

Reacciones adversas cutáneas asociadas a nuevos fármacos: brentuximab, vemurafenib, regorafenib, telaprevir y certolizumab

Adverse cutaneous reactions to new drugs: brentuximab, vemurafenib, regorafenib, telaprevir y certolizumab

Paula Carolina Luna,¹ Carolina Inés Martín,² Cintia Vallarino,² Anabel Panizzardi,² Virginia Mariana González¹ y Margarita Larralde³

RESUMEN

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de múltiples enfermedades han permitido desarrollar terapias altamente específicas, con el objetivo de lograr una mayor efectividad y un menor perfil de efectos adversos.

Sin embargo, teniendo en cuenta la complejidad de la fisiopatología aún no del todo dilucidada, continúan apareciendo nuevas reacciones adversas.

En los últimos años se han incorporado a la terapéutica de enfermedades oncológicas y crónicas de difícil manejo, drogas como el brentuximab vedotin para enfermedades oncohematológicas, vemurafenib para el manejo del melanoma, regorafenib en el cáncer colorrectal, telaprevir para infección crónica por virus hepatitis C y certolizumab pegol en enfermedad inflamatoria intestinal.

En este trabajo focalizaremos en los efectos adversos cutáneos secundarios al uso de estas drogas y la estrategia para su manejo. (*Dermatol Argent.* 2014; 20 (3): 193-200).

Palabras clave:

reacciones adversas, brentuximab, vemurafenib, regorafenib, telaprevir, certolizumab.

¹ Médico de planta de Dermatología

² Residente de Dermatología

³ Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Paula C. Luna. paulacarolinaluna@gmail.com

ABSTRACT

Advances in the knowledge of the physiopatogenesis of several diseases have allowed the development of highly specific therapies with the goal of achieving more effective treatment and less incidence of adverse events.

Nevertheless due to the complexities of the phisyopatogenesis, several adverse events have been reported.

In the last few years new drugs have been developed for treating chronic and oncologic diseases. Drugs such us brentuximab vedotin, for oncohematologic diseases, vemurafenib for melanoma, regorafenib for colorectal cancer, telaprevir for hepatitis C and certolizumab pegol for bowel inflammatory disease.

In this paper we will focus on the adverse events of the use of these drugs and it's adverse events. (*Dermatol Argent.* 2014; 20 (3): 193-200).

Keywords:

adverse reaction, brentuximab, vemurafenib, regorafenib, telaprevir, certolizumab.

Fecha de recepción: 28/03/2014 | **Fecha de aprobación:** 07/07/2014

Introducción

El constante progreso en la disponibilidad de nuevos fármacos altamente tecnológicos nos enfrenta con la necesidad de conocer estas drogas, identificar las reacciones adversas cutáneas que desencadenan y disponer de estrategias para limitar la severidad y el impacto que tienen las mismas durante el tratamiento.

Este trabajo tiene como objetivo mostrar distintos ejemplos de reacciones cutáneas a nuevos fármacos y transmitir las medidas adecuadas de manejo, con el fin de ayudar al paciente a tolerar el tratamiento y evitar su suspensión innecesaria.

Se presentan cinco pacientes, que desarrollaron efectos colaterales cutáneos durante la terapia con fármacos aprobados recientemente para diversas patologías.

Serie de casos

Caso 1

Paciente masculino, de 37 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin refractario a múltiples esquemas quimioterápicos, en tratamiento con brentuximab vedotin 1,8 mg/kg en infusión endovenosa. Luego de realizar el segundo ciclo (3 semanas después del primer ciclo) comenzó con una erupción asintomática, generalizada, sin compromiso de palmas, plantas o mucosas. La misma consistía en placas eritematosas ovoideas con finas escamas, que remedaban a la dermatosis digitada (foto 1). Además, presentaba eritema difuso y descamación furfurácea de la cara. Se constató leve elevación de las transaminasas y el estudio histopatológico fue compatible con farmacodermia.

Dado el compromiso cutáneo limitado y el buen estado general del paciente se decidió continuar con el tratamiento con brentuximab vedotin (última dosis para terminar esquema). El rash fue manejado sólo con emolientes con leve mejoría y reaparición del mismo durante el tercer y último ciclo.

