



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab

Inclusion of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol

Ester María Barreiro-Fernández¹, Manuel David Gil-Sierra^{1,2},
María del Pilar Briceño-Casado³, Carmen Martínez-Díaz¹,
Esmeralda Ríos-Sánchez¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Avda. Extremadura, km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). España.

Correo electrónico:
pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 30 de julio de 2021;
aceptado el 20 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.11809

Cómo citar este trabajo

Barreiro-Fernández EM, Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Martínez-Díaz C, Ríos-Sánchez E. Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab. *Farm Hosp.* 2022;46(3):199-201.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a agentes quimioterápicos son respuestas difícilmente predecibles, y pueden clasificarse en eventos leves/moderados o reacciones graves (anafilaxia)¹. Las primeras pueden ser solventadas mediante reintroducción del tratamiento por infusión lenta y premedicación. Las reacciones graves tienen dos posibles manejos: selección de otra alternativa terapéutica o implantación de protocolos de desensibilización (PD).

Descartar un tratamiento por una RH puede ser controvertido. El paciente podría perder una alternativa terapéutica. Esto sería perjudicial desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con escasas opciones de tratamiento o diagnóstico desfavorable. La desensibilización es una técnica para obtener la tolerancia temporal de un fármaco al que un paciente es alérgico, mediante administración gradual de cantidades crecientes del medicamento hasta dosis terapéuticas². No obstante, algunos pacientes presentan refractariedad a PD convencionales y debemos ayudarnos de cambios en la premedicación. Los fármacos inmunomoduladores pueden ser una herramienta de utilidad considerable, sobre todo aquellos indicados en patologías reguladas por mediadores de la RH³.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la inmunoglobulina E (IgE), reduciendo la cantidad de IgE que desencadena la cascada alérgica⁴. Está indicado en enfermedades como asma alérgica, urticaria o rinosinusitis crónica³. La bibliografía respecto al uso de omalizumab fuera

de ficha técnica como premedicación en PD es escasa, y limitada a casos refractarios para determinados esquemas, como quimioterapia basada en platino^{3,7}. El objetivo es describir el desarrollo y administración de un PD de trastuzumab con omalizumab como premedicación en una paciente con cáncer de mama refractaria a desensibilizaciones previas.

Descripción del caso

Mujer de 42 años diagnosticada de cáncer de mama ductal con receptores hormonales negativos y HER2 positivo en 2014. Presentaba rinitis alérgica como patología de base. Al diagnóstico, se administró terapia neoadyuvante: cuatro ciclos de docetaxel-ciclofosfamida, más dos ciclos de docetaxel-trastuzumab. En estos ciclos, presentó reacción infusional a trastuzumab que remitió con antihistamínicos. Tras mastectomía radical, se inició adyuvancia con trastuzumab (sin incidencias). En 2019 se observó recaída ganglionar, proponiéndose pertuzumab-trastuzumab-docetaxel durante ocho ciclos. Tras el primer ciclo, se retiró docetaxel por toxicidad moderada (astenia y diarrea grado 2). Al tercer ciclo, la paciente refirió prurito y eritema tras comenzar la infusión de trastuzumab. El Servicio de Alergología (SA) realizó una prueba de sensibilización con resultado negativo, usándose en la siguiente administración dexclorfeniramina y metilprednisolona como premedicación. Tras media hora de infusión, se produjo una reacción cutánea mayor a la previa, tos y aumento de su rinitis alérgica de base, obligando a suspender el tratamiento. Ante dicha reacción, se volvió a derivar al SA para el desarrollo de otro PD.

PALABRAS CLAVE

Desensibilización; Premedicación; Agentes antineoplásicos; Omalizumab; Trastuzumab.

KEYWORDS

Desensitization; Premedication; Antineoplastic agents; Omalizumab; Trastuzumab.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Tabla 1. Premedicación utilizada en el protocolo de desensibilización

Premedicación de 1.º y 2.º ciclo de desensibilización	Premedicación de 3.º, 4.º y 5.º ciclo de desensibilización
Omalizumab 300 mg s.c. (30 min antes del ciclo)	Montelukast 10 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Famotidina 40 mg v.o. (30 min antes del ciclo)	Famotidina 40 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Cetirizina 10 mg v.o. (30 min antes del ciclo)	Cetirizina 10 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Metilprednisolona 125 mg i.v. (30 min antes del ciclo)	Omalizumab 300 mg s.c. (30 min antes del ciclo)
Dexclorferamina 5 mg i.v. (30 min antes del ciclo)	Metilprednisolona 125 mg i.v. (30 min antes del ciclo)
	Dexclorferamina 5 mg i.v. (30 min antes del ciclo)

i.v.: vía intravenosa; mg: miligramos; min: minutos; s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

El SA propuso incluir omalizumab en el nuevo protocolo, siendo valorada por el Servicio de Farmacia (SF) la relación beneficio-riesgo según la escasa evidencia disponible. Se desarrolló un PD que constaba de premedicación con omalizumab (Tabla 1) y 12 intervalos progresivos de velocidad de infusión y concentración de trastuzumab (Tabla 2), administrándose en la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante el primer y segundo ciclos de desensibilización, la paciente presentó erupción maculopapular extensa, obligando a suspender la infusión. Para los tres ciclos posteriores, se realizaron cambios en la premedicación (Tabla 1), pudiendo completarse la administración sin ninguna reacción. Al final de este estudio, la paciente había recibido el total de ocho ciclos —cinco con PD— manteniendo puesta al tratamiento.

