



**Escuela de Doctorado
y Estudios de Posgrado**
Universidad de La Laguna

**EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD
A AGENTES QUIMIOTERÁPICOS Y ANTICUERPOS MONOCLONALES EN
NUESTRO MEDIO.**

Autora: Eva María Pérez Rodríguez

Director y Tutor: Profesor Arturo Hardisson de la Torre

Co-Director: Dr. Fernando de la Torre Morín

Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida

Curso académico 2020-2021

Agradecimientos:

Al Servicio de Alergia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, especialmente al Jefe de Servicio el Dr José Carlos García Robaina y a mis compañeros Dr Javier Barrios Recio, Dr Ariel Callero Viera, Dra Cristina González Colino, Dra Guacimara Hernández Santana, Dr Juan Antonio Martínez Tadeo y Dra Elena Rodríguez Plata, así como a todos los residentes que han estado con nosotros en estos años.

Personal de enfermería del Servicio de Alergia: Elisa Díaz Perera, Marta Molina, M.^a Luisa Pérez Cánovas, Mercedes Sánchez y todo el personal que ha trabajado en el Servicio durante el desarrollo de este proyecto, con un especial recuerdo a Carmen Gloria Bonnet Moreno (DEP).

Servicio de Oncología Médica: Dr Manuel Morales, Dra Natalia Pérez, Dra Ruth Afonso, Dr Miguel Ángel Cabrera, Dra Lioba Ferrera, Dra Carolina Hernández, Dra M.^a Luisa Soriano y todos los facultativos del Servicio.

Personal de enfermería del Hospital de Día de Oncología Médica.

Servicio de Anestesia, Dra Elena Espinosa, Dr David Domínguez y personal de enfermería de la URPA.

Servicio de Farmacia: Dr Itamar González, Dra Marta Gorch, Dra Sara Ramos y Dra Micaela Viñas.

A mis directores de tesis, el Dr Arturo Hardisson y el Dr Fernando de la Torre.

Dr Ángel Gutiérrez Fernández del Departamento de Toxicología de la ULL.

A todos los pacientes participantes y a sus familias.

A toda mi familia, especialmente a mis padres, Loli y Alcibiades, mi hermana Natalia, mi sobrina Valeria y mi marido Juan Jesús.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
1. ESTADO ACTUAL DEL ARTE.....	10
1.1 Fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad.....	10
1.1.1 <i>Reacciones de hipersensibilidad inmediatas, mediadas por Ig E o tipo I de Gell y Coombs.....</i>	<i>10</i>
1.1.2 <i>Reacciones tipo II o formación de anticuerpos contra la membrana basal.....</i>	<i>12</i>
1.1.3 <i>Reacciones tipo III o formación de inmunocomplejos.....</i>	<i>13</i>
1.1.4 <i>Reacciones tipo IV o mediadas por células.....</i>	<i>13</i>
1.2 Generalidades de la alergia a medicamentos.....	14
1.2.1 <i>Epidemiología.....</i>	<i>14</i>
1.2.2 <i>Fisiopatología.....</i>	<i>15</i>
1.2.3 <i>Clínica.....</i>	<i>17</i>
1.2.4 <i>Clasificación de las reacciones a medicamentos.....</i>	<i>21</i>
1.2.5 <i>Endotipos y fenotipos.....</i>	<i>22</i>
1.2.6 <i>Diagnóstico de la alergia a medicamentos.....</i>	<i>25</i>
1.2.6.1 <i>Anamnesis.....</i>	<i>25</i>
1.2.6.2 <i>Pruebas cutáneas y epicutáneas.....</i>	<i>26</i>
1.2.6.3 <i>Provocación o re-exposición al fármaco.....</i>	<i>28</i>
1.2.6.4 <i>Estudios de laboratorio.....</i>	<i>29</i>
1.2.6.5 <i>Tratamiento: evitación vs desensibilización.....</i>	<i>31</i>
1.3 Desensibilización a medicamentos.....	34
1.3.1 <i>Historia.....</i>	<i>34</i>
1.3.2 <i>Fisiopatología.....</i>	<i>34</i>
1.3.3 <i>Fármacos.....</i>	<i>36</i>

1.3.3.1 Aspirina y AINEs.....	36
1.3.3.2 Penicilinas.....	37
1.3.3.3 Insulinas.....	38
1.3.3.4 Citostáticos.....	39
1.3.3.5 Anticuerpos monoclonales.....	39
1.3.3.6 Otros.....	40
1.4 Alergia a citostáticos y anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento del cáncer.....	40
1.4.1 Familias de fármacos implicadas en las reacciones.....	40
1.4.1.1 Platinos.....	41
1.4.1.2 Taxanos.....	42
1.4.1.3 Otros citostáticos.....	43
1.4.1.4 Anticuerpos monoclonales.....	44
1.4.2 Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos.....	46
1.4.3 Clínica.....	49
1.4.4 Diagnóstico.....	50
1.4.4.1 Anamnesis.....	50
1.4.4.2 Pruebas cutáneas.....	51
1.4.4.3 Pruebas de laboratorio.....	56
1.4.4.4 Test de provocación.....	57
1.5 Desensibilización con citostáticos.....	58
1.5.1 Indicaciones.....	58
1.5.2 Pautas de desensibilización.....	59
1.5.3 Premedicación.....	61
1.5.4 Resultados de la desensibilización a citostáticos.....	62

1.5.5 Aspectos farmacoeconómicos.....	63
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	65
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	66
3.1 Población de estudio.....	66
3.2 Periodo de estudio.....	66
3.3 Tipo de estudio.....	66
3.4 Recogida de datos.....	66
3.5 Variables de estudio.....	66
3.6 Tratamiento estadístico.....	66
3.7 Aspectos éticos.....	67
3.8 Pruebas cutáneas.....	67
3.9 Provocación.....	68
3.10 Desensibilización.....	69
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	75
4.1 Datos demográficos de la población.....	75
4.1.1 Fármacos implicados.....	77
4.1.2 Diagnóstico alergológico y fenotipo de las reacciones.....	79
4.2 Reacciones inmediatas.....	81
4.2.1 Datos demográficos.....	81
4.2.2 Fármacos implicados.....	83
4.2.3 Diagnóstico alérgológico y fenotipo de las reacciones inmediatas.....	84
4.2.4 Gravedad de las reacciones.....	85
4.3 Reacciones tardías.....	87
4.4 Reacciones inmediatas por platinos.....	90

4.4.1 Datos demográficos.....	90
4.4.2 Fármacos implicados y patología oncológica.....	91
4.4.3 Descripción de las reacciones.....	93
4.4.3.1 Toxicidad aguda por platinos.....	95
4.4.4 Pruebas cutáneas con platinos.....	96
4.4.5 Fenotipado de las reacciones inmediatas por platinos.....	97
4.4.6 Manejo de las reacciones inmediatas por platinos.....	98
4.4.6.1 Reexposición.....	101
4.4.6.2 Retirada del fármaco.....	102
4.4.6.3 Desensibilización.....	102
4.4.7 Subpoblación con reacción inmediata por oxaliplatino.....	107
4.4.7.1 Datos demográficos de los pacientes con reacción a oxaliplatino.....	107
4.4.7.2 Fenotipo y descripción de las reacciones por oxaliplatino.....	107
4.4.7.3 Desensibilización con oxaliplatino.....	110
4.4.8 Subpoblación con reacciones inmediatas por carboplatino.....	114
4.4.8.1 Datos demográficos de los pacientes con reacciones inmediatas por carboplatino.....	114
4.4.8.2 Fenotipo y descripción de las reacciones con carboplatino.....	114
4.4.8.3 Desensibilización con carboplatino.....	117
4.4.9 Subpoblación con reacciones por cisplatino.....	121
4.4.10 Reacciones por platinos: conclusiones.....	122
4.5. Reacciones por taxanos.....	123
4.5.1 Datos demográficos de la población con reacciones por taxanos.....	123
4.5.2 Reacciones inmediatas por taxanos.....	123
4.5.3 Reacciones tardías a taxanos.....	130

4.5.4. <i>Desensibilización con taxanos</i>	131
4.5.5. <i>Reacciones por taxanos: conclusiones</i>	135
4.6 Reacciones con anticuerpos monoclonales	136
4.6.1 <i>Datos demográficos de la población con reacciones por anticuerpos monoclonales</i>	136
4.6.2 <i>Pruebas cutáneas con monoclonales</i>	137
4.6.3 <i>Descripción de las reacciones con anticuerpos monoclonales</i>	137
4.6.4 <i>Fenotipado de las reacciones por anticuerpos monoclonales</i>	140
4.6.5 <i>Desensibilización con anticuerpos monoclonales</i>	142
4.6.6. <i>Reacciones por monoclonales: conclusiones</i>	146
4.7 Reacciones por fármacos de otras familias	147
4.7.1 <i>Reacciones por folinato cálcico</i>	148
4.7.2 <i>Reacciones por doxorubicina</i>	149
4.7.3 <i>Reacciones por L-asparaginasa</i>	149
4.7.4 <i>Reacciones por irinotecan</i>	149
4.7.5 <i>Reacciones por pemetrexed</i>	150
4.8 Reacciones mediadas por liberación de citoquinas	150
4.8.1 <i>CRS por oxaliplatino</i>	155
4.8.2 <i>CRS por monoclonales</i>	157
4.8.3 <i>CRS por otros fármacos</i>	158
4.8.4 <i>CRS: conclusiones</i>	159
4.9 Incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a citostáticos y anticuerpos monoclonales	159
5. CONCLUSIONES FINALES	162
6. BIBLIOGRAFÍA	164

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer ha experimentado notables avances en los últimos años. Asimismo, el aumento en la esperanza de vida de la población ha conducido a un aumento en la incidencia de diferentes tipos de cánceres, así como a un tratamiento más agresivo del mismo en pacientes de mayor edad. Todo ello hace que el número de pacientes en tratamiento con fármacos citostáticos y/ o anticuerpos monoclonales para algún cáncer sea cada vez mayor. Además, como consecuencia de la mayor supervivencia y mejor calidad de vida de los pacientes, se ha incrementado la duración de los tratamientos, siendo frecuente que un paciente sea tratado con el mismo fármaco en diferentes ocasiones a lo largo de su vida y aumentando con ello el riesgo de sufrir una reacción alérgica. A todo ello hay que añadir que la mayor parte de estos medicamentos poseen una toxicidad notable, lo cual induce numerosos efectos adversos, que a veces son difíciles de diferenciar de una verdadera reacción alérgica, especialmente en el caso de las reacciones infusionales o reacciones de hipersensibilidad no alérgicas, que en ocasiones son clínica y analíticamente indistinguibles de la anafilaxia(1).

La alergia a medicamentos es un problema cada vez más frecuente en nuestro medio. Cualquier fármaco es potencialmente capaz de inducir una respuesta inmunitaria y, por tanto, una reacción alérgica, y los fármacos antineoplásicos no son una excepción.

Clásicamente, el manejo de la alergia a fármacos pasaba por la retirada del agente implicado. En la mayoría de los casos esto no conlleva perjuicio para el paciente, ya que suelen existir alternativas terapéuticas. Pero existen algunos casos en los que la sustitución del medicamento no es posible o implica un empeoramiento significativo en el pronóstico del paciente. Ejemplos de esto último son el uso de la aspirina como antiagregante en pacientes candidatos a la colocación de un stent por enfermedad coronaria, o el uso de la penicilina para el tratamiento de la sífilis durante el embarazo.

En el caso de los tratamientos oncológicos, aunque existe un amplio arsenal terapéutico, el tratamiento de la mayoría de los tumores está protocolizado en función de la evidencia científica. La indicación de un esquema de quimioterapia está determinada por la localización, tipo histológico, estadio y marcadores genéticos y receptores de superficie que expresen las células tumorales, siendo el tratamiento de primera elección aquel que ha demostrado mayor tasa de

supervivencia para un tumor determinado. Por ello la alergia a un citostático o anticuerpo monoclonal puede comprometer el pronóstico del paciente, tanto en cánceres de reciente diagnóstico- en los que impide usar el tratamiento de primera línea- como en tumores que han recidivado a múltiples líneas de quimioterapia, en los que reduce drásticamente el elenco de fármacos disponibles.

La desensibilización con medicamentos se desarrolló para resolver este problema. Consiste en la administración progresiva de dosis crecientes del fármaco a intervalos regulares, con el fin de inducir un estado de tolerancia transitoria. Se ha utilizado con éxito para diferentes medicamentos, tales como antibióticos, aspirina, anticuerpos monoclonales, citostáticos y otros fármacos. Se trata de un procedimiento de riesgo, que debe ser llevado a cabo por personal entrenado. Está indicado cuando se trata de un fármaco imprescindible y para el que no existe una alternativa que garantice la misma eficacia.

Este trabajo recoge la experiencia de el Servicio de Alergia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) a lo largo de los años 2013-2017 en el manejo de los pacientes derivados desde el Servicio de Oncología Médica por sospecha de alergia a citostáticos o anticuerpos monoclonales.

1. ESTADO ACTUAL DEL ARTE

1.1 Fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad

La alergia se define como una respuesta inmunológica anormal y exagerada frente a un agente externo no dañino. Dicha respuesta es capaz de producir daños en el organismo afectado.

El término alergia fue acuñado por Von Pirquet en 1906, para definir la reactividad anormal frente a una sustancia inocua en individuos sensibilizados. La anafilaxia fue descrita por primera vez en 1902 por Charles Robert Richet mientras realizaba experimentos en perros con el objeto de reducir su sensibilidad a la picadura de la medusa. Observó que, con las exposiciones repetidas, en lugar de decrecer la sensibilidad, esta aumentaba, describiéndose reacciones graves y fatales que denominó anafilaxia(2).

Posteriormente en 1967 Johansson e Ishizaka descubren la inmunoglobulina E (Ig E), explicando la base fisiopatológica de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas(3).

En 1963 Gell y Coombs proponen la clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a la que dan nombre, que divide las reacciones en cuatro tipos en función del mecanismo de acción implicado. Posteriormente esta clasificación es modificada, dividiéndose las reacciones tipo IV a su vez en cuatro subtipos(4).

1.1.1 Reacciones de hipersensibilidad inmediatas, mediadas por Ig E o tipo I de Gell y Coombs

Son las más prevalentes y las más conocidas. Se producen cuando un alérgeno entra en contacto con el huésped y se une a la Ig E específica para ese alérgeno, que se encuentra preformada y unida a receptores celulares (Fc ϵ RI) en la superficie de las células efectoras (mastocito y basófilo). Cuando el alérgeno se une a dos moléculas de Ig E contiguas, se produce la activación del receptor, lo cual induce una serie de cambios en el interior de la célula, que conducen primero a la liberación de mediadores preformados como la histamina y la triptasa (fase inmediata de la reacción) y posteriormente a la síntesis de novo de otras sustancias como leucotrienos y prostaglandinas, así como al reclutamiento de células (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos), que se dirigen al foco inflamatorio y perpetúan la reacción (fase tardía).

En la tabla 1 aparecen detallados las principales sustancias que intervienen en la anafilaxia, así como sus efectos fisiopatológicos.

Tabla 1: Mediadores de la anafilaxia

Mediadores preformados	
Triptasa	Quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, activa la síntesis de colágeno, activa metaloproteasas en los tejidos.
Histamina	Contracción músculo liso, aumenta permeabilidad del endotelio, síntesis de prostaciclina y PAF, quimiotaxis de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T, activa secreción gástrica y secreción de moco en vías respiratorias.
Proteoglicanos (heparina)	Inhiben complemento, anticoagulante, angiogénesis.
Carboxipeptidasa A3	Exclusiva del mastocito, degrada toxinas y neuropéptidos.
Quimasa	Inactiva bradiquinina, neuropéptidos y sustancia P, degrada colágeno y componentes de la membrana basal, estimula secreción serosa en vías respiratorias.
Mediadores sintetizados de novo	
Leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4)	Broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, aumenta supervivencia y proliferación de mastocitos.
Prostaglandina D2	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad, contracción del músculo liso bronquial, quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos.
PAF (Factor activador de plaquetas)	Quimiotáctico para eosinófilos, monocitos, neutrófilos y basófilos, broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular.

Para que se produzca este tipo de reacción es imprescindible un contacto previo con el alérgeno. El organismo sintetiza Ig E específica frente a ese alérgeno, que queda fijada al receptor celular e induce la reacción en la siguiente exposición.

