



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA SENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL CÁNCER DE MAMA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Florentina Mateo Martínez

Modalidad: Bibliográfico

Tutor/es: Dra. María Salud García Gutiérrez y Dr., Adrián Viudez Martínez

1.	RESUMEN.....	4
2.	INTRODUCCIÓN.....	5
2.1.	EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	5
2.2.	TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.....	5
2.3.	ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	8
2.4.	ALGORITMO DE TRATAMIENTO.....	10
2.5.	FENÓMENO DE SENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	12
3.	OBJETIVOS.....	17
4.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
4.1.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
4.2.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
4.3.	RESULTADOS.....	19
4.4.	ENSAYOS CLÍNICOS PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB.....	19
4.4.1.	CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2+.....	19
4.4.1.1.	ENSAYO CLÍNICO CLEOPATRA.....	19
4.4.2.	CÁNCER DE MAMA PRECOZ HER2+. TERAPIA ADYUVANTE.....	20
4.4.2.1.	ENSAYO CLÍNICO APHINITY.....	20
4.4.2.2.	ENSAYO CLÍNICO PHRANCESCA.....	22
4.4.3.	CÁNCER DE MAMA PRECOZ HER2+. TERAPIA NEOADYUVANTE.....	23
4.4.3.1.	ENSAYO CLÍNICO NEOSPHERE.....	23
4.4.3.2.	ENSAYO CLÍNICO TRYPHAENA.....	24
4.5.	MANEJO CLÍNICO DE LA SENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	25
4.5.1.	PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN AL TRASTUZUMAB.....	26
4.5.2.	PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN AL PERTUZUMAB.....	28

4.5.3. PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A TRASTUZUMAB EMTANSINA.....	29
4.5.4. PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A TRASTUZUMAB DERUXTECÁN.....	30
5. DISCUSIÓN.....	31
6. CONCLUSIÓN.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35
8. ANEXOS.....	40



1. RESUMEN:

Introducción: El cáncer de mama engloba una variedad de neoplasias malignas originadas en el tejido mamario, tratándose del tipo de cáncer con mayor prevalencia a nivel global. Una de las posibles complicaciones del tratamiento con anticuerpos monoclonales es la sensibilización tras la exposición al tratamiento, que puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad y comprometer la seguridad y eficacia del tratamiento.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre la sensibilización a los anticuerpos monoclonales (mAbs) en el tratamiento del cáncer de mama.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos Embase, PubMed y Clinicaltrials.gov, aplicando criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: de los estudios encontrados, los que presentan mayor relevancia sobre aparición de hipersensibilidad en cáncer de mama tratado con anticuerpos monoclonales son sobre la terapia basada en pertuzumab-trastuzumab. Se han analizado protocolos de actuación y ensayos clínicos sobre pacientes con hipersensibilidad a pertuzumab-trastuzumab, evaluándose la incidencia y gravedad de reacciones hipersensibilidad (RHS), así como las estrategias implementadas para mitigarlas.

Discusión: Los hallazgos muestran que la desensibilización rápida es una estrategia terapéutica valiosa que permite manejar los síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad que aparecen tras la sensibilización a anticuerpos monoclonales, permitiendo la continuación del tratamiento con fármacos de primera línea.

Conclusión: La implementación de protocolos específicos y la administración adecuada de terapias de soporte son esenciales para el éxito de estos procedimientos.

Palabras clave: “cáncer de mama”, “anticuerpos monoclonales”, “hipersensibilidad”, “desensibilización”, “trastuzumab”, “pertuzumab”.

2. INTRODUCCIÓN:

2.1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

El cáncer de mama engloba una variedad de neoplasias malignas originadas en el tejido mamario, tratándose del tipo de cáncer con mayor prevalencia a nivel global (1). Asimismo, presenta una elevada incidencia (2,3 millones de casos nuevos al año), y supone la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo con 670.000 casos en 2022.

Estos datos son aún más llamativos si atendemos a los análisis poblacionales. Según diferentes estimaciones, en países con un índice de desarrollo humano¹ (IDH) elevado se diagnosticará cáncer de mama a 1 de cada 12 mujeres y una de cada 71 mujeres fallecerá por esta causa. Por el contrario, en países con un bajo IDH. La previsión es que 1 de cada 27 mujeres será diagnosticada de cáncer de mama y 1 de cada 48 mujeres fallecerá por esta enfermedad.

Aunque existen diversos factores de riesgo, el principal es el sexo femenino. Aproximadamente un 99% de los casos afectan a mujeres, y entre el 0,5% y el 1% de los casos afectan a varones.

Otros factores que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, son los clasificados como: factores de riesgo modificables, los cuales pueden evitarse o modificarse y donde se incluyen la obesidad, el consumo de alcohol, un estilo de vida sedentario, la exposición a hormonas exógenas y la exposición a la radiación. Y, por otro lado, los no modificables, factores que son inevitables tales como el envejecimiento, una predisposición genética, una menopausia tardía, una menarquia temprana, así como un embarazo tardío o nuliparidad (2).

2.2. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.

La clasificación del cáncer de mama es compleja y depende de varias características tales como: la presencia de invasión o no, el tipo de célula del que deriva, los rasgos inmunohistoquímicos y el grado de diferenciación celular.

¹ Indicador creado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), cuya finalidad es determinar el nivel de desarrollo que tienen los países del mundo. Asegurando su desarrollo pleno y equitativo.

De entre ellas la clasificación por fenotipo molecular es, hoy en día, la más importante para la toma de decisiones terapéuticas.

Atendiendo a los resultados inmunohistoquímicos, se clasifica en cuatro subtipos (3–5)(figura 1):

SUBTIPO MOLECULAR				
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2 AMPLIFICADO	TRIPLE NEGATIVO
RE	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
RP	Positivo	Negativo/Positivo	Negativo	Negativo
HER2	Negativo	Negativo/Positivo	Positivo	Negativo
Ki-67	Positivo (<14%)	Positivo (>14%)	Positivo (>14%)	Positivo (>14%)
Tratamiento de primera línea	Terapia endocrina.	Terapia endocrina y quimioterapia	Anticuerpos dirigidos a HER2 o inhibidores de moléculas pequeñas con quimioterapia	Quimioterapia estándar.

Figura 1. Clasificación molecular del cáncer de mama por inmunohistoquímica. RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; Ki-67: valor más común del índice de proliferación Ki-67.

Atendiendo a la clasificación por subtipos, el **cáncer luminal A** se caracteriza por la presencia de receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) y la ausencia de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), presentando una baja expresión del marcador de proliferación celular (Ki-67<14%).

El marcador de proliferación Ki-67 es una proteína nuclear no histona que se correlaciona con el crecimiento celular, estableciendo un valor pronóstico y predictivo de respuesta. La expresión de Ki-67 varía a lo largo del ciclo celular, con diferentes niveles de expresión en las fases G1, G2/M y S, pero indetectable en la fase G0 (6).

Desempeña un papel importante en la clasificación de estos subtipos, donde el mejor punto de corte de Ki-67 es del 14%, basado en un punto de corte óptimo del 13,25% que ofrece un equilibrio razonable entre una sensibilidad del 72% y especificidad del 77% (7). Sin embargo, diferentes estudios sugieren que un punto de corte más alto (20%) podría ser más beneficioso, ya que aumenta la sensibilidad y permite identificar mejor a los pacientes con tumores de mama

luminales A, evitando tratamientos de quimioterapia innecesarios. Es importante destacar que los tumores con altos niveles de Ki-67 generalmente tienen un peor pronóstico. Esto respalda la importancia de usar el Ki-67 para la estratificación del riesgo asociado.

No obstante, existe una considerable variabilidad entre laboratorios en la medición de Ki-67, generando preocupación por la posibilidad de un tratamiento insuficiente para pacientes con cáncer luminal que podrían beneficiarse de la quimioterapia. Para abordar dicho problema, se han propuesto puntos de corte más bajos o la utilización de paneles de expresión multigénica, que combinan la información de Ki-67 con la de otros marcadores moleculares (8).

Los RE y RP son reguladores transcripcionales que pertenecen a la familia de receptores nucleares que incluyen receptores para hormonas esteroides y tiroideas, vitamina D y receptores activados por la proliferación de peroxisomas.

Los tumores RE+, RP+ y Ki-67 (>14%) se asocian con una baja tasa de recurrencia y un pronóstico favorable con menores incidencias de recaída y mayor tasa de supervivencia. Clínicamente son de crecimiento lento, presentan una alta tasa de respuesta a la terapia hormonal (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas) y un beneficio más limitado a la quimioterapia (3–5,8).

En cambio, los **tumores luminales B** son de mayor grado y peor pronóstico en comparación con los luminales A. Suelen ser RP positivos y pueden ser RP negativos, así como HER2 +/-, presentando una alta expresión de Ki-67 (mayor del 14%).

El receptor HER2 regula la proliferación celular a través de la actividad tirosina quinasa de las proteínas de la membrana plasmática, con una amplia dimerización e interferencia de receptores. La sobreexpresión de HER2 conduce a una mayor sobreactivación de las vías de señalización protooncogénicas que conducen al crecimiento descontrolado de células cancerosas, lo que corresponde con peores resultados clínicos en los casos de HER2+ (3).

Por tanto, representa el grupo de tumores luminales con peor pronóstico, beneficiándose de la terapia hormonal y en mayor porcentaje de la quimioterapia en comparación con el grupo anterior (5).

El **cáncer de mama HER2 positivo**, constituye entre el 10% y el 15% de todos los casos de cáncer de mama, caracterizándose por una elevada expresión de HER2 y Ki-67, con ausencia de RE y RP. El tratamiento de primera línea suele ser la combinación de anticuerpos dirigidos a HER2, como Trastuzumab o Pertuzumab, junto con quimioterapia. A pesar de la eficacia de este enfoque inicial, los pacientes pueden desarrollar resistencia a la terapia dirigida con el tiempo (5,6).

El **cáncer de mama triple negativo**, representa aproximadamente el 20% del cáncer de todos los casos de cáncer de mama, siendo especialmente común en mujeres jóvenes menores de 40 años y en mujeres afroamericanas. Este subtipo conlleva un pronóstico más desfavorable, con una mayor tasa de metástasis y recurrencia en comparación con los otros subtipos, caracterizándose por un $Ki-67 \geq 14\%$ y la ausencia de positividad de RE, RP y HER2.

Aunque el tratamiento estándar de primera línea, como los taxanos o antraciclinas, son comunes, su eficacia es limitada debido a la gran heterogeneidad del cáncer y la resistencia a los medicamentos y las terapias dirigidas (5,6).

2.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES:

Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, son proteínas del sistema inmunológico humoral producidas en respuesta a un antígeno extraño. El concepto de terapia contra el cáncer dirigida con anticuerpos monoclonales (mAbs) se ejemplifica con el Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2. Sin embargo, Trastuzumab es inadecuado como monoterapia y requiere la administración simultánea con quimioterapia para obtener el máximo beneficio terapéutico.

Por ello, fueron necesarios avances adicionales previos a la vinculación directa de los mAbs con el transporte de fármacos de quimioterapia citotóxica a células cancerosas (9).

En los últimos años los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) están revolucionando el tratamiento del cáncer. Los ADC son una clase de terapias especialmente diseñadas que se dirigen a las células que expresan antígenos

cancerosos específicos mediante la administración dirigida de anticuerpos y fármacos, liberando una carga quimioterapéutica citotóxica.

