



Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

## Reacciones de infusión.

Q.F. Juan Roldán

Las reacciones de infusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que ocurre en relación con la administración del fármaco y pueden manifestarse en forma inmediata o retardada<sup>1</sup>. Típicamente son de intensidad leve a moderada, se desarrollan durante la infusión o algunas horas después, y comúnmente se asocian con un complejo de escalofríos, fiebre, náusea, astenia, dolor de cabeza, erupción cutánea y prurito<sup>2</sup>.

Es importante conocer el mecanismo a través del cual se produce una reacción de infusión, ya que esto puede ayudar a decidir sobre la acción a tomar con ella<sup>3</sup>. Las reacciones de infusión siempre involucran al sistema inmunológico; algunas, sin embargo, son de naturaleza alérgica y típicamente están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), mientras que otras, que no son verdaderas reacciones alérgicas y no están mediadas por IgE, son reacciones de liberación de citoquinas<sup>3</sup>. A las primeras se les suele llamar anafilácticas y a las segundas, anafilactoides<sup>3</sup>. Independientemente de si la reacción es alérgica o no, las manifestaciones clínicas son las mismas y requieren una evaluación rápida y precisa y un manejo apropiado para prevenir consecuencias graves, que pueden incluir la muerte<sup>3</sup>.

Cualquier fármaco puede provocar alguna respuesta del sistema inmunológico; lo más frecuente es que esta respuesta sea una reacción menor y transitoria<sup>3</sup>. Cuando el sistema inmunológico reacciona

de forma excesiva, es decir, cuando se produce una hipersensibilidad, surgen síntomas o problemas serios, particularmente si la respuesta inmune es muy repentina y severa<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas de una reacción de infusión pueden presentarse desde el inicio de la infusión; su gravedad varía, incluyendo muchos síntomas que involucran diferentes sistemas corporales<sup>3</sup>. Los síntomas varían de leves (por ejemplo, escalofríos, erupción, etc) a severos, incluyendo, aunque en una frecuencia muy baja, anafilaxis severa que puede poner en riesgo la vida del paciente<sup>4</sup>. Aunque la temporalidad de los diferentes tipos de reacciones de infusión puede variar, los signos y síntomas iniciales de las reacciones de liberación de citoquinas y reacciones anafilácticas a menudo son idénticos<sup>3</sup>, e incluyen comúnmente hipotensión, disnea, erupción cutánea y taquicardia<sup>4</sup>. Los procedimientos iniciales de manejo también son similares<sup>3</sup>; sin embargo, es imprescindible comprender tanto las propiedades farmacológicas del medicamento como los mecanismos de la reacción para llevar adelante una prevención adecuada y un manejo eficaz<sup>3</sup>. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una reacción severa se cuentan el historial de atopía, asma y el uso tanto de analgésicos opioides como el de antihipertensivos como inhibidores de la ECA o betabloqueadores, lo cual refleja situaciones clínicas de riesgo ante los dos principales síntomas de las reacciones

de infusión severas: el colapso cardiovascular y la insuficiencia respiratoria<sup>4</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) son definidas como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del medicamento, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular<sup>5</sup>.

Las reacciones inmediatas (de tipo 1) aparecen durante las primeras horas después de la administración y son muy heterogéneas en la etiología y presentación: náuseas, vómitos, reacciones cutáneas, síntomas respiratorios, hipotensión; se han reportado también casos de anafilaxia, urticaria y angioedema<sup>3</sup>, pudiendo acompañarse de sensación de muerte inminente<sup>6</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad tardía pueden aparecer entre 1-2 horas y 14 días después de la administración, a menudo con síntomas similares a la enfermedad del suero<sup>3</sup>, habiéndose reportado también erupciones cutáneas, vasculitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica<sup>4</sup>. La aparición rápida de los síntomas se suele corresponder con una mayor gravedad de la reacción<sup>3</sup>.

Durante la exposición inicial, se producen anticuerpos IgE y se unen a receptores en mastocitos y basófilos<sup>3</sup>. Con la exposición posterior, los anticuerpos fijados como diana reaccionan al antígeno y activan la producción y liberación de mediadores de mastocitos en tejidos y de basófilos en sangre periférica, tales como histaminas, leucotrienos y prostaglandinas<sup>3</sup>. La liberación de los mediadores produce contracciones musculares lisas, vasodilatación, extravasación de fluidos y aumento de las secreciones mucosas, dando como resultado los signos y síntomas característicos de este cuadro<sup>3</sup>. El aumento de la permeabilidad vascular, un signo distintivo de anafilaxia, puede permitir una transferencia de hasta el 50% del líquido intravascular al espacio extravascular en tan sólo 10 minutos, pudiendo producirse la muerte por hipoxemia o shock<sup>3</sup>.

El Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es

un cuadro sistémico caracterizado por la aparición de artralgias con mialgias, fiebre, cefalea, afectación respiratoria, hipo o hipertensión, náuseas, vómitos, rash cutáneo con descamación y prurito, sudoración y taquicardia<sup>7</sup>. Estas reacciones son un efecto secundario distintivo de los anticuerpos monoclonales<sup>3</sup>. Se han notificado reacciones graves de infusión con todos los anticuerpos monoclonales, tanto en ensayos como en la práctica clínica<sup>2</sup>. Se trata de un cuadro dinámico que se desarrolla en 3 fases y su manejo depende del grado de toxicidad que se alcance<sup>7</sup>.

Las fases de desarrollo de un SLC son las siguientes<sup>7</sup>:

Fase 1: (60-90 minutos tras la infusión): Mialgias lumbares, síntomas gastrointestinales, rigidez, eritema, vasodilatación periférica.

Fase 2: (4 horas): Hipotensión, taquicardia, fiebre, linfopenia, monocitopenia.

Fase 3: (16-20 horas): Fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada.

El SLC tiene una apariencia similar a una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 y puede ser clínicamente indistinguible de ella<sup>3</sup>. Los síntomas generalmente son de leves a moderados y por lo general ocurren dentro de las primeras dos horas, la mayoría de las veces con la primera infusión<sup>3</sup>. A diferencia de la hipersensibilidad de tipo 1, los síntomas parecen disminuir con cada dosis posterior<sup>3</sup>. Estas reacciones pueden resultar -aunque rara vez- en una tormenta de citoquinas (liberación de citocinas proinflamatorias y activación del complemento), que induce disfunción multiorgánica<sup>1</sup>. En contraste con la hipersensibilidad de tipo 1, las reacciones de liberación de citoquinas pueden controlarse mediante el cese a corto plazo de la infusión de anticuerpos monoclonales, la administración de bloqueadores de histamina y el reinicio de la infusión a una velocidad más lenta<sup>3</sup>.

Aunque la incidencia de reacciones liberación de citoquinas varía entre los anticuerpos monoclonales, la mayoría se producen durante la primera infusión<sup>3</sup>.

A menudo se recomienda premedicar (por ejemplo, con paracetamol más un antihistamínico) antes de administrar un anticuerpo monoclonal, como profilaxis para el SLC; la excepción se da con bevacizumab y panitumumab. Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 usado en la leucemia linfocítica crónica, se administra en dosis fraccionadas para disminuir los síntomas de este síndrome<sup>3</sup>. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas para rituximab son reacciones relacionadas con la infusión, que se asocian principalmente con la primera administración y rara vez requieren de la interrupción del tratamiento<sup>3</sup>. La mayoría de las reacciones de infusión relacionadas con anticuerpos monoclonales son leves (grado 1 ó 2) y la incidencia de reacciones graves (grado 3 ó 4) es generalmente baja<sup>3</sup>. Como causa de muerte, tienen una importancia relativa menor, frente a complicaciones como infecciones y malignidades<sup>1</sup>.

En tratamientos oncológicos, se recomienda la premedicación (con, por ejemplo, antipiréticos, antihistamínicos, corticoides) antes de la administración de algunos agentes quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales<sup>3</sup>. No existe un régimen estándar para todos los agentes oncológicos, por lo que debe revisarse las recomendaciones específicas para cada uno de ellos<sup>3</sup>. Si el paciente tiene un alto volumen tumoral y se cree que está en riesgo de síndrome de lisis tumoral, entonces se puede prescribir también alopurinol durante al menos 7-10 días y un aumento de la hidratación<sup>3</sup>. Si se identifica al paciente como de alto riesgo para una reacción de liberación de citoquinas, puede considerarse dosificar fraccionalmente o establecer una forma escalonada de infusión<sup>3</sup>. Para los pacientes de mayor riesgo puede considerarse la hospitalización<sup>3</sup>.

El manejo de los pacientes que desarrollan una RH variará según el grado de severidad de la misma<sup>4</sup>. Así, en pacientes que experimentan una RH leve, con síntomas generalmente cutáneos, no es necesario discontinuar la terapia<sup>5</sup>. Se detiene la infusión del fármaco, se administran corticoides y antihistamínicos, y, tras la resolución de los síntomas, se puede

continuar con la infusión<sup>5</sup>. Pero en pacientes que experimentan una RH moderada-severa, la reexposición al fármaco debe ser valorada individualmente teniendo en cuenta la gravedad de la reacción inicial y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas<sup>5</sup>. Cuando se decide la reexposición al agente responsable de la RH, esta se debe realizar con la premedicación adecuada y disminuyendo la velocidad de infusión o mediante un esquema de desensibilización<sup>5</sup>.

El manejo de los pacientes variará según el grado de severidad de la RH<sup>5</sup>:

- Pacientes con RH grado 1 y 2: Generalmente pueden continuar con la quimioterapia sin cambios.
- Pacientes con RH grado 3: Se debe cambiar el tratamiento. En aquellos pacientes que no sea posible discontinuar la terapia (no hay alternativa), se recomienda disminuir la velocidad de infusión y administrar premedicación o aplicar protocolos de desensibilización.
- Pacientes con RH grado 4: Es obligatorio suspender la quimioterapia.