La síntesis de Ig E es un proceso complejo, en el que intervienen múltiples factores. En primer lugar el alérgeno, habitualmente una proteína de entre 10 y 60 kDa de peso molecular, entra en el organismo por vía inhalada, endovenosa o a través de las mucosas. Es captado por las células dendríticas del epitelio, procesado y unido al complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA II), receptor de superficie presente en todas las células “profesionales” presentadoras de antígeno

(células dendríticas principalmente, pero también en macrófagos, linfocitos B y otras). La célula dendrítica se dirige a los ganglios linfáticos regionales, donde presenta el antígeno a los linfocitos T cooperadores, llamados también linfocitos TCD4 por el antígeno CD4 en su superficie. Dependiendo del tipo de señales presentes en el medio, de factores genéticos del huésped y de otros coestimuladores, podrá inducirse la tolerancia frente al alérgeno, o por el contrario una respuesta inmunológica. El linfocito TCD4 a su vez, estimula a los linfocitos B para producir inmunoglobulina, inicialmente de clase Ig M y posteriormente Ig G y/ o Ig E. La producción de Ig E está ligada directamente a la aparición de una respuesta alérgica de tipo I y precisa de dos señales. La primera es la presencia de interleuquinas (IL) 4 y 13, que estimulan el cambio de isotipo de la inmunoglobulina hacia Ig E. La segunda señal es la interacción entre el receptor CD154 de la célula T con el CD40 de la célula B. Además existen otros cofactores como el CD28 y CD80 (B7.1), expresados en células T y el CD86 (B7.2) de la célula B, que estabilizan la unión CD40 y CD154 y amplifican la señal.

Otras células efectoras importantes en las reacciones de hipersensibilidad tipo I son los eosinófilos, que son reclutados a los tejidos cuando se produce una reacción alérgica. La IL5 es la citocina fundamental para la proliferación, supervivencia y reclutamiento de eosinófilos. Estas células producen gran cantidad de sustancias como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (ENP), peroxidasa del eosinófilo (EPO) o la proteína básica principal (MBP). En condiciones fisiológicas el eosinófilo es responsable de la defensa frente a parásitos y helmintos, que son neutralizados por sus enzimas. En la inflamación alérgica los eosinófilos infiltran el órgano diana y producen daños tisulares(5).

1.1.2 Reacciones tipo II o formación de anticuerpos contra la membrana basal

En este tipo de reacciones se forman anticuerpos tipo Ig G o Ig M frente a frente a antígenos propios o exógenos unidos a la membrana basal del órgano diana. Estos anticuerpos producen activación de la vía del complemento, con el consiguiente daño tisular, reclutamiento de células al foco inflamatorio y liberación de mediadores inflamatorios, que finalmente conducen a la muerte celular por fagocitosis o por acción de células citotóxicas. Es el mecanismo fisiopatológico en enfermedades autoinmunes como la nefritis intersticial (por afectación de la membrana basal del epitelio renal) o el síndrome de Good Pasture (afectación pulmonar).

1.1.3 Reacciones tipo III o formación de inmunocomplejos

El antígeno induce la formación de anticuerpos tipo Ig G o Ig M, que se unen al mismo y entre sí, formando grandes complejos antígeno-anticuerpo que circulan por el torrente sanguíneo. Finalmente se depositan en los vasos sanguíneos de menor calibre en zonas como las articulaciones, el glomérulo renal o el endotelio pulmonar, donde producen activación del complemento, reclutamiento de células inflamatorias, citotoxicidad dependiente de anticuerpo y finalmente lesión en los tejidos. Este proceso explica la artritis reumatoide, el lupus, las glomerulonefritis y algunos tipos de vasculitis. La neumonitis por hipersensibilidad se produce por una variante de este mecanismo en la que existen gran cantidad de anticuerpos circulantes, que se unen al antígeno y precipitan localmente cuando se produce la exposición al alérgeno, apareciendo la clínica en 4-6 horas tras la reexposición al mismo.

1.1.4 Reacciones tipo IV o mediadas por células

Se trata de reacciones mediadas por linfocitos Th1 que tardan al menos 12 horas en desarrollarse. Se requiere una primera fase de sensibilización que dura entre una y dos semanas. En primer lugar el antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad de las células presentadoras de antígeno es presentado a los linfocitos Th1. Posteriormente estos linfocitos Th1 específicos del antígeno se expanden clonalmente. En la siguiente exposición se inicia la fase efectora que alcanza su máximo desarrollo en 2-3 días. En esta segunda fase intervienen, además de los linfocitos Th1 y monocitos, diversas células efectoras como los neutrófilos, eosinófilos, linfocitos CD8, linfocitos Th2 y citocinas como la IL-2, el interferon (IFN) γ , la IL-1 β , IL-6 o el factor de necrosis tumoral (TNF) α .

Estas reacciones se dividen en cuatro subtipos dependiendo del tipo de célula efectora más relevante y las características clínicas. A saber:

- Tipo IV a, mediada por linfocitos Th1 y macrófagos. El IFN γ es el mediador más relevante. Es responsable de la dermatitis de contacto y es el mecanismo fisiopatológico que sustenta el test de la tuberculina o de Mantoux.
- Tipo IV b, caracterizada por un infiltrado predominante de linfocitos Th2 y eosinófilos, se produce en el asma eosinofílica y en exantemas maculopapulares. Las citocinas más importantes son la IL-4 y la IL-5.

- Tipo IV c mediada por linfocitos T citotóxicos (TCD8), es la causante de las reacciones tardías cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (NET). Se caracteriza por la presencia de apoptosis o muerte celular, debida a la perforina, granzima B y Fas L.

- Tipo IV d, con infiltrado de neutrófilos y linfocitos T CD4 y CD8, relacionada con la pustulosis exantemática aguda generalizada o la enfermedad de Behçet. Los mediadores más importantes son la IL-8 y el factor estimulante de las colonias de linfocitos y macrófagos (GM-CSF)(5).

1.2 Generalidades de la alergia a medicamentos

1.2.1 Epidemiología

La incidencia y prevalencia reales de la alergia a medicamentos son desconocidas. Algunos estudios estiman que solo se comunica alrededor de un 6.9% de las reacciones adversas a fármacos. Por otra parte, es difícil saber qué porcentaje de las reacciones comunicadas está causada realmente por el fármaco y cuántas de estas son realmente reacciones de hipersensibilidad. Si se contabilizan solo las reacciones en las que la relación causal con el fármaco es definitiva o probable, se subestima la prevalencia real, mientras que si contabilizamos también aquellas en las que la relación es posible, la estaremos sobrestimando.

Los estudios en población hospitalaria arrojan resultados variables y utilizan diferentes metodologías. En 1999 Lazarou et al publicaron un meta-análisis de 16 estudios realizados entre 1966 y 1996, que reportaba una incidencia de reacciones adversas a fármacos del 15.1% entre población hospitalizada, con un 6.7% de reacciones graves y un 3.2% de exitus, lo que las convertiría en la 5ª causa muerte hospitalaria en el momento de la publicación del estudio(6), aunque un estudio posterior hacía serias críticas a la metodología de este trabajo, demostrando que la tasa de mortalidad había sido seriamente sobrestimada(7).

1.2.2 Fisiopatología

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se producen por alguno de los mecanismos descritos arriba, por lo que la clínica va a estar en función del mecanismo fisiopatológico por el que se produce la reacción.

La sensibilización a un medicamento, como a cualquier otro alérgeno, requiere en principio que exista una exposición y sensibilización previa al mismo, por lo que, como norma general un paciente no puede estar sensibilizado a un fármaco que no ha utilizado nunca.

Sin embargo existen excepciones, como los bloqueantes neuromusculares usados en la anestesia general, que pueden producir reacción en el primer contacto con el fármaco. Se ha postulado que podría deberse a sensibilización cruzada con amonios cuaternarios presentes en productos de higiene diaria o a reactividad cruzada con opiáceos utilizados ampliamente como antitusígenos en algunos países(8).

Otra excepción son los medios de contraste yodados, especialmente los de alta osmolaridad, que pueden producir cuadros de anafilaxia que se han atribuido a activación del complemento, debido a la acción de las anafilotoxinas C3a y C5a. Este fenómeno se ha observado asimismo con citostáticos como los taxanos (paclitaxel y docetaxel), en los que está producido por el solvente Cremophor, o el etopósido endovenoso, por su contenido en polisorbato 80.

Más recientemente se han descrito los receptores MrgprB2 en el ratón y su homólogo en humanos, el receptor acoplado a la proteína G (GPCR) MrgprX2, presentes en el mastocito. Estos receptores son activados por un grupo de péptidos de pequeño tamaño denominadas secretagogos básicos, pudiendo inducir la degranulación del mastocito sin necesidad de Ig E preformada. Asimismo, son activados por sustancias catiónicas y fármacos de pequeño tamaño que contienen una estructura tetrahidroisoquinolina (THIQ). Este mecanismo podría ser responsable de numerosas reacciones a fármacos como quinolonas, medios de contraste radiológico o relajantes neuromusculares(9).

La sensibilización puede producirse por reactividad cruzada entre fármacos de la misma familia o de familias diferentes que contengan un mismo determinante antigénico.

Otra particularidad de la alergia a medicamentos, que dificulta el diagnóstico alergológico con pruebas *in vitro* o pruebas cutáneas *in vivo*, es que con mucha frecuencia se desconoce cuál es el

antígeno. La mayoría de los fármacos son moléculas de pequeño tamaño que por sí mismas son incapaces de activar al sistema inmune. Para hacerlo deben unirse a proteínas plasmáticas, esto es, actúan como haptenos, y es el complejo proteína-hapteno el que produce la respuesta inmune. Además en muchos casos el fármaco sufre un proceso de metabolismo hepático, por lo que el antígeno puede no ser la sustancia administrada sino un derivado de su metabolismo, que puede no ser conocido. Este problema ha sido parcialmente solventado en el caso de la penicilina, para la que existen preparados comerciales con los determinantes mayores (PPL o penicilil-polisina) y menores (MDM, formado por la mezcla de los determinantes menores bencilpenicilina y ácido bencilpeniciloico)(10).

Recientemente se ha propuesto otra hipótesis denominada concepto p-i (pharmacological interaction with immune receptor) que postula que algunos fármacos podrían tener la capacidad de unirse directamente al receptor TCR o HLA produciendo cambios conformacionales en el mismo y pudiendo desencadenar cualquiera de los tipos de respuesta anteriormente descritos(11).

Además existen reacciones de hipersensibilidad a medicamentos no mediadas por mecanismo alérgico, sino debido a que el fármaco actúa sobre una ruta enzimática aumentando o disminuyendo productos derivados de la misma, que son los responsables de los síntomas en pacientes predispuestos. Este mecanismo era llamado antiguamente “intolerancia o idiosincrasia” y es responsable entre otras de las reacciones con reactividad cruzada entre múltiples AINEs (por inhibición de la ciclooxigenasa 1 o COX1)(12) o del angioedema por IECAs (por alteración de la vía de la bradiquinina)(13).

Los citostáticos y anticuerpos monoclonales pueden producir reacciones por “tormenta de citoquinas” o síndrome de liberación de citoquinas (CRS), que se producen como consecuencia de la liberación masiva de citoquinas debido a la lisis celular o a la activación de dianas moleculares celulares. Se cree que están mediadas por TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Estas reacciones se han observado principalmente con anticuerpos monoclonales e inmunoterapia con células CAR T (chimeric antigen receptor T cell), pero también están descritas con oxaliplatino, lenalidomida y, posiblemente taxanos y otros citostáticos. Se caracterizan por una presentación clínica atípica, con presencia de fiebre, malestar general, artralgias y otros síntomas. En los casos graves puede haber afectación multiorgánica, hipotensión severa y exitus(14).

1.2.3 Clínica

La clínica va a depender del mecanismo fisiopatológico, como se ha dicho más arriba.

Las reacciones más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad tipo I o anafilácticas, ya sean mediadas por Ig E o por activación directa del mastocito o los otros mecanismos descritos. Suelen ocurrir de manera inmediata tras la administración del fármaco, de minutos a pocas horas.

Se denomina anafilaxia a una reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal.

En estas reacciones los órganos afectados con más frecuencia son la piel (urticaria y/ o angiodema) y el aparato respiratorio (asma y/ o rinitis). El prurito palmoplantar, genital y en cuero cabelludo aparece con frecuencia como pródromo de la anafilaxia. El angioedema aislado puede ser un síntoma de riesgo vital cuando afecta a la vía aérea. También puede haber afectación digestiva (vómitos, diarreas, dolor cólico abdominal), cardiovascular (hipotensión, taquicardia compensatoria o bradicardia en casos severos y parada cardiorrespiratoria) y neurológica (pérdida de conciencia, estupor). En algunos casos se puede producir contracción de la musculatura uterina o relajación de esfínteres(15).

Existen numerosas clasificaciones de la anafilaxia. Una de las más conocidas es la de Müller. Utilizada principalmente para graduar las reacciones por picadura de himenópteros, consta de cuatro grados:

Tabla 2: Clasificación de Müller

Grado I	Urticaria generalizada, prurito, malestar, ansiedad
Grado II	Angioedema o cualquiera los anteriores más dos de los siguientes: tirantez torácica, náuseas, vómitos, diarrea, mareo o dolor abdominal
Grado III	Disnea, broncoespasmo, estridor o cualquiera de las anteriores más dos de los siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente
Grado IV	Cualquiera de los anteriores más dos de las siguientes: hipotensión, cianosis, colapso, pérdida de conciencia, colapso, incontinencia de esfínteres

Otra clasificación utilizada ampliamente es la Ring y Messmer, publicada en 1977(16), que clasifica las reacciones en 4 grados y por órganos y aparatos.

Tabla 3: Clasificación de Ring y Messmer

Grado	Piel	Abdomen	Respiratorio	Cardiovascular
I	Prurito Eritema Urticaria Angioedema			
II	Prurito Eritema Urticaria Angioedema	Náuseas Dolor abdominal	Rinorrea Ronquera Disnea	Taquicardia (\uparrow FC ≥ 20 lpm) Hipotensión (\downarrow TAS ≥ 20 mm Hg) Arritmia
III	Prurito Eritema Urticaria Angioedema	Vómitos Diarrea	Edema laríngeo Broncoespasmo Cianosis	Shock
IV	Prurito Eritema Urticaria Angioedema	Vómitos Diarrea	Parada respiratoria	Parada cardiaca

Actualmente la más aceptada es la propuesta por Brown en 2004(17), que clasifica las reacciones de hipersensibilidad según su gravedad en tres niveles:

Tabla 4: Clasificación de Brown

Grado 1 o leve	Afectación de piel y mucosas: urticaria, rash o angioedema
Grado 2 o moderada	Datos de compromiso respiratorio, digestivo o cardiovascular: disnea, estridor, sibilancias, vómitos, dolor abdominal, diaforesis, dolor torácico o disfagia
Grado 3 o grave	Hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico: cianosis, saturación de O ₂ inferior a 92%, tensión sistólica inferior a 90 mmHg, pérdida de conciencia, relajación de esfínteres, confusión, colapso.

Cualquier fármaco puede desencadenar este tipo de reacción. Los más frecuentes, posiblemente por ser los más prescritos, son los antibióticos, especialmente betalactámicos, y los AINEs. De este tipo son también la mayoría de reacciones que aparecen durante la anestesia general (por bloqueantes neuromusculares) y la mayoría de reacciones atribuidas a citostáticos.

Las reacciones por “tormenta de citoquinas” o CRS pueden aparecer desde la primera administración del medicamento o tras varios ciclos de tratamiento. Los síntomas pueden afectar a cualquier órgano o aparato. En los casos leves hay fiebre, malestar general y cuadro pseudogripal, hipertensión, taquicardia y/ o dolor torácico o lumbar, en ocasiones indistinguibles de una reacción infusional leve. En los casos graves hay hipotensión severa, fiebre alta, distrés respiratorio, daño miocárdico, coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo multiorgánico. Las pruebas complementarias muestran afectación renal y hepática, opacidades en la radiografía de tórax y elevación de la proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF α . En ocasiones, estos cuadros coexisten con una sensibilización mediada por Ig E, presentando hallazgos clínicos mixtos(18).

La gravedad del CRS se clasifica con la CTCAE v4.0 (common terminology criteria for adverse events) de National Cancer Institute. Divide las reacciones en 4 grados en función de la gravedad de la reacción y la necesidad de tratamiento(19).