El complejo ADC consta de un anticuerpo específico del antígeno tumoral conectado mediante un conector (enlace químico que une covalentemente el anticuerpo con el agente citotóxico) a un potente agente citotóxico conocido como carga útil (9,10). El efecto citotóxico de los ADC en las células cancerosas puede actuar a través de los siguientes mecanismos:

1) Citotoxicidad celular dirigida mediante la internalización del complejo anticuerpo-fármaco en la célula, mediante el reconocimiento de antígenos cancerosos por parte del anticuerpo (AC), seguido de la escisión del conector estable y la disociación de la carga útil.

2) Efectos directos mediados por anticuerpo, ya sea por la inhibición de la transducción de señales posteriores del receptor de antígeno o de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).

3) Efecto espectador, es decir, tras la muerte celular, la carga útil se libera en el lecho tumoral circundante (10).

De tal forma, que la aparición de los ADC representa una nueva dirección en el tratamiento del cáncer de mama, con agentes como Trastuzumab emtansina (T-DM1), Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) y Sacituzumab govitecán (SG).

Son los principales ADC disponibles para el tratamiento del cáncer de mama. Donde su aplicación no solo brinda nuevas opciones para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo, sino que también brinda esperanzas renovadas para casos desafiantes como el triple negativo. Incluso pudiendo ser útiles en cánceres de mama con receptores de hormonales positivos, abriendo nuevas opciones terapéuticas (9).

Actualmente, se encuentran disponibles los siguientes anticuerpos monoclonales junto con sus mecanismos de acción, para la terapia dirigida en el cáncer de mama (11–15) (figura 2):

PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO DE ACCIÓN
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor HER2. Inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC).
Pertuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, con capacidad para unirse específicamente al receptor HER2. Además, es un potente mediador de la ADCC.
Sacituzumab govitecán	Unión a células cancerosas que expresan Trop2, internalizándose con la posterior liberación de SN-38. SN-38 interactúa con la topoisomerasa I, impidiendo que las roturas de cadena simple del ADN inducidas por dicha topoisomerasa se ligan de nuevo. Dicho daño conducirá a la apoptosis y muerte celular.
Trastuzumab emtansina	Conjugado entre un anticuerpo monoclonal y un agente citotóxico (DM1). La unión de Trastuzumab al receptor HER2 favorece la internalización del complejo HER2-trastuzumab-emtansina y la liberación de los metabolitos citotóxicos de DM1 en el interior de la célula tumoral tras su hidrólisis lisosomal. DM1 favorece la apoptosis celular y la unión de Trastuzumab al receptor inhibe la proliferación de la célula tumoral (inhibe la señalización por la vía de la fosfatidilinositol-3-kinasa).
Trastuzumab deruxtecán	Conjugado anticuerpo monoclonal-fármaco dirigido a HER2. Deruxtecán se trata de un inhibidor de la topoisomerasa I (Dxd), y la función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, sobreexpresada en la superficie de ciertas células tumorales. Tras dicha unión el complejo se somete a la internalización y posterior escisión del enlazador intracelular, al liberarse, Dxd atraviesa la membrana, daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis.

Figura 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales en el cáncer de mama. ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; DM1: emtansina; Dxd: deruxtecán. Trop-2: Antígeno de células epidérmicas del trofoblasto humano, transductor 2 de señal de calcio asociado a tumores, marcador de superficie 1 del cromosoma 1 del componente de membrana (M1S1), antígeno gastrointestinal y glicoproteína epitelial 1. Muestra sobreexpresión en una multitud de cánceres epiteliales avanzados, como los de mama, ovario y colon. SN-38: Metabolito activo de irinotecán, actúa como inhibidor de la ADN TopoI induciendo la apoptosis de las células cancerosas al interferir con la replicación del ADN.

2.4. ALGORITMO DE TRATAMIENTO:

En cuanto al algoritmo de toma de decisiones terapéuticas, es importante determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente, la terapia dirigida con mAbs se emplea en el cáncer de mama HER2+. Asimismo, la terapia dirigida con mAbs se asocia con los casos de cáncer de mama triple negativo y con receptores de hormonas positivos.

Actualmente, están disponibles los siguientes mAbs según el tipo de cáncer de mama (16–20)(figura 3-5):

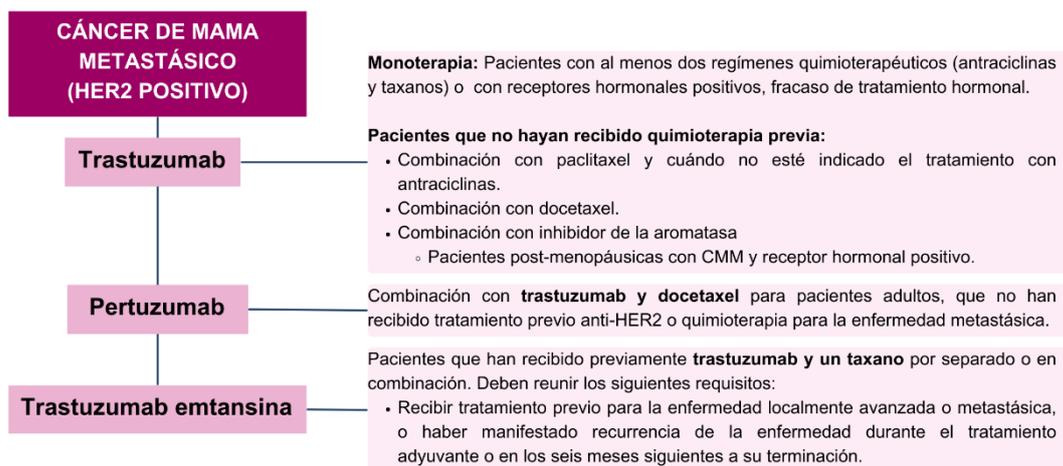


Figura 3. Algoritmo de tratamiento para el cáncer de mama metastásico. CMM: cáncer de mama metastásico; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

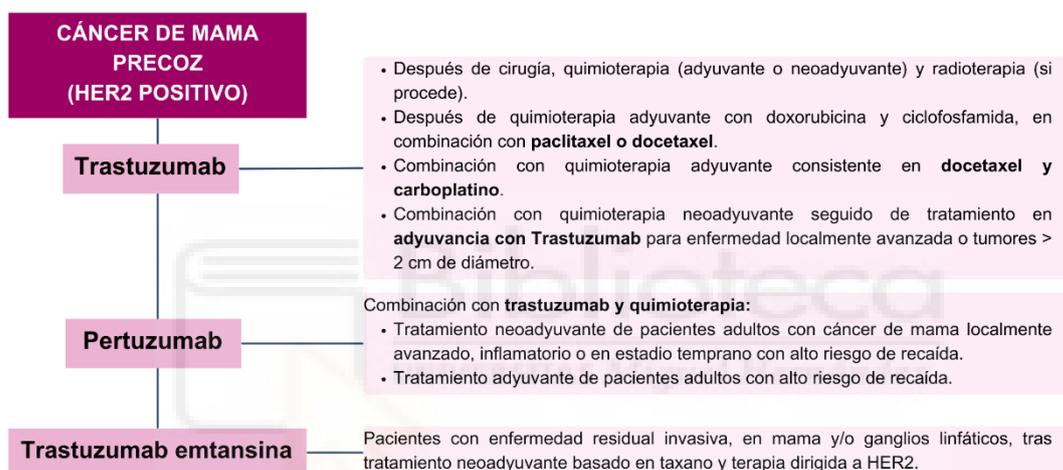


Figura 4. Algoritmo de tratamiento para el cáncer de mama precoz. CMP: cáncer de mama precoz; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

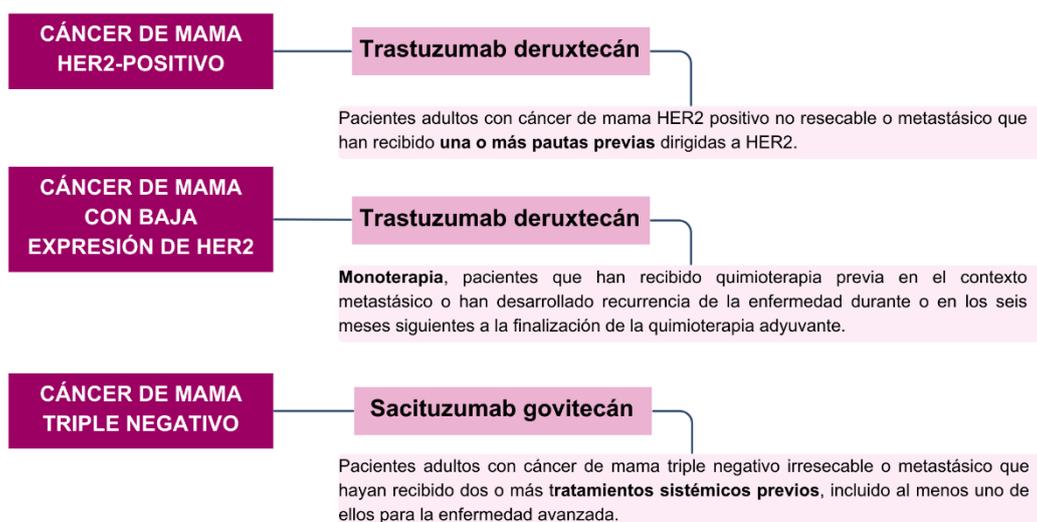


Figura 5. Algoritmo de tratamiento para el cáncer de mama HER2+; Baja expresión de HER2: Triple negativo. HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

2.5. FENÓMENO DE SENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES:

Una de las posibles complicaciones del tratamiento con mAbs es la aparición de un fenómeno de sensibilización tras la exposición al tratamiento. Es un fenómeno inmunológico que se produce cuando el sistema inmunitario (SI) es expuesto a un antígeno por primera vez, desarrollando una respuesta secundaria a ese mismo antígeno en exposiciones posteriores. Esta respuesta secundaria, conocida como hipersensibilidad, no es protectora y puede incluso causar daño en el organismo (21).

Por tanto, la sensibilización a los mAbs puede dar lugar a una hipersensibilidad al tratamiento que puede comprometer la seguridad del tratamiento e, indirectamente, la eficacia. Durante los últimos años diversos estudios han puesto de manifiesto la aparición de reacciones de sensibilidad a algunos de los medicamentos anteriormente descritos.

En 2006, el Dr. WJ Pichler propuso una nueva clasificación de las reacciones adversas asociadas a los mAbs, atendiendo a su fisiopatología. Esta clasificación incluye cinco tipos principales (22–24) (Figura 6): reacciones relacionadas con la infusión, con la liberación de citocinas, reacciones de tipo I (IgE/no IgE), tipo III y reacciones retardadas de tipo IV.

