

Basophil activation test as a helpful tool for the diagnostic and treatment of a case of anaphylaxis due to a preparation of depot testosterone

La prueba de activación de basófilos como ayuda para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia asociada a un preparado de testosterona

Felipe Santos-Vicente,¹ Margarita Latasa-Eceizabarrena,¹ Juan Luis Estrada-Rodríguez,¹ Begoña Pérez,² María Luisa Sanz-Larruga³

Abstract

Introduction: In many cases of drug allergy, it is necessary to do in vitro test, for several reasons. BAT (basophil activation test) is a very useful weapon in these cases. In many iv. or im. depot preparations, the culprit of the allergic reaction is an excipient, and not the main component.

Case report: A 37-year-old male, suffering from a Klinefelter syndrome needed treatment with a preparation of undecanoate of testosterone (Reandron). With the last administered dose, he suffered an anaphylactic shock with Kounis syndrome. The patient declined any in vivo studies, so we thought of BAT as a possibility for the diagnosis. The results were remarkable, showing a very high positivity to castor oil.

Conclusions: This is the second case in the world of anaphylaxis to a preparation of Testosterone, and the first one with the castor oil (also called Cremophor or Kolliphor) as responsible. El BAT was essential for the diagnosis and ulterior treatment of this patient. This is the first time, that this study with BAT, has been done with a Testosterone preparation.

Key words: Testosterone, Basophil activation test, Cremophor, Kolliphor, Anaphylaxis

Resumen

Introducción: En muchos casos de alergia a medicamentos, es necesario realizar pruebas in vitro por diversos motivos. La PAB (prueba de activación de basófilos) es un arma útil en estos casos.

Reporte de caso: Se trata de un hombre de 37 años en tratamiento con undecanoato de testosterona relacionado a síndrome de Klinefelter; que al momento de la última administración de la dosis, el paciente sufrió un choque anafiláctico acompañado de síndrome de Kounis. Por la necesidad de seguir con el tratamiento con testosterona, decidimos recurrir a la PAB para el diagnóstico, y los resultados fueron concluyentes, se documentó positividad al aceite de ricino.

Conclusiones: A nivel mundial, este es el segundo caso de anafilaxia asociado a undecanoato de testosterona y el primero donde el aceite de ricino ha sido el responsable. La PAB se hizo necesaria para el diagnóstico y el posterior tratamiento de este paciente.

Palabras clave: Testosterona, Prueba de activación de basófilos, Anafilaxia

¹Complejo Hospitalario de León, Servicio de Alergología, León, España

²Complejo Universitario de León, Servicio de Endocrinología, León, España

³Clínica Universitaria de Navarra, Departamento de Alergología, Pamplona, España

Correspondencia: Felipe Santos-Vicente.
fsantos@saludcastillayleon.es

Recibido: 08-07-2020

Aceptado: 30-04-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.783

Introducción

Los preparados a base de testosterona depot en pacientes que requieren terapia con esta hormona, han supuesto una ventaja sobre las formulaciones tradicionales de testosterona, ya que proporcionan una concentración de componentes sanguíneos más constante, mejor farmacocinética y mayor durabilidad y estabilidad, con un menor número de inyecciones.¹

Existen diferentes preparados depot de testosterona como propionatos, cipionatos o undecanoatos. El undecanoato de testosterona es un preparado utilizado en la actualidad por sus propiedades farmacodinámicas.

En este estudio describimos un caso de anafilaxia asociado al uso de undecanoato de testosterona. La prueba de activación de basófilos (BAT, *basophil activation test*, resultó ser de gran ayuda.

BAT es una prueba *in vitro*, con resultados muy prometedores en alergia medicamentosa y alimentaria. También se ha utilizado en estudios de sensibilización a veneno de himenópteros y con látex. No es muy frecuente su uso en alergia por varias causas: logísticas, económicas, formación. En resumen, consiste en la incubación de los basófilos a diferentes diluciones, tanto del paciente con el fármaco o alimento sospechoso, como de individuos control, para determinar el grado de activación de los basófilos utilizando diferentes marcadores de superficie específicos (expresión CD 63 o CD 203c) o internos P-p38MAPK. El resultado se mide por citometría de flujo, mediante anticuerpos monoclonales específicos acoplados a un fluorocromo. La activación se puede producir por mecanismos IgE dependientes o IgE independientes.²

En alergia medicamentosa, su uso se ha validado con agentes bloqueadores neuromusculares, antibióticos betalactámicos, medios de contraste iodados, clorhexidina, gelatina o carboximetilcelulosa. Pero se está ampliando día a día su uso a antiinflamatorio no esteroideos (AINE), Omeprazol, Cremofor, heparinas, coloides, sales de platino, colorantes, coloides, hialuronidasa, etcétera.

