

## Reacción infusional grave e infrecuente por trastuzumab



### *An unexpected and severe infusion reaction induced by trastuzumab*

Sr. Director:

#### Introducción

El trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti HER-2, puede producir reacciones relacionadas con la infusión, generalmente leves o moderadas. El mecanismo de estas reacciones, al igual que con otros anticuerpos monoclonales, se cree que está asociado con liberación de citoquinas, más que con reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por Ig-E<sup>1</sup>. Su aparición es más frecuente durante la infusión o en las 2 horas posteriores a la primera o segunda administración del fármaco. Los síntomas más habituales son fiebre y escalofríos<sup>2</sup>. Se han descrito reacciones graves<sup>3,4</sup>, aunque su frecuencia estimada es inferior al 1%<sup>5</sup>. Las reacciones graves son más frecuentes durante la primera administración y se caracterizan principalmente por síntomas respiratorios. En la mayoría de los pacientes es posible reintroducir el fármaco sin que aparezcan nuevos síntomas<sup>2</sup>.

#### Caso clínico

Paciente de 62 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que recibía tratamiento crónico con glimepirida, bilastina, amlodipino, irbesartan e hidroclorotiazida. Fue diagnosticada de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales negativos y HER2 sobreexpresado, e inició tratamiento de 1ª línea con paclitaxel asociado a trastuzumab semanal. Se administraron tres dosis de trastuzumab sin incidencias. Durante la infusión de la tercera dosis de paclitaxel (premedicado de forma habitual), una vez administrado el trastuzumab, la paciente sufrió una reacción infusional grave con dificultad respiratoria y escalofríos; a la exploración se objetivó hipotensión y sibilantes espiratorios en relación con broncoespasmo. Se trató con oxigenoterapia y administración intravenosa de 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona vía intravenosa. Por este motivo, se sustituyó el esquema por trastuzumab trisemanal, asociado a vinorelbina; durante la administración de trastuzumab (4ª dosis en total), la paciente experimentó una reacción infusional grave, con dificultad respiratoria, hipotensión, dolor abdominal, y rubor facial. Fue tratada de la misma forma que en el ciclo anterior con la adición de fluidoterapia, con mejoría parcial de la situación clínica, apareciendo fiebre y tiritona por lo

que se decidió ingresar a la paciente, que recuperó su situación basal en las primeras 24 horas tras la reacción.

Cinco días más tarde, se programó de nuevo la administración del fármaco, con la paciente hospitalizada, con premedicación (dexametasona 20 mg, dexclorfeniramina 5 mg, ranitidina 50 mg y paracetamol 1 g, todo ello por vía intravenosa) y vigilancia estrecha. Se administró inicialmente una dosis de prueba, a velocidad creciente, iniciándose a 0,1 mg/h y duplicándose la velocidad cada 10 min, hasta administrar 5 mg (duración total 82 min). Dada la buena tolerancia, se instauró la infusión con el resto de la dosis, 440 mg, en 250 ml, programando 90 min de duración. Tras 20 min la paciente presentó rubor facial, dolor lumbar intenso y sudoración profusa, por lo cual se suspendió definitivamente el fármaco, (dosis total administrada 97 mg). Recibió tratamiento con 300 mg de hidrocortisona, 5 mg de dexclorfeniramina y 1 g de paracetamol, con mejoría sintomática, tras la cual se le administró la dosis de vinorelbina sin ninguna incidencia adicional.

#### Comentario

El patrón de aparición de la reacción adversa presentada difiere del habitual para el fármaco en varios aspectos: en primer lugar por su gravedad, poco habitual para los tratamientos con trastuzumab, ya que la incidencia de reacciones graves se ha cifrado en el 0,3%<sup>2</sup>; en segundo lugar por aparecer tras tres administraciones sin incidencias, cuando se han descrito principalmente tras la primera administración<sup>2,4</sup>; en tercer lugar, por la imposibilidad de reintroducción del fármaco incluso con premedicación e inicio gradual, si bien no se realizó un esquema de desensibilización estándar<sup>6</sup>, por considerar poco probable que se tratase de una reacción real de hipersensibilidad. En la revisión de Cook-Bruns<sup>2</sup> se describe un 85% de reintroducciones del fármaco de forma segura.

Los síntomas sí coincidieron con los descritos con mayor frecuencia que son respiratorios (65%), escalofríos (32%), reducción en la saturación de oxígeno (15%), hipotensión y fiebre (14%)<sup>2</sup>. Otros síntomas descritos son dolor de cabeza, fatiga<sup>3</sup>, temblor generalizado, sudoración, hipertensión y taquicardia sinusal<sup>4</sup>.

Comentar que la reacción imputada a paclitaxel, durante la tercera semana, pudo ser causada por este fármaco o por el trastuzumab administrado previamente. En el caso clínico descrito por Giuliani<sup>4</sup>, la paciente había presentado reacción previa con docetaxel.