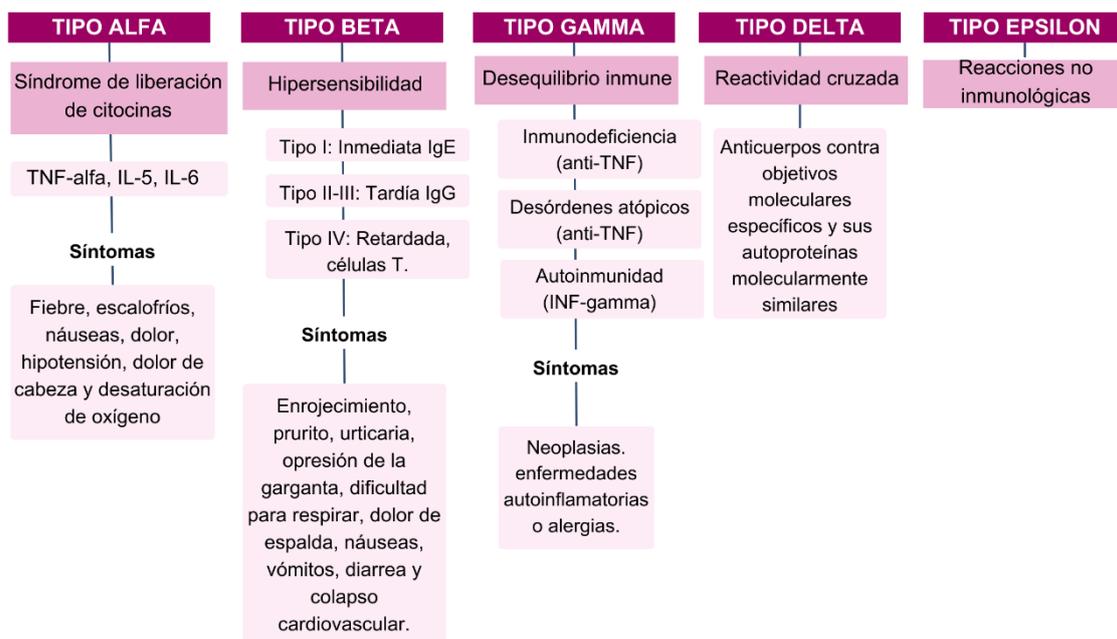


Figura 6. Clasificación de las reacciones adversas relacionadas a los anticuerpos monoclonales. TNF-alfa: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina ; IgG: inmunoglobulina G; IgE: inmunoglobulina E; INF-gamma: interferón gamma; Células T: linfocito T.

Las *reacciones relacionadas con la infusión* están asociadas a la administración del fármaco, dando lugar a reacciones anafilácticas (hipersensibilidad) y síndrome de liberación de citocinas (25).

Reacciones de tipo alfa (α): se produce una sobrecarga de citocinas, ya sea por administración de altas dosis de citocinas con fines terapéuticos o por síndrome de liberación sistémica de citocinas. Las citocinas inflamatorias implicadas son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interferón gamma (INF γ) e interleucina (IL-6 e IL-8).

Reacciones de tipo beta (β): reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmunitario a través de IgE, IgG y linfocitos T. Se produce como resultado de la activación de mastocitos, basófilos y linfocitos T, se puede producir como reacción a las regiones murinas variables de los mAbs, que actúan como antígenos completos; por la formación de complejos inmunes, activación de la cascada del complemento, liberación de anafilotoxinas y mediadores de mastocitos, lo que resulta en hipersensibilidad tipo III o reacciones inmediatas similares a la hipersensibilidad tipo I; o por hipersensibilidad a excipientes.

Según la clasificación de Gell y Coombs se diferencian entre:

- Tipo I (inmediata, 1-2 horas): Mediada por linfocitos TH2 e inmunoglobulina E (IgE), síntomas asociados con la liberación de mediadores de mastocitos/basófilos, dando lugar a prurito, urticaria, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia potencialmente mortal.

La presencia de interleucina 4 (IL4, producida por linfocitos TH2 (humoral) o T CD4+) y la ausencia de estímulos inflamatorios de la inmunidad innata, permite la activación de factores de transcripción STAT6 y GATA-3, produciendo un cambio en el isotipo de cadenas pesadas de inmunoglobulinas que secretan y liberan IgE.

La IgE se une a receptores específicos de alta afinidad, ubicados en la superficie de mastocitos y basófilos. Una vez unida al receptor, las células quedan sensibilizadas y preparadas para reaccionar a la siguiente exposición del alérgeno. Una vez esto ocurre, el entrecruzamiento de receptores que se unen al alérgeno, permite que sus porciones intracelulares acopladas a tirosin

kinasa activen una cascada de señales, que finalizan en la degranulación (liberación) de las células efectoras (26) (Figura (7)).

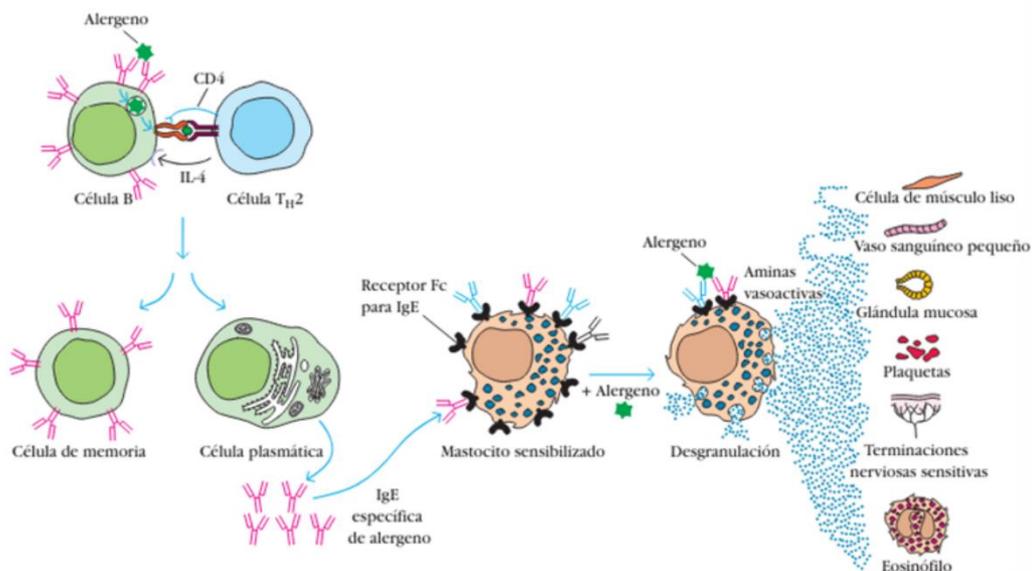


Figura 7. Mecanismo general subyacente a una reacción de hipersensibilidad tipo I. CD4: linfocito CD4; IL: interleucina ; IgE: inmunoglobulina E; Células T: linfocito T.

(27) Kindt TJ, Goldsby, RA, Osborne, BA. Inmunología de Kuby [Internet]. Sexta. México: Mc Graw-Hill Interamericana; Disponible en: <https://oncousd.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/06/inmunologia.pdf>

- Tipo II y III (tardías): Mediada por IgG, se caracteriza por la presencia de vasculitis, enfermedad del suero, nefritis y citopenia.

Las IgG se unen a las superficies celulares donde se encuentran los antígenos, produciendo su opsonización y la formación de inmunocomplejos depositados en tejidos, que pueden causar inflamación, daño tisular y la inhibición de la respuesta terapéutica por inactivación de anticuerpos monoclonales, en este último caso no habría reacciones inflamatorias ni daño tisular.

De tal forma que los inmunocomplejos activan una serie de moléculas efectoras de la inmunidad del sistema del complemento (C3a, C5a y C5b67)

que median la desgranulación de mastocitos y ejercen atracción quimiotáctica de los neutrófilos, estimulando la liberación de enzimas líticas por los neutrófilos que intentan fagocitar los inmunocomplejos cubiertos con C3b (26) Figura (8).

- Tipo IV (tardía (DTH), semanas-meses post-administración): Mediada por células T, produce exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de hipersensibilidad farmacológica y pustulosis

exantemática generalizada aguda. Dependiendo del patrón de células inmunitarias activas y de las citocinas implicadas, las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV se han subclasificado en (22):

- Tipo IVa, mediada por infiltración celular de monocitos y neutrófilos, por la activación de linfocitos TH1 que producen grandes cantidades del interferón gamma.
- Tipo IVb, implica inflamación eosinofílica, por la elevada tasa de IL5 producida por los linfocitos TH2.
- Tipo IVc, originada por los propios linfocitos T CD4 y CD8.
- Tipo IVd, implica inflamación neutrofílica, los linfocitos producen CXCL8 que atrae neutrófilos y GM-CSF que evita su apoptosis (22,27).

Finalmente, en relación con las reacciones adversas producidas por reacciones del sistema inmune estas pueden ser clasificadas según su grado de gravedad dónde se incluyen las siguientes reacciones adversas según la clasificación NCI CTCAE v.5.0.(28). Figura (9).

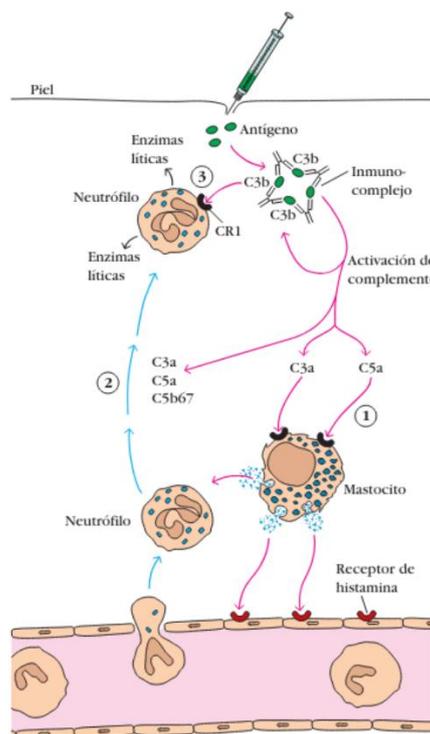


Figura 8. Desarrollo de una reacción de Arthus localizada (reacción de hipersensibilidad tipo III). (27) Kindt T.J., Goldsby, R.A., Osborne, B.A. Inmunología de Kuby [Internet]. Sexta. México: Mc Graw-Hill Interamericana; Disponible en: <https://oncouasd.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/06/inmunologia.pdf>

EVENTO ADVERSO	REACCIONES ADVERSAS DEL SISTEMA INMUNE				
	GRADO				
	1	2	3	4	5
REACCIÓN ALÉRGICA	Enrojecimiento; sarpullido transitorio; febrícula; intervención no indicada.	Intervención oral indicada.	Broncoespasmo; hospitalización indicada por secuelas clínicas; tratamiento intravenoso indicado.	Potencialmente mortales: intervención urgente.	Muerte.
ANAFILAXIA	-	-	Broncoespasmo sintomático con o sin urticaria; intervención parenteral; edema/angioedema; hipotensión.	Potencialmente mortales: intervención urgente.	Muerte.
REACCIONES AUTOINMUNES	Asintomática; evidencia serológica u otro tipo de reacción autoinmune, con función orgánica normal; intervención no indicada.	Evidencia de reacción autoinmune que involucra un órgano o función no esencial.	Reacciones autoinmunes que afectan a órganos importantes (riñón, corazón..)	Potencialmente mortales: intervención urgente.	Muerte.
SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS	Fiebre con o sin síntomas constitucionales.	Hipotensión que responde a líquidos, hipoxia que responde a <40% O ₂	Hipotensión manejada con un presor, la hipoxia requiere ≥40% O ₂	Potencialmente mortales: intervención urgente.	Muerte.
ENFERMEDAD DEL SUERO	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada.	Artralgia moderada, fiebre, erupción cutánea, urticaria, antihistamínicos indicados.	Artralgia o artritis severa, erupción extensa. Tratamiento indicado. Esteroides o fluidos IV indicados.	Potencialmente mortales: intervención urgente. Soporte presor o ventilatorio.	Muerte.
SIN ESPECIFICAR	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada.	Moderado. Intervención mínima, local o no invasiva.	Grave o farmacológicamente significativo pero que no pone en peligro de forma inmediata; se indica hospitalización o prolongación de la misma.	Potencialmente mortales: intervención urgente.	Muerte.

Figura 9. Reacciones adversas del sistema inmune según la clasificación NCI CTCAE v.5.0.

(29) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2017. Disponible en:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

3. OBJETIVOS:

El objetivo principal se basa en realizar una revisión exhaustiva de ensayos clínicos y artículos científicos publicados sobre la sensibilización a los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama.



4. MATERIALES Y MÉTODOS:

El presente apartado expone el diseño y procedimiento seguido para seleccionar la información que se presentará a continuación.