Caso 2

Paciente masculino de 52 años con melanoma en estadio IVC con mutación del gen BRAF V600E, por lo que inició tratamiento con vemurafenib a dosis usuales (960 mg 2/día). A los 13 días de tratamiento presentó erupción maculopapular pruriginosa en espalda que rápidamente comprometió más del 50% de la superficie corporal (foto 2). Se acompañaba de enantema, fiebre, artralgias y alteración de la función renal, por lo que se decidió suspender la droga. A los 4 días presentó mejoría del cuadro por lo que reinició el tratamiento a dosis menores (720 mg 2/día), con persistencia de un rash leve.

Caso 3

Paciente femenina de 50 años, con carcinoma de colon en estadio IV. Realizó varios esquemas de tratamiento quimioterápico previo, con progresión de la enfermedad, por lo que comenzó tratamiento con regorafenib. A las dos semanas de iniciada la droga, empezó con leve mucositis genital y placas eritematoedematosas, con áreas queratósicas localizadas en sitios de apoyo o fricción que comprometían pies y manos, con predominio plantar (foto 3). Se acompañaban de severo dolor que impedía la deambulación. Se indicó clobetasol en oclusión, una vez al día, emolientes y reposo, con mejoría del cuadro a las dos semanas.

Caso 4

Paciente masculino de 55 años, con antecedentes de hepatitis C crónica en tratamiento con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir.

Luego de 14 semanas de iniciar la triple terapia antiviral presentó múltiples placas eritematoescamosas, pruriginosas, de tipo eccematoso, localizadas en cuello (foto 4), axilas y pliegues antecubitales y poplíteos. Afectaban menos del 50% de la superficie corporal y no comprometían mucosas (grado 2), por lo que continuó con la terapia y recibió tratamiento con emolientes, betametasona tópica una vez al día y antihistamínicos, con resolución casi completa de las lesiones en dos semanas.

Caso 5

Paciente femenina, de 45 años, con antecedentes de psoriasis leve en la infancia, enfermedad de Crohn de difícil



FOTO 1. Dermatitis digitada en tronco, en paciente con brentuximab.



FOTO 2. Erupción micropapular con más de 50% del tegumento comprometido por Vemurafenib

manejo diagnosticada en 2001 y espondiloartropatía seronegativa. Realizó múltiples esquemas terapéuticos con escasa respuesta, por lo que inició adalimumab. Luego de dos aplicaciones con esquema 160/80/40, la paciente desarrolló una dermatosis generalizada, urente, no pruriginosa caracterizada por pústulas en tronco y placas erite-



FOTO 3. Áreas de hiperqueratosis en palmas y plantas en paciente con Regorafenib.



FOTO 4. Lesiones de aspecto eczematoso en cuello de paciente en tratamiento con telaprevir

matoescamosas en cuero cabelludo, tronco y pliegues. El estudio histopatológico fue compatible con psoriasis. Se suspendió adalimumab y se indicaron corticoides tópicos asociados a calcipotriol con desaparición total de las lesiones antes del mes. Dos años más tarde, en contexto de fístula rectovaginal refractaria al tratamiento, se decidió iniciar certolizumab esquema de 400 mg en un día, semana 2 y 4, y luego mantenimiento con 200 mg cada dos semanas. A los cinco meses de iniciado el tratamiento la paciente presentó nuevo brote de psoriasis (foto 5), más extenso que el previo, por lo que se suspendió la droga. Se indicó UVB-nb y corticoides tópicos asociados a ácido salicílico en cuero cabelludo con mejoría parcial. Reinició además tratamiento con 6-mercaptopurina y sulfasalazina para su enfermedad de base.

Comentarios

A continuación se describen los efectos adversos cutáneos de estos fármacos en relación con las manifestaciones que presentaron nuestros pacientes índices. La tabla 1 muestra las características más sobresalientes de estas drogas.

Brentuximab

El brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado (ACC) constituido por inmunoglobulina G1 química recombinante, y el agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE), que produce la apoptosis de las células tumorales que expresan CD30.¹

Fue aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma de Hodgkin CD30 positivo refractario o recaído.²

Su reciente aprobación y acotada indicación hacen que la experiencia respecto de los efectos adversos cutáneos sea limitada. Entre ellos se incluyen: rash cutáneo (no especificado), lesiones eritematosas con centro purpúrico y un posible caso de síndrome de Steven Johnson (SSJ).³ El manejo de las reacciones adversas cutáneas a este fármaco no está normatizado y se ajustará a la severidad de cada caso, tomando en cuenta el riesgo/beneficio de continuar con la medicación.