Aplicando el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado<sup>7</sup>, la reacción se clasificaría como definida, en base a la secuencia temporal compatible, el conocimiento previo (aunque con un patrón de presentación distinto), la mejoría tras la retirada del fármaco, la reaparición tras la reexposición y la no existencia de causas alternativas; con una puntuación total superior a 8.

El interés de esta comunicación radica en dar a conocer una forma de presentación no habitual de la reacción

infusional a trastuzumab, que puede inducir al clínico a pensar en la existencia de una causa alternativa o a infraestimar la gravedad potencial de la reintroducción del fármaco. Las características descritas apuntan hacia una reacción clásica de hipersensibilidad tipo 1.

## Bibliografía

1. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist*. 2007;12:601-9.
2. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*. 2001;61(Suppl. 2):58-66.
3. Tada K, Ito Y, Hatake K, Okudaira T, Watanabe J, Arakawa M et al. Severe infusion reaction induced by trastuzumab: a case report. *Breast Cancer*. 2003;10(2):167-9.
4. Giuliani J. A severe delayed infusion reaction induced by trastuzumab: a life threatening condition. *Med Oncol*. 2012;29(5):3597-8.
5. Boekhout AH, Beihnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist*. 2011;16:800-10.
6. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp*. 2012;36:148-58.
7. Algoritmo Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

M.ª Sacramento Díaz-Carrasco<sup>1</sup>, C. Ramírez<sup>2</sup>, S. Montenegro<sup>3</sup> y J. L. Alonso-Romero<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dra. en Farmacia. FEA. Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Lda. en Farmacia. FIR. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. <sup>3</sup>Lda. en Medicina. MIR. Servicio Oncología Médica. <sup>4</sup>Dr. en Medicina. Jefe de Sección Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: msacramento.diaz@carm.es  
(M.ª Sacramento Díaz-Carrasco).

Recibido el 18 de diciembre de 2013; aceptado el 31 de marzo de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.1169

## Reacción de hipersensibilidad a etopósido. A propósito de un caso



### *Hypersensitivity reaction to etoposide. A case report*

*Sr. Director:*

El etopósido es un agente antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el sarcoma de Ewing.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad (RH) con etopósido es baja (1-3%)<sup>1</sup>. En los casos en los que se producen, suelen presentarse en los primeros minutos de la infusión aunque también pueden aparecer horas después de la administración<sup>2</sup>. Estas RH se manifiestan con fiebre, escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Generalmente remiten al interrumpir el tratamiento y administrando antihistamínicos y glucocorticoides<sup>1</sup>. A continuación se describe un caso de un paciente que presentó una RH tardía a etopósido.

## Descripción del caso

Paciente de 17 años de edad (peso = 84 kg, talla = 180 cm; superficie corporal = 2 m<sup>2</sup>), con antecedentes de asma alérgica sin tratamiento de base e intolerancia a amoxicilina-clavulánico que fue diagnosticado de sarcoma de Ewing grupo 1 (tumor localizado, no axial, no metástasis) en el fémur derecho. Inició el primer ciclo de quimioterapia según el protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP-EWING 2001) con inducción "VIDE" (Tabla 1). Como tratamiento de soporte se administró sueroterapia con electrolitos, granisetron 1 mg/12 h y alopurinol 300 mg/día.

En la analítica previa al primer ciclo de quimioterapia todos los parámetros analíticos se encontraban dentro de los valores normales.

Se inició el ciclo de quimioterapia con la administración de vincristina. Posteriormente se inició la infusión de etopósido. Tras 90 minutos de infusión, presentó una erupción urticariforme en cara, tórax, espalda, brazos y muslos. Se detuvo inmediatamente la infusión de etopósido y se administraron 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa. A los pocos minutos de la administración de difenhidramina el rash disminuyó. No se reinició la infusión de etopósido y se pospuso 24 horas la administración del resto de citostá-

**Tabla 1.** Ciclo de inducción "VIDE"

Fármaco	Posología	Dosis a administrar	Días del ciclo	Tiempo de administración
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máx. 2 mg)	2 mg/día	1	Infusión i.v en 15 min
Etopósido	150 mg/m <sup>2</sup> /día	300 mg/día	1-3	Infusión i.v en 3 h
Ifosfamida	3.000 mg/m <sup>2</sup> /día	6.000 mg/día	1-3	Infusión i.v en 1 h
Mesna	3.600 mg/m <sup>2</sup> /día	7.200 mg/día	1-4	Infusión i.v. en 24 h (iniciar 1 h antes de la ifosfamida)
Doxorubicina	20 mg/m <sup>2</sup> /día	40 mg/día	1-3	Infusión i.v. en 4 h