Existen todavía varios inconvenientes para su uso: coste económico, saber concentración óptima del medicamento, umbrales de positividad, solubilidad del fármaco, manejo de la muestra y condiciones de preincubación. Como tantas veces en medicina, las situaciones se van solventando con la experiencia de uso. Sus indicaciones principales pueden ser revisadas en el EAACI position paper de 2015.³

Reporte de caso

Se trata de un hombre de 37 años de edad, con síndrome de Klinefelter. Desde los 20 años de edad está en tratamiento con un inyectable de 1000 mg/4 mL de testosterona. Cada mL contiene 250 mg de undecanoato de testosterona, que corresponden a 157.9 mg de testosterona. Como excipientes contiene benzoato de bencilo y aceite de ricino refinado.

Con la última dosis ministrada, inmediatamente manifestó prurito y eritema generalizado, prurito palmo-plantar

y orofaríngeo, angioedema palpebral y labial, disnea, crisis comicial y dolor torácico, seguido de mareo y pérdida de conciencia; por lo que ameritó asistencia por los servicios de emergencia. En un electrocardiograma se observaron alteraciones del segmento ST, en conjunto a una elevación de las enzimas musculares cardíacas; el diagnóstico fue infarto agudo de miocardio secundario a choque anafiláctico (síndrome de Kounis tipo II).

El paciente requería seguir tratándose con testosterona, según las indicaciones de su médico tratante del servicio de endocrinología, de ahí surgió la necesidad del estudio alérgico. El paciente, dada la gravedad del cuadro sufrido, declinó a que se le realizaran pruebas *in vivo*. Esto ocurre con frecuencia en episodios de anafilaxia severa asociados a alimentos o medicamentos y los alergólogos entonces nos servimos únicamente de métodos *in vitro*. La concentración sérica de IgE total fue 97 UI/m; la triptasa basal estuvo dentro de la normalidad; la IgE específica contra la semilla de ricino fue negativa.

Contactado el laboratorio fabricante de la testosterona, conseguimos muestras por separado de los tres componentes: undecanoato de testosterona, aceite de ricino refinado y benzoato de bencilo. Decidimos realizar BAT.

Los resultados que obtuvimos tras incubar los basófilos del paciente con los diversos componentes del fármaco vienen reflejados en el Cuadro 1.

Los resultados se pueden expresar en porcentaje de basófilos activados respecto del total o a veces mediante gráficas de

Cuadro 1. Resultados de la prueba de activación de basófilos

		Número de basófilos	% de activación
Control negativo		151	9.3
Control positivo		84	82.1
Benzoato de bencilo	1/100	260	0.0
	1/1000	238	6.7
	1/10000	226	10.2
Aceite de ricino	1/100	356	0.3
	1/1000	284	84.9
	1/10000	202	80.2
Testosterona undec.	20 ng/mL	143	0.0
	2 ng/mL	257	11.7
	0.2 ng/mL	264	11.7

% activación: porcentaje de basófilos respecto al total, que responde a un determinado estímulo y se activa.

Expresión del marcador CD63.

puntos, según las subpoblaciones que determinan los marcadores activados. En nuestro caso lo expresamos en porcentaje.

El resultado fue muy sorprendente y clarificador: hubo una masiva activación de los basófilos, tras la incubación con aceite de ricino, a diferentes diluciones, siendo negativo el estudio para los otros dos componentes del preparado inyectable, (testosterona y benzoato de bencilo), y lógicamente también negativo para los controles negativos realizados. Siempre se usa un control negativo y un control positivo en el estudio.

A raíz de estos hallazgos, nos pusimos en contacto con el servicio de endocrinología para valorar otras posibilidades para el paciente y seguir tratamiento con testosterona. Al principio, y para ver la tolerancia, dada la gravedad del cuadro inicial, el paciente se trató con parches de testosterona (propionato de testosterona: 50 mg/5 g de gel). Lo toleró sin problemas, pero lógicamente esta no es una solución muy útil en la práctica clínica y decidimos administrar un preparado im. de 250 mg clopentilfosfonato de testosterona, que tiene como excipientes clorambutol, oleato de etilo y aceite de oliva. El paciente toleró el preparado, y en la actualidad está con administración bimensual.

Discusión

Presentamos un caso clínico de anafilaxia, con síndrome de Kounis tipo II, por un derivado depot de undecanoato de testosterona.

