

## CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

## Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico

### Desensitization protocol to nivolumab without corticosteroid use in a kidney cancer patient

Sebastián Ramírez-Cruz<sup>1</sup>, María Amparo Lucena-Campillo<sup>1</sup>,  
Concepción Vila-Albelda<sup>2</sup>, María Garrido-Arévalo<sup>3</sup>, Lorena de Agustín-Sierra<sup>1</sup>,  
Benito García-Díaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Alergología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Oncología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.

## Autor para correspondencia

Sebastián Ramírez Cruz  
Hospital Universitario Severo Ochoa.  
Servicio de Farmacia.  
Avenida de Orellana, s/n.  
28911 Leganés (Madrid), España.

Correo electrónico:  
sebastianramir@gmail.com

DOI: 10.7399/fh.11348

## Introducción

El sistema inmune realiza su función utilizando puntos de control que modulan la actividad de los linfocitos T y que pueden ser activados por las células tumorales para evadir la respuesta inmune<sup>1</sup>. Una nueva estrategia antineoplásica son los inhibidores del punto de control inmune (IPC), que reactivan la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T, liberando el bloqueo del sistema inmune en el microambiente tumoral<sup>1,2</sup>. Nivolumab es un IPC que se une a PD-1, bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2<sup>1</sup>.

Los protocolos de desensibilización (PD) son estrategias que permiten reintroducir una medicación inductora de reacciones de hipersensibilidad en pacientes altamente sensibilizados que necesitan terapias de primera línea. Consisten en la administración gradual de pequeñas cantidades del fármaco hasta su dosis total terapéutica. Para aumentar la seguridad y la tolerabilidad de la desensibilización, se premedica al paciente con distintos fármacos que incluyen a los corticoides sistémicos (CTC)<sup>3</sup>. En pacientes tratados con IPC, la administración de CTC, por su efecto inmunosupresor, podría afectar negativamente a la respuesta terapéutica. Por tanto, parece justificado evitar el uso de CTC en estos pacientes<sup>2</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir el caso de una paciente que, tras una reacción de hipersensibilidad a nivolumab, ha recibido de forma segura 20 dosis del fármaco mediante un PD sin corticoides.

## Descripción del caso

Mujer de 57 años, sin alergias medicamentosas conocidas e hipertensión arterial como antecedente médico de interés, que es diagnosticada en abril de 2015 de un cáncer renal de células claras estadio IV, con metástasis óseas y en suprarrenal izquierda. Inicia tratamiento con pazopanib 800 mg diarios, con enfermedad estable hasta abril de 2017, cuando se objetiva progresión pulmonar. Recibe entonces cabozantinib 60 mg diarios, con respuesta parcial. En febrero de 2018, tras nueva progresión, se inicia nivolumab 3 mg/kg (249 mg) cada dos semanas. A los 10 minutos de iniciar la infusión del tercer ciclo, la paciente comienza con eritema, broncoespasmo y disnea con una saturación de oxígeno del 89% y tensión arterial mantenida. Se detuvo de inmediato la infusión, administrando 100 mg de hidrocortisona y 5 mg de dexclorfeniramina, con rápida mejoría de los síntomas. El servicio de alergología realizó pruebas cutáneas (*prick test* e intradermorreacción), que resultaron negativas.

Dos semanas después del evento adverso, la paciente acudió a recibir un nuevo ciclo de nivolumab, con PD por pasos de velocidad ascendente. La premedicación consistió en cetirizina 20 mg, ranitidina 300 mg y prednisona 60 mg por vía oral la noche previa al ciclo. Antes del inicio de la perfusión, la paciente recibió por vía intravenosa dexametasona 20 mg, ondansetrón 8 mg, dexclorfeniramina 5 mg y ranitidina 50 mg. En el servicio

## PALABRAS CLAVE

Desensibilización inmunológica; Nivolumab; Corticosteroides; Neoplasias renales.

## KEYWORDS

Immunologic desensitization; Nivolumab; Corticosteroids; Kidney neoplasms.



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.

de farmacia se elaboró una bolsa única de 249 mg de nivolumab diluido en 249 ml de cloruro sódico al 0,9%. Siguiendo las indicaciones del servicio de alergología, el ritmo de perfusión fue dividido en 15 fases de velocidad ascendente donde, en función de la tolerancia, se progresaba en la dosis hasta completar la infusión total del fármaco (Tabla 1). Se completó este esquema de perfusión y otro adicional, 14 días después, ambos sin incidencias en la paciente.