Tabla 5: Common terminology criteria for adverse events del NCI

Grado 1	Leve, no precisa interrupción del tratamiento
Grado 2	Moderada, precisa interrupción del fármaco. Mejora en menos de 24 horas
Grado 3	Grave, respuesta insuficiente al tratamiento. Precisa hospitalización
Grado 4	Reacción de riesgo vital. Precisa vasopresores y/ o ventilación mecánica

La alergia a medicamentos mediada por los mecanismos II, III y IV es menos frecuente, no obstante puede ser causa de reacciones extremadamente graves, con afectación de múltiples órganos y aparatos.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o retardadas precisan un periodo de al menos una o dos semanas para la sensibilización y posteriormente al menos 12-24 horas para la aparición de los síntomas tras la reexposición. La más leve es la dermatitis de contacto por el uso de fármacos tópicos, como los corticoides o la povidona yodada. Otra forma relativamente benigna es el exantema fijo medicamentoso. En esta patología se produce una lesión vesículo-ampollosa siempre en la misma zona- es muy frecuente en el área genital- que cura con hiperpigmentación y se reactiva cada vez que hay un nuevo contacto con el fármaco. Es frecuente con alopurinol y sulfamidas(20).

Mención especial merecen por su gravedad las reacciones cutáneas severas como el eritema exudativo multiforme maior o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET). En estas reacciones se produce una afectación de gran parte de la piel y mucosas, con formación de vesículas y ampollas y pérdida de la integridad cutánea, que en el caso de la NET es equiparable a la que aparece en grandes quemados. Además la afectación de mucosas, especialmente de la conjuntival, puede dejar graves secuelas con formación de sinequias, ojo seco e incluso ceguera. Estas reacciones se han descrito con diferentes fármacos como betalactámicos, anticomiciales, sulfamidas, pirazonas u otros AINEs(20).

Otra variante de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, concretamente tipo IVb son los exantemas maculopapulares, que en su formas más graves evolucionan al DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) o síndrome de hipersensibilidad. Se trata de un cuadro de exantema maculopapular, fiebre y eosinofilia donde puede haber afectación de diferentes órganos,

siendo especialmente frecuente la hepática, con elevación de transaminasas y que puede llevar a un fallo hepático agudo grave si no se identifica precozmente.

Los mecanismos II y III son menos frecuentes. Como ejemplo del tipo II podríamos citar las vasculitis y citopenias y del tipo III la glomerulonefritis, nefritis intersticial y vasculitis asociadas a fármacos.

1.2.4 Clasificación de las reacciones a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos se han clasificado en tipo A (“augmented”) y tipo B (“bizarre”)(21)

Las tipo A son aquellas reacciones debidas a los efectos farmacológicos conocidos del medicamento y, por tanto, predecibles. Pueden producirse en cualquier individuo y son dosis dependientes. Incluyen la toxicidad y sobredosificación, los efectos secundarios, efectos colaterales y las interacciones farmacológicas.

Los efectos colaterales son síntomas causados por propiedades farmacológicas adicionales del medicamento que no tienen interés terapéutico.

Los efectos secundarios son aquellos efectos adversos causados por el mismo mecanismo de acción que es responsable de la respuesta terapéutica.

Por último las interacciones entre diferentes fármacos pueden hacer que uno acelere o ralentice el metabolismo o la tasa de eliminación de otros, induciendo toxicidad por sobredosificación o disminuyendo su efecto terapéutico.

Las reacciones tipo B, por el contrario, son impredecibles y se producen solo en individuos predispuestos. Dentro de este grupo tenemos las reacciones idiosincráticas, producidas por defectos del metabolismo, y las reacciones de hipersensibilidad, alérgicas o no, cuyos síntomas son los propios de una reacción alérgica. Como ya hemos dicho, el término idiosincrasia no se considera apropiado en la actualidad para definir reacciones de hipersensibilidad. Por ello, aquellos cuadros clínicos compatibles con una reacción alérgica en los que el mecanismo fisiopatológico no es conocido o no se corresponde con ninguno de los descritos por Gell y Coombs, deberían denominarse reacciones de hipersensibilidad no alérgicas.

Tabla 6: Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Reacciones tipo A	Toxicidad, sobredosificación	
	Efectos colaterales	
	Efectos secundarios	
	Interacciones	
Reacciones tipo B	Reacciones idiosincráticas	
	Reacciones de hipersensibilidad	Alérgicas
		No alérgicas

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se han clasificado además por su secuencia temporal en inmediatas, aceleradas y tardías.

Las reacciones inmediatas son aquellas que aparecen en la primera hora tras la exposición al fármaco y suelen corresponderse clínica y fisiopatológicamente con las reacciones tipo I de Gell y Coombs, aunque en algunos casos no pueda demostrarse la existencia de Ig E preformada y hablemos de reacciones de hipersensibilidad no alérgicas. La clínica es la clásica de urticaria, angioedema, broncoespasmo o anafilaxia.

Las reacciones aceleradas ocurren en las 6-48 horas tras la exposición al fármaco, ejemplos de ello serían los exantemas maculopapulares o el exantema fijo medicamentoso. Las reacciones tardías serían por tanto las que tienen un tiempo de latencia igual o superior a 48 horas y se corresponden con reacciones mediadas por células.

En la práctica, las reacciones aceleradas y tardías se solapan tanto en la clínica como en la fisiopatología, por lo que el Consenso Internacional (ICON) en alergia a medicamentos recomendó en 2013 clasificarlas solo en inmediatas (una hora o menos) y no inmediatas (más de una hora) (22).

1.2.5 Endotipos y fenotipos

No se puede acabar de hablar de la clasificación de las reacciones a medicamentos sin hablar de los conceptos de fenotipo y endotipo, que están cobrando gran importancia en alergología en los últimos años. Es sabido que las enfermedades alérgicas suelen ser bastante heterogéneas. Dentro de la población de pacientes diagnosticados de asma o rinitis coexisten individuos con

características clínicas, demográficas y fisiopatológicas muy diferentes, que pueden condicionar diferencias en la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento de la enfermedad.

La primera clasificación por fenotipos, la más extendida y mejor validada es la del asma. Por fenotipo se entiende el conjunto de características clínicas y hallazgos de laboratorio que tienen en común un grupo de pacientes (cluster). De esta forma se han establecido cinco clusters o fenotipos en el asma, en función de la edad de inicio, sexo, comorbilidades, patrón de inflamación, presencia o ausencia de sensibilización a aeroalérgenos y otros(23).

Posteriormente se ha introducido el término endotipo. Si el fenotipo son características externas observables en un grupo de pacientes, el endotipo es el mecanismo fisiopatológico subyacente común a ese grupo. De esta forma, diferentes endotipos dan lugar a uno o varios fenotipos de la misma enfermedad, lo cual condiciona en muchos casos la elección del tratamiento más adecuado(24).

Este concepto se ha intentado extender al resto de enfermedades alérgicas, como la dermatitis atópica, la anafilaxia o las reacciones a medicamentos. Para la alergia a medicamentos se han propuesto dos fenotipos principales: reacciones inmediatas y tardías. A su vez las inmediatas se dividen en diferentes fenotipos que corresponden a un endotipo en función de su mecanismo fisiopatológico. Las tardías se clasifican fundamentalmente en función de la presencia o ausencia de afectación sistémica, teniendo en cuenta que en las reacciones tardías graves con afectación sistémica existe una predisposición genética en la mayoría de los casos, normalmente por asociación con un determinado HLA, hablando aquí ya de genotipo(25).

Tabla 7: Fenotipos y endotipos en alergia a medicamentos

Fenotipo	Endotipo	Mediadores implicados		Ejemplo
Reacciones inmediatas	Activación del mastocito/basófilo	Mediada por Ig E: triptasa, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, PAF	Ig E frente al fármaco (requiere exposición previa)	Platinos, penicilinas
			Reactividad cruzada con otros alérgenos (primera exposición)	Cetuximab (sensibilización a α -gal de carnes), paclitaxel (sensibilización a polen de <i>Taxus baccata</i>)
		Activación directa del mastocito no mediada por Ig E: triptasa, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, PAF	Activación del complemento, anafilotoxinas C5a y C3a	Contrastes, polisorbato 80 (etopósido), cremophor (taxanos)
			Activación de receptores MrgprX2 por fármacos con secuencias THIQ	Quinolonas, relajantes neuromusculares
	Inhibición de la COX	Vía de los leucotrienos: leucotrienos, histamina, triptasa, prostaglandinas	AINEs	
	Por liberación masiva de citoquinas	Tormenta de citoquinas, no requieren exposición previa, síntomas atípicos (HTA, dolor, fiebre): IL-6, IL-1 β , TNF- α	Anticuerpos monoclonales, oxaliplatino, folinato cálcico	
Mixtas	Activación del mastocito (mediada o no por Ig E) y liberación de citoquinas	Anticuerpos monoclonales, platinos		
Reacciones tardías	Cutáneas	Exantema maculopapular, exantema fijo medicamentoso	Células T, metabolitos tóxicos	Alopurinol, antibióticos, sulfamidas
	Sistémicas	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson	Células T, HLA (genotipo)	Abacavir, carbamacepina

1.2.6 Diagnóstico de la alergia a medicamentos

1.2.6.1 Anamnesis

La piedra angular del diagnóstico de la alergia a medicamentos es la historia clínica. Una buena anamnesis nos ayudará a planificar el estudio teniendo en cuenta los fármacos sospechosos, el mecanismo fisiopatológico probable y el cociente riesgo/ beneficio del estudio.

Se deben registrar todos los fármacos que estaba consumiendo durante el episodio y la secuencia temporal de los mismos, así como dosis, posología, vía de administración y motivo por el que se prescribieron. El tiempo que llevaba tomando el fármaco y el tiempo transcurrido desde la última toma hasta el inicio de los síntomas (latencia) nos orientarán sobre si es una reacción inmediata o tardía. Además hay que preguntar si había tolerado previamente el fármaco y si ha vuelto a tomar el mismo medicamento u otros de la misma familia y si ha presentado una nueva reacción.

En cuanto a la reacción se deben registrar todos los síntomas, interrogando por órganos y aparatos. Se debe pedir al paciente que describa las lesiones cutáneas, su localización, tiempo de resolución, presencia o no de descamación y/ o lesión residual y afectación de mucosas. Asimismo se debe registrar si hubo síntomas respiratorios (asma o rinoconjuntivitis), digestivos, cardiovasculares (hipotensión, síncope) o de otro tipo. En las reacciones no inmediatas es especialmente importante investigar otros síntomas como la presencia de fiebre, adenopatías, ictericia o hematuria, indicativos de afectación sistémica. Por último debe preguntarse si la reacción se resolvió espontáneamente o si requirió atención médica y, en caso afirmativo, qué medicación recibió. Para ello es útil disponer de los informes o la historia clínica del centro donde se atendió al paciente, donde además podremos consultar la exploración física y constantes al ingreso.

Finalmente, se debe interrogar sobre la presencia de otros antecedentes patológicos de interés, alergológicos o no. Esto nos dará información sobre factores de riesgo para desarrollar una alergia medicamentosa, como por ejemplo la mayor frecuencia de alergia a AINEs en pacientes con rinitis y/ o asma y poliposis nasosinusal o la tendencia de los pacientes VIH positivos a presentar exantemas con el uso de sulfamidas y otros fármacos. Otros antecedentes como los problemas cardíacos, el tratamiento con betabloqueantes, la mastocitosis o el asma mal controlado, pueden aumentar el riesgo de presentar una reacción grave en caso de un test de provocación positivo.

La exploración física del paciente en estudio por sospecha de alergia a medicamentos suele ser normal ya que lo más frecuente es que el paciente sea derivado a la consulta de alergología desde urgencias o atención primaria semanas, meses o incluso años tras la reacción. Afortunadamente, gracias a las nuevas tecnologías, cada vez son más los pacientes que traen a la consulta fotografías de las lesiones. En las reacciones cutáneas graves pueden quedar lesiones residuales, hiper o hipopigmentación, cicatrices o xerosis cutánea. En el exantema fijo medicamentoso se puede apreciar una leve hiperpigmentación en la zona donde aparece la lesión. En los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA) pueden aparecer signos y síntomas de su enfermedad de base como sibilancias en la auscultación o poliposis en la rinoscopia anterior. Asimismo, en la urticaria crónica espontánea (UCE) exacerbada por AINEs podemos constatar la presencia de habones o angioedema(26).

1.2.6.2 Pruebas cutáneas y epicutáneas

Las pruebas cutáneas son pruebas alergológicas *in vivo*. En función del tipo de alergia que se quiere estudiar y del fármaco implicado estarán indicadas el prick con o sin intradermorreacción o las pruebas epicutáneas o parches.

El prick test o prueba intraepidérmica se realiza según la técnica descrita por Pepys en 1975(27). Consiste en depositar sobre la cara extensora del antebrazo una gota de la sustancia a estudiar, normalmente un extracto alergénico estandarizado o un medicamento diluido a la concentración apropiada, y puncionar ligeramente con una lanceta para que una pequeña cantidad de líquido entre en la epidermis. La lectura se realiza a los 20 minutos y se considera positivo si aparece un habón con eritema igual o mayor que el producido por el control positivo. Además de los alérgenos a estudio se debe hacer un control positivo con histamina y negativo con suero fisiológico. El prick test es útil en el caso de reacciones inmediatas.

La intradermorreacción consiste en inyectar en la dermis superficial 0.02 cc del extracto o medicamento con una aguja fina. Es la misma técnica que se utiliza en la prueba de Mantoux o test de la tuberculina. Es más sensible que el prick test, pero menos específica y se utiliza tanto en reacciones inmediatas como tardías. La lectura se hace a los 20 minutos en el caso de reacciones inmediatas y a las 24 o 48 horas en el caso de reacciones tardías. Como control negativo se usa

también suero fisiológico. La prueba se considera positiva si se produce un aumento de al menos 3 mm con respecto al diámetro de la pápula producida por la inyección del líquido.

Ambas pruebas son útiles en el estudio de la alergia a medicamentos, especialmente para penicilinas, anestésicos generales, heparinas, insulinas y citostáticos derivados del platino. Sin embargo, tienen una sensibilidad y especificidad limitadas, especialmente en fármacos de bajo peso molecular, que actúan como haptenos, y en profármacos que precisan un primer paso hepático para formar los determinantes antigénicos, en los que aparece un alto porcentaje de falsos negativos. También se dan falsos positivos si la sustancia de estudio es irritante o tóxica. Por ello, antes de programar el estudio se debe consultar la ficha técnica del fármaco y la literatura para determinar si es factible hacer pruebas cutáneas y si existen estudios sobre la fiabilidad de las pruebas cutáneas y a qué concentraciones no son irritantes. Si no existen publicaciones debe hacerse titulación a punto final de las pruebas que sean positivas y hacer varios controles en pacientes expuestos y sujetos sanos no expuestos al fármaco(28).

El prick y la intradermorreacción no están exentas de riesgo, estando descritas reacciones sistémicas, incluyendo anafilaxias, tras su realización. Por ello siempre deben hacerse por personal entrenado en el manejo de la anafilaxia. Siempre debe hacerse el prick antes que la intradermorreacción y en caso de pacientes muy sensibles o reacciones muy graves se recomienda comenzar con diluciones a muy baja concentración e ir escalando si resultan negativas.

Las pruebas epicutáneas o pruebas en parches se se realizan en la parte superior de la espalda. El medicamento debe diluirse en un vehículo, normalmente vaselina, agua o dimetilsulfóxido (DMSO), a una concentración no irritante. Se aplica sobre la espalda utilizando un soporte adecuado, que normalmente es un disco de material poroso o papel de filtro, o una cámara de aluminio montada sobre material adhesivo. Los parches se mantienen cubiertos 48 horas, se descubren y se hace una primera lectura. Normalmente se hace una segunda lectura a las 72 horas y en algunas ocasiones una tercera a las 96. La prueba se considera positiva si aparecen eritema, pápulas y/ o vesículas(29).

Los parches son útiles en el diagnóstico de reacciones tardías, especialmente en el caso de medicamentos tópicos, corticoides, anticomiciales, pirazonas, sulfamidas, alopurinol y en general cualquier medicamento implicado en una reacción de hipersensibilidad retardada. En el caso de

reacciones muy graves (por ejemplo NET o síndrome de Stevens-Johnson) pueden estar contraindicadas, por riesgo de reproducir la reacción inicial.