En el caso de nuestro paciente, se decidió continuar con la terapia con estricto monitoreo clínico ya que no presentaba compromiso extracutáneo y el brentuximab era su última alternativa terapéutica.

Vemurafenib

El vemurafenib es un inhibidor selectivo del BRAF V600E (cuya mutación produce una activación constitutiva de la vía MAPK), que demostró una mejoría de la supervivencia libre de progresión en melanoma. Fue aprobado por la FDA en agosto de 2011 como monoterapia de primera línea para pacientes con melanoma en estadio III o IV irreseccable, con mutación del BRAF.

Entre el 50 y el 80% de los pacientes responde al tratamiento y lo hace en forma rápida y dramática. Sin embar-



FOTO 5. Reacción psoriasiforme en paciente en tratamiento con certolizumab.

go, durante el mismo, la mayoría de los pacientes desarrolla resistencia a la droga.

Además de producir efectos sistémicos, los inhibidores BRAF poseen una tasa de efectos adversos cutáneos del 95%.⁴ Éstos son dosisdependientes y generalmente pueden manejarse con medidas de sostén, requiriendo sólo en el 10% de los casos la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.⁵

Del 52 al 75% de los pacientes presenta una erupción eritematosa foliculocéntrica y/o un rash maculopapular, que tiende a respetar la cara. Puede acompañarse de prurito, artralgias o fiebre, tal como ocurrió en nuestro paciente.⁶ Se han descrito casos aislados de SSJ y necrólisis epidérmica tóxica (NET). No existiría relación directa entre la severidad del rash y la eficacia de la droga.

El tratamiento depende de su severidad y no existe un consenso al respecto. En casos leves se indican emolientes, corticoides tópicos y antihistamínicos. En los moderados se agregan corticoides orales por cortos períodos y eventualmente se suspende temporariamente la droga, hasta obtener mejoría del rash y luego se reintroduce a una dosis el 25% menor, con buena tolerancia posterior, tal como sucedió con el paciente presentado. Los casos severos requieren la interrupción del tratamiento e incluso la internación del paciente.⁵⁻⁷

Regorafenib

El regorafenib fue aprobado por la FDA en septiembre de 2012 para cáncer colorrectal avanzado y en febrero de

2013 para tumores gastrointestinales estromales (GIST) avanzados y refractarios.

Es un potente inhibidor multikinasa (IMK) que bloquea varios receptores tirosin-kinasa como el VEGFR2, FGFR1, PDGFR- β , BRAF y otros. Tiene acción antianangiogénica y antiproliferativa.⁸

Además de tener efectos adversos sistémicos, puede producir diversas reacciones cutáneas, sin correlación entre la severidad de las dermatosis y la eficacia de la droga. El síndrome mano-pie (*hand-foot skin reaction* –HFSR–) es un efecto adverso típico de los IMK, afecta al 20% de los pacientes que reciben regorafenib y constituye la principal causa de disminución de la dosis o suspensión del tratamiento. Se caracteriza por presentar placas queratósicas, sobre base eritematosa, que pueden evolucionar a ampollas, localizadas exclusivamente en sitios de presión o roce. Se acompaña de dolor que puede ser invalidante, tal como sucedió en la paciente presentada. Su tratamiento constituye un desafío e incluye la utilización de medidas de soporte (guantes protectores, calzado confortable, corticoides tópicos y queratolíticos). En casos severos se requiere la disminución de la dosis del regorafenib o incluso su discontinuación.⁹

