



## Rotura esplénica asociada a ramucirumab en paciente con cáncer gástrico avanzado

### *Splenic rupture in a patient with advanced gastric cancer receiving ramucirumab*

#### Introducción

El tratamiento quimioterápico de primera línea del cáncer gástrico avanzado y del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica se basa principalmente en la combinación de 2 o 3 fármacos antineoplásicos. Los diferentes esquemas combinan fluoropirimidinas (fluorouracilo o capecitabina) con platinos (cisplatino u oxaliplatino) y con epirubicina o docetaxel. También se utiliza la combinación de fluorouracilo con irinotecan<sup>1</sup>.

En la segunda línea de tratamiento, recientemente se ha incorporado un nuevo anticuerpo monoclonal humano, ramucirumab, dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y al que se une específicamente impidiendo su activación ligando dependiente. De esta manera produce la inhibición de la cascada de señalización en la que participan distintas proteínas como la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la fosfolipasa C-gamma (PLC-Gamma), la proteína quinasa-C (PKC) o la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS), con lo que se evita la proliferación y la migración de las células endoteliales<sup>2</sup>.

Ramucirumab está indicado en segunda línea para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica cuando existe progresión de la enfermedad tras quimioterapia con platino y una fluoropirimidina, bien en combinación con paclitaxel (resultados del estudio RAINBOW), bien en monoterapia cuando el paclitaxel está contraindicado (resultados del estudio REGARD)<sup>3</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes y descritos son aquellos comunes a los que producen los inhibidores del VEGF, como fatiga o astenia, neutropenia, leucopenia, diarrea, epistaxis e hipertensión. Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento incluyen hemorragia gastrointestinal grave, perforación gastrointestinal y enfermedad tromboembólica arterial<sup>3</sup>.

Describimos el primer caso de un paciente que desarrolló un episodio grave de rotura esplénica cuando recibió tratamiento con ramucirumab para carcinoma gástrico avanzado.

#### Descripción del caso

Paciente varón de 64 años, diagnosticado en mayo de 2014 de adenocarcinoma gástrico subcardial con afectación de la unión esofagogástrica en estadio IV (tras citología de líquido ascítico que dio positivo para malignidad). Recibe como primera línea de tratamiento el esquema EOX: epirubicina 91,5 mg (50 mg/m<sup>2</sup>) + oxaliplatino 237,9 mg (130 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días vía intravenosa + capecitabina oral (650 mg/12 h).

Tras la administración de cuatro ciclos de quimioterapia se objetivó una mejoría clínica que, tras su confirmación radiológica, hizo que fuera sometido a una intervención quirúrgica. Se le realizó una gastrectomía total, con escisión de un quiste hepático y colestectomía. Al mes requirió una segunda intervención por fuga biliar y un mes después precisó la colocación de un drenaje transparietal por colección en el hipocondrio derecho.

El paciente sufre una recidiva a los tres meses de ser sometido a la gastrectomía (cuatro meses y medio después de finalizar la quimioterapia neoadyuvante), por lo que se solicita, en el contexto de un programa de uso expandido, iniciar una segunda línea de tratamiento con ciclos, cada 14 días, de paclitaxel 137 mg (80 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 y 8 + ramucirumab 496 mg (8 mg/kg) el día 1, vía intravenosa.

En febrero de 2015 inicia ramucirumab y al mes recibe seis dosis subcutáneas de 300 mcg de filgrastim (dos dosis consecutivas semanales durante tres semanas). A los cinco meses de tratamiento ingresa en el hospital por fiebre de origen desconocido, probablemente tumoral, por lo que recibe naproxeno (500 mg/12h vía oral) y dexametasona (4 mg/12h vía intravenosa) durante 2 días.

Dos días después del alta recibe el ciclo 12 de ramucirumab con paclitaxel y de nuevo acude a urgencias refiriendo dolor abdominal de inicio brusco y rectorragia



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

tras la administración del ciclo. En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se diagnostica rotura esplénica y fístula perianastomótica esofagoyeyunal (Fig. 1). Se le somete a una esplenectomía de urgencia y a drenaje de la fístula. Durante el ingreso evoluciona tópidamente debido a que sufre varias colecciones intraabdominales adyacentes y derrame pleural bilateral, requiriendo cuidados paliativos en su domicilio tras ser dado de alta al mes y medio del ingreso.