1.2.6.3 Provocación o re-exposición al fármaco

Es el “gold standard” en el diagnóstico de la alergia a medicamentos, aunque no siempre puede realizarse. Consiste en la re-exposición al fármaco en un entorno controlado, observando al paciente para determinar si se reproducen los signos y síntomas de la reacción inicial. Puede hacerse por vía oral, intramuscular o endovenosa, siendo la oral la preferida por su comodidad siempre que es posible. Se fracciona en varias tomas, escalando de menor a mayor dosis, y se administra a intervalos regulares, normalmente de una hora, hasta alcanzar la dosis total. Tras la última toma debe mantenerse al paciente en observación al menos 2-3 horas, a veces más, dependiendo del medicamento y clínica previa.

La provocación siempre debe realizarse al menos en simple ciego contra placebo, ya que durante el estudio es frecuente la presencia de síntomas subjetivos de difícil valoración, que deben diferenciarse del inicio de una verdadera reacción alérgica. En casos complicados puede recurrirse al doble ciego(30).

Estas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero son un procedimiento de riesgo, que siempre debe realizarse en entorno hospitalario, por personal entrenado y con acceso a material de resucitación. Siempre debe valorarse el riesgo/ beneficio antes de hacer una provocación con medicamentos, teniendo en cuenta el estado del paciente, la gravedad de la reacción y el fármaco a estudiar. En cuanto al paciente debe tenerse en cuenta la edad, comorbilidades, como enfermedades cardíacas, asma mal controlada o mastocitosis y el tratamiento habitual, especialmente betabloqueantes o IECAs que pueden dificultar el tratamiento en caso de reacción. Los factores dependientes de la reacción son su naturaleza y gravedad. En el caso de las reacciones cutáneas tardías graves la re-exposición está formalmente contraindicada, así como en caso de anafilaxia grado 3 donde exista una alta sospecha de relación causal con el fármaco. En cuanto al fármaco, hay que tener en cuenta la necesidad o importancia terapéutica del mismo, la existencia o no de alternativas y si la provocación es técnicamente factible. Se puede provocar con casi todo tipo de fármacos, pero existen algunos como los anestésicos generales, especialmente los relajantes musculares, o los medios de contraste radiológico, en los que la

provocación no suele hacerse debido a las complicaciones técnicas que comportaría, como la necesidad de intubación y ventilación en el caso de los anestésicos, o el riesgo de daño renal en el caso de los medios de contraste. No obstante, en nuestro país, algunos grupos postulan que esta prueba debería realizarse con cualquier tipo de fármaco y han publicado su experiencia con anestésicos generales, citostáticos o medios de contraste(31).

1.2.6.4 Estudios de laboratorio

Los estudios *in vitro* para la alergia a medicamentos han sido en general poco fiables, aunque en los últimos años han surgido algunas técnicas prometedoras como el test de activación de basófilos o el test de transformación linfocitaria.

La determinación de Ig E total y específica se hace por enzimo-inmuno-fluorescencia. El método más utilizado es el Inmunocap® (Thermoscientific, Upsala, Suecia). La Ig E total no tiene utilidad en el diagnóstico de la alergia a medicamentos, más allá de orientarnos sobre la existencia de atopia. En cuanto a la Ig E específica, solo está disponible para un pequeño grupo de medicamentos, entre los que se encuentran penicilinas, insulina y otras hormonas, suxametonio y clorhexidina, y su especificidad y sensibilidad son bastante limitadas y variables en las diferentes series. En cuanto al tema de este trabajo, en el marco de un proyecto especial de alergia a medicamentos, se desarrollaron test para determinar Ig E específica frente a citostáticos derivados del platino pero actualmente no se encuentran disponibles para su uso clínico(31).

La triptasa es un mediador liberado por los mastocitos inmediatamente tras la activación de los mismos. La β -triptasa en su forma madura está almacenada en los gránulos del mastocito y es un marcador de su activación. La determinación de triptasa se utiliza para confirmar el diagnóstico de anafilaxia. Se debe extraer la primera determinación una o dos horas tras el inicio de la reacción, una segunda a las 6 horas y otra a las 24 horas para medir los niveles basales. Se considera elevada si está por encima de 11.4 ng/ mL o si durante la reacción duplica los niveles basales(1).

En los últimos años está cobrando cada vez más importancia el test de activación de basófilos. Es una prueba que mide la tasa de activación de los basófilos del paciente tras la exposición al alérgeno. Para ello se utiliza sangre del paciente y de controles sanos, se incuba con el alérgeno, y se marca con anticuerpos monoclonales anti CD 63 y/ o anti CD 203c. Posteriormente, mediante citometría de flujo, se determina el porcentaje de basófilos que expresan el marcador elegido en el

paciente y en el control en presencia y en ausencia del fármaco a estudio. Se considera positiva si el porcentaje de células activadas en presencia del fármaco es al menos el doble que las activadas por el control negativo. Esta prueba se ha utilizado principalmente con betalactámicos(32) y quinolonas(33), con los que ha mostrado buenos datos de sensibilidad y especificidad en algunas series. También se ha usado con derivados del platino, con resultados prometedores. Tiene el inconveniente de ser una prueba laboriosa que no está disponible aun en muchos centros y que no existe suficiente experiencia con la mayoría de los fármacos.

El test de transformación linfocitaria (TTL) se utiliza para el estudio de reacciones tardías. Se realiza aislando células mononucleares de sangre periférica e incubándolas con diferentes concentraciones del fármaco en un medio de cultivo durante varios días. Existen dos variantes, en una se añade al medio de cultivo timidina tritiada y se determina la tasa de proliferación celular en función de la cantidad de radiación emitida. El otro método consiste en añadir una tinción de carboxifluorosceína y medir la cantidad de fluorescencia emitida mediante citometría de flujo. Este sistema tiene la ventaja de que permite estudiar cuáles son las subpoblaciones que proliferan. Esta prueba ha sido utilizada para betalactámicos y antiepilépticos, especialmente carbamazepina. Parece tener buenas sensibilidad y especificidad, aunque la gravedad de muchas de las reacciones estudiadas no permite confirmar los resultados mediante provocación oral. Además es una prueba laboriosa, sujeta a gran variabilidad y, al igual que el resto de pruebas descritas, no es útil en el caso de fármacos que actúan como haptenos o precisan de metabolismo antes de ser presentados al sistema inmune. Para solventar estos dos inconvenientes, algunos autores añaden al cultivo células dendríticas y queratinocitos con actividad del citocromo P450(34).

Otras técnicas usadas en el estudio de reacciones tardías son el ELISPOT y el CD60. El ELISPOT es un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) que cuenta el número de células productoras de una citoquina en una muestra dada. Es sensible y específico, aunque sus resultados no siempre se correlacionan bien con el TTL. El CD69 es un marcador de proliferación linfocitaria y se expresa, no solo en los linfocitos T específicos para el alérgeno a estudio, sino en el resto de células que son activadas por estos tras la exposición al alérgeno. Se mide mediante citometría de flujo y tiene la ventaja de ser más rápido que el TTL. Por desgracia estas técnicas no están disponibles en la mayoría de los centros(34).

1.2.6.5 Tratamiento: evitación vs desensibilización

El tratamiento de la alergia a medicamentos en la mayoría de los casos consiste en evitar el uso del fármaco y de otros que puedan tener reactividad cruzada con el mismo.

En la mayoría de los casos esto es factible, ya que normalmente se dispone de alternativas adecuadas. Una vez se establece el diagnóstico de alergia a un medicamento, en función del tipo de fármaco y la posibilidad de necesitar tratamiento con el mismo u otros similares se suele estudiar la tolerancia a otros fármacos de la misma familia.

Existen fármacos en los que está comprobada una alta reactividad cruzada entre miembros de la misma familia, por lo que en la mayoría de los centros se opta por prohibir todo el grupo. Tal es el caso de las quinolonas, en las que los pacientes suelen estar sensibilizados a varios fármacos del grupo, sin que se haya podido establecer hasta la fecha un patrón común de reactividad cruzada(35).

Para otros medicamentos, la reactividad cruzada suele ser baja, por ejemplo en el caso de los macrólidos, donde no suele haber dificultad en encontrar alternativas.

Los betalactámicos son probablemente el grupo de fármacos mejor estudiado. Los conocimientos sobre la estructura química, metabolismo y determinantes antigénicos de la mayoría de los fármacos de este grupo han permitido determinar sus patrones de reactividad cruzada, pasando en pocos años de la recomendación de prohibir toda la familia a una utilización selectiva de otros fármacos de la familia en función del medicamento implicado y los resultados de las pruebas cutáneas y de provocación. Así se sabe, por ejemplo, que el betalactámico más frecuentemente implicado en reacciones de hipersensibilidad en nuestro medio, la amoxicilina, tiene como determinante antigénico una cadena lateral que no está presente en la penicilina ni la mayoría de las cefalosporinas, por lo que estos fármacos pueden autorizarse tras realizar un estudio con pruebas cutáneas y provocación negativas(36).

En el caso de los AINEs existen pacientes con alergia selectiva a una familia de AINEs, más frecuentemente las pirazolonas (metamizol) o los derivados del ácido aril propiónico (ibuprofeno, naproxeno y dexktoprofeno) y pacientes con alergia no selectiva. En el primer caso, tras confirmar la tolerancia a otros AINEs de familias diferentes basta con prohibir el grupo implicado. En el segundo caso se trata de reacciones de hipersensibilidad no alérgica (las antiguamente llamadas

reacciones por intolerancia o idiosincrasia) y se deben evitar todos los AINEs con alta capacidad de inhibición de la COX1. En estos pacientes se estudia la tolerancia a fármacos selectivos para la COX2 (etoricoxib y celecoxib) o con actividad mixta COX1/ COX2 pero baja capacidad de inhibición de la COX1 (paracetamol, meloxicam o nabumetona)(12).

Sin embargo, existen casos en los que la evitación o el uso de otro fármaco de la misma familia no es adecuado. Puede tratarse de una infección sensible solo al antibiótico que se debe evitar, como en el caso de la neurosífilis, que debe tratarse con penicilina o infecciones por gérmenes multirresistentes como en el caso de los pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias por otra causa. En pacientes que van a recibir un stent cardíaco es imprescindible pautar doble antiagregación con clopidogrel y aspirina, que no puede ser sustituida por ningún otro antiagregante. Otro ejemplo es la diabetes tipo 1, donde no existe ninguna alternativa al uso de insulina.

En el caso que nos ocupa de la alergia a citostáticos, la sustitución de un fármaco por otro tampoco es deseable ni posible en muchos casos. Como ya se ha dicho, el tratamiento del cáncer, especialmente en primera línea, está altamente protocolizado y estandarizado en todo el mundo. Los protocolos indicados en cada caso son los que han demostrado mayor tasa de curación y/ o supervivencia para ese tipo de tumor y estadio particular. Cuando el oncólogo se ve obligado a cambiar un fármaco de primera línea por otro, el pronóstico suele empeorar considerablemente. Además el cáncer se ha ido convirtiendo progresivamente en una enfermedad crónica. La mayoría de los pacientes van a vivir varios años con su enfermedad y a recibir sucesivas líneas de quimioterapia. Con el tiempo, las células tumorales se seleccionan y hacen resistentes a los fármacos. Cuando la enfermedad progresa, el oncólogo cambia el tratamiento que ya no es eficaz por otro que tenga diferente mecanismo de acción. Si el paciente desarrolla alergia a un fármaco, las alternativas disponibles se reducen aun más. Por último, cada vez más se tienen en cuenta consideraciones farmacoeconómicas. No siempre, pero en algunas ocasiones el tratamiento alternativo puede ser significativamente más costoso que el de primera línea(37).

En todos estos casos puede existir indicación para desensibilizar al paciente. La desensibilización permite la readministración de un fármaco al que el paciente está sensibilizado. Se trata de un procedimiento de riesgo, por lo que siempre debe hacerse por personal cualificado, en un entorno hospitalario y solo cuando el cociente riesgo/ beneficio es favorable para el paciente.

La desensibilización está indicada en las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I, mediadas o no por Ig E, en las reacciones infusionales y, posiblemente en el CRS leve. También puede estar indicada en reacciones tardías (tipo IV) en casos seleccionados, siempre que se trate de reacciones leves como el exantema fijo medicamentoso o exantemas maculopapulares sin afectación sistémica. Está formalmente contraindicada en las reacciones tipo IV graves o con afectación sistémica (SSJ, NET, DRESS).

La desensibilización induce una tolerancia transitoria al fármaco que se está administrando. La duración del estado de tolerancia inmunológica depende de la vida media del fármaco pero habitualmente no suele ser superior a 24-48 horas tras la retirada del tratamiento. Por ello en el caso de pautas de tratamiento intermitentes, como es el caso de la mayoría de los citostáticos, se requiere repetir el procedimiento cada vez que se vaya a administrar el fármaco.

Otra característica de la desensibilización es que es específica para el alérgeno con el que se realiza. Si se precisa administrar un segundo fármaco al que el paciente también está sensibilizado hay que hacerlo de nuevo utilizando una pauta de desensibilización.

La principal ventaja con respecto a la evitación del fármaco causal es que permite utilizar el tratamiento de primera elección, con lo que mejora en pronóstico del paciente y en ocasiones se reduce el gasto farmacéutico. Entre las desventajas se encuentran el riesgo de presentar nuevas reacciones, que en ocasiones pueden ser graves, y que consume tiempo y recursos. No obstante, los protocolos de desensibilización son cada vez más rápidos y seguros. Además un estudio reciente, mostró que la desensibilización a citostáticos y anticuerpos monoclonales en pacientes oncológicos no incrementaba los costes sanitarios ni se asociaba a mayor morbilidad en la población estudiada(38).

Por todo ello, la desensibilización se hace cada vez en más centros en todo el mundo y comienza a ser la opción preferida siempre que se trate de fármacos de primera elección, como en el caso de los citostáticos, insulina, aspirina en el tratamiento de la cardiopatía isquémica o antibióticos para los que no existan alternativas eficaces.

1.3 Desensibilización a medicamentos

1.3.1 Historia

La primera desensibilización a medicamentos se describió en 1942, cuando se practicó una desensibilización con penicilina a un soldado. A lo largo de los años 50 y 60 se publicaron numerosos casos con penicilina y antituberculostáticos principalmente.

En los años 70 se publicaron los primeros casos de desensibilización con aspirina para pacientes con cardiopatía isquémica y en los 80 los primeros protocolos rápidos de desensibilización a penicilina, por vía oral o endovenosa. Estos protocolos demostraron ser eficaces y seguros, por lo que su empleo se generalizó, incluso en poblaciones de alto riesgo como mujeres embarazadas que precisaban tratamiento para la sífilis.

Fishman et al publican en 1996 el primer caso de desensibilización a carboplatino y en 1999 una serie de seis pacientes desensibilizadas a paclitaxel(39). El protocolo utilizaba 6 soluciones, comenzando con una dilución al 1/ 100000 y administraba dosis y/ o concentraciones crecientes a intervalos de 15 minutos, completando la dosis total en 8 horas. Posteriormente, los protocolos se simplifican progresivamente, acortando el tiempo de infusión. Actualmente el protocolo más utilizado es el publicado por Castells en 2004(40) que utiliza solo tres diluciones y 12 pasos, a intervalos de 15 minutos, permitiendo la administración del fármaco en 6 horas. Más recientemente se han publicado protocolos más breves, con dos(41) o incluso una sola solución(42), como el utilizado en nuestro centro(43), (44).

1.3.2 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de la desensibilización no están aun completamente elucidados, aunque se sabe que el mastocito tiene un papel central en la misma(45).

Cuando un antígeno se une a la Ig E en la superficie del mastocito, el entrecruzamiento de los receptores FcεRI lleva a la fosforilación de los motivos ITAM (motivos activadores basados en tirosina) en las subunidades γ y β del receptor. Esto activa la maquinaria celular, reclutando a proteínas como la Syk tirosin quinasa que a su vez fosforila otras enzimas como la fosfolipasa C, que degrada el fosfatidil inositol en inositol trifosfato y diacilglicerol. El fosfatidil inositol aumenta el calcio citoplásmico, liberando el calcio que se almacena en el retículo endoplasmático y abriendo los canales de calcio de la membrana (CRAC). El diacilglicerol activa la proteinquinasa C.

Todos estos cambios conducen a la liberación de los mediadores preformados (histamina, triptasa, quimasa, etc.), a la síntesis *de novo* de mediadores lipídicos (leucotrienos y prostaglandinas) y a la liberación de citoquinas proinflamatorias que reclutan células que perpetúan la respuesta produciendo la fase tardía de la anafilaxia.

Se ha propuesto que la administración del antígeno a dosis inferiores al umbral de estimulación produce una liberación de histamina a bajos niveles e internalización de los receptores acoplados a la proteína G, con la consiguiente inhibición de la respuesta a la misma. Sin embargo en el caso de los leucotrienos pequeñas cantidades producen hiperrespuesta por externalización de receptores, mientras que niveles altos producen la internalización del receptor.