En abril de 2018, de cara a evitar una posible interferencia entre corticosteroides e inmunoterapia, el servicio de farmacia sugirió la posibilidad de elaborar un PD sin corticoides, el cual fue diseñado por el servicio de alergología. La premedicación de este nuevo protocolo consistiría en la administración (24 horas y 1 hora antes) de ácido acetilsalicílico 300 mg, ranitidina 300 mg, montelukast 10 mg y cetirizina 20 mg. Previamente a este ciclo se suspendió el tratamiento por sospecha de progresión clínica. Tras la reevaluación radiológica, se objetivó la presencia de metástasis cerebrales y respuesta parcial a nivel extracerebral, por lo que se decidió la reanudación de nivolumab con el PD sin corticoides planificado.

En el momento de redactar este artículo (mayo de 2019) y tras 20 administraciones sin ningún efecto adverso, la paciente sigue en tratamiento, mantiene enfermedad estable y un buen estado general.

## Discusión

Los CTC inducen la apoptosis de células T efectoras, alterando las células T de memoria y T reguladoras. Existe la hipótesis de que, por su mecanismo de acción, el efecto inmunosupresor de los CTC podría debilitar la eficacia de los IPC<sup>2,4</sup>. Sin embargo, se dispone de datos limitados y contradictorios del efecto que puede tener el uso concomitante de altas dosis de corticoides en el seno del tratamiento con inmunoterapia.

En un estudio retrospectivo con 210 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM), el grupo expuesto a CTC durante el primer ciclo de nivolumab obtuvo una menor tasa de respuesta y de supervivencia global (SG)<sup>2</sup>. Una revisión sistemática sobre la interacción entre CTC e IPC no extrajo conclusiones claras acerca de qué tipo de CTC y dosis interferían con la inmunoterapia, sugiriendo que la administración concomitante de CTC e IPC puede no necesariamente llevar a peores resultados clínicos<sup>5</sup>. Otro estudio retrospectivo en pacientes *náive* con CPNM avanzado concluyó que el inicio de CTC durante el tratamiento con IPC no afecta a su eficacia, mientras que el uso de CTC previamente instaurados se asocia a una peor tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y SG, recomendándose un uso prudente de CTC cuando se inicie IPC<sup>4</sup>.

Consideramos útil confeccionar un PD que evitara el uso de CTC en la premedicación, empleando fármacos que actuaran a nivel del bloqueo de prostaglandinas y/o inhibidores de leucotrienos, ya que existían ejemplos seguros y efectivos en la literatura<sup>6,7</sup>. Nuestro PD se basó en una simplificación de los esquemas tradicionales, con una menor duración, debido al uso de una bolsa única, que también garantizaba la estabilidad y minimizaba errores de manipulación<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de nivolumab [Internet]. Madrid: Centro de Información de Medicamentos 2015 [consultado 13/05/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014002/FT\\_1151014002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014002/FT_1151014002.pdf)
2. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1771-5. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.004
3. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):497-504. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.12.019
4. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872-8. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006
5. Garant A, Guibault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:86-92. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.009

**Tabla 1.** Pasos del esquema de desensibilización. Bolsa única de nivolumab: 1 mg/ml (249 mg nivolumab en 249 ml de suero salino fisiológico)\*

Paso	Tiempo (min)	Velocidad (ml/h)	Dosis (mg)
1	15	0,1	0,025
2	30	0,2	0,050
3	45	0,4	0,100
4	60	0,8	0,200
5	75	1,5	0,375
6	90	3,0	0,750
7	105	6,0	1,500
8	120	12,0	3,000
9	135	24,0	6,000
10	150	40,0	10,000
11	165	60,0	15,000
12	180	90,0	22,500
13	195	125,0	31,250
14	210	150,0	37,500
15	250,25	180,0	120,750

\*Dosis total administrada: nivolumab 249 mg.

Tras una búsqueda bibliográfica de PD a nivolumab, se encontró un solo caso de 14 fases basado en el esquema clásico de tres bolsas, incluyendo CTC en la premedicación<sup>9,10</sup>. Sin embargo, no encontramos estudios que plantearan el ahorro de CTC en PD a inmunoterapia.

Nuestra experiencia ha permitido demostrar la seguridad de utilizar un PD a nivolumab sin incluir CTC, evitando comprometer la efectividad del tratamiento.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

## Presentación en congresos

Este caso clínico fue presentado en el 63 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, celebrado en Palma de Mallorca del 8 al 10 de noviembre de 2018 bajo el título "495. Protocolo de desensibilización a nivolumab: a propósito de un caso".

6. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(2):155-60. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5
7. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY, et al. A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(5):777-85. DOI: 10.1007/s00280-018-3662-0
8. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisen M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):1003-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.015
9. Sáenz de Santa María García M, Noguero-Mellado B, Rojas-Pérez-Ezquerri P, Prieto-García A, Bartolomé-Zavala B, Tornero P. First case of allergy to nivolumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1140-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.015
10. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044