuelta P, Marti-Garrido J, et al. Importance of Diagnostics Prior to Desensitization in New Drug Hypersensitivity: Chemotherapeutics and Biologicals. *Curr Treat Options Allergy*. 2020; 7: 1-13.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1981; 30(2): 239-245.
13. Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med*. 2022; 37(2): 261-270. doi: 10.3904/kjim.2021.438. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35123386; PMCID: PMC8925949
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, Laidlaw T, Palis R, Legere H, Bunyavanich S, Breslow R, Wesemann D, Barrett N, Brennan P, Chong HJ, Liu A, Fernandez J, Fanning L, Kyin T, Cahill K, Bankova L, Lynch A, Berlin S, Campos S, Fuchs C, Mayer R, Matulonis U, Castells M. Safety, Cost and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(3): 497-504. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.019. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26895621.
15. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2001; 82(3): 550-558.
16. Giavina-Bianchi P, Aun M.V, Galvão V.R, et al. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. AÑO; 2: 268-285.