Otro mecanismo propuesto ha sido la internalización del complejo Ag/ Ig E/ FcεRI. Los estudios iniciales indicaban que podría haber una internalización del complejo durante el proceso de desensibilización. No obstante, estudios más recientes han demostrado que los mastocitos desensibilizados tienen la mayoría de los complejos en su superficie, mientras que en la células activadas la mayoría de los complejos están internalizados. La desensibilización previene la internalización del complejo, impidiendo la activación de la maquinaria celular que produce la degranulación mastocitaria. Se cree que la administración de dosis subóptimas del antígeno, a intervalos de tiempo superiores a 10 minutos mantiene este estado. No obstante la desensibilización es antígeno selectiva, es decir, si se administran dosis suficientes de otro antígeno diferente al que se está desensibilizando se produce la degranulación. Esto se ha comprobado tanto *in vitro* con cultivos celulares, como *in vivo* en estudios experimentales con ratones. Se cree que puede ser debido a la compartimentalización de la membrana celular.

La dosis y valencia del antígeno son cruciales. Así pequeñas dosis de antígenos multivalentes producen pequeñas agrupaciones de complejos Ag/ Ig E/ FcεRI, que mantienen la movilidad de los complejos en la membrana, mientras que altas concentraciones de antígeno producen la formación de grandes agregados del complejo que se inmovilizan y son internalizados.

También son importantes los mecanismos de regulación de la activación celular. Existen numerosos receptores inhibidores que contienen motivos ITIM (motivos inhibidores basados en tirosina). Entre otros está el FcγRIIB, el receptor tipo inmunoglobulina del leucocito B (gp49b1/LILRB4), el antígeno asociado a la función del mastocito (MAFA), el PIR-B y el receptor tipo inmunoglobulina

asociado al leucocito (LAIR). Tras la activación del FcεRI estos receptores se unen al mismo, regulando su activación. Para ello activan enzimas como la SH2 y la SHIP, que desfosforilan proteínas y disminuyen los niveles de fosfatidil inositol trifosfato. Los estudios en células han demostrado que la administración de dosis subóptimas de antígeno produce un pico en los niveles de SHIP a los dos minutos, mientras que con dosis por encima del umbral de activación la elevación de SHIP tarda hasta cinco minutos.

La entrada de calcio a la célula también está disminuida durante la desensibilización. Se ha propuesto que la administración de pequeñas cantidades de antígeno podría producir un flujo continuo de bajos niveles de calcio y que esto induciría cambios conformacionales en los canales de calcio. No obstante, cuando se realiza una provocación con otro antígeno o se administra beta-hexamino-oxidasa el flujo de calcio aumenta rápidamente, lo que demuestra que la maquinaria celular está intacta. Se ha especulado que podría deberse también a la compartimentalización de la membrana celular.

Por último, se cree que el citoesqueleto tiene un papel fundamental a la hora de preservar la movilidad del complejo FcεRI en la superficie celular y de mantener la compartimentalización entre zonas de la membrana, probablemente a través de un remodelado de la actina(25).

1.3.3 Fármacos

Aspirina y AINEs, penicilinas, insulinas, citostáticos, anticuerpos monoclonales y otros.

1.3.3.1 Aspirina y AINEs

La desensibilización con aspirina está indicada en caso de pacientes con historia previa de alergia a aspirina o AINEs que precisan su uso como antiagregante. La principal indicación es la cardiopatía isquémica, especialmente cuando se requiere la colocación de un stent. Aunque existen otros antiagregantes como el clopidogrel y el ticagrelor, la aspirina ha demostrado aumentar la supervivencia tras un infarto de manera significativa y prevenir nuevos eventos isquémicos en pacientes con patología previa. Además, tras la colocación de un stent se debe mantener al paciente con al menos dos fármacos antiagregantes por un periodo de entre 6 y 12 meses, y la aspirina ha demostrado ser el fármaco más efectivo para mantener la permeabilidad del stent(46). Por todo ello, la desensibilización con aspirina se realiza frecuentemente en el contexto de un evento coronario agudo. La dosis requerida suele ser de 100 mg para mantenimiento y, si es

posible, 300 mg como dosis de carga en el momento de la colocación del stent. Se han desarrollado diferentes protocolos para la desensibilización oral con aspirina, administrando dosis crecientes a intervalos de 1-2 horas hasta alcanzar la dosis precisa, habitualmente en un solo día(47). La ingesta de aspirina debe mantenerse de manera ininterrumpida cada 24 horas para mantener el estatus de tolerancia, ya que si se suspende el fármaco más de 48 horas habría que repetir el procedimiento. En la mayoría de las series publicadas se alcanzan buenos resultados, pero hay que tener en cuenta que muchos pacientes son desensibilizados de manera urgente, sin estudio alergológico previo, por lo que se desconoce el porcentaje de pacientes que eran realmente alérgicos. Además, al utilizarse una dosis de solo 100 mg, es posible que esta dosis esté por debajo del umbral necesario para producir una reacción en muchos de ellos.

La otra indicación para hacer una desensibilización es la poliposis nasosinusal con enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs. En estos pacientes se ha demostrado que la desensibilización con aspirina produce una mejora significativa en los síntomas respiratorios, en el tamaño de los pólipos y en el número de recidivas tras la cirugía(12). La dosis requerida para este propósito es más elevada, entre 300 y 600 mg según las series. Además se trata de pacientes con alta sensibilidad a la aspirina, que en ocasiones desarrollan broncoespasmos severos tras la exposición, por lo que los protocolos utilizados requieren a menudo de varios días para alcanzar la dosis adecuada. Existen protocolos que utilizan una provocación nasal con ASA-lisina u otros AINEs para escalar las primeras fases de la desensibilización, aprovechando el periodo refractario tras la provocación nasal positiva para introducir las primeras dosis vía oral(48). Un inconveniente en este grupo de pacientes son los efectos secundarios digestivos una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, por lo que en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes se suelen ver abandonos frecuentes del tratamiento.

Las desensibilizaciones con otros AINEs no son tan frecuentes, pero existen algunas indicaciones, como la desensibilización con indometacina en algunas enfermedades reumáticas o en pericarditis agudas.

1.3.3.2 Penicilinas

Los antibióticos betalactámicos son uno de los grupos farmacológicos más prescritos. Por ello son uno de los más frecuentemente descritos como causa de reacciones de hipersensibilidad. La clínica

más frecuente es la cutánea, con rash, urticaria o exantemas maculopapulares, que con frecuencia no han sido causados por el fármaco, sino por infecciones víricas o bacterianas u otros factores concomitantes. Se calcula que menos de un 10% de los pacientes estudiados por sospecha de alergia a penicilina son finalmente diagnosticados como alérgicos. Además, el mayor conocimiento sobre la reactividad cruzada y los determinantes antigénicos de los betalactámicos ha permitido un mejor manejo de estos pacientes, retirando solo el fármaco implicado y aquellos que comparten sus determinantes antigénicos, y permitiendo el uso de otros betalactámicos(36). No obstante, la alergia a penicilinas todavía puede suponer una limitación terapéutica severa en algunos casos, como la neurosífilis, en la que la penicilina es el único tratamiento de elección o los enfermos con fibrosis quística, que desarrollan infecciones recurrentes por gérmenes multirresistentes y en ocasiones no disponen de una alternativa válida para su tratamiento.

Los primeros protocolos de desensibilización a penicilina se desarrollaron en los años 40, utilizando la vía intramuscular. Posteriormente se desarrollaron pautas por vía oral y endovenosa, que sentaron las bases para los modernos protocolos de desensibilización. Estos protocolos han demostrado ser altamente seguros y eficaces, generalizándose su uso incluso en poblaciones de alto riesgo, como las embarazadas con sífilis(49).

1.3.3.3 Insulinas

El tratamiento de la diabetes con insulina comenzó en 1922. Inicialmente se utilizaba insulina porcina o vacuna aislada a partir del páncreas de estos animales. Estas insulinas son muy similares, pero no idénticas a la humana, y además contenían numerosas impurezas, por lo que la aparición de reacciones de hipersensibilidad no era extraña(50). En muchos casos estas reacciones eran leves y autolimitadas y no requerían tratamiento, no obstante desde los años 60 se publican casos de pacientes diabéticos y alérgicos a insulina tratados mediante a desensibilización(51), (52).

En 1963 se sintetizó por primera vez insulina humana en el laboratorio y, en 1979, las técnicas de ingeniería genética permitieron su producción en grandes cantidades utilizando bacterias *E coli*(53). El uso de insulina humana recombinante y la introducción de las bombas de insulina han disminuido considerablemente la tasa de efectos adversos, no obstante siguen apareciendo casos de alergia y resistencia a la insulina y la desensibilización es el tratamiento de elección en muchos de ellos(54).

1.3.3.4 Citostáticos

Los citostáticos más frecuentemente implicados en reacciones de hipersensibilidad son los taxanos, paclitaxel y docetaxel, y los derivados del platino, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. Todos ellos son ampliamente utilizados en el tratamiento de todo tipo de tumores sólidos y están incluidos en la mayor parte de los tratamientos de primera línea de las neoplasias más frecuentes, como mama, ovario, colon o pulmón.

La primera serie de pacientes desensibilizados a paclitaxel fue publicada en 1999(39). Posteriormente se describen numerosas series en la literatura(40), (55), (44), (56). Actualmente se considera el tratamiento de elección para la alergia a cistostáticos en todos aquellos pacientes en los que exista una indicación oncológica clara para seguir con el fármaco implicado en la reacción.

Como ya se ha indicado más arriba se han propuesto diferentes fenotipos y endotipos en la alergia a medicamentos. Así la mayoría de las reacciones por platinos corresponden al fenotipo de reacciones inmediatas tipo I de Gell y Coombs, mediadas por mastocitos y basófilos y dependientes de Ig E, mientras que las reacciones por taxanos son en la mayoría de los casos inmediatas pero mediadas por activación de complemento(18).

Además, se ha demostrado que el oxaliplatino puede producir CRS. En 2002, Tonini *et al*, describen una serie de cinco pacientes en tratamiento con oxaliplatino que presentaron reacciones atípicas, caracterizadas por fiebre, escalofríos, artralgias y dolor abdominal, en los que se demostró elevación de IL6 y TNF α , que se normalizó tras la administración de corticoides y resolución de los síntomas(57). Otros autores han descrito “fiebres medicamentosas” y reacciones atípicas a oxaliplatino, que incluyen síntomas propios del CRS(58).

El paclitaxel también es capaz de inducir elevación de citoquinas. En un estudio se correlaciona la elevación de citoquinas a las 24 y 72 horas de la administración con los síntomas de fatiga, artralgias y malestar general(59). El folinato cálcico también es capaz de inducir síntomas compatibles con CRS(60).

La desensibilización está indicada siempre que exista reacción tipo I- mediada o no por Ig E- y en las reacciones infusionales. En el CRS y reacciones mixtas podría estar indicada en los casos leves (grado 1), aunque no existe mucha experiencia.

1.3.3.5 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales pueden producir diferentes efectos adversos, dependiendo de la diana molecular a la que estén dirigidos. Su uso se ha incrementado exponencialmente en los últimos años, consiguiendo mejoras significativas en la supervivencia y tasa de curación de muchos tumores, así como en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple o la psoriasis.

Los anticuerpos monoclonales pueden producir reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediada o no por Ig E y, frecuentemente, CRS o reacciones de fenotipo mixto(18). También son frecuentes las reacciones infusionales leves, que comparten mecanismo fisiopatológico y clínica con el CRS en sus formas más leves y que son autolimitadas y se suelen controlar con premedicación. Con algunos monoclonales como el alemtuzumab, usado para la esclerosis múltiple son especialmente frecuentes.

Los fármacos más frecuentemente implicados son el rituximab, cetuximab, infliximab y trastuzumab, probablemente por ser los más utilizados. La desensibilización se ha utilizado con éxito tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos. En 2004 Castells describe la primera serie de tres pacientes desensibilizados a rituximab(40), utilizando el protocolo de tres soluciones y doce pasos desarrollado por su equipo en el Brigham and Woman Hospital (BWH) en Boston. Posteriormente el mismo grupo publica una serie de 105 desensibilizaciones a rituximab, infliximab y trastuzumab en 23 pacientes(61), utilizando el mismo protocolo y un protocolo de una sola dilución para cetuximab(62).

1.3.3.6 Otros

La desensibilización se ha usado con éxito para tratar alergia a muchos otros fármacos, como hierro endovenoso(63), progesterona(64) en los tratamientos de infertilidad femenina, acetato de glatirámato(65), usado en la esclerosis múltiple, y otros.

Asimismo, se ha utilizado para alopurinol y anticomiciales en pacientes con reacciones tardías leves sin afectación sistémica. En estos casos se utilizan protocolos más largos, de días o semanas de duración, y se debe monitorizar estrechamente al paciente(66).

1.4 Alergia a citostáticos y anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento del cáncer

1.4.1 Familias de fármacos implicadas en las reacciones

1.4.1.1 Platinos

Los platinos son, junto con los taxanos, los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones de hipersensibilidad. Actúan como agentes alquilantes, inhibiendo la síntesis de ADN mediante la formación de uniones covalentes intra e intercatenarias en el ADN.

Esta familia incluye el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. El cisplatino y carboplatino se utilizan en todo tipo de tumores sólidos, especialmente pulmón y ovario, mientras que el oxaliplatino se utiliza principalmente en el tratamiento del cáncer colorrectal, aunque también tiene indicación en otros tumores digestivos como páncreas o intestino delgado.

El mecanismo fisiopatológico de estas reacciones es mediado por Ig E. Se ha demostrado la presencia de Ig E específica frente a platinos mediante pruebas cutáneas y determinación de Ig E específica. La alergia a platinos aparece después de exposiciones repetidas a los mismos, siendo muy rara en pacientes que hayan recibido menos de 5 ciclos. Asimismo, el riesgo aumenta cuando se reintroduce el fármaco tras un periodo de descanso del tratamiento, siendo mayor la frecuencia de reacciones cuanto mayor es el intervalo libre del fármaco(67). Otros factores de riesgo son el sexo femenino, el diagnóstico de cáncer de ovario y ser portadora de mutaciones en el gen BRCA(68).

El carboplatino y cisplatino tienen alta reactividad cruzada entre sí, mientras que con el oxaliplatino parece ser mucho menor(69).

El diagnóstico se hace por pruebas cutáneas, en prick e intradermorreacción, que tienen alta sensibilidad y especificidad(70), (71). La Ig E frente a platinos también ha demostrado buena rentabilidad, pero actualmente no está disponible para su uso comercial en nuestro país(31).

El oxaliplatino también puede producir síndrome de liberación de citoquinas o reacciones por mecanismo mixto, de liberación de citoquinas y mediadas por Ig E(57), (58).

También se debe hacer el diagnóstico diferencial con la neuropatía aguda por platinos. Este es un cuadro que aparece minutos a horas tras el inicio de la infusión y se manifiesta como parestesias en extremidades, boca, lengua y laringe, disnea, disartria y afonía. Está producido por una neuropatía periférica, reversible y transitoria, que empeora con la exposición al frío. Estos cuadros en ocasiones pueden confundirse con una anafilaxia con afectación de vía aérea superior, debido a la clínica de disnea y disfonía(67). En estos casos se recomienda aumentar el tiempo de infusión

del fármaco a 4 horas y/ o disminuir la dosis. En muchos pacientes esta estrategia permite la administración segura del fármaco, aunque existen casos en los que los episodios repetidos y severos de neuropatía aguda obligan a suspender la medicación.

1.4.1.2 Taxanos

Los taxanos actúan interfiriendo con la despolimerización de los microtúbulos, lo cual inhibe la división celular. Actualmente están comercializados en España el paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel. Además existe una presentación de paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina, el nab-paclitaxel o Abraxane®.

El primero en comercializarse fue el paclitaxel, extraído originalmente de la corteza del tejo del Pacífico o *Taxus brevifoli*. Más tarde se descubre el docetaxel en la corteza de otra especie, el *Taxus baccata*. Se utilizan en el tratamiento de tumores ginecológicos, de pulmón y otros.