Discusión

Nuestro PD con omalizumab —entre otros componentes de premedicación— permitió la administración segura de trastuzumab en una paciente con cáncer de mama que había mostrado hipersensibilidad refractaria a desensibilizaciones previas. El PD de 12 pasos incluyendo omalizumab —con el primer esquema de premedicación— se aplicó por petición expresa del SA tras pruebas cutáneas previas e intentar reintroducir el tratamiento, pero sin usar ese mismo PD sin omalizumab. La petición del anticuerpo por el SA se basó en el tipo de reacción postinfusional y la valoración del riesgo para la paciente. Esta solicitud presentó cierta controversia, ya que omalizumab no tiene indicación en ficha técnica para el uso definido en nuestro caso³. El carácter excepcional de este uso requirió que el SF informara al SA que debía realizar una petición para utilizar el medicamento fuera de indicación de acuerdo con la normativa del centro, con aprobación de la dirección del hospital. Existe información escasa, basada en series de casos, del uso de omalizumab en desensibilización a agentes quimioterapéuticos —oxaliplatino y carboplatino—^{5,6}. Estos casos descri-

ben situaciones con pacientes refractarios a otras pautas de desensibilización sin omalizumab, de forma similar a como ocurre en nuestra paciente⁸. En ellos se muestran PD que incluyen dicho anticuerpo monoclonal. Nuestro caso supone una nueva aportación de omalizumab en PD, y frente a otro fármaco distinto —trastuzumab— a los descritos previamente. No obstante, en algunos casos no es posible evaluar la efectividad de las desensibilizaciones por progresiones tumorales posteriores —cuestión que no ocurre en el presente trabajo— o por la subjetividad al interpretar la disminución de intensidad de las RH^{4,5}. Además, en estas publicaciones existe variabilidad en cuanto a dosis de omalizumab y su tiempo de inicio antes del PD. Cabe reseñar que en nuestra paciente fue necesaria la incorporación de montelukast, famotidina y cetirizina a omalizumab varios días antes para que el PD mostrara un efecto adecuado. Por otro lado, existen comunicaciones de desensibilización con omalizumab a otro tipo de fármacos como el ácido acetilsalicílico y también a alimentos como la proteína de la leche^{8,9}.

El desarrollo del presente PD de trastuzumab ha sido posible gracias a experiencias previas del SF en colaboración con el SA¹⁰. A pesar de la limitada información disponible y la dificultad de asociar la incorporación de omalizumab con una mejora de tolerancia, este anticuerpo podría ser útil en los PD en pacientes oncohematológicos refractarios a desensibilizaciones previas para evitar pérdida de líneas terapéuticas, tal y como hemos comprobado en nuestra paciente. Son necesarios estudios de mayor tamaño muestral y nivel de evidencia para confirmar el efecto de omalizumab en este contexto, así como recopilar la experiencia de otros centros. Este trabajo también demuestra que la colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales sanitarios es esencial para mejorar la seguridad de los agentes quimioterapéuticos.

Financiación

Sin financiación.

Tabla 2. Esquema de desensibilización para trastuzumab

Paso	Solución (mg/ml)	Tiempo (min)	Velocidad (ml/h)	Dosis (mg)*
1	A (0,016)	15	2	0,008
2	A (0,016)	15	5	0,020
3	A (0,016)	15	10	0,040
4	A (0,016)	15	20	0,080
5	B (0,180)	15	5	0,225
6	B (0,180)	15	10	0,450
7	B (0,180)	15	20	0,900
8	B (0,180)	15	40	1,800
9	C (1,800)	15	10	4,500
10	C (1,800)	15	20	9,000
11	C (1,800)	15	40	18,000
12	C (1,800)	173	80	414,977

h: hora; mg: miligramos; min: minutos; ml: mililitros.

*Dosis total administrada de trastuzumab: 450 mg.

Presentación en congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Uso de omalizumab en protocolo desensibilización para trastuzumab" en el 65.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Virtual), 20-22 de octubre 2020.

Bibliografía

1. Sangrador Pelluz C, Martínez García M, Pérez-Serrano Lainosa MD, Soler Company E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp.* 2013;37(3):260-2. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.542
2. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. *Farm Hosp.* 2012;36(3):148-58. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.004
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Xolair® 150 mg solución inyectable [Internet]. 2015 [consultado 13/07/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
4. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638-49. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
5. Ojaimi S, Harnett PR, Fulcher DA. Successful carboplatin desensitization by using omalizumab and paradoxical diminution of total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):105-6. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.009
6. Prieto-García A, Noguero B, Rojas P, Torrado I, Rodríguez-Fernández A, Tornero P. Unexpected Anaphylaxis After Completing a Desensitization Protocol to Oxaliplatin: Successful Adjuvant Use of Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):53-5. DOI: 10.18176/jiaci.0326
7. Oude Elberink HNG, Jalving M, Dijkstra H, Van de Ven AAJM. Modified protocol of omalizumab treatment to prevent carboplatin-induced drug hypersensitivity reactions: a case study. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:5. DOI: 10.1186/s13601-020-0309-0
8. Guillén D, Bobolea I, Calderón O, Fiandor A, Cabañas R, Heredia R, et al. Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):133-5.
9. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1622-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.009
10. Briceño Casado MP, Martínez Díaz C, Salmerón Navas EJ, Camean Castillo M, García De Paredes Esteban JC, Gil Sierra, MD. Protocolo de desensibilización para brentuximab. Comunicación presentada en: 6.º Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Toledo; 21-24 noviembre 2018.

Conflicto de intereses

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.