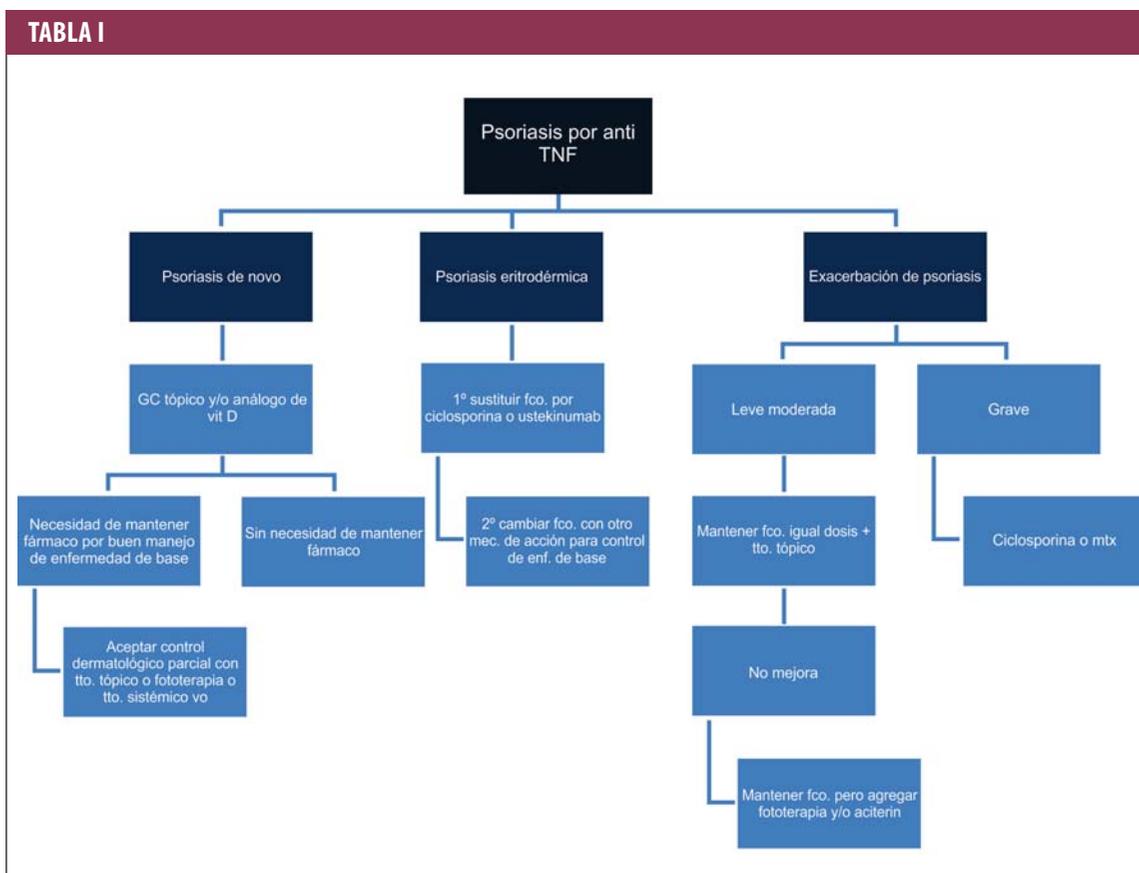
Telaprevir

El telaprevir es un inhibidor de la serina proteasa NS3/A4 esencial para la replicación viral, aprobado en 2011 para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1 en adultos con enfermedad hepática compensada, asociado a interferón pegilado alfa a/b y ribavirina.¹⁰

El 30% de los pacientes que utilizan interferón pegilado alfa y ribavirina desarrolla un rash similar dermatitis atópica con lesiones eccematosas y pruriginosas en tronco, extremidades y sitios de fricción, asociado a xerosis, excoiaciones y liquenificación. Este porcentaje aumenta a un 50% al incorporar telaprevir al tratamiento estándar.¹¹

Si bien se desconoce el mecanismo por cual se producen estos efectos adversos, recientemente se ha comunicado un caso que demostró la rápida recurrencia de la dermatitis eccematosas tras la reexposición a telaprevir, lo que sugiere que intervendrían mecanismos inmunológicos.¹¹

Las reacciones cutáneas por telaprevir se clasifican en 4 grados: grado 1 leves (erupción localizada con o sin prurito), grado 2 moderadas (erupción difusa que compromete más del 50% de la superficie corporal sin ulceración mucosa), grado 3 severas (erupciones generalizadas que



comprometen más del 50% de la superficie corporal, con compromiso mucoso, vesículas o ampollas, lesiones en diana y púrpura palpable). Las de grado 4 son reacciones adversas sistémicas con riesgo de vida, incluyen SSJ, NET, DRESS y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Las de grado 1 y 2 no requieren discontinuar el tratamiento y pueden ser tratadas utilizando emolientes, corticoides tópicos y antihistamínicos. Las reacciones grado 3 requieren suspender en forma inmediata el telaprevir y deberá considerarse la interrupción de la ribavirina con o sin interferón pegilado alfa, de no haber mejoría o si el cuadro empeora rápidamente, dentro de los 7 días siguientes de haber suspendido el telaprevir.