A diferencia de los platinos, la mayoría de las reacciones por taxanos no parecen estar mediadas por Ig E. Los síntomas aparecen habitualmente en el primer ciclo, a los pocos minutos de iniciarse la infusión, e incluyen síntomas atípicos como hipertensión, fiebre, artralgias o dolor lumbar, que podrían estar relacionados con activación del complemento y/ o liberación de citoquinas. El paclitaxel contiene Cremophor como solvente, mientras que el docetaxel utiliza polisorbato 80. Ambos excipientes poseen capacidad de activar al complemento. Además, se ha demostrado en estudios experimentales la capacidad del paclitaxel para inducir elevación de citoquinas, y la correlación de esta elevación con síntomas de mialgias, fatiga o febrícula(59). En muchos casos se ha encontrado reactividad cruzada entre paclitaxel y docetaxel, reaccionando los pacientes a ambos fármacos. Sin embargo, el nab-paclitaxel, que no lleva Cremophor, produce muchas menos reacciones, siendo con frecuencia tolerado por pacientes que han presentado reacciones a paclitaxel y/ o docetaxel(72).

Las pruebas cutáneas con taxanos suelen ser negativas en la mayoría de los casos, aunque muchos centros las practican de manera rutinaria. Sin embargo, algunos estudios han encontrado pacientes con pruebas cutáneas positivas a paclitaxel. Estos pacientes reaccionaron tras la primera administración del fármaco, y presentaron reacciones significativamente más graves que los pacientes con pruebas cutáneas negativas. Se ha postulado que en estos casos podría existir una

sensibilización mediada por Ig E por reactividad cruzada con especies de tejo, a las que los pacientes se habrían sensibilizado por vía respiratoria(72).

Los taxanos también pueden producir reacciones tardías, con eritema, edema y descamación en dorso de manos y tobillos, y exantemas en cara, cuello y miembros superiores. Estas reacciones suelen ser autolimitadas y controlarse con tratamiento sintomático y/ o reducción de la dosis(73), aunque en algunos casos pueden predecir la aparición de una reacción inmediata de mayor gravedad en el siguiente ciclo.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a taxanos va desde la premedicación y la infusión lenta, o incluso la infusión regular o test de provocación, en las reacciones leves con pruebas cutáneas negativas, hasta la desensibilización en las reacciones graves y/ o con pruebas cutáneas positivas, habiéndose publicado varios protocolos de estratificación del riesgo para el manejo de estos pacientes(41), (72).

1.4.1.3 Otros citostáticos

El otro grupo de citostáticos más frecuentemente implicado en reacciones de hipersensibilidad son las asparaginasas, usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Existen tres variedades actualmente, producida en *E coli*, producida en *Erwinia chrysantemia* y la pegaspargasa, que es la menos alergénica. Se cree que podría tratarse de reacciones mediadas por Ig E, ya que aparecen en pacientes con exposición previa, tras varios ciclos y se han encontrado pruebas cutáneas positivas en algunos casos(67), aunque su valor predictivo es desconocido.

Otro grupo utilizado con frecuencia son los análogos de las pirimidinas, el 5-fluorouracilo y la capecitabina. Ambos producen con frecuencia eritrodistesia pamoplantar o síndrome mano-pié. Se manifiesta como parestesias y posteriormente eritema, engrosamiento cutáneo y descamación en palmas y plantas. Se cree que está causado por mecanismo tóxico, es acumulativo y en algunos casos puede obligar a suspender el tratamiento.

Aunque no es un citostático propiamente, el ácido folínico, folinato cálcico o Leucovorin® puede producir reacciones de hipersensibilidad inmediata(74) y cuadros compatibles con CRS(60).

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos con actividad antitumoral. Se unen al ADN, impiden la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben a la enzima topoisomerasa. A este grupo pertenecen la adriamicina o doxorubicina, la epirubicina, idarubicina y la daunorubicina. Existe una presentación

de doxorubicina pegilada, mejor tolerada. La principal toxicidad de esta familia es cardiaca. También pueden producir necrosis tisulares extensas en caso de extravasación de fármaco. Están indicados en tumores de mama, sarcoma de Kaposi y enfermedades hematológicas. Estos fármacos pueden producir reacciones de hipersensibilidad inmediata, probablemente por activación directa de mastocitos y basófilos y/ o activación de complemento. La desensibilización se ha realizado con éxito en varios casos(40).

Otros medicamentos pueden producir reacciones con menos frecuencia. En ocasiones se trata de reacciones de mecanismo desconocido, probablemente tóxico, como la dermatitis flagelada por bleomicina(75). Para algunos fármacos, como el irinotecan, se han identificado polimorfismos genéticos que aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos(76). Se han publicado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata con otros muchos citostáticos, como el pemetrexed(77) o el metotrexate(78).

1.4.1.4 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (Mab) son un grupo de fármacos biológicos, desarrollados mediante técnicas de ingeniería genética, que permiten la producción en un huésped, una línea de células murinas, de anticuerpos específicos tipo Ig G frente a una diana molecular, que en el caso de la inmunoterapia contra el cáncer suele ser un receptor presente en las células tumorales. El primero en ser comercializado fue el trastuzumab, frente al receptor HER-2, presente en algunos subtipos de cáncer de mama. Posteriormente se han desarrollado anticuerpos frente al antígeno CD20 de los linfocitos T (rituximab, utilizado en leucemias y linfomas), el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF (bevacizumab, indicado en colon y ovario principalmente), el receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR (cetuximab, usado en colon y tumores de cabeza y cuello) y otros. La inmunoterapia es actualmente una de las líneas de investigación más prometedoras en el tratamiento del cáncer y ha mejorado notablemente la supervivencia, tasa de curación y calidad de vida en muchos tipos de tumores.

También existen numerosos Mab para indicaciones no oncológicas. En el caso de las enfermedades alérgicas disponemos de terapia anti- Ig E (omalizumab), anti- IL5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) y anti- IL4 (dupilumab). El omalizumab tiene indicación en algunos casos en la desensibilización con citostáticos u otros medicamentos(79). Otros monoclonales están indicados

en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (natalizumab(43) y alemtuzumab), la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide (infiximab, etanercept) pero detallarlos todos escapa al propósito de este trabajo.

Los Mab pueden ser quiméricos, es decir formados por una fracción humana y una murina o completamente humanos. Los Mab quiméricos se dividen en función de su composición dependiendo de si llevan un 25% de fracción murina en el fragmento Fab (anticuerpos acabados en -ximab) o solo un 5% en la región hipervariable del fragmento Fab (-zumab). Los anticuerpos de procedencia 100% humana se distinguen por la terminación -mumab.

Además existen proteínas de fusión, que se forman uniendo una fracción Fc de una inmunoglobulina con un ligando o un receptor celular. Estos fármacos se distinguen con el sufijo -cept.

Los Mab pueden producir diferentes tipos de reacciones, además de los efectos adversos derivados de la actuación de una diana molecular concreta. Por ejemplo el cetuximab puede producir un rash acneiforme y alteraciones en la piel y el cabello, causadas por su interacción con el EGFR, mientras que el bevacizumab interfiere con la cicatrización de heridas y aumenta el riesgo de sangrado y/o trombosis.

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas, las más frecuentes son las reacciones infusionales. Suelen ser leves y autolimitadas, disminuyen en intensidad en las sucesivas readministraciones, y pueden prevenirse o paliarse con el uso de premedicación y la administración más lenta del fármaco. Sin embargo, algunas de estas reacciones revisten mayor gravedad y se pueden clasificar como CRS(18).

También existen reacciones de hipersensibilidad tipo I o mediadas por activación del mastocito y basófilo, que pueden ser mediadas por Ig E (cuando se producen tras la administración de varios ciclos y existen pruebas cutáneas positivas) o por activación del complemento.

En el caso del cetuximab pueden aparecer reacciones mediadas por Ig E en la primera administración. Esto se explica por un mecanismo de reactividad cruzada con la proteína α -gal, presente en las carnes de mamíferos. La sensibilización se puede producir a través de la picadura de algunas especies de garrapata. Este fenómeno es especialmente frecuente en el suroeste de los

Estados Unidos, debido a la picadura de la *Amblyomma americanum*, aunque también se puede producir en Europa debido a otras especies de garrapata(80).

Por último, los Mab también pueden inducir la formación de anticuerpos tipo Ig G, que pueden producir, tanto reacciones de hipersensibilidad por activación del complemento, como pérdida de la efectividad del fármaco. En estos casos las pruebas cutáneas son negativas.

También están descritas reacciones tardías como enfermedad del suero o reacciones tipo IV, aunque son menos frecuentes.

La clínica va a depender del mecanismo fisiopatológico. Las reacciones inmediatas pueden presentar un fenotipo de hipersensibilidad inmediata, CRS o mixto, incluyendo síntomas propios del CRS junto con síntomas producidos por degranulación mastocitaria. En ocasiones el fenotipo va a cambiar tras uno o varios ciclos de desensibilización. Un estudio reciente encuentra que el fenotipo de hipersensibilidad tipo I es el más prevalente durante la reacción inicial, mientras que en las reacciones durante la desensibilización los fenotipos CRS y mixto son los más frecuentes. Se han propuesto dos explicaciones para ello. Por un lado, los síntomas de CRS podrían haber estado enmascarados en un primer momento por la gravedad de la reacción inicial. Pero también es posible que en algunos pacientes se produzca un cambio de fenotipo debido a alteraciones inmunológicas relacionadas con la desensibilización(18).

1.4.2 Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos

La incidencia y frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad y/ o reacciones infusionales a fármacos antineoplásicos es variable según las series debido al uso de diferentes criterios de inclusión y sistemas de recogida de datos. Además la variabilidad en las pautas de premedicación entre centros probablemente condicione una diferente incidencia de estas reacciones. En el caso de los ensayos clínicos se suele observar una tasa de reacciones superior a la de la práctica diaria. Los datos sobre la gravedad de las reacciones también varían por este motivo y por el uso de diferentes sistemas de gradación.

Se define como incidencia el porcentaje de pacientes tratados con el fármaco que sufre una reacción, mientras que la frecuencia corresponde al porcentaje de infusiones del fármaco en el que aparece una reacción.

La mayoría de los estudios coinciden en que los fármacos más frecuentemente implicados son los monoclonales, especialmente el rituximab y los taxanos y los derivados del platino. Además varios estudios han identificado algunos factores de riesgo comunes.

En 2013 un estudio de un solo centro en Turquía encontró que el 6.2% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia y/ o Mab durante el periodo de estudio sufrieron una reacción compatible con una reacción de hipersensibilidad (RHS) y/ o reacción infusional. Dos tercios de los pacientes afectados fueron mujeres y los fármacos más frecuentemente implicados fueron los taxanos (58.6%), seguidos por los platinos (23%) y los monoclonales rituximab y trastuzumab (18%)(81). En este estudio se encontró que sufrieron reacciones el 27.6% de los pacientes que recibieron docetaxel, el 9.7% de los que recibieron paclitaxel, el 16% de los tratados con oxaliplatino, el 11% de los tratados con carboplatino y el 18% de los tratados con rituximab.

Otros estudios encuentran incidencias mucho más bajas. En 2011 DeMoor y colaboradores reportan una incidencia de reacciones a rituximab del 10%, 4.9% a oxaliplatino, 4.6% a carboplatino, 4.4% a paclitaxel y 1.4% a docetaxel. En el mismo artículo se hace una revisión de la literatura, donde se encuentra gran disparidad tanto en la incidencia y frecuencia de las reacciones como en la incidencia de reacciones graves. Los autores usaron tres escalas diferentes para medir la gravedad de las reacciones, comprobando discrepancias entre el CTCAE v3.0 para reacciones infusionales y el CTCAE v3.0 para reacciones alérgicas, dando el segundo un mayor porcentaje de reacciones grado 3-4(82). En Italia un estudio observacional de tres años encuentra una frecuencia del 0.4% de las administraciones, siendo platinos, taxanos y monoclonales los fármacos más frecuentemente implicados(83).

En España, Castro y colaboradores describen una incidencia de reacciones a taxanos del 8.7%, ocurriendo todas ellas en el primer o segundo ciclo. En la población estudiada el fármaco implicado en todos los pacientes fue el docetaxel, presentando una incidencia del 14.5% de los pacientes y una frecuencia del 4.5% de las infusiones. Además se determinó que el 66.7% de las reacciones fueron moderadas a graves (grados 3-4 del CTCAE v3.0)(84). Este estudio incluye población de ambos sexos y el tumor más frecuente es el de pulmón, seguido por el de mama.

Otro estudio realizado en Japón en 2017 en mujeres tratadas con paclitaxel por neoplasias ginecológicas encuentra una incidencia del 6.3%, ocurriendo el 85% de las reacciones en la primera

administración. Además se determinaron como factores independientes predictores del riesgo la edad por debajo de 50 años, el uso de una pauta breve de premedicación y la existencia de historia previa de alergia a medicamentos o medios de contraste(85).

En cuanto a los platinos se han reportado incidencias que van desde menos del 1% en pacientes que han recibido menos de 6 ciclos de carboplatino hasta un 46% en aquellos que han recibido más de 15 infusiones(86), (87).

En 2009 Konishiba *et al* describen una incidencia del 8.85% en pacientes recibiendo tratamiento con carboplatino para neoplasias ginecológicas. La incidencia de reacciones severas fue del 3.54% usando la CTCAE v2.0. En este estudio se encontró un aumento progresivo del riesgo a medida que aumentaba la dosis acumulada y el número de exposiciones al fármaco, aumentando significativamente a partir de la novena exposición (media 11.5) y a partir de 5000 mg de dosis acumulada. También se encontró correlación con el número de tandas de carboplatino recibidas, siendo la tasa de reacciones del 0.9% en pacientes que recibían su primera línea de tratamiento, para subir hasta el 9.1 y el 27.6% en segunda y tercera líneas respectivamente. También se encontró un aumento significativo del riesgo de reacción severa a partir 9 ciclos de tratamiento y/ o más de 8000 mg de carboplatino(88).

Otro estudio de 2011 investiga los factores de riesgo para la aparición de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino en mujeres japonesas que han recibido más de 7 ciclos para el tratamiento de cánceres ginecológicos. Este trabajo encuentra que el intervalo libre de tratamiento superior a 13 meses y la administración de dosis superiores a 650 mg son factores de riesgo independientes para el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad a carboplatino(89).

Otro trabajo realizado en un centro en Estados Unidos encuentra una incidencia del 11.6% de reacciones a carboplatino. Además, la probabilidad de presentar una reacción aumentaba de manera significativa en aquellas pacientes tratadas con una segunda o tercera línea de quimioterapia con carboplatino, llegando a una incidencia del 100% en el grupo que recibió una tercera línea. Sin embargo, las pacientes tratadas de manera continuada con carboplatino en primera línea no presentaron reacciones más allá del octavo ciclo. Además demuestra una correlación entre el intervalo libre de tratamiento y el riesgo de aparición de reacciones de

hipersensibilidad, así como la gravedad de las mismas. A mayor intervalo libre de tratamiento más probable es que aparezca una reacción y que sea severa(90).

Inicialmente se creyó que el oxaliplatino era menos alergénico que el carboplatino y cisplatino, pero con el aumento en su uso se ha observado un incremento en la incidencia de reacciones adversas. Kim *et al* reportan una incidencia global del 11.7% y una frecuencia del 1.8%. En el 1.6% de los pacientes y el 0.22 de los ciclos administrados aparecieron reacciones graves (grados 3-4). Las reacciones aparecieron más frecuentemente en el séptimo ciclo y el sexo femenino, una menor edad y el uso de oxaliplatino como terapia de rescate se asociaron significativamente con un mayor riesgo(91). Otros factores de riesgo que se identificaron fueron el uso de menos premedicación(92)(93) y el tratamiento discontinuo(92)(91). Otros estudios presentan una incidencia del 7.6 al 19% y una incidencia de reacciones graves del 1.03 al 4.02% (94)(93)(95).

1.4.3 Clínica

La clínica de las reacciones a quimioterápicos y Mab es similar a la producida por cualquier otro tipo de alergia medicamentosa, dependiendo del fenotipo y endotipo de la reacción.

Los platinos producen clínica propia de reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por Ig E, con síntomas que van desde leves o grado I de Brown hasta anafilaxia. Normalmente precisan varias administraciones para producir la sensibilización, alrededor de 7-10 de media en la mayoría de las series (40) (94) (88).

En el caso del oxaliplatino se debe hacer el diagnóstico diferencial con la neuropatía aguda por platinos que aparece en el primer o segundo ciclo y de la que ya se ha hablado, y tener en cuenta la posibilidad de reacciones por síndrome de liberación de citoquinas o reacciones de fenotipo mixto.