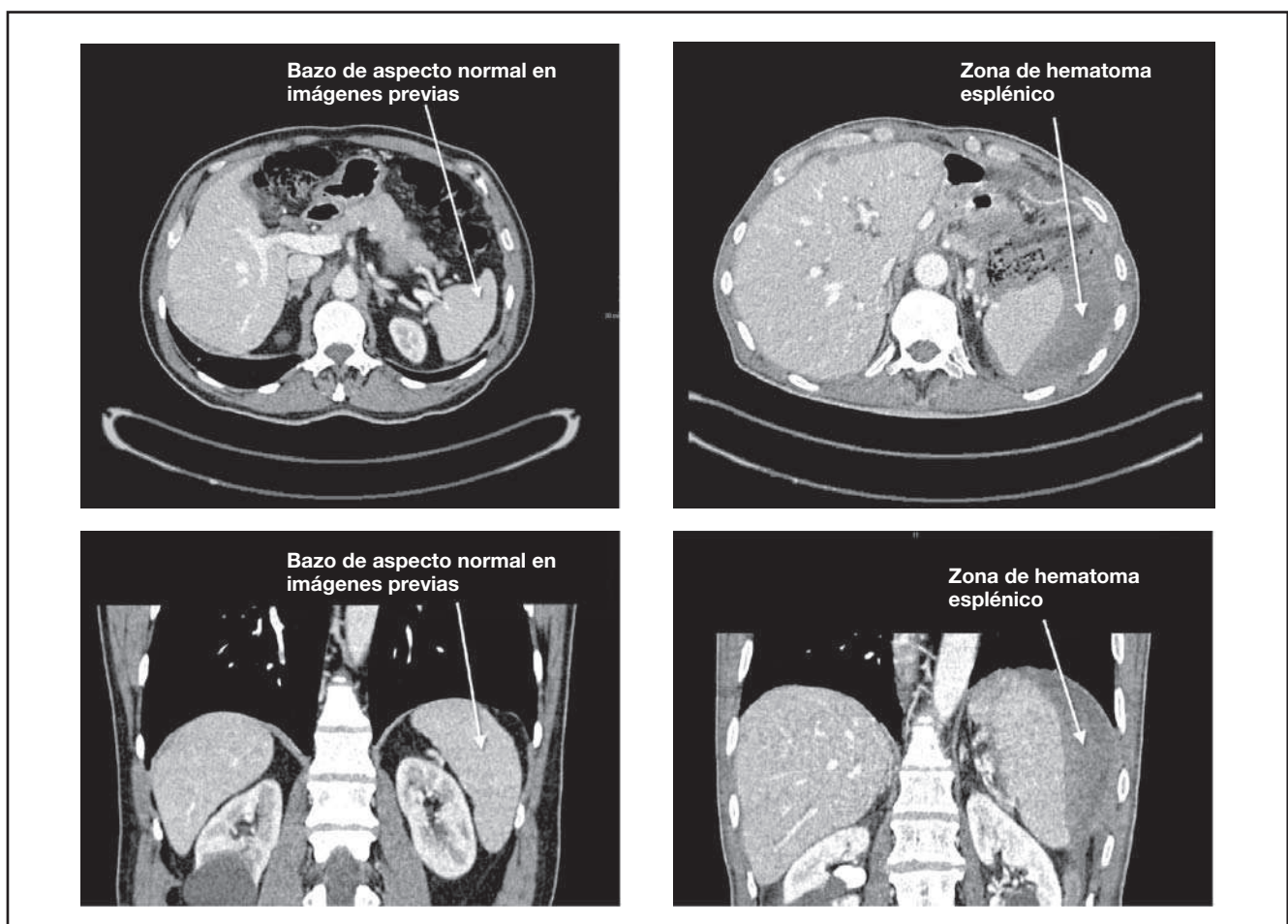
El paciente sufre dos ingresos repetidos por tromboembolismo pulmonar bilateral e infección respiratoria que es tratada con levofloxacino, 500 mg al día, y dolor abdominal de mal control. Tras la realización de un nuevo TAC abdominal y con elevación del marcador tumoral (CA 19,9) es diagnosticado de obstrucción intestinal secundaria a carcinomatosis peritoneal, siendo tratado en la Unidad de Cuidados Paliativos. Dada la situación de deterioro del paciente, se solicitó el traslado al Hospital de Cuidados Paliativos, donde falleció en los meses siguientes.