De existir una reacción de tipo 4, todas las drogas deben ser suspendidas en forma inmediata y permanente.¹²

No hay estudios que avalen el manejo óptimo de la dermatitis relacionada con telaprevir, por lo que se utilizan las mismas estrategias que para la dermatitis atópica o de contacto, con las que comparte características clínicas e histológicas.¹¹

Certolizumab

Es un fragmento Fab pegilado de un anticuerpo monoclonal humanizado anti TNF- α , que se une e inhibe al TNF- α . La pegilación extiende la vida media del anticuerpo, y la ausencia del fragmento Fc reduce el riesgo de toxicidad.

El certolizumab pegol se indica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que no responden a glucocorticoides o que tienen una recaída a pesar del uso de un inmunomodulador.

Desde su aprobación por la FDA en 2009, se ha comunicado la aparición de psoriasis o reacciones psoriasiformes similares a las evidenciadas por el uso de otros anti TNF- α , lo que sugiere un posible efecto de clase.¹³

El desarrollo de psoriasis en pacientes tratados con anti TNF- α se debería a un desbalance entre TNF- α e INF- α desencadenado por factores ambientales, en pacientes genéticamente predispuestos. En presencia de antagonistas de TNF- α , la sobreexpresión de INF- α estimularía células Th17, cuyo producto, la IL-17, se ha asociado con

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS

	BRENTUXIMAB	VEMURAFENIB	REGORAFENIB	TELAPREVIR	CERTOLIZUMAB
Mecanismo de acción	-Ac conjugado - Induce la apoptosis células tumorales CD30+	Inhibidor BRAF V600 E	-Inhibidor multikinastas -Bloquea receptores VEGFR2, FGFR1, PDGFR-β, BRAF	Inhibidor serina proteasa NS3/A4	Fragmento Fab del Ac monoclonal humanizado Anti TNF-α
Aprobación por la FDA	2011	2011	2012 2013	2011	2009
Frecuencia de efectos adversos cutáneos	Raro	95%	20%	50%	Raro
Indicaciones	Linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma de Hodgkin CD30 + refractarios o recaídos	Melanoma Estadio III-IV irreseccable BRAF+	-Carcinoma colorrectal -Tumores del estroma gastrointestinal	Infección crónica por VHC genotipo 1	-Artritis reumatoidea -Off label: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn
Reacciones adversas cutáneas	-Rash Síndrome de Steven's Johnson	-Rash -Fotosensibilidad -Hiperqueratosis palmoplantar o síndrome mano-pie -Erupciones acneiformes -Erupciones símil dermatitis seborreica, queratosis pilar y queratosis espinulosa -Xerodermia -Prurito -Dermatitis erosiva de pezones -Queratosis de areolas -Alopecia no cicatrizal -Eritema o flushing facial -Paniculitis y vasculitis -Potenciación de radiodermatitis aguda -Siringometaplasia escamosa ecrina -Carcinoma espinocelulares clásicos -Queratoacantomas -Nuevos melanomas primarios	-Síndrome mano-pie -Xerodermia -Alopecia -Mucosistis -Erupción símil dermatitis seborreica -Pápulas eritematosas y queratósicas foliculares -Retraso en la cicatrización de heridas -Eritema multiforme -SSJ -NET -Rash	-Dermatitis eccematosa -Fotosensibilidad -SSJ -NET -DRESS -Pustulosis exantemática aguda generalizada	-Psoriasis de novo -Exacerbación de psoriasis preexistente -Reacciones en el sitio de inyección -Infecciones cutáneas -Eccema -Prurito -Urticaria -Enfermedad del suero -Vasculitis leucocitoclástica -Lupus like
Otras reacciones adversas	-Fatiga -Fiebre -Diarrea -Náuseas -Neutropenia -Neuropatía periférica -Síndrome de lisis tumoral -Leucoencefalopatía multifocal progresiva	-Artralgias -Fatiga -Diarrea -Náuseas	-HTA severa -IAM -Hepatotoxicidad -Fatiga -Anorexia -Pérdida de peso -Diarrea -Predisposición a infecciones -Disfonía -Perforación intestinal -Hemorragias -Leucoencefalopatía posterior reversible	-Síntomas símil gripe -Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Depresión	-Anafilaxia -Convulsiones -Hipotensión -Aparición o exacerbación de neuropatía desmielinizante -Aumenta el riesgo de infecciones

En negrita, los efectos que desarrollaron nuestros pacientes.

el desarrollo de la psoriasis. Asimismo, el INF- α aumenta la expresión de receptores de citoquinas en los linfocitos T, incluyendo CXCR3, que genera una respuesta Th-1 mediada y el desarrollo de reacciones cutáneas. Además, los pacientes con EII tratados con inhibidores de TNF- α tendrían mayor riesgo de desarrollar psoriasis debido a la acción propia del fármaco y a una asociación subyacente entre la EII y la psoriasis, ya que comparten un locus (6p21) de susceptibilidad para enfermedad de Crohn y psoriasis.¹³

Entre las reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con fármacos que bloquean el TNF- α se distinguen: inducción de psoriasis de novo y exacerbación de psoriasis preexistente (que puede presentarse con igual o distinta morfología).