Los taxanos producen reacciones por activación del complemento, causadas por los solventes Cremophor y el Polisorbato 80. Estas reacciones suelen aparecer en la primera o segunda administración y presentan hallazgos clínicos similares a los de las reacciones tipo I, junto con algunos síntomas específicos como la mayor frecuencia de dolor lumbar, artralgias y fiebre, que podrían corresponder a un fenotipo mixto tipo I/ CRS. Además es posible en algunos casos un mecanismo mediado por Ig E por reactividad cruzada con el polen del tejo, en pacientes

previamente sensibilizados por vía respiratoria. El Polisorbato 80 también se considera responsable de las reacciones a etopósido.

El folinato cálcico o Leucovorin® produce clínica normalmente de fenotipo mixto o de CRS, aunque el mecanismo no está dilucidado. La fiebre y los escalofríos son uno de los síntomas más frecuentes y suelen presentarse en pacientes que han recibido múltiples ciclos de tratamiento.

La doxorubicina produce reacciones compatibles con hipersensibilidad tipo I, normalmente en el primer o segundo ciclo (40) (44). El mecanismo es desconocido y probablemente se debe a la activación del complemento.

La mayoría de los monoclonales producen reacciones en la primera administración, generalmente se trata de reacciones mediadas por liberación de citoquinas, y suelen disminuir de intensidad en administraciones sucesivas y con el uso de premedicación y reducción del ritmo de infusión(80). El espectro clínico varía desde cuadros compatibles con reacciones tipo I hasta CRS, que puede llegar a ser grave e incluso fatal, existiendo numerosos cuadros de fenotipo mixto. Los mecanismos de acción son habitualmente por activación del complemento y/ o liberación de citoquinas por la lisis celular o la activación de los linfocitos T, pero también es posible la formación de anticuerpos tipo Ig E (por sensibilización primaria al fármaco o reactividad cruzada en el caso del cetuximab) e Ig G. Las reacciones mediadas por Ig G presentan una clínica similar a las mediadas por Ig E, pero además se asocian a una pérdida de eficacia del fármaco y las pruebas cutáneas son negativas. Los síntomas más frecuentes son el rash, la fiebre, las artralgias y los escalofríos. También están descritas reacciones tardías, como urticarias tardías y enfermedad del suero(96).

Una característica clínica de los monoclonales es que el fenotipo de las reacciones puede variar tras uno o varios ciclos de desensibilización, apareciendo síntomas nuevos compatibles con un fenotipo mixto o CRS en pacientes inicialmente diagnosticados de hipersensibilidad tipo I(18).

1.4.4 Diagnóstico

1.4.4.1 Anamnesis

La anamnesis es similar a la que se hace para cualquier otro tipo de estudio de alergia a medicamentos. Es imprescindible registrar el tipo de síntomas y su gravedad, para intentar determinar el fenotipo de la reacción y graduar su severidad mediante la escala de Brown o la CTCAE. Además es importante saber el tiempo de latencia de los síntomas, el número de ciclo en

el que se produjo la reacción y si había recibido otras tandas previas de tratamiento con el mismo fármaco y cuántas. En los casos en los que ha habido tratamientos previos con el fármaco interesa saber cuál fue el intervalo libre entre ambos tratamientos, ya que un mayor intervalo se ha relacionado con mayor probabilidad de sensibilización en el caso de los platinos y algunos monoclonales.

También se deben registrar el uso concomitante de otros fármacos que pudieran estar implicados, la pauta de premedicación y la existencia de otras alergias previas, así como los antecedentes sobre la enfermedad oncológica y otras comorbilidades. Al anotar el tratamiento actual del paciente se debe revisar con especial cuidado la toma de betabloqueantes o IECAs, ya que estos fármacos pueden incrementar la gravedad y duración de los síntomas respiratorios y cardiovasculares y disminuir la respuesta al tratamiento en caso de reacción.

1.4.4.2 Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción se realizan con la misma técnica que para cualquier otro medicamento, teniendo en cuenta que deben usarse concentraciones apropiadas, no irritantes, y que no pueden hacerse con algunos fármacos, como la doxorubicina, debido a su alta capacidad para producir necrosis tisular. Además las soluciones para pruebas cutáneas deben ser preparadas bajo condiciones de esterilidad, y manipularse con las debidas precauciones para evitar riesgos al personal de enfermería.

La siguiente tabla muestra las concentraciones recomendadas para las pruebas cutáneas con los principales fármacos(97):

Tabla 8: Concentraciones recomendadas para pruebas cutáneas con citostáticos y Mab

Fármaco	Prick (mg/ mL)	Intradermorreacción (mg/ mL)
Carboplatino	10	0.1-1-5
Cisplatino	1	0.1-1
Oxaliplatino	5	0.1-1-5
Paclitaxel	6	0.01-0.1-1
Docetaxel	1-10	0.01-0.1-1
Infliximab	10	1
Trastuzumab	21.5	21.5
Cetuximab	2	2
Rituximab	10	0.1-1-10
Doxorrubicina	2	Contraindicada
Irinotecan	2	0.02-0.2
Gemcitabina	1	0.001-0.01-0.1
Ciclofosfamida	10	1
5-fluorouracilo	10	0.1-1-10
Leucovorin	10	1(60)
Natalizumab	20	0.02-0.2-2(43)

A continuación repasamos la utilidad y la indicación de las pruebas cutáneas en los principales grupos de fármacos.

1.4.4.2.1 Pruebas cutáneas con platinos

Gran parte de las reacciones por platinos están mediadas probablemente por Ig E, por lo que es el grupo de fármacos en el que las pruebas cutáneas son más útiles.

Las concentraciones adecuadas para el prick y la intradermorreacción están descritas en la tabla del apartado anterior. En general se considera que la máxima concentración apropiada para intradermorreacción es de 5 mg/ mL para carboplatino y oxaliplatino y de 1 mg/ mL para cisplatino. Concentraciones superiores podrían causar falsos positivos y/ o necrosis cutánea.

El momento en que se realizan las pruebas también es importante. Algunos autores recomiendan esperar al menos 6 semanas tras una reacción para minimizar el riesgo de anergia cutánea(70). En la práctica esto no siempre es posible, ya que en muchos centros se prefiere priorizar la

administración del tratamiento en la fecha prevista(44). Asimismo, cuando han pasado más de 6 meses tras la última exposición al fármaco las pruebas pueden negativizarse. Por ello muchos autores repiten las pruebas antes del siguiente ciclo en caso de presentarse un primer resultado negativo.

La utilidad de las pruebas cutáneas con platinos se ha estudiado fundamentalmente en tres situaciones diferentes. En primer lugar como modo de prevenir las reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han recibido múltiples cursos de quimioterapia, es decir para diagnosticar la sensibilización antes de que se produzca la reacción. En segundo lugar, para confirmar el diagnóstico en pacientes que han sufrido una reacción adversa al fármaco y, por último, como elemento a tener en cuenta en la estratificación del riesgo antes de planificar una desensibilización.

Las pruebas cutáneas con platinos tienen un buen valor predictivo negativo (VPN) en pacientes que han sido expuestos repetidamente al fármaco antes de que aparezca una reacción. En 2003 Markman *et al* calcularon una tasa de falsos negativos del 1.5% para carboplatino en mujeres que habían recibido al menos 6 ciclos de carboplatino(98). Posteriormente otro estudio en población similar encuentra una tasa de falsos negativos del 8.5%, sensibilidad del 64% y VPN del 91%(99). En 2014 otro grupo estudió a 101 pacientes en tratamiento con oxaliplatino, realizando pruebas cutáneas antes de cada ciclo. Se encontró una tasa de falsos negativos del 5.05%(100).

Otro estudio en pacientes que habían presentado reacciones adversas a sales de platino arroja un VPN del 92%(101). No existen muchos datos sobre el valor predictivo positivo (VPP) o la especificidad de las pruebas cutáneas, ya que, por motivos éticos, los pacientes con pruebas cutáneas positivas no suelen ser provocados con el fármaco. En 2015 Álvarez-Cuesta y colaboradores publican la mayor serie de pacientes sometidos a provocación controlada con citostáticos. La exposición al fármaco se realizó en 41 pacientes con sospecha de alergia a oxaliplatino, aunque la mayoría de los pacientes con pruebas cutáneas positivas no fueron provocados. Se calculó una sensibilidad del 57.5%, especificidad del 91.7%, VPP del 92% y VPN del 56.4% para las pruebas cutáneas(31).

Otros autores han publicado protocolos de estratificación del riesgo basados en el resultado de las pruebas cutáneas y otros parámetros. Los pacientes con pruebas cutáneas negativas y sin otros

factores de riesgo son sometidos a un protocolo de desensibilización abreviado, repitiéndose las pruebas cutáneas antes de cada nuevo ciclo. Si tras tres ciclos las pruebas permanecen negativas y la desensibilización es bien tolerada, el fármaco pasa a administrarse a la mitad de la velocidad habitual, sin usar pauta de desensibilización(102). En uno de estos estudios los pacientes con pruebas cutáneas positivas a oxaliplatino presentaron un mayor riesgo de reacciones durante la desensibilización que aquellos con pruebas cutáneas negativas durante todo el estudio(71).

1.4.4.2.2 Pruebas cutáneas con taxanos

Las pruebas cutáneas con taxanos son en general menos útiles que con los platinos. Esto se debe a que estas reacciones se creen habitualmente no mediadas por Ig E, se producen generalmente en la primera infusión y se suelen relacionar más con activación del complemento por los excipientes y no por el propio fármaco.

Sin embargo, en los últimos años han cobrado importancia y se están utilizando principalmente en la estratificación del riesgo previa a la elección de un protocolo de desensibilización y/ o a la planificación de una provocación controlada.

La mayoría de autores coinciden en que el prick test es poco útil en estos pacientes, aunque se hace siempre antes de la intradermorreacción como medida de seguridad. Las concentraciones recomendadas están en la tabla del apartado anterior, pueden variar ligeramente entre distintas publicaciones. Se recomienda esperar al menos dos semanas tras una reacción para evitar la anergia cutánea.

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en el sur de Europa en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a taxanos encuentra pruebas de intradermorreacción positivas en el 15.9% de los pacientes que reaccionaron a paclitaxel y en el 19% de los que reaccionaron a docetaxel. Además la positividad de las pruebas cutáneas se correlacionó con una mayor gravedad de las reacciones y con mayor frecuencia de síntomas cutáneos. En este estudio, los pacientes con pruebas cutáneas negativas y reacciones leves (grado I de Brown) fueron provocados con el fármaco implicado, siendo bien tolerado en todos los casos(103). En Norteamérica se han encontrado porcentajes de positividad aún más altos. Picard y colaboradores estudian 145 pacientes. La tasa de positivos es del 71% para paclitaxel y del 89% para docetaxel(72). Se cree que estos pacientes podrían estar sensibilizados al fármaco por reactividad cruzada con el polen de

diferentes especies del género *Taxus*. Las divergencias en la frecuencia de resultados positivos podrían explicarse por la distribución geográfica de esta especie vegetal.

1.4.4.2.3 Pruebas cutáneas con monoclonales

Los monoclonales más frecuentemente implicados en reacciones de hipersensibilidad son el rituximab, cetuximab, trastuzumab y los anti-TNF α infliximab, adalimumab y etanercept. Los mecanismos de la mayoría de estas reacciones son inciertos, pero las pruebas cutáneas podrían ser útiles para dilucidar el mecanismo de acción más probable en cada paciente y decidir el manejo adecuado en cada caso.

Se han encontrado pruebas cutáneas positivas con rituximab(96), trastuzumab, infliximab(61), cetuximab, adalimumab, etanercept(104), bevacizumab(38) y natalizumab, en porcentajes variables, aunque la mayoría de las series son pequeñas y se desconocen la sensibilidad y especificidad de las mismas. Las concentraciones utilizadas están descritas en la tabla. Se recomienda hacer las pruebas al menos 2-3 semanas tras la reacción. Normalmente la intradermorreacción es más rentable que el prick, que es negativo en la mayoría de los casos. En aquellos pacientes que presentan pruebas cutáneas positivas y/ o en los que la reacción aparece tras uno o más ciclos bien tolerados, se debe sospechar un mecanismo mediado por Ig E, por lo que se debe practicar una desensibilización. Por desgracia, no siempre es posible realizar pruebas cutáneas, debido al elevado precio de algunos de estos fármacos.

En 2017 Wong encuentra pruebas cutáneas positivas a rituximab en 5 de 18 pacientes (27%). Sin embargo, en su población, la prueba cutánea positiva no se correlacionaba con un mayor riesgo de sufrir una reacción durante la desensibilización(96). Brennan *et al* describen pruebas cutáneas positivas en 6 de 9 pacientes (66.6%) con reacción a rituximab, en 3 de 3 pacientes a trastuzumab y en 4 de 6 a infliximab. En esta serie se objetiva una mayor frecuencia de reacciones durante la desensibilización en el grupo con pruebas cutáneas positivas(61). En el caso del rituximab es interesante la aparición de pruebas cutáneas positivas en pacientes no expuestos previamente a este u otros monoclonales y que presentaron reacción en la primera exposición al fármaco. Se ha especulado que podría tratarse de reactividad cruzada con proteínas de origen murino.

En el caso del cetuximab está demostrado un mecanismo mediado por Ig E, por reactividad cruzada con la α -gal de las proteínas de mamíferos, presente también en las carnes rojas. En estos

pacientes se puede encontrar tanto prueba cutánea positiva como Ig E específica frente al cetuximab y la reacción suele aparecer en la primera exposición al fármaco(105).

1.4.4.2.4 Pruebas cutáneas con otros citostáticos

Existe poca información con respecto al uso de pruebas cutáneas con otros citostáticos.

Las pruebas cutáneas con asparaginasa carecen de valor predictivo y no se recomiendan de manera rutinaria. Otros fármacos como la doxorubicina o los alcaloides de la vinca son irritantes y se desaconseja la realización de pruebas cutáneas.

Se han descrito concentraciones no irritantes para realizar pruebas cutáneas con ciclofosfamida, metotrexate, irinotecan, 5-fluorouracilo y folinato cálcico, pero las series de pacientes son pequeñas y el mecanismo de la mayoría de las reacciones incierto, y se desconoce el valor predictivo, sensibilidad o especificidad de las mismas.

1.4.4.3 Pruebas de laboratorio

Tradicionalmente se ha considerado que la determinación de Ig E total no tenía utilidad en el diagnóstico de la alergia a medicamentos en general ni a citostáticos en particular, y que su elevación solo indica el estatus de atópico del paciente. Sin embargo, un estudio reciente en Portugal, encontró que la presencia de una Ig E total superior a 100 UI/ mL se correlacionaba con un mayor riesgo que reacción durante la desensibilización(106).

La Ig E específica frente a platinos no se encuentra disponible comercialmente en la actualidad. Hasta la fecha dos grupos han valorado su utilidad en el diagnóstico y determinación de la reactividad cruzada entre diferentes platinos.

En 2013 Caiado y colaboradores estudian un grupo de 24 pacientes, 12 con reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino y 12 a carboplatino, además de 17 controles expuestos a platinos sin haber presentado reacción. Encontraron que la Ig E frente a carboplatino presentaba una sensibilidad del 58.3% y especificidad del 100%, con valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 50%. Para el oxaliplatino la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 75%. Este estudio encuentra una alta reactividad cruzada entre cisplatino y carboplatino. Además algunos pacientes sensibilizados a oxaliplatino presentaron también Ig E

específica frente a carboplatino, pero no al revés, apoyando la hipótesis de una mayor inmunogenicidad del oxaliplatino(69).

Posteriormente otro estudio de 2015 valora la utilidad de las Ig E específica frente a oxaliplatino en una serie de 64 pacientes, estudiados con pruebas cutáneas y provocación controlada. Encontraron una sensibilidad del 51% y especificidad de 71.9%, VPP 73.5% y VPN del 48.9% si se utiliza como punto de corte una Ig E superior a 0.1 kUI/ mL. Cuando se sube el punto de corte a 0.35 la sensibilidad está en 34%, la especificidad en 90.3%, el VPP en 85% y el VPN en 45.9%(31).

La determinación de los niveles de triptasa en sangre realizada durante las reacciones es útil para confirmar la existencia de una anafilaxia, hacer el diagnóstico diferencial con otras causas y determinar el fenotipo de la reacción. La triptasa basal se utiliza para cuantificar la elevación de la misma durante la reacción con respecto a la basal (se considera diagnóstico de anafilaxia si el valor de la triptasa durante la reacción es igual o mayor a la triptasa basal multiplicada por 1.2 más 2 ng/mL)(107), y para descartar la presencia de una mastocitosis, que empeora el pronóstico, ya que predispone a los pacientes a reacciones de mayor gravedad y puede dificultar la desensibilización.