La búsqueda de artículos científicos se llevó a cabo en las bases de datos Embase, PubMed y Clinicaltrials.gov. Embase se utilizó como fuente principal de información científica a través de la Biblioteca Digital de la Universidad Miguel Hernández.

4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

En primer lugar, se seleccionaron las palabras clave a partir de los de la base de datos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud), incluyendo: “cáncer de mama”; “anticuerpos monoclonales”; “hipersensibilidad”; “desensibilización”; “trastuzumab”; “pertuzumab”. Proporcionando descriptores en español y sus equivalentes en inglés (Medical Subject Headings – MeSH): “breast neoplasms”; “antibodies monoclonal”; “hypersensitivity”; “desensitization”; “trastuzumab”; “pertuzumab”.

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Embase	'breast tumor'/exp AND 'monoclonal antibody'/exp AND 'desensitization'/exp - 54 resultados. 'breast tumor'/exp AND 'antibody conjugate'/exp AND 'hypersensitivity'/exp - 48 resultados.		
PubMed	(("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Hypersensitivity"[Mesh] - 21 resultados		
Clinicaltrials.gov	Breast Neoplasms Other terms: Trastuzumab, pertuzumab - 268 resultados		
BASE DE DATOS	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	RESULTADOS SELECCIONADOS
Embase	<ul style="list-style-type: none"> Especie: Humanos. Idioma: inglés o español. Edad: Adultos (18-64 años); ≥65 años. 	<ul style="list-style-type: none"> Edad: <18 años. 	5
PubMed			3
Clinicaltrials.gov	<ul style="list-style-type: none"> Tipo de estudio: Fase II, III. Estudios intervencionistas. Estudios con resultados. Especie: Humanos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tipo de estudio: Fase I, Fase IV. Estudios observacionales. Estudios sin resultados. Estudios sin RHS a mAbs. 	5

Figura 10. Ecuaciones de búsqueda de las bases de datos Embase, PubMed y Clinicaltrials.gov; Criterios de inclusión y exclusión; Resultados seleccionados. RHS: Reacciones de hipersensibilidad; mAbs: Anticuerpos monoclonales.

5. RESULTADOS.

En este apartado se va a llevar a cabo un análisis de los ensayos y artículos seleccionados relacionados con la hipersensibilidad a los mAbs en el cáncer de mama. La mayoría de los estudios encontrados se centran en la terapia basada en pertuzumab-trastuzumab.

Los resultados se dividen en dos secciones, la primera de ellas aporta los datos sobre las RHS encontradas en los ensayos clínicos. La segunda sección, se centra en casos clínicos sobre el manejo de la sensibilización a mAbs.

5.1. ENSAYOS CLÍNICOS PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB:

Pertuzumab-trastuzumab (PH) es el tratamiento de primera línea en el cáncer de mama metastásico (CMM) HER2+ y en el cáncer de mama precoz (CMP) HER2+ de alto riesgo. Se puede administrar por vía intravenosa (PH IV) o bien como una combinación de dosis fija para inyección subcutánea (PH FDC SC), donde ambos están aprobados para las mismas indicaciones.

Los mAbs se administraron según protocolos estandarizados con el objetivo de evitar diferencias que pudieran traducirse en discrepancias clínicas (ver Anexo, Figura (11-13)).

5.1.1. CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2+.

5.1.1.1. ENSAYO CLÍNICO CLEOPATRA.

Se trata de un ensayo clínico internacional multicéntrico, aleatorizado, triple ciego (participante, investigador y evaluador de resultados), controlado con placebo y de fase III, donde se investiga el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico (CMM) HER2+ (29).

Para el estudio se examinó un total de 1.196 pacientes, de los cuales 808 fueron asignados aleatoriamente a uno de los brazos de tratamiento, inscritos en el brazo (A) del pertuzumab (n=402 participantes) y en el brazo (B) placebo (n=406 participantes).

En el brazo (A) del pertuzumab, los pacientes recibieron una dosis de carga de 840 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 420 mg de P IV y 6 mg/kg de H IV, una vez cada tres semanas, además de 75 (mg/kg)m² de docetaxel (durante al menos 6 ciclos). En el brazo (B) del placebo, los pacientes

recibieron PH IV cada 3 semanas, junto con docetaxel, siguiendo la misma posología que el brazo de pertuzumab.

En relación con los análisis de seguridad, los participantes se agrupan según si recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio, incluyendo 408 participantes para el brazo A, 396 en el brazo B, y el brazo cruce de placebo a pertuzumab (n=50).

En este estudio se reportaron RHS asociadas a los mAbs del estudio. En el brazo (A) del pertuzumab, el resultado para uno de los eventos de hipersensibilidad fue “recuperado/resuelto con secuelas” y para el resto de eventos “recuperado/resuelto”. Cuatro de los 408 pacientes en el grupo PH IV interrumpieron el tratamiento debido a un evento de anafilaxia/hipersensibilidad, que se consideraron relacionados con la medicación del estudio, donde 2 de los 4 pacientes recibieron tratamiento por RHS según el mAbs asociado con el evento (30).

El primer paciente, cuya RHS fue de grado 3, se relacionó con pertuzumab y docetaxel, donde el tratamiento incluyó hidrocortisona (para ambos fármacos), así como nimodipino, bromuro de ipratropio, fenoterol, furosemida y difenhidramina para la reacción a docetaxel.

El segundo paciente, sufrió una reacción anafiláctica de grado 4 a ambos anticuerpos monoclonales (PH IV), donde el tratamiento se llevó a cabo con adrenalina, difenhidramina, oxigenoterapia y dexametasona.

5.1.2. CÁNCER DE MAMA PRECOZ HER2+, TERAPIA ADYUVANTE.

5.1.2.1. ENSAYO CLÍNICO APHINITY.

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dos brazos, doble ciego (participante e investigador) y de fase III, controlado con placebo que pretende evaluar la seguridad y eficacia de pertuzumab-trastuzumab más quimioterapia como terapia adyuvante en participantes con cáncer de mama precoz HER2+ operable (31).

Para el estudio se examinó un total de 4.804 participantes, asignados de forma aleatoria, inscritos en el brazo (A) del pertuzumab (n=2.400) y en el brazo (B) placebo (n=2.404). Los pacientes del brazo A iniciaron tratamiento con PH IV cada tres semanas hasta un máximo de 18 ciclos, en combinación con uno de

los siguientes regímenes de quimioterapia IV (regímenes 1, 2 o 3). En el brazo (B), los pacientes iniciaron tratamiento con placebo y H IV en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia IV (regímenes 1, 2 o 3) según las instrucciones del investigador.

1) 3-4 ciclos de 5-fluorouracilo ($500-600 \text{ mg/m}^2$) + epirrubicina ($90-120 \text{ mg/m}^2$) o doxorubicina (50 mg/m^2) + ciclofosfamida $500-600 \text{ (mg/m}^2)$ seguido de 3-4 ciclos de docetaxel cada 3 semanas (100 mg/m^2 durante 3 ciclos, 75 mg/m^2 en el primer ciclo y 100 mg/m^2 en ciclos posteriores, o 75 mg/m^2 durante 4 ciclos) o 12 ciclos de paclitaxel (80 mg/m^2) una vez por semana.

2) 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m^2) o epirrubicina ($90-120 \text{ mg/m}^2$) seguido de 3-4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel una vez por semana (como se describe en la primera opción).

3) 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m^2 junto con carboplatino hasta 900 mg .

En el brazo (A) del pertuzumab, los pacientes recibieron una dosis de carga de 840 mg P IV , seguida de una dosis de mantenimiento de 420 mg de P IV y una dosis de carga de 6 mg/kg H IV , seguida de 6 mg/kg H IV de mantenimiento, una vez cada tres semanas hasta un máximo de 18 ciclos, en combinación con uno de los regímenes de tratamiento. En el brazo (B) del placebo, los pacientes recibieron placebo equivalente a P IV y H IV cada 3 semanas hasta un máximo de 18 ciclos, siguiendo la misma posología que el brazo del pertuzumab y en combinación con uno de los regímenes de tratamiento.

La proporción de pacientes que experimentaron EA de anafilaxia o hipersensibilidad, de grado mayor o igual a 3, fue mayor durante los ciclos iniciales, ocurriendo la mayoría durante la fase de quimioterapia y disminuyendo en los ciclos posteriores.

En el brazo (A) del pertuzumab, 4 de 2364 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un evento de anafilaxia o hipersensibilidad que se consideraron relacionados con PH IV, donde todos ellos fueron resueltos y/o tratados (30).

El primer paciente tuvo una RHS de grado 1 tratada con paracetamol el mismo día del evento y con betametasona 11 días después del evento. El segundo participante tuvo una RHS de grado 2, la cual no fue tratada.

Un tercer paciente experimentó una RHS de grado 2 durante el ciclo 2, después de completar la infusión y fue tratado con dexclorfeniramina, metilprednisolona y solución salina (SSF 0,9%). En el ciclo 3, el mismo paciente tuvo una reacción alérgica de grado 2 durante la infusión, y se le administró SSF 0,9%, loxoprofeno y teprenona. Para el ciclo 4, el paciente recibió premedicación con dexametasona y dexclorfeniramina antes de la infusión con P. Después de las infusiones de P y H, el paciente presentó RHS de grado 2, la cual no fue tratada.

El cuarto paciente tuvo una RHS de grado 3 que fue tratada con prednisolona, clemastina, petidina, metoclopramida y ranitidina.

5.1.2.2. ENSAYO CLÍNICO PHRANCESCA.

Se trata de un estudio multinacional y multicéntrico, aleatorizado, de dos brazos, abierto y cruzado, y de fase II en participantes que han completado la quimioterapia neoadyuvante con pertuzumab y trastuzumab y se han sometido a un tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama precoz HER2+. Evaluando la preferencia y satisfacción del paciente con la administración SC de FDC PH.

Se examinaron un total de 160 participantes, asignados de forma aleatoria a cada uno de los brazos, inscritos en el brazo A (PH IV seguido de PH FDC SC, n=80) y brazo B (PH FDC SC seguido de PH IV, n=80) (32).

En el brazo A los pacientes recibieron en primer lugar PH IV durante tres ciclos, seguido de PH FDC SC durante tres ciclos de tratamiento. En el brazo B los pacientes recibieron en primer lugar PH FDC SC durante tres ciclos, seguido de PH IV durante tres ciclos de tratamiento. Para ambos brazos PH FDC SC se administró como una dosis de carga de 1.200 mg P/600 mg H y una dosis de mantenimiento de 600 mg P/600 mg H cada tres semanas; y PH IV como una dosis de carga de 840 mg de P, seguida de una dosis de mantenimiento de 420 mg IV de P, junto con una dosis de carga de 8 mg/kg de H IV, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de H IV por ciclo.

En relación con los análisis de seguridad, los participantes se agrupan en función del tratamiento de cruce y su continuación. Para el período de cruce de PH IV se seleccionaron 160 participantes (de los brazos A y B) que recibieron hasta 3 ciclos de tratamiento con PH IV. Del mismo modo, para el período de cruce PH FDC SC, se seleccionaron 160 participantes que también recibieron hasta 3 ciclos del tratamiento.

Para el período de continuación con PH IV, se incluyeron 21 pacientes que, tras completar el período de tratamiento cruzado, optaron por recibir PH IV hasta un máximo 18 ciclos. Para el período de continuación con PH FDC SC, se incluyeron 138 pacientes que, tras completar el período de tratamiento cruzado, eligieron recibir PH FDC SC hasta un máximo de 18 ciclos.

En este estudio se reportaron RHS de grado 1 o 2, relacionadas con la inyección, donde 3 de los eventos ocurrieron durante el tratamiento cruzado con PH FDC SC. Ningún paciente interrumpió el tratamiento, el estudio sigue en curso (30).