La latencia es altamente variable, desde días a 80 meses, con una media de 10,5 meses.¹⁴ Nuestra paciente desarrolló los brotes al mes de recibir adalimumab y luego de cinco meses de iniciar tratamiento con certolizumab. Esta paciente presentó una exacerbación con cambio de morfología. De una psoriasis leve evolucionó a psoriasis pustulosa, en placas e invertida de difícil manejo con ambos anti TNF- α , lo que apoya el efecto de clase.

Ante un paciente que desarrolle una reacción psoriasiforme durante el tratamiento con algún agente anti TNF- α se deben descartar posibles factores desencadenantes como una infección, situaciones de estrés o ingesta de nuevos fármacos. El tratamiento de estas reacciones dependerá de la severidad de la misma. Puede ir desde la simple colocación de corticoides tópicos manteniendo la medicación biológica en las reacciones más leves hasta el uso de metotrexate, ciclosporina o fototerapia en los casos más graves. La decisión de suspender el anti TNF dependerá de la efectividad que éste tenga en el control de la enfermedad de base, planteando siempre la ecuación riesgo-beneficio.^{14,15}

Concluimos que los avances de la ciencia han logrado mejorar la sobrevida y la morbimortalidad de los pacientes con infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades oncológicas, a través del desarrollo de nuevos fármacos que no están exentos de producir efectos adversos.

Es un desafío para el dermatólogo, en esta medicina en constante avance, poder reconocer los efectos adversos cutáneos a los nuevos fármacos y manejarlos correctamente.

Bibliografía

1. Newland A., Li J., Wasco I., Aziz M. Brentuximab Vedotin: A CD30-Directed Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate, *Pharmacotherapy*, 2013, 33: 93-104.
2. Vaklavas C., Forero Torres A. Safety and efficacy of Brentuximab Vedotin in patients with Hodgkin Lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma, *Ther. Adv. Hematol.*, 2012, 3: 209-225.
3. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P., Kennedy D.A. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas, *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 1812-1821.
4. Chu E.Y., Wanat K.A., Miller C.J., Amaravadi R.K. et al. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: A clinicopathologic study, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 67: 1265-1272.
5. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A., Prieto V.G. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma, *Oncologist*, 2013, 18: 314-322.
6. Sinha R., Edmonds K., Newton-Bishop J.A., Gore M.E. et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities, *Br. J. Dermatol.*, 2012, 167: 987-994.
7. Harding J.J., Pulitzer M., Chapman P.B. Vemurafenib Sensitivity Skin Reaction after Ipilimumab, *N. Engl. J. Med.*, 2013, 366: 866-868.
8. George S., Wang Q., Heinrich M.C., Corless C.L. et al. Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Phase II Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30: 2401-2407.
9. Urban C., Anadkat M.J. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers, *J. Gastrointest. Oncol.*, 2013, 4: 319-327.
10. Lamers M.H., Broekman M.M., Boucher C.A., Brouwer J.T. et al. Treatment of hepatitis C mono-infection in adults - Dutch national guidelines, *Neth. J. Med.*, 2013, 71: 377-385.
11. Roujeau J.C., Mockenhaupt M., Tahan S.R., Henshaw J. et al. Telaprevir-related dermatitis, *JAMA Dermatol.*, 2013, 149: 152-158.
12. Cacoub P., Bourlière M., Lübke J., Dupin N. et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals, *J. Hepatol.*, 2012, 56: 455-463.
13. Kip K.E., Swoger J.M., Grandinetti L.M., Barrie A.M. et al. Tumor necrosis factor α antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system, *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, 19: 1164-1172.
14. Navarro R., Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- α therapy, *Actas Dermosifiliogr.*, 2013, S0001-7310 (13) 00254-258.
15. Sehtman A., Rocha C., Zúñiga P., Donatti L. et al. Terapia biológica en dermatología (2ª parte), *Act. Terap. Dermatol.*, 2013, 36: 176.