Los excipientes de un producto se usan para dar color, sabor o controlar la estabilidad, duración y solubilidad del principal ingrediente. El aceite de ricino, dentro de sus muchos usos, se utiliza como emulsificante en algunos medicamentos inyectables y proporciona una mayor vida media al producto. El aceite de ricino se ha utilizado como vehículo para hormonas esteroideas durante décadas,⁴ pues prolonga su efecto en relación con las suspensiones acuosas equivalentes, al incrementar los depósitos de las hormonas en el tejido graso. A veces aparece con su nombre tal cual, pero con más frecuencia aparece con el nombre de su aceite vegetal en inglés, *castor oil*, o como aceite purificado: Cremofor (Cremophor). Hoy en día se ha renombrado a Kolliphor.

Hay una gran confusión en los nombres de estos excipientes,⁵ resumiendo: se mezcla el aceite con óxido de etileno. Si

se hace en proporción molar 1:40 aparece el Cremofor RH40 o Kolliphor RH40, también conocido como macroglicerol hidroxiestearato o también como PEG-40 *hydrogenated castor oil*. Se usa como excipiente en productos por vía oral (antivirales, antiepilépticos, ciclosporina) o laxantes.

Si la proporción es 1:35 aparece el Cremofor EL o Kolliphor EL, o PEG-35 castor oil o técnicamente macroglicerol ricinoleato. Se usan por vía iv en preparados depot.

Los PEG (polietilenglicoles) se les conoce también como *macrogol*. Con el Cremofor EL (hoy Kolliphor EL), se han descrito reacciones anafilácticas, en medicamentos inyectables como: ciclosporina, antineoplásicos, complejos vitamínicos A, K, y anestésicos generales. Respecto al mecanismo de acción, hay casos descritos con activación del complemento y en otros una vía IgE dependiente.^{6,7,8,9}

En la literatura, solo se tiene conocimiento de un caso de reacción anafiláctica por el uso de un preparado depot de undecanoato de testosterona, donde el responsable fue el benzoato de benzilo.¹⁰ En nuestro caso, el BAT negativo descartó esta posibilidad.

Para el estudio de cuadros de anafilaxia con Cremofor, solo se ha utilizado el TAB como ayuda en el diagnóstico, en otro caso de anafilaxia, con Ciclosporina.

Nosotros confirmamos en este caso la utilidad de esta prueba.

Conclusiones

Por primera vez se describe un caso de anafilaxia asociado a un preparado de undecanoato de testosterona, donde el responsable ha sido el Cremofor.

Lo ideal es realizar tests *in vivo*, pero a veces las circunstancias obligan a buscar métodos *in vitro* como alternativa, sobre todo en el campo de la alergia a medicamentos.

Conflicto de Intereses

Por este estudio no se ha recibido ninguna ayuda ni pública, ni privada, comercial o publicitaria.

Agradecimientos

A las enfermeras del Servicio de Alergología por su tiempo y dedicación: Chelo, Marta, Begoña y Rosana.

Referencias

1. Schubert M, Minneman T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5429-5434. DOI: 10.1210/jc.2004-0897
2. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate -type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:555-66. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.011
3. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70:1393-1405. DOI: 10.1111/all.12698
4. Riffkin C, Huber R, Keysser CH. Castor oil as a vehicle for parenteral administration of steroid hormones. *J Pharm Sci.* 1964;53:893-395. DOI: 10.1002/jps.2600530809
5. Reiner R, Breyneart C, Dens A-C, et al. Allergic reactions to polyethoxylated castor oil derivatives: A guide to decipher confusing

- names on pharmaceutical labels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8::1136-1138. DOI: 10.3892/mmr.2013.1264
6. Caballero ML, Quirce S. Immediate hypersensitivity reactions caused by drug excipients: a literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:86-100. DOI: 10.18176/jiaci.0476
 7. Dye D, Watkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br Med J.* 1980;280:1353. DOI: 10.1136/bmj.280.6228.1353
 8. Hüttel MS, Schou-Olesen A, Stoffersen E. Complement-mediated reactions to diazepam with Cremophor as solvent (Stesolid MR). *Br J Anaesth.* 1980;52:77-79. DOI: 10.1093/bja/52.1.77
 9. Ebo DG, Piel GC, Conraads V, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:243-245. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62234-X
 10. Ong GSY, Somerville CP, Jones TW, Walsh JP. Anaphylaxis triggered by benzyl benzoate in a preparation of depot testosterone undecanoate. *Case Rep Med.* 2012;2012:384054. DOI:10.1155/2012/384054
-

ORCID

Felipe Santos-Vicente, 0000-0003-1493-6152; Margarita Latasa-Eceizabarrena, 0000-0003-1220-0993; Juan Luis Estrada-Rodríguez, 0000-0003-4751-1265; Begoña Pérez, 0000-0001-7174-9658; María Luisa Sanz -Larruga, 0000-0001-6006-4573