5.1.3. CÁNCER DE MAMA PRECOZ HER2+, TERAPIA NEOADYUVANTE.

5.1.3.1. ENSAYO CLÍNICO NEOSPHERE.

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de cuatro brazos, abierto y de fase II, para evaluar la eficacia y seguridad de los cuatro regímenes de tratamiento neoadyuvante en pacientes mujeres con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano (32).

Se examinaron un total de 417 participantes, asignados de forma aleatoria a cada uno de los brazos, antes de la cirugía para recibir 4 ciclos de tratamiento, inscritos en el brazo A (n=107), brazo B (n=107), brazo C (n=107) y brazo D (n=96).

En el brazo A los pacientes recibieron una dosis de carga de 8 mg/kg H IV el día 1 del ciclo 1, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg H IV el día 1 de los ciclos 2 al 4, en combinación con docetaxel 75 mg/m² el día 1 del ciclo 1, seguido de 100 mg/día·m² el día 1 de los ciclos 2-4. En el brazo B, los pacientes recibieron PH IV en combinación con docetaxel, cuya dosis de P IV fue una dosis de carga de 840 mg el día 1 del ciclo 1 seguida de una dosis de

mantenimiento de 420 mg el día 1 de los ciclos 2-4. En el brazo C, los participantes recibieron PH IV siguiendo la misma posología descrita para P IV y H IV. En el brazo D, los participantes recibieron P IV siguiendo la misma posología descrita en los otros brazos, en combinación con docetaxel.

Además, durante todo el período previo y posterior a la cirugía, todos los pacientes recibieron la quimioterapia adecuada, así como cualquier cirugía y/o radioterapia necesaria.

En relación con los análisis de seguridad, los participantes se agruparon según si recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Incluyendo 107 pacientes para el brazo A, 107 pacientes en el brazo B, 108 pacientes en el brazo C y 94 pacientes en el brazo D.

En este estudio se informó de una RHS de grado 3 asociada a pertuzumab y/o trastuzumab IV, en el brazo C. El investigador evaluó que el evento también estaba relacionado con la hipertensión del paciente y la infusión de PH IV. Se suspendió la dosis de pertuzumab y el paciente fue tratado con nitroglicerina, hidrocortisona, difenhidramina y petidina.

5.3.2.2. ENSAYO CLÍNICO TRYPHAENA.

Se trata de un ensayo clínico multinacional y multicéntrico, aleatorizado, de tres brazos, abierto y de fase II, donde se evalúa la tolerabilidad, eficacia y seguridad de tres regímenes de tratamiento neoadyuvante en participantes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana.

Se examinaron un total de 225 participantes, asignados de forma aleatoria a cada uno de los brazos, inscritos en el brazo A (TCH + P IV, n= 77), brazo B (PH IV + FEC + D, secuencial, n=75) y brazo C (PH IV + FEC +D, concomitante, n=73).

En el brazo A la dosis de TCH, hace referencia a trastuzumab en combinación con docetaxel a una dosis inicial de 75 mg/m², seguido de carboplatino hasta alcanzar una dosis de 900 mg. En los brazos B y C, la primera dosis de docetaxel es de 75 mg/m² y posteriormente de 100 mg/día·m², si no se produce toxicidad limitante de la dosis. La dosis de FEC en ambos brazos hace

referencia a 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m².

Como terapia adyuvante postoperatoria, los participantes recibirán trastuzumab 6 mg/kg IV cada tres semanas en el brazo A y C desde el ciclo 7 hasta el ciclo 17, y en el brazo B desde el ciclo 7 hasta el ciclo 21.

En relación con los análisis de seguridad, los participantes se agrupan según si recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Incluyendo 76 participantes para el brazo A, 75 en el brazo B y 72 en el brazo C (33).

Uno de los participantes tuvo una RHS de grado 4, que llevó a la interrupción de PH IV y fue tratado con hemisuccinato de prednisolona, oxígeno, nifedipina y clemastina.

5.2. MANEJO CLÍNICO DE LA SENSIBILIZACIÓN A ANTICUERPOS MONOCLONALES:

La frecuencia de RHS a los mAbs ha aumentado notablemente. La desensibilización rápida a fármacos (RDD) es una estrategia segura y eficaz para el manejo de RHS al tratamiento con mAbs, permitiendo mantener esta línea terapéutica (34).

Recientemente la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) propuso un algoritmo para la evaluación de RHS a agentes quimioterapéuticos. Se recomienda medir niveles de triptasa sérica y realizar pruebas cutáneas inmunológicas para pacientes con RHS inmediata para evaluar el riesgo de continuar con el tratamiento.

Si se considera de bajo riesgo, los pacientes pueden someterse a una prueba en la que el fármaco se administra en un entorno monitorizado; si se sospecha de hipersensibilidad y de un grado de reacción moderado o elevado, puede ser sometido a una desensibilización rápida.

Durante la desensibilización, el fármaco es administrado mediante diluciones estandarizadas en las que se persigue aumentar progresivamente con el tiempo, favoreciendo un estado temporal de tolerancia. Si bien el mecanismo subyacente no se conoce con exactitud, parece que esta tolerancia inmunológica se induce mediante la inhibición de las respuestas de activación de los mastocitos, previniendo la anafilaxia (35).

La RDD es un procedimiento de alto riesgo que requiere de recursos específicos y personal capacitado, así como debe adaptarse a las necesidades específicas del paciente.

Cabe destacar que la adrenalina es el tratamiento recomendado para la anafilaxia y debe administrarse inmediatamente a pacientes en los que se sospecha de anafilaxia, puesto que su retraso sigue siendo el mayor factor de riesgo de mortalidad por anafilaxia. La dosis de adrenalina recomendada para la anafilaxia es de 0,01 mg/kg (máximo 0,5 mg) administrada por vía intramuscular cada 5 a 15 minutos, según se precise (35,36).

También puede estar indicada terapia de apoyo, incluida la reposición de volumen con líquidos intravenosos, oxigenoterapia, broncodilatadores (agonistas β_2 inhalados) y antihistamínicos para el tratamiento de los síntomas cutáneos (35).

5.2.1. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN AL TRASTUZUMAB.

CASO 1: Desensibilización exitosa al trastuzumab en una paciente de 50 años con cáncer de mama HER2+ en estadio IV detectado en octubre de 2018, con metástasis óseas, hepáticas y pulmonares después de una reacción anafiláctica a la infusión de trastuzumab (H IV).

Desde el primer ciclo de tratamiento se administró H IV (una dosis de carga de 8 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) y ácido zolendrónico (4 mg) cada tres semanas.

En el segundo ciclo, pasados 20 minutos la paciente desarrolló síntomas de anafilaxia (disnea, erupción facial y palmar, angioedema, visión borrosa, hipotensión, hipoxia y taquicardia), lo que llevó a la suspensión de la infusión, administrando noradrenalina IV, resolviéndose el episodio de anafilaxia y remitiéndose al servicio de alergología para su evaluación.

Se realizaron pruebas cutáneas con docetaxel (1 mg/1 ml) que fueron negativas. Así mismo, se procedió a evaluar trastuzumab mediante pruebas cutáneas (dosis de 21 mg/ml) y pruebas intradérmicas (dosis de 0,21 mg/ml), que resultaron positivas (erupción de 12x10 mm y de 12x12 mm, respectivamente, junto con un control negativo con una erupción de 3x4 mm)

confirmando hipersensibilidad inmediata. El ácido zolendrónico no fue probado ya que aun no había sido administrado.

Se adoptó el protocolo de desensibilización de Hong et al (37), donde la paciente recibió una desensibilización rápida, con 4 bolsas y 16 pasos, en concentraciones crecientes de 0,00188, 0,0188, 0,176 y 1,746 mg/ml (duración 6,67 h). La paciente fue premedicada con clorfenamina (10 mg) y metilprednisolona (40 mg).

Después de tolerar 9 ciclos más del protocolo de 4 bolsas y 16 pasos, se inició un protocolo de 3 bolsas y 12 pasos con concentraciones crecientes de 0,0176, 0,176 y 1,746 mg/ml, con una duración de 5,67 horas. Durante los primeros 11 pasos se administró 100 ml/h de SSF 0,9% (solución salina), con un aumento a 250 ml/h después del paso 12.

El procedimiento fue bien tolerado y, después de 20 protocolos de desensibilización al trastuzumab, el paciente permaneció libre de RHS al trastuzumab, pudiendo continuar con el tratamiento (34) (ver Anexo; Figura (14)).

CASO 2: Desensibilización exitosa al trastuzumab de una paciente de 43 años con cáncer de mama HER2+ (RE/RP-) localmente avanzado después de una reacción anafiláctica grave a la infusión de H IV, para la cual no se administró adrenalina.

La paciente comenzó el tratamiento con H IV en combinación con docetaxel y carboplatino, como terapia neoadyuvante cada tres semanas hasta completar un total de 6 ciclos, seguidos de mastectomía. El ciclo 1 se llevó a cabo sin problemas.

Por el contrario, durante el ciclo 2 una vez se inició la infusión con H IV, aproximadamente dos minutos después, la paciente experimentó una reacción adversa con síntomas en evolución que rápidamente culminaron en hipotensión, taquicardia, disnea y náuseas. Aun no había recibido docetaxel ni ciclofosfamida.

Se suspendió la infusión de H IV y se lavó la vía intravenosa con SSF 0,9%, así como también se procedió a la utilización de mascarilla de oxígeno (6 L/min) y a la administración de 50 mg de difenhidramina IV. La saturación de oxígeno continuó disminuyendo, momento en el que el oxígeno se aumentó a 10 L/min. Posteriormente, se administró hidrocortisona, 100 mg IV. No recibió

adrenalina. Se administraron múltiples bolos de solución salina mediante una bolsa de presión total hasta un total de 5 L. Una vez la saturación de oxígeno se estabilizó con una mascarilla facial de 10 L/min, se disminuyó la dosis a 5 L/min con la que permaneció estable.

Posteriormente, en el servicio de urgencias la paciente recibió noradrenalina IV, debido al gran volumen de líquido IV que había recibido antes de su llegada. El ciclo 2 fue administrado dos semanas después con un protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos (Bolsa 1, 1% de la dosis total; Bolsa 2, 10% de la dosis total; Bolsa 3, 99,2% de la dosis total) y desde entonces la paciente completó hasta 5 ciclos sin problemas (35) (ver Anexo; Figura (15)).

5.2.2. PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN AL PERTUZUMAB.

CASO 3: Desensibilización exitosa a una paciente de 74 años sin historial previo de hipersensibilidad, con cáncer de mama HER2+ que inició quimioterapia con H IV (dosis de carga de 8 mg/kg y luego 6 mg/kg cada 3 semanas), en combinación con P IV (dosis de carga de 840 mg y luego 420 mg) durante una hora cada tres semanas y paclitaxel (80 mg/m², dos de tres semanas) durante una hora después de 30 minutos de observación.

Durante el cuarto ciclo, la paciente experimentó una RHS de grado 2 después de 10 minutos de infusión con P IV, con síntomas como enrojecimiento, síntomas respiratorios e hipertensión, que se resolvieron con la administración IV de 5 mg de dexclorfeniramina y 20 mg de metilprednisolona.

En el ciclo 5, tras 15 minutos de infusión se produjo nuevamente una RHS de grado 2 con eritema facial, náuseas, desaturación, hipotensión y taquicardia, suspendiendo el tratamiento con P IV y administrando 5 mg de dexclorfeniramina con 20 mg de metilprednisolona junto con 1 L/min de oxígeno, produciéndose una reducción de los síntomas y remitiéndose dicho episodio al servicio de alergología para su evaluación. El personal médico decidió continuar con P IV con una dosis de 420 mg en combinación con un protocolo de desensibilización.