## Discusión

La rotura esplénica es un evento potencialmente mortal. Se presenta con intenso dolor abdominal, signos de shock hipovolémico (hipotensión y taquicardia), dificultad respiratoria y, con frecuencia, se acompaña de esplenomegalia.

La causa más frecuente es un traumatismo abdominal, aunque también puede producirse de manera espontánea sin que exista una enfermedad o alteración del bazo previamente diagnosticada, o bien por procedimientos diagnósticos invasivos como durante la realización de una colonoscopia.

Otras situaciones que pueden originar rotura esplénica espontánea son las enfermedades infecciosas (mononucleosis, infección por citomegalovirus VIH, endocarditis, malaria), hematológicas (linfoma no-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda), tumorales (angiosarcoma, coriocarcinoma), enfermedades inflamatorias de causa no infecciosa (pancreatitis o amiloidosis primaria) e incluso relacionadas con el embarazo<sup>4</sup>.



**Figura 1.** En la imagen de la izquierda, bazo de tamaño y morfología normal. En la imagen de la derecha se observa alteración del contorno esplénico, donde el parénquima muestra áreas de baja atenuación con morfología en cuña, que podrían corresponder con infartos esplénicos. En el estudio actual se observa una mayor alteración del contorno esplénico y desplazamiento del bazo en dirección medial, que sugiere hematoma periesplénico y subcapsular con probable sangrado intraperitoneal.

Entre las causas farmacológicas, se han descrito con mayor frecuencia las relacionadas con el uso de anti-coagulantes o trombolíticos<sup>4</sup>, pero el mayor número de casos que se han publicado se deben a factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), en los que principalmente se involucra la administración de filgrastim<sup>4,5</sup> y pegfilgrastim.

El paciente estuvo en tratamiento con G-CSF, lo cual no se descartaría como un desencadenante de la rotura esplénica. No obstante, en los casos descritos en la literatura existe una secuencia temporal relativamente corta, casi inmediata, entre la administración de G-CSF y el efecto<sup>4,6-9</sup>, hecho que en este caso se produce muy posteriormente a la administración de filgrastim. El riesgo de rotura esplénica es mayor en los días inmediatos tras la administración de G-CSF debido a la esplenomegalia.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios indexados en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, sin límite de fechas, en cualquier idioma, utilizando los siguientes términos clave de búsqueda: "Ramucirumab", "Cyramza", "VEGF inhibitor", "VEGF antagonist", "splenic roture", "spleen", "spontaneous", no encontrando resultados.

Esta reacción adversa fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia. Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna, la reacción adversa fue clasificada como condicional, puesto que no existe información previa de la reacción adversa relacionada con la administración de ramucirumab y no hubo reexposición al fármaco.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines of Gastric Cancer (Version 3.2015) [Internet]. Fort Washington, Estados Unidos: National Comprehensive Cancer Network; 2015 [consultado el 14/01/2016]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
2. Zhong H, Bowen JP. Recent advances in small molecule inhibitors of VEGFR and EGFR signaling pathways. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(12):1571-90.
3. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica ramucirumab [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [consultado 16/02/2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)
4. Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med*. 2012;12:11.
5. Mickelson DM, Hatem SF, Copelan EA. Granulocyte stimulating-colony factor-associated splenic artery rupture. *Leuk Lymphoma*. 2010 Feb;51(2):335-7.
6. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G, et al. Side effects related to cancer treatment: CASE 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8533-4.
7. Fernandes LR, dos Santos CL, Costa F, Barata F. Spontaneous splenic rupture in a patient with small-cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
8. Masood N, Shaikh AJ, Memon WA, Idress R. Splenic rupture, secondary to G-CSF use for chemotherapy induced neutropenia: a case report and review of literature. *Cases J*. 2008;1(1):418.
9. Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Am J Emerg Med*. 2007 Feb;25(2):247-8.

Esther Legaria Gaztambide, Amparo Lucena Campillo, Francisco José Hidalgo Correias y Benito García Díaz

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elegaria.gaz@gmail.com](mailto:elegaria.gaz@gmail.com)  
(Esther Legaria Gaztambide).

Recibido el 14 de marzo de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10518