Más detalles del manejo de la reacción anafiláctica se entregaron en nuestro boletín N°3 de Agosto de 2014 (<http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinFV03-22082014B.pdf>).

En el caso del SLC, su manejo dependerá también de su severidad<sup>7</sup>. Las ligeras a moderadas pueden manejarse en general mediante la disminución de la velocidad de infusión, pero las reacciones graves requieren una respuesta de urgencia; la infusión debe detenerse inmediatamente y prestarse terapia médica y de apoyo para los síntomas manifestados según sea apropiado<sup>2</sup>. Debido a la posibilidad de tales reacciones, cuando se infunden anticuerpos monoclonales debe estar disponible terapia médica que incluya epinefrina, corticoides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores, oxígeno y vasopresores<sup>2</sup>. Considerando que los eventos mediados por IgE tienen un inicio particularmente rápido y severo, y que algunas reacciones no mediadas por IgE pue-

den ser también muy graves e imitar la anafilaxia, si se sospecha anafilaxia mediada por IgE, el tratamiento inmediato debe incluir epinefrina con corticoides y antihistamínicos intravenosos<sup>2</sup>.

- Grado 1 (reacción moderada): Interrumpir la infusión.
- Grado 2 (respuesta inmediata tras interrumpir el AcMo): Antihistamínicos, AINE y fluidos
- Grado 3 (síntomatología prolongada o recurrente): Indicación de hospitalización por posibles complicaciones a nivel renal/pulmonar.
- Grado 4 (grave con riesgo de muerte): Indicación de ventilación asistida en UCI.

En el caso de un anticuerpo monoclonal, reexponer al paciente puede resultar razonable, ya que es probable que la mayoría de las reacciones a esta clase de fármacos sean causadas por liberación de citoquinas y no por anafilaxis verdadera<sup>3</sup>. Cada caso debe considerarse individualmente, teniendo en cuenta la gravedad de la reacción inicial, las comorbilidades, los objetivos de la terapia y la evaluación del riesgo de reincidencia frente a los beneficios potenciales del tratamiento exitoso<sup>3</sup>. El desafío implicará la premedicación con antihistamínicos y corticosteroides y la readministración del fármaco a una velocidad de infusión reducida<sup>3</sup>.

La premedicación se considera un procedimiento estándar para minimizar el riesgo de reacciones a la

infusión<sup>2</sup>. Sin embargo, debido a que la mayoría de las reacciones de infusión con anticuerpos monoclonales ocurren después de la primera o segunda infusión, el valor de la premedicación en las subsiguientes infusiones podría disminuir<sup>2</sup>.

La decisión de reiniciar una infusión dependerá de la naturaleza de la reacción y del criterio del médico tratante<sup>3</sup>. No existe un protocolo directo para la decisión de una suspensión definitiva. La decisión depende del fármaco, de la fisiopatología detrás de la reacción, de la gravedad de la reacción, de los objetivos del tratamiento del paciente y del nivel de comodidad del paciente, así como del clínico<sup>3</sup>. No se debe intentar la reexposición en pacientes que han tenido una anafilaxia verdadera y severa<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones moderadas a la perfusión pueden ser considerados para la reintroducción del medicamento, pero se deben emprender métodos para minimizar la hipersensibilidad, como premedicación con antihistamínicos y corticoides<sup>3</sup>. El aumento de la duración de la infusión también puede ser beneficioso<sup>3</sup>. También se han utilizado protocolos de desensibilización con ciertos fármacos, con éxito variable<sup>3</sup>. En la desensibilización, el médico prescribe una dosis inicial pequeña y diluida del agente con un tiempo prolongado de infusión y gradualmente aumenta la dosis<sup>3</sup>. Sin embargo, no existen protocolos estándar de desensibilización<sup>3</sup>.

### Referencias:

1. Corominas, M, Gastaminza, G, Lobera, T. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(4): 212-225.
2. Chung, C. Managing Premedications and the Risk for Reactions to Infusional Monoclonal Antibody Therapy. *Oncologist*. 2008;13(6):725–732.
3. Vogel, W. Infusion Reactions: Diagnosis, Assessment, and Management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010; 14(2): E10-E21.
4. Chung, C, O'Neal, B. Infusion Reactions to Monoclonal Antibodies for Solid Tumors: Immunologic Mechanisms and Risk Factors. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23 (2 Suppl 1):14-7.
5. Cortijo-Cascajares, S, Jiménez-Cerezo, M, Herreros de Tejada, A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp*. 2012; 36:148-58.
6. Hallquist, V. Management of Hypersensitive Reactions: A nursing perspective. *Oncology (Williston Park)*. 2009; 23 (2 Suppl 1):26-30.
7. Casanova, B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurología*. 2013; 28 (3):169-78.