Se implementó un protocolo de premedicación junto con un breve protocolo de desensibilización para evitar futuras reacciones adversas, basado en el protocolo de Mariana Castells.(38).

La paciente recibió en su domicilio dos días antes de la infusión, aspirina 300 mg y montelukast 10 mg, 1 día antes de la infusión aspirina 300 mg, montelukast 10 mg, cetirizina 10 mg y prednisolona 120 mg y el mismo día de la infusión aspirina 300 mg y montelukast 10 mg. Además, 1 hora antes de la administración de P IV, en el hospital la paciente recibió cetirizina 10 mg y cimetidina 200 mg por vía oral.

P IV se preparó en dos soluciones diferentes, la primera solución contenía 5 mg de P en 30,67 ml de SSF 0,9% (solución salina) en una jeringa de 50 ml y la segunda solución contenía 415 mg de P en una bolsa de 250 ml de SSF 0,9%, decidiendo continuar con la dosis de 420 mg de P IV. Además, durante el período de infusión la paciente recibió monitorización cardíaca y respiratoria.

La desensibilización se completó sin eventos adversos, por lo que tras 3 ciclos de desensibilización se permitió continuar con P IV a dosis de 420 mg con premedicación mantenida en domicilio y antes de la infusión. Cabe destacar que la paciente todavía tiene eventos adversos, los cuales son de grado 1 con náuseas, sofocos e hipotensión, los cuales desaparecen al reducir la velocidad de infusión (39) (ver Anexo; Figura (16)).

5.2.3. PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A TRASTUZUMAB EMTANSINA.

CASO 4: Paciente de 64 años con cáncer de mama metastásico HER2+, que no respondía a la medicación, incluido trastuzumab como monoterapia La paciente comenzó con T-DM1, el tratamiento tuvo que ser suspendido por una reacción anafiláctica grave.

Aproximadamente a las tres cuartas partes de la infusión, desarrolló dificultad respiratoria grave y se volvió hipóxica. También quedó hipotensa y casi perdió el conocimiento. Sin embargo, su patología respondió adecuadamente al tratamiento, precisando la paciente su continuación, a pesar de su reacción.

La paciente tuvo una reacción anafiláctica grave y debería haber recibido epinefrina. Así como, se deberían haber medido los niveles de triptasa, los cuales probablemente estaban elevados, como se observa en otras reacciones anafilácticas a anticuerpos monoclonales. De tal forma que la evaluación del

paciente requiere de pruebas cutáneas al trastuzumab, probable agente implicado en la reacción.

Debido a la gravedad de la reacción, la paciente necesita ingreso en un entorno de cuidados intensivos para un seguimiento constante. El protocolo de desensibilización rápida debe incluir 4 bolsas de solución de infusión intravenosa y 16 pasos, siendo la primera bolsa de infusión una dilución de 1/1.000 de la concentración de infusión objetivo. La infusión debe realizarse duplicando la dosis en cada paso cada 15 minutos hasta alcanzar la dosis final.

Además, se podría utilizar premedicación durante la desensibilización, incluyendo antihistamínicos H1 y H2, bloqueadores de los receptores de leucotrienos y aspirina para el bloqueo de las prostaglandinas, pero no como único plan de tratamiento (40).

5.2.4. PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A TRASTUZUMAB DERUXTECÁN.

Trastuzumab deruxtecán representa un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama, se han reportado reacciones adversas graves, como erupción cutánea, en el 10-13% de los pacientes, que pueden requerir una reducción de la dosis de tratamiento, cómo su interrupción temporal o permanente, lo cual no es ideal para pacientes con pocas opciones terapéuticas.

CASO 5: Paciente mujer de 67 años con cáncer de mama HER2+ con antecedentes de reacciones a la quimioterapia relacionadas con la infusión, con erupción cutánea la cual empeora durante y después de recibir T-DXd.

Para manejar estos síntomas y mejorar la tolerancia a la quimioterapia, se implementó un protocolo de desensibilización, que consiste en la administración gradual y controlada del medicamento en concentraciones diluidas hasta alcanzar la dosis final.

El protocolo de desensibilización de doce pasos y tres bolsas, basado en protocolos existentes para trastuzumab y trastuzumab emtansina, resultó exitoso. No hubo reaparición de la erupción durante o después del procedimiento, y la quimioterapia fue bien tolerada al alargar el tiempo total de infusión en tratamientos posteriores. Este es el primer protocolo de desensibilización exitoso para T-DXd (41).

6. DISCUSIÓN.

Atendiendo a los resultados de los ensayos clínicos, la incidencia de eventos de anafilaxia o hipersensibilidad asociados a los mAbs del estudio es, generalmente baja, además de todos ellos ser recuperados o resueltos con secuelas. La mayoría de eventos de todos los grados y grados ≥ 3 ocurrieron durante los primeros 6 a 8 ciclos de tratamiento. Por ello, es crucial monitorizar a los pacientes durante y después de las infusiones de PH IV e inyecciones de PH FDC SC.

En el estudio CLEOPATRA realizado con pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, tuvo lugar una RHS de grado 3 relacionada con P IV y docetaxel y una reacción anafiláctica de grado 4 a PH IV, cuyo tratamiento incluyó adrenalina, la cual debe ser administrada inmediatamente a pacientes en los que se sospecha de anafilaxia.

En los estudios relacionados con el cáncer de mama precoz HER2+ donde se utilizaron mAbs como terapia adyuvante, encontramos el ensayo clínico APHINITY donde tuvieron lugar tres RHS las cuales se consideraron relacionadas con PH IV, donde destaca un paciente con una RHS de grado 2 durante el ciclo 2 de tratamiento, persistiendo durante los demás ciclos de tratamiento aun siendo tratado con premedicación durante el ciclo 4.

Se necesitaría más información al respecto, pero este sería un gran ejemplo de que se debería de haber aplicado un protocolo de desensibilización en base a los distintos protocolos existentes, que podría haber llevado a la solución de dicha RHS.

Por otro lado, en relación con el ensayo clínico PHRANCESCA todavía se está llevando a cabo, pero se han publicado resultados sobre RHS de grado 1 o 2 asociadas a la administración de PH FDC SC, necesitando más información para contrastarlos.

En los estudios relacionados con el cáncer de mama precoz HER2+, donde se utilizaron mAbs como terapia neoadyuvante, encontramos el ensayo clínico NEOSPHERE donde tuvo lugar una RHS de grado 3, asociada a P y/o T IV, la dosis de P IV fue suspendida y el paciente fue tratado con terapia de apoyo para mitigar los síntomas. Así mismo, en el ensayo clínico TRYPHAENA tuvo lugar

una RHS, pero de grado 4, que llevó a la interrupción del tratamiento de PH IV y fue tratado con hemisuccinato de prednisolona, oxígeno, nifedipina y clemastina (30).

Por tanto, en el caso de que se produzca una reacción significativa relacionada con la infusión o inyección, se recomienda ralentizar o pausar el tratamiento y administrar fármacos que permitan minimizar los síntomas asociados, así como ser monitoreados cuidadosamente hasta la remisión completa de los síntomas y utilizar protocolos de desensibilización adecuados a cada paciente. Puesto que los hallazgos que se muestran a continuación sobre la desensibilización rápida a mAbs, demuestran que facilitan el uso de tratamientos de primera línea en pacientes con pocas opciones de tratamiento.

En el Caso 1 una paciente de 74 años con cáncer de mama HER2+ presentó una reacción anafiláctica a la perfusión de H IV y cuyos resultados en las pruebas cutáneas e intradérmicas fueron positivos. Decidiendo adoptar un protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos, obteniendo como resultado una desensibilización exitosa y permitiéndole continuar con su tratamiento sin incidentes (34).

En el Caso 2, una paciente de 43 años con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado presentó una reacción anafiláctica grave a la infusión con H IV, no recibió adrenalina, lo que resultó en hipotensión persistente y falta de respuesta a las medidas de apoyo por parte de la paciente, ya que lo primero que se debe hacer en caso de que se sospeche de una reacción anafiláctica es administrar adrenalina para mitigarla. El uso de difenhidramina, fue perjudicial pues pudo haber empeorado la hipotensión. Tras la reacción, la desensibilización fue la intervención más adecuada, utilizando un protocolo de 3 bolsas y 12 pasos. La paciente pudo continuar y completar el régimen de tratamiento sin más reacciones adversas (35).

En el Caso 3, una paciente de 74 años sin historial previo de hipersensibilidad y con cáncer de mama HER2+, presentó una RHS relacionada con la infusión de P IV. La paciente recibió medicación en el domicilio y en el hospital antes de cada comenzar con la desensibilización, utilizando un protocolo de 2 bolsas y 9 pasos, permitiendo la continuación del tratamiento a dosis

normales y evitando un cambio de tratamiento prematuro. La paciente sigue recibiendo P IV con la dosis de 420 mg, presentado eventos adversos de grado 1 con náuseas, sofocos e hipotensión, que desaparecen al reducir la velocidad de infusión. Además, se demostró que montelukast y ácido acetilsalicílico bloquean los síntomas relacionados con los mediadores de mastocitos durante la desensibilización del fármaco (39).

En el caso 4, una paciente de 64 años con CMM HER2+ tuvo una reacción anafiláctica grave a T-DM1. Debido a la gravedad de la reacción se propuso una desensibilización rápida en la unidad de cuidados intensivos, utilizando un protocolo de desensibilización rápida donde se incluyen 4 bolsas y 16 pasos. La infusión debe realizarse comenzando con una dilución de 1/1.000, duplicando la dosis en cada paso hasta conseguir la dosis objetivo. Pero no hay indicios de si se realizó dicha desensibilización (40).

Finalmente, en el caso 5 una paciente de 67 años con cáncer de mama HER2+ y antecedentes de reacciones a la quimioterapia relacionadas con la infusión, tuvo una reacción cutánea que empeoraba durante y después de recibir T-DXd. Para manejar los síntomas y mejorar la tolerancia a la quimioterapia, se implementó un protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos. No hubo reaparición de la erupción, y la quimioterapia fue bien tolerada en tratamientos posteriores (41).

7. CONCLUSIÓN.

La desensibilización rápida a fármacos es una herramienta crucial para manejar RHS en tratamientos con mAbs, permitiendo a los pacientes continuar con terapias efectivas sin comprometer su seguridad. La implementación de protocolos específicos y la administración adecuada de adrenalina son esenciales para el éxito de estos procedimientos.

Los conjugados anticuerpo-fármaco tienen un futuro prometedor en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en casos donde ya se ha observado sensibilización a otros anticuerpos monoclonales de primera línea.



8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 de febrero de 2022;83(2):1-7.
2. Breast cancer [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Mueller C, Haymond A, Davis JB, Williams A, Espina V. Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. *Expert Rev Proteomics*. febrero de 2018;15(2):131-52.
4. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología*. 1 de septiembre de 2017;59(5):368-79.
5. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. En: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 18 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2013;24(9):2206-23.
7. Galve Agudo B. Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Zaragoza; 2017 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202601>
8. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 de mayo de 2009;101(10):736-50.

