

Reacción infusional grave a trastuzumab emtansina

RUIZ GÓMEZ A, SÁEZ GARRIDO M, TOMÁS LUIZ A, DÍAZ CARRASCO MS

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)

Fecha de recepción: 20/07/2018 - Fecha de aceptación: 26/07/2018

INTRODUCCIÓN

El trastuzumab emtansina es un anticuerpo monoclonal humanizado anti HER-2 conjugado con DM1, un citotóxico inhibidor de microtúbulos derivado de la maytansina. Puede producir reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), asociadas generalmente con la liberación de citoquinas¹. Este tipo de reacciones suele darse sobre todo durante la primera perfusión, por lo que se recomienda administrar la primera dosis en 90 minutos y vigilar estrechamente al paciente. Los síntomas más característicos son rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia².

En los diferentes estudios realizados previos a la aprobación de trastuzumab emtansina, en los que se incluyeron un total de 882 pacientes, se notificaron RRP de grado 1-2 en 39 pacientes (4,5%) y sólo una de grado 3, clasificadas según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer³.

El trastuzumab emtansina está indicado en cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en pacientes que han recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano. No se recomienda su administración en pacientes que han sufrido previamente reacciones graves con la infusión de trastuzumab que obligaran a la suspensión definitiva del mismo².

Existe menos experiencia de reintroducción de trastuzumab en pacientes que hayan experimentado reacciones infusionales graves con trastuzumab emtansina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 38 años, diagnosticada en 2015 de carcinoma ductal infiltrante de mama con receptores hormonales negativos y sobreexpresión de HER-2. Recibió seis ciclos de quimioterapia adyuvante según el esquema TC, docetaxel intravenoso (IV) 75 mg/m² y ciclofosfamida IV 600 mg/m², seguido de trastuzumab subcutáneo (sc) a dosis fija de 600 mg trisemanal hasta completar un año (18 ciclos). En el sexto mes tras la adyuvancia, la paciente presentó recurrencia de

la enfermedad con lesiones metastásicas pulmonares con un patrón de "suelta de globos" y metástasis ganglionares.

Ante la recaída precoz, se decide iniciar tratamiento con trastuzumab emtansina IV 3,6 mg/kg. Tras los primeros segundos de su administración la paciente experimenta una reacción infusional de grado 3, presentando disnea, picor de ojos y nariz, congestión nasal, edema facial y angioedema. El Servicio de Oncología, junto con el área de Oncología del Servicio de Farmacia, deciden interrumpir definitivamente el tratamiento con trastuzumab emtansina. Se sustituye por capecitabina 1.000 mg/m²/12 h cada 14 días y lapatinib 1.250 mg/24 h cada 21 días, reduciendo la dosis de ambos fármacos un 20% tras el primer ciclo por toxicidad no hematológica grado 3. Durante el tercer ciclo, ingresa por dolor en hemitórax derecho con progresión de la enfermedad, por lo que se suspende el esquema con capecitabina y lapatinib y se decide instaurar tratamiento con paclitaxel IV 80 mg/m² semanal y trastuzumab IV 6 mg/kg (dosis de carga, 8 mg/kg) cada 21 días.

Tras consultar la bibliografía y no hallar recomendaciones sobre el uso de trastuzumab en pacientes con reacción previa a trastuzumab emtansina, desde el Servicio de Farmacia se recomienda premedicar el trastuzumab con dexclorfeniramina IV 5 mg, ranitidina IV 50 mg y dexametasona IV 20 mg, e iniciar la perfusión a ritmo lento. Éste fue administrado sin incidencias y con buena tolerancia, manteniéndose la premedicación únicamente durante el primer ciclo.

Se administraron un total de cinco dosis IV, hasta progresión en el quinto ciclo. Se inició cuarta línea de tratamiento con trastuzumab sc 600 mg cada 21 días, asociado a vinorelbina 60 mg/m² los días 1, 8 y 15 del ciclo. El trastuzumab se administró sin incidencias y sin necesidad de premedicación durante dos ciclos, hasta modificación del tratamiento al esquema AC (adriamicina IV 60 mg/m² y ciclofosfamida IV 600 mg/m²) por progresión de la enfermedad.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

DISCUSIÓN

Las RRP de trastuzumab emtansina son infrecuentes y generalmente leves o moderadas. El caso presentado fue, sin embargo, grave y con sintomatología que sugiere una reacción con componente de anafilaxia⁴. Según los métodos de evaluación de la causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia humana⁵, al existir una cronología compatible, conocerse varios casos previos de RRP a trastuzumab emtansina, producirse mejoría con la retirada del fármaco y no existir otra causa que la justificara, la reacción se clasificaría como probable, con una puntuación de 6.

El tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en pacientes con reacción a trastuzumab relacionada con la perfusión. Sin embargo, no existe información sobre la posible aparición de reacciones cruzadas que contraindiquen el uso de trastuzumab en pacientes en los que se haya tenido que interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina por el mismo motivo. En la paciente descrita, la reintroducción de trastuzumab fue posible sin incidencias, pudiendo retirarse la premedicación profiláctica tras la primera administración.

Debido a las múltiples recaídas de la paciente, que tuvieron lugar en cortos periodos de tiempo, se podría valorar reintroducir el trastuzumab emtansina con premedicación y ritmo de perfusión lento. Sin embargo, debido a la rapidez y la gravedad con la que se produjo la RRP, así como el tipo de síntomas que se produjeron, que podrían reflejar un me-

canismo anafiláctico, se desestimó la reintroducción del fármaco por el riesgo de reaparición con mayor gravedad^{2,4}. En conclusión, con esta comunicación se pretende dar a conocer un caso de reintroducción satisfactoria del tratamiento con trastuzumab, tanto IV como SC, en una paciente con reacción previa a trastuzumab emtansina, recomendando en la primera dosis la premedicación del fármaco y el inicio lento de la infusión, dada la ausencia de información.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther.* 2003;1:38.
2. Fichas técnicas de medicamentos [citado junio 2018]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113885001/FT_113885001.pdf.
3. Kadcyła: EPAR - Public Assessment Report [citado 6 de junio de 2018]. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf.
4. UpToDate [Base de datos en Internet]: Infusion-related reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy). [citado 6 junio 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-mono-clonal-antibodies-used-for-cancer-therapy?search=infusion%20related%20mono-clonal%20antibodies&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H351179237.
5. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.