9. Liang Y, Zhang P, Li F, Lai H, Qi T, Wang Y. Advances in the study of marketed antibody-drug Conjugates (ADCs) for the treatment of breast cancer. *Front Pharmacol.* 30 de enero de 2024;14:1332539.
10. Xiao T, Ali S, Mata DGMM, Lohmann AE, Blanchette PS. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Ascent to Destiny and Beyond-A 2023 Review. *Curr Oncol Tor Ont.* 6 de julio de 2023;30(7):6447-61.
11. BotPlus [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4951>
12. BotPlus [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/3019>
13. BotPlus [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/5320>
14. BotPlus [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/3702>
15. BotPlus [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/5318>
16. CIMA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Ficha técnica Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00145001/FT_00145001.html
17. CIMA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Ficha técnica Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113813001/FT_113813001.html
18. CIMA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Ficha técnica Kadcyra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113885001/FT_113885001.html
19. CIMA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Ficha técnica Enhertu 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201508001/FT_1201508001.html
20. CIMA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Ficha técnica Trodelvy 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211592001/FT_1211592001.html

21. Real Academia Nacional de Medicina. [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Diccionario de términos médicos; sensibilización. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=sensibilizaci%C3%B3n
22. Pinteá I, Petricau C, Dumitrascu D, Muntean A, Branisteanu DC, Branisteanu DE, et al. Hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies: Classification and treatment approach (Review). *Exp Ther Med*. septiembre de 2021;22(3):949.
23. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. agosto de 2006;61(8):912-20.
24. Sesión Interdepartamental del CRAIC: Hipersensibilidad a quimioterápicos y anticuerpos monoclonales [Internet]. 2020 ago 12 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/slideshow/sesin-interdepartamental-del-craic-hipersensibilidad-a-quimioterpicos-y-anticuerpos-monoclonales/237788001>
25. Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. *Clin Transl Immunol*. 17 de julio de 2015;4(7):e39.
26. Kindt TJ, Goldsby, Richard A, Osborne, Barbara A. *Inmunología de Kuby* [Internet]. Sexta. México: Mc Graw-Hill Interamericana; Disponible en: <https://oncousd.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/06/inmunologia.pdf>
27. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2018;142(1):159-170.e2.
28. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
29. Genentech, Inc. A study to evaluate pertuzumab+trastuzumab+docetaxel vs. placebo+trastuzumab+docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA)

[Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 dic [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT00567190. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00567190>

30. Swain SM, Tan AR, Gianni L, Kuemmel S, Dang CT, Schneeweiss A, et al. Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. enero de 2023;178:70-81.

31. Hoffmann-La Roche. A study of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy in participants with human epidermal growth receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer (APHINITY) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 mar [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT01358877. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01358877>

32. Hoffmann-La Roche. A study of pertuzumab in combination with herceptin in patients with HER2 positive breast cancer. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jul [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT00545688. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00545688>

33. Hoffmann-La Roche. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin and Chemotherapy in Participants With HER2-Positive Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 dic [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT00976989. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00976989>

34. De Lira-Quezada C, Villarreal-González R, González-Díaz S, Acuña-Ortega N. Protocol for desensitization to trastuzumab in a patient with anaphylaxis and stage IV breast cancer: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2 de octubre de 2020;30(5):376-7.

35. Robinson M, Geirnaert M, Anderson B, McKibbin L. Canada's First Joint Oncology-Allergy Clinic: Successful Desensitization to Trastuzumab Following Severe Anaphylactic Reaction in Which Epinephrine Was Inappropriately Withheld. *Curr Oncol*. marzo de 2023;30(3):2862-8.

36. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 12 de septiembre de 2018;14(Suppl 2):54.

37. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 1 de enero de 2012;8(1):43-54.
38. Castells M. Rapid Desensitization of Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy Agents. *Curr Drug Saf*. 1 de agosto de 2006;1(3):243-51.
39. Lepage V, Gratiaux J, Azzouz B, Slimano F, Jouannaud C, Parent D. Successful desensitization of a patient with hypersensitivity to pertuzumab: a case report. *Eur J Oncol Pharm*. septiembre de 2023;6(3):e00046.
40. Lieberman P, Castells M. Desensitization to Chemotherapeutic Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de enero de 2014;2(1):116-7.
41. Budhan S, Szema A m. Desensitization Protocol to Fam-trastuzumab Deruxtecan-nxki (Enhertu)(abstract). En *Am J Respir Crit Care Med*; 2023 [citado 18 de mayo de 2024]. p. A3063. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A3063



9. ANEXOS.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN				N	TIPO DE PACIENTES	OBJETIVO	MEDIDAS DE RESULTADO 1ª	MEDIDAS DE RESULTADO 2ª	
		Título de brazo	PH IV + D	Placebo + H IV + D							
CLEOPATRA NTC00567190	Fase III Aleatorizado Triple ciego Asignación paralela	Título de brazo	PH IV + D		Placebo + H IV + D		808	CMM HER2+ no tratado previamente (>18 años, M/H)	Evaluar la eficacia y seguridad de PH+D frente a placebo+H+D.	Supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por un centro de revisión independiente.	Sobrevivencia promedio SLP según la evaluación del investigador Respuesta objetiva Duración de la respuesta Tiempo hasta la progresión de los síntomas Incidencia de eventos adversos (EA) Análisis de biomarcadores
		Nº total de participantes de referencia	402		406						
		Quimioterapia IV	≥6 ciclos, media de 8 ciclos.								
APHINITY NTC01358877	Fase III Aleatorizado Asignación paralela Doble ciego	Título de brazo	PH IV + QA		Placebo + H IV + QA		4804	CMP HER2+ operable (>18 años, M/H)	Evaluar la seguridad y eficacia de PH IV+Q1	SLP de enfermedad invasiva (IDFS). Porcentaje de participantes que no tuvieron eventos de IDFS al tercer año.	IDFS Supervivencia libre de enfermedad (SEE), Supervivencia general (SG) Intervalo libre de recurrencia (RFI) Intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI) Seguridad cardiaca y general: incidencia de eventos adversos Calidad de vida: cuestionarios.
		Nº total de participantes de referencia	2400		2404						
		Quimioterapia	6 a 8 ciclos, depende del tratamiento de quimioterapia a administrar.								
PHRANCESCA NTC03674112	Fase II Aleatorizado Asignación cruzada Abierto	Título de brazo	PH IV seguido de PH FDC SC		PH FDC SC seguido de PH IV		160	Participantes que han completado la quimioterapia neoadyuvante con PH y se han sometido a un tratamiento quirúrgico para el CMP HER2+ (≥18 años, M/H).	Evaluar la seguridad y eficacia de cada régimen de estudio.	Porcentaje de participantes que indicaron que preferían la administración subcutánea combinada de dosis fija de pertuzumab y trastuzumab (FDC SC), según lo evaluado en la pregunta 1 del cuestionario de preferencia del paciente.	Satisfacción evaluada por los participantes, percepción del profesional de la salud (HCP). Cambio con respecto al valor inicial a lo largo del tiempo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Cambio desde el inicio a lo largo del tiempo en la puntuación de la escala de funcionamiento físico, de roles, de dificultades financieras emocional, cognitivo y social. Cambio desde el inicio a lo largo del tiempo en la puntuación de la escala de náuseas y vómitos, fatiga, dolor, disnea, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea e insomnio. Incidencia de eventos adversos de signos vitales específicos anormales y eventos adversos de grado ≥3. Porcentaje de participantes con insuficiencia cardiaca. Porcentaje de participantes con disminuciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de al menos 10 puntos porcentuales desde el inicio y por debajo del 50 % y porcentaje de pacientes que se retiraron prematuramente del tratamiento del estudio. IDFS
		Nº total de participantes de referencia	80		80						
		Quimioterapia (IV)	Confidencialidad del médico. Se administró en un entorno neoadyuvante, antes de la inscripción en el ensayo. La mayoría de pacientes (90,6%) recibieron 4 o más ciclos de PH IV neoadyuvante								
NeoSphere NTC00545688	Fase II Aleatorizado Abierto Asignación paralela	Título de brazo	H IV + D	PH IV + D	PH IV	P IV + D	417	CMP localmente avanzado, inflamatorio o invasivo HER2+. (>18 años, M)	Evaluar la eficacia y seguridad de cuatro regímenes de tratamiento neoadyuvante.	Tasa de respuesta patológica completa postoperatoria.	Eficacia: intervalo libre de enfermedad, SLP y tasa de cirugía conservadora de mama. Seguridad: EA , parámetros de laboratorio y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
		Nº total de participantes de referencia	107	107	107	96					
		Quimioterapia (IV)	3 a 7 ciclos								
TRYPHAENA NTC00976989	Fase II Aleatorizado Asignación paralela Abierto	Título de brazo	TCH + P IV		PH IV + FEC + D (secuencial)	PH IV + FEC + D (concomitante)	225	CMP HER2+. Invasivo, avanzado o inflamatorio. FEVI basal ≥ 55% (≥18 años, M)	Evaluar la tolerabilidad, seguridad y eficacia de tres regímenes de tratamiento neoadyuvante.	Tolerabilidad durante el tratamiento neoadyuvante; eventos cardíacos sintomáticos y FEVI.	Tasa de respuesta patológica completa total (tPCR) Seguridad: EA , parámetros de laboratorio, FEVI y ECG. Tasa de respuesta clínica, tiempo hasta la respuesta, SEE, SLP y SG.
		Nº total de participantes de referencia	77		73	75					
		Quimioterapia	TCH + Pertuzumab cada tres semanas, durante 6 ciclos como terapia neoadyuvante.		1) FEC+PH IV durante 3 ciclos. 2)D+PH IV durante 3 ciclos como terapia neoadyuvante	1) FEC durante 3 ciclos 2)D+PH durante 3 ciclos como terapia neoadyuvante					
Terapia anti-HER2	H IV desde el ciclo 7 hasta el 17 como terapia adyuvante posquirúrgica		H IV desde el ciclo 7 hasta el 21 como terapia adyuvante posquirúrgica								

Figura (11). Tabla Resumen de ensayos clínicos. CMM: Cáncer de mama metastásico; CMP: Cáncer de mama precoz; IV o SC: Intravenoso o subcutáneo; PH IV: Pertuzumab/Trastuzumab; H IV o SC: Trastuzumab; P IV: Pertuzumab; PH FDC SC: dosis fija para inyección subcutánea Trastuzumab/ Pertuzumab; D: Docetaxel; Quimioterapia (QA)= 5-fluorouracilo, carboplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina y paclitaxel; TCH IV: trastuzumab, carboplatino y docetaxel; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; FEVI: fracción de eyección; ECG: electrocardiograma; M=mujer; H=hombre; 1 ciclo=21 días.

ESTUDIO	ESTUDIO GENERAL					
CLEOPATRA NTC00567190	Título de brazo	PH IV + D		Placebo IV + H IV + D		
	Iniciado	402		406		
	No recibió ningún tratamiento	2		2		
	Recibió al menos una dosis de pertuzumab	399		9		
	Recibió al menos una dosis de placebo	15		395		
	Cruce de placebo a pertuzumab	0		50		
	Completado	119		73		
	Sin completar	283		33		
PHRANCESCA NTC03674112	Título de brazo	PH IV seguido de PH FDC SC		PH FDC SC seguido de PH IV		
	Nº total de participantes de referencia	80		80		
	Tto cruzado completado	80		80		
		Tratamiento cruzado (ciclos 1 a 6)				
		Continuación del tratamiento (ciclos 7 a ≤ 18)				
	Iniciado	79		80		
	PH FDC SC continuación seguimiento	70		68		
	PH IV continuación seguimiento	9		12		
	Tto continuación completado	78		77		
	Sin completar	78		77		
		Período de seguimiento (hasta 3 años)				
	Iniciado	80		79		
Completado	73		75			
Sin completar	7		4			
TRYPHAENA NTC00976989	Título de brazo	TCH + P IV				
	Nº total de participantes de referencia	77				
	Completado	60				
	Sin completar	17				
		ESTUDIO GENERAL				
APHINITY NTC01358877	Título de brazo	PH IV + QA		Placebo + H IV + QA		
	Nº total de participantes de referencia	2400		2404		
	No recibió ningún tratamiento	22		13		
	Recibió al menos una dosis del fármaco de estudio	2364		2406		
	Completado	0		0		
	Sin completar	2400		2404		
	NeoSphere NTC00545688	Título de brazo	H IV + D	PH IV + D	PH IV	P IV + D
		Nº total de participantes de referencia	107	107	107	96
		Período tratamiento neoadyuvante				
Iniciado		107	107	108	94	
		Período tratamiento adyuvante				
Iniciado		103	102	94	88	
Completado		98	94	90	74	
Sin completar		5	8	4	14	
		Período de seguimiento				
Iniciado		98	102	98	87	
Completado	77	83	78	60		
Sin completar	21	19	20	27		

Figura (12). Tabla Resumen del estudio general de los ensayos clínicos. IV o SC: Intravenoso o subcutáneo; PH IV: Pertuzumab/Trastuzumab; H IV o SC: Trastuzumab; P IV: Pertuzumab; PH FDC SC: dosis fija para inyección subcutánea Trastuzumab/ Pertuzumab; D: Docetaxel; Quimioterapia (QA)= 5-fluorouracilo, carboplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina y paclitaxel; TCH IV: trastuzumab, carboplatino y docetaxel; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; Tto: Tratamiento; 1 ciclo=21 días.

ESTUDIO	EVENTOS ADVERSOS						
CLEOPATRA NTC00567190	Título de brazo	PH IV + D		Placebo + H IV + D		Cruce placebo a P IV	
	Iniciado	405		402		50	
		A/R(%)	Eventos	A/R(%)	Eventos	A/R(%)	Eventos
	Mortalidad por cualquier causa	238/408 (58,33%)		261/396 (65,91%)		14/50 (28,00%)	
	Eventos adversos graves (grado ≥3)	160/408 (39,22%)		116/396 (29,29%)		10/50 (20,00%)	
	Eventos del sistema inmunológico						
	Reacción anafiláctica	1/408 (0,25%)	1	1/396 (0,25%)	1	0/50 (0,00%)	0
	Hipersensibilidad a medicamentos	3/408 (0,74%)	3	3/396 (0,76%)	3	0/50 (0,00%)	0
	Eventos adversos sin incluir los graves (grado ≤3)	400/408 (98,04%)		386/396 (97,47%)		45/50 (90,00%)	
	Eventos del sistema inmunológico						
Hipersensibilidad	28/408 (6,86%)	33	21/396 (5,30%)	29	1/50 (2,00%)	1	
ESTUDIO	EVENTOS ADVERSOS						
APHINITY NTC01358877	Título de brazo	PH IV + QA			Placebo + H IV + QA		
	Iniciado	2400			2404		
		A/R(%)			A/R(%)		
	Mortalidad por cualquier causa	-			-		
	Eventos adversos graves (grado ≥3)	692/2364 (29,27%)			585/2405 (24,32%)		
	Eventos del sistema inmunológico						
	Reacción anafiláctica	1/2364 (0,04%)			3/2405 (0,12%)		
	Choque anafiláctico	0/2364 (0,00%)			2/2405 (0,08%)		
	Hipersensibilidad a medicamentos	3/2364 (0,13%)			0/2405 (0,00%)		
	Hipersensibilidad	11/2364 (0,47%)			3/2405 (0,12%)		
Eventos adversos sin incluir los graves (grado ≤3)	2350/2364 (99,41%)			2370/2405 (98,54%)			
No hay eventos del sistema inmunológico							
ESTUDIO	EVENTOS ADVERSOS						
TRYPHAENA NTC00976989	Título de brazo	TCH + P IV		PH IV + FEC + D (secuencial)		PH IV + FEC + D (concomitante)	
	Iniciado	77		75		73	
		A/R(%)		A/R(%)		A/R(%)	
	Mortalidad por cualquier causa	-		-		-	
	Eventos adversos graves (grado ≥3)	23/76 (31,94%)		18/75 (24,00%)		31/72 (40,79%)	
	Eventos del sistema inmunológico						
	Reacción anafiláctica	0/72 (0,00%)		0/75 (0,00%)		2/76 (2,63%)	
	Hipersensibilidad a medicamentos	1/72 (1,39%)		0/75 (0,00%)		1/76 (1,32%)	
	Eventos adversos sin incluir los graves (grado ≤3)	72/72 (100,00%)		73/75 (97,33%)		76/76 (100,00%)	
	Eventos del sistema inmunológico						
Hipersensibilidad a medicamentos	6/72 (8,33%)		2/72 (2,78%)		7/76 (9,21%)		
ESTUDIO	EVENTOS ADVERSOS						
NeoSphere NTC00545688	Título de brazo	H IV + D	PH IV + D	PH IV	P IV + D		
	Iniciado	107	107	107	96		
		A/R(%)	A/R(%)	A/R(%)	A/R(%)		
	Mortalidad por cualquier causa	-	-	-	-		
	Eventos adversos graves (grado ≥3)	21/107 (19,63%)	22/107 (20,56%)	19/108 (17,59%)	21/94 (22,94%)		
	Eventos del sistema inmunológico						
	Hipersensibilidad a medicamentos	0/107 (0,00%)	1/108 (0,93%)	1/107 (0,93%)	0/94 (0,00%)		
	Eventos adversos sin incluir los graves (grado ≤3)	107/107 (100%)	105/107 (98,13%)	101/108 (93,52%)	94/94 (100,00%)		
	Eventos del sistema inmunológico						
	Hipersensibilidad a medicamentos	2/107 (1,87%)	6/107 (5,61%)	12/108 (11,11%)	6/94 (6,38%)		
ESTUDIO	EVENTOS ADVERSOS						
PHRANCESCA NTC03674112	Título de brazo	Cruce PH IV	Cruce PH FDC SC	Continuación PH IV	Continuación PH FDC SC		
		A/R(%)	A/R(%)	A/R(%)	A/R(%)		
	Mortalidad por cualquier causa	0/160 (0,00%)	0/160 (0,00%)	0/21 (0,00%)	0/138 (0,00%)		
	Eventos adversos graves (grado ≥3)	6/160 (3,75%)	2/160 (1,25%)	0/21 (0,00%)	4/138 (2,90%)		
	Eventos del sistema inmunológico						
	Anafilaxia/Hipersensibilidad	1	1	0	2		
	Eventos adversos sin incluir los graves (grado ≤3)	62/160 (38,75%)	84/160 (52,50%)	21/10 (47,62%)	47/138 (10,87%)		
	Eventos del sistema inmunológico						
	Anafilaxia/Hipersensibilidad	0	0	0	0		

Figura (13).Tabla Resumen de las Reacciones Adversas asociadas al Sistema Inmune (SI) según los ensayos clínicos. IV o SC: Intravenoso o subcutáneo; PH IV + Trastuzumab/Trastuzumab; H IV o SC: Trastuzumab; P IV: Pertuzumab; PH FDC SC: dosis fija para inyección subcutánea Trastuzumab/ Pertuzumab; D: Docetaxel; Quimioterapia (QA)= 5-fluorouracilo, carboplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina y paclitaxel; TCH IV: trastuzumab, carboplatino y docetaxel; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; A/R(%): Afectados/En riesgo (%); 1 ciclo=21 días.

Paso	Solución (Bolsa)	Infusión (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulativa (mg)
1	1	2	15	0,5	0,0088	0,0088
2	1	5	15	1,25	0,022	0,0308
3	1	10	15	2,5	0,044	0,0748
4	1	20	15	5	0,088	0,1628
5	2	5	15	1,25	0,22	0,3828
6	2	10	15	2,5	0,44	0,822
7	2	20	15	5	0,88	1,7028
8	2	40	15	10	1,76	3,4628
9	3	10	15	2,5	4,365	7,828
10	3	20	15	5	8,73	16,558
11	3	40	15	10	17,46	34,02
12	3	80	175	232,5	405,945	440

Figura 14. Protocolo de tres bolsas y doce pasos para la desinsibilización al Trastuzumab.

(34) De Lira-Quezada C, Villarreal-González R, González-Díaz S, Acuña-Ortega N. Protocol for desensitization to trastuzumab in a patient with anaphylaxis and stage IV breast cancer: a case report. J Investig Allergol Clin Immunol. 2 de octubre de 2020;30(5):376-7.

(37) Adaptado de Hong et al.

1% de la dosis total (Bolsa 1)	IV en NS 250 ml siguiendo las velocidades de administración que se indican a continuación.
	Paso 1: 2 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 2: 5 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 3: 10 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 4: 20 ml/h por 15 minutos
	Una vez que se complete el Paso 4, deseche el resto de la bolsa y proceda inmediatamente con la Bolsa 2.
10% de la dosis total (Bolsa 2)	IV en NS 250 ml siguiendo las velocidades de administración que se indican a continuación.
	Paso 5: 5 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 6: 10 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 7: 20 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 8: 40 ml/h por 15 minutos
	Una vez que se complete el Paso 8, deseche el resto de la bolsa y proceda inmediatamente con la Bolsa 3.
99,2% de la dosis total (Bolsa 3)	IV en NS 250 ml siguiendo las velocidades de administración que se indican a continuación.
	Paso 9: 10 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 10: 20 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 11: 40 ml/h por 15 minutos, luego
	Paso 12: 80 ml/h hasta completar la infusión
	Una vez que se complete el Paso 8, deseche el resto de la bolsa y proceda inmediatamente con la Bolsa 3.

Figura 15. Protocolo de tres bolsas y doce pasos para la desinsibilización al Trastuzumab. IV:

Intravenoso; **NS:** Solución salina.

(35) Robinson M, Geirnaert M, Anderson B, McKibbin L. Canada's First Joint Oncology-Allergy Clinic: Successful Desensitization to Trastuzumab Following Severe Anaphylactic Reaction in Which Epinephrine Was Inappropriately Withheld. Curr Oncol. marzo de 2023;30(3):2862-8.

Premedicación domiciliaria durante el protocolo de desensibilización.						
2 días antes			1 día antes		Mismo día	
Aspirina 300 mg (antipirético) Montelukast 10 mg (antagonista del receptor de leucotrienos)			Aspirina 300 mg; Montelukast 10 mg; Cetirizina 10 mg (anti-H1); Prednisolona 120 mg (glucocorticoide)		Aspirina 300 mg Montelukast 10 mg	
Premedicación en el hospital durante el protocolo de desensibilización.						
1 hora antes de pertuzumab (vía oral)			30 minutos antes de pertuzumab (vía intravenosa)			
Cetirizina 10 mg; Cimetidina 200 mg			Metilprednisolona 120 mg; Dexclorfeniramina 5 mg			
Infusión de 5 mg de Pertuzumab.						
Paso	Infusión (mL/h)	Tiempo (min)	Tiempo transcurrido (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulativa (mg)
1	2	15	15	0,5	0,0815	0,0815
2	5	30	45	2,5	0,4075	0,489
3	10	30	75	5	0,815	1,304
4	20	30	105	10	1,63	2,934
5	40	19	124	12,7	2,066	5
Volumen total					30,70 mL	
Concentración					0,16 mg/mL	
Solución 2 de 415 mg de Pertuzumab.						
Paso	Infusión (mL/h)	Tiempo (min)	Tiempo transcurrido (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulativa (mg)
1	10	15	15	2,5	4,15	4,15
2	20	15	30	5	8,3	12,45
3	40	15	45	10	16,6	29,05
4	75	186	231	232,5	385,95	415
Volumen total					250 mL	
Concentración					1,66 mg/mL	
Figura 16. Protocolo para la desinsibilización a Pertuzumab.						
(39) Lepage V, Gratiaux J, Azzouz B, Slimano F, Jouannaud C, Parent D. Successful desensitization of a patient with hypersensitivity to pertuzumab: a case report. Eur J Oncol Pharm. septiembre de 2023;6(3):e00046.						
(38) Adaptado de Castells et al.						