Por último, el basotest se ha utilizado como herramienta diagnóstica *in vitro*. La primera descripción del uso del test de activación de basófilos para el diagnóstico de un caso de reacción de hipersensibilidad a platinos se hizo en 2008(108). En este caso se utilizó el CD63 como marcador de la activación de los basófilos en una paciente con reacción previa a cisplatino. En 2012 Iwamoto *et al* estudian la expresión de CD203c tras incubación con carboplatino en células de pacientes con neoplasia ginecológica y antecedentes de reacción a carboplatino y pacientes expuestas sin historia de reacciones previas antes de cada ciclo de quimioterapia. En este estudio la sensibilidad del test fue 56.3%. Además seis pacientes inicialmente tolerantes al fármaco desarrollaron reacción durante el estudio. Se observó un incremento en el porcentaje de células CD203c+ en la muestra del día anterior a la reacción en todas las pacientes con reacciones grado 2 o superiores(109).

1.4.4.4 Test de provocación

La provocación o test de exposición controlada con citostáticos no está muy extendida en la actualidad. En la mayoría de los centros se opta por realizar una desensibilización, más o menos cautelosa, en función de los factores de riesgo de cada paciente. Sin embargo algunos grupos

llevan años usando el test de provocación en pacientes seleccionados, lo que permite a una parte de los pacientes reasumir la administración del fármaco de manera ambulatoria con una pauta de infusión estándar.

El grupo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid publica en 2013 la primera serie de pacientes sometidos a test de provocación controlada con antineoplásicos(56). Publicaciones posteriores de los mismos autores encuentran una provocación positiva en el 36% de los pacientes. En el 11% de los pacientes provocados apareció una reacción grave. La presencia de síntomas cutáneos y/ o digestivos y la implicación de los platinos se asociaron significativamente con la probabilidad de llegar a un diagnóstico final de alergia. Sin embargo, la gravedad de la reacción inicial no fue un factor predictor del resultado final del estudio, por lo que el test de provocación solo debería usarse por personal entrenado y en un entorno adecuado(31).

En 2014 Banerji *et al* examinan una cohorte de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a platinos y taxanos, manejados en hospital de día, en los que se realizó re-exposición al fármaco a la velocidad normal o al 50% y con premedicación adicional. Concluyen que, en el caso de las reacciones leves a moderadas con taxanos, la mayoría de los pacientes toleraron la medicación sin necesidad de desensibilización(110). Posteriormente, el mismo grupo desarrolla un protocolo de estratificación del riesgo para taxanos, que recomienda la provocación en las reacciones leves(41).

1.5 Desensibilización con citostáticos

1.5.1 Indicaciones

Se considera indicada la desensibilización en todos aquellos pacientes que ha sufrido una reacción de hipersensibilidad inmediata o infusional a un citostático y que, según el criterio del oncólogo, se beneficiarían de continuar con el tratamiento.

Está contraindicada en reacciones tardías graves, como el síndrome de Steven-Johnson y otras dermatosis ampollosas y reacciones sistémicas como el DRESS o la enfermedad del suero.

También está contraindicada cuando el cociente riesgo/ beneficio es desfavorable, cuando la enfermedad oncológica está en progresión y en aquellos pacientes que no den su consentimiento.

Siempre debe evaluarse el cociente riesgo/ beneficio, teniendo en cuenta la edad, comorbilidades, pronóstico de la enfermedad oncológica, existencia de alternativas y los deseos y preferencias del paciente.

1.5.2 Pautas de desensibilización

Existen diversas pautas de desensibilización para citostáticos. Todas ellas tienen en común una fase de escalada de dosis en la que incrementa progresivamente la dosis del fármaco mediante un aumento en la velocidad de infusión y/ o la concentración de fármaco. Normalmente las subidas de dosis se hacen cada 15 minutos, ya que se ha establecido que este es el intervalo óptimo para evitar la activación del mastocito. Los incrementos de dosis se hacen multiplicando por un factor de dos o 2.5.

El primer protocolo descrito por Fishman en 1999 utilizaba 6 diluciones y 22 pasos y precisaba 8 horas para completar la administración(39). En este protocolo no se usaba bomba de infusión durante la fase de escalada. Esta se hacía mediante inyecciones endovenosas de cada dilución a volúmenes crecientes, dejando intervalos de 15 minutos entre dosis.

Posteriormente las pautas se han ido simplificando, reduciendo el número de diluciones y de pasos. El uso de bombas de infusión ha posibilitado la administración continua del fármaco y, con las bombas programables, se disminuye el riesgo de errores humanos.

La más utilizada hoy en día es el protocolo de 3 bolsas y 12 pasos desarrollado en el Brigham and Women Hospital de Boston por Castells y colaboradores. Este protocolo fue publicado por primera vez en 2004(111) y desde entonces ha sido validado en amplio número de pacientes(40)

La siguiente tabla muestra el protocolo. Las solución 3 contiene la dosis total, a la que se le ha restado la cantidad administrada en los 8 pasos previos con las bolsas 1 y 2. La solución 1 está diluida al 1/ 100 respecto a la solución 3, y la solución 2 está diluida al 1/ 10. Las soluciones 1 y 2 no se administran por completo.

Tabla 9: Protocolo de desensibilización del Brigham and Women Hospital

Paso	Solución	Velocidad (mL/ h)	Tiempo (min)	T acumulado	Volumen (cc)
1	1	2	15	15	0.5
2	1	5	15	30	1.25
3	1	10	15	45	2.5
4	1	20	15	60	5
5	2	5	15	75	1.25
6	2	10	15	90	2.5
7	2	20	15	105	5
8	2	40	15	120	10
9	3	10	15	135	2.5
10	3	20	15	150	5
11	3	40	15	165	10
12	3	75	186	351	232

Otros protocolos son variantes de este como los de 4 bolsas, utilizados en el mismo centro para pacientes con alta sensibilidad en las pruebas cutáneas y/o reacciones muy graves. En este caso se añade una bolsa más, diluida al 1/ 1000 y una hora más al tiempo total de administración(62).

En otros casos se simplifica, utilizando solo la bolsa 1 y la 2, especialmente en el caso de reacciones leves con monoclonales y taxanos(72).

Más recientemente se han comenzado a usar protocolos de una sola bolsa, en los que el fármaco se prepara en una sola dilución a la concentración habitual y la escalada de dosis se consigue mediante incrementos en el ritmo de infusión. A este grupo pertenece el desarrollado por nuestro grupo en el HUNSC(44), que describiremos en la sección de material y métodos, y otros similares como el descrito por Vidal en 2016(42) y un protocolo de cuatro pasos utilizado para reacciones leves a moderadas en pacientes de bajo riesgo(112).

Estas pautas están sujetas además a modificaciones durante el transcurso de la desensibilización, o en los sucesivos procedimientos, en función de la tolerancia del paciente. Por ejemplo se añaden escalones o pasos intermedios en los casos en los que se ha producido una reacción a una velocidad determinada, o se retrocede a un escalón previo en caso de reacción. También se

pueden simplificar reduciendo el número de bolsas o aumentando la velocidad de infusión final en casos en los que se observa buena tolerancia a repetidas desensibilizaciones.

1.5.3 Premedicación

La premedicación con corticoides y antihistamínicos antiH1 y antiH2 se ha usado de manera empírica durante muchos años, basándose en la experiencia previa con los contrastes yodados(113), sin embargo, su eficacia está lejos de haber sido demostrada.

En el caso del paclitaxel se observó una alta tasa de reacciones de hipersensibilidad durante los primeros ensayos clínicos, lo que llevó a la actual recomendación de premedicar con dexametasona y dexclorfeniramina a todos los pacientes, reflejada en la ficha técnica del fármaco. Un estudio en pacientes sometidos a desensibilización con paclitaxel compara dos cohortes, una de pacientes que recibieron ambos fármacos, con otra que no los recibió, no encontrándose diferencias entre ambos grupos en el número ni la gravedad de las reacciones durante la desensibilización(111).

Otras medicaciones ampliamente usadas en la actualidad son la aspirina y el montelukast. El uso de la aspirina como premedicación viene avalado por su utilidad en el tratamiento de algunos pacientes con mastocitosis. Se cree que su mecanismo de acción podría estar relacionado con el bloqueo de las prostaglandinas. El montelukast es un antagonista de los leucotrienos utilizado en el tratamiento del asma y que se utiliza para prevenir los síntomas respiratorios durante la desensibilización. Un estudio demuestra la eficacia de 325 mg de aspirina y 10 mg de montelukast en disminuir la frecuencia y gravedad de las reacciones en un grupo de pacientes que habían presentado reacciones repetidas en desensibilizaciones previas. El mismo estudio muestra la superioridad de la aspirina y el montelukast con respecto a los corticoides comparándolos con una cohorte de pacientes históricos en los que se administraron corticoides para la misma indicación(115). La mayoría de los centros utilizan una dosis diaria de ambos fármacos desde uno o dos días antes de la desensibilización.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-Ig E, actualmente aprobado en España para el tratamiento del asma alérgico grave y la urticaria crónica espontánea. Actúa uniéndose a la Ig E libre y evitando su unión al receptor FcεRI en el mastocito, lo que produce la internalización de los receptores. Se ha utilizado fuera de indicación para el tratamiento de la alergia a insulinas(79) y en

al menos un caso publicado para una desensibilización con carboplatino(116). Actualmente hay un ensayo clínico en curso para evaluar su eficacia durante la desensibilización a citostáticos.

Los antihistamínicos antiH2 como la ranitidina o famotidina se usan de manera habitual, especialmente en aquellos pacientes que han presentado síntomas digestivos en la reacción previa.

Otras medicaciones que se suelen usar, dependiendo de la sintomatología son los AINEs, especialmente el paracetamol, cuando hay fiebre o dolor y las benzodiazepinas si el paciente está muy ansioso antes del procedimiento.

1.5.4 Resultados de la desensibilización a citostáticos

En general todos los grupos reportan excelentes resultados de la desensibilización.

En la serie de Castells en el 94% de los procedimientos no apareció ninguna reacción o estas fueron leves. En un 6% de los ciclos aparecieron reacciones severas, no obstante fueron menos severas que la reacción inicial y todos los pacientes pudieron recibir la dosis pautada. No refieren muertes ni ingresos en Cuidados Intensivos, y la epinefrina fue utilizada en un solo paciente de 98(40).

El mismo grupo publicó en 2009 su experiencia con monoclonales. El procedimiento tuvo éxito en 104 de 105 procedimientos y en el 71% de las desensibilizaciones no apareció ninguna reacción adversa. La mayoría de las reacciones fueron leves y, en general, más leves que la reacción inicial(61). Además observaron que la mayoría de las reacciones ocurrían en los últimos pasos del protocolo y especialmente con la tercera solución más concentrada.

El grupo del Hospital Ramón y Cajal utiliza un protocolo de 10 pasos y tres soluciones, modificado a partir del protocolo estándar de 12 pasos del BWH. Publican una serie de 1026 desensibilizaciones en 186 pacientes, completando el procedimiento en todos los casos salvo uno. En el 88% de las desensibilizaciones y el 61% de los pacientes no apareció ninguna reacción. Tampoco tampoco reportan ningún caso de muerte ni complicaciones graves debidas a la desensibilización(117).

La serie de Vidal incluye 58 desensibilizaciones en 12 pacientes, realizadas todas con un protocolo de un bolsa. Este grupo no registra ninguna reacción, aunque su tamaño muestral es bajo(42).

Vetter *et al* en la Ohio State University publican una serie de 295 ciclos de 48 pacientes, con una tasa de éxito del 96.6% (285 ciclos completados). Este grupo utilizó en la mitad de los pacientes un protocolo de una sola solución y 16 pasos. En el resto de los pacientes se usó un protocolo rápido de cuatro pasos y una bolsa. El 64.6% de los pacientes experimentaron alguna reacción durante la desensibilización, siendo estas más graves y frecuentes con el protocolo de cuatro pasos(118). Debe tenerse en cuenta que el equipo que realiza este trabajo no incluye ningún alergólogo ni inmunólogo y que la premedicación utilizada (dexclorfeniramina y dexametasona) es probablemente subóptima en la mayoría de los pacientes.

Nuestro grupo ha publicado una serie de 490 desensibilizaciones en 90 pacientes, con un protocolo de una sola bolsa y nueve escalones. La dosis total se completó con éxito en 487 pacientes. En el 82.22% de los pacientes y el 96.6% de los ciclos no apareció ninguna reacción. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas y no se registraron fallecimientos ni hospitalizaciones en relación con la desensibilización. Las reacciones fueron más frecuentes en pacientes desensibilizados a platinos, con pruebas cutáneas positivas y con reacciones iniciales más graves(44). Estos datos serán discutidos con mayor detalle en las secciones de resultados y discusión.

Posteriormente otros autores han comparado los protocolos de desensibilización con una o varias diluciones, encontrando que no existen diferencias significativas entre ambos métodos (119).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la desensibilización a citostáticos, en manos expertas, se presenta como un procedimiento seguro y eficaz que permite continuar la administración del tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes.

1.5.5 Aspectos farmacoeconómicos

La farmacoeconomía es la ciencia que se ocupa de cuantificar los costes y resultados de las diferentes tecnologías sanitarias, con el objeto elegir aquellas intervenciones con mayor valor para el paciente, los pagadores y la sociedad en su conjunto.

En un estudio farmacoeconómico normalmente se realiza un análisis de coste efectividad, en el que se mide el coste en dinero por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY, por sus siglas en inglés) o el coste monetario neto convirtiendo las utilidades (medida de la calidad de vida) en dinero. Para hacer este análisis se establece un modelo o simulación con las diferentes

alternativas y posibles resultados, se incluyen los costes a considerar en cada opción, el horizonte temporal y la perspectiva desde la que se va a realizar el análisis (pacientes, pagadores o sociedad). Actualmente se considera que una tecnología es coste efectiva si tiene un coste entre 50000 y 150000\$ por cada AVAC. El cálculo de los AVAC se hace multiplicando cada año vivido con la enfermedad por un factor de conversión entre 0 a 1 que indica la calidad de vida que ha disfrutado el paciente durante ese año(120).

Hasta la fecha solo un estudio ha analizado la desensibilización con citostáticos desde la óptica farmacoeconómica. En 2016 Sloane *et al*, del grupo del BWH de Boston, calculan los costes de 171 pacientes desensibilizados a carboplatino frente a 186 controles (pacientes oncológicos no alérgicos). En este estudio no se incluyó el coste directo de la desensibilización. Se encontró que los pacientes desensibilizados presentaban menor coste que los controles y menos visitas al hospital, quizá debido a que se aprovechó la estancia en el hospital para la desensibilización para hacer otros procedimientos. En el mismo estudio se compara la tasa de supervivencia a 5 años de las 155 pacientes con cáncer de ovario recurrente que fueron desensibilizadas a carboplatino con 81 controles, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos(38).

No existe ningún estudio que compare costes y supervivencia entre pacientes alérgicos desensibilizados y no desensibilizados ya que, por motivos éticos, en los centros que realizan desensibilización, esta se debe ofertar a todos los pacientes que se puedan beneficiar de ella, pero es probable que en los pacientes alérgicos que no son desensibilizados disminuya la tasa de curación y supervivencia. También es probable que, al menos en algunos casos, la desensibilización permita un ahorro directo, al evitar el paso a un tratamiento de segunda línea de mayor coste. Un ejemplo sería el uso del nab-paclitaxel (Abraxane®) en pacientes que han presentado una reacción al paclitaxel convencional(121), ya que el primero tiene un coste mucho más elevado.

Tampoco existen todavía estudios que analicen el coste efectividad de la desensibilización a citostáticos. Sin embargo, sí se ha analizado el coste efectividad de la desensibilización con aspirina en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs(122) y el la inmunoterapia oral con cacahuete(123), en ambos casos con resultado favorable, por lo que es probable que dispongamos de estos estudios en un futuro próximo.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente existen pocos trabajos que determinen la incidencia y frecuencia de la alergia a citostáticos en la población española, aunque varios grupos han publicado su experiencia en desensibilización con diferentes pautas.

La desensibilización se está implantando rápidamente en la mayoría de centros que disponen de especialistas en Alergología. En este sentido, España tiene la ventaja de contar, desde hace muchos años, con un nutrido cuerpo de especialistas en Alergia y con un gran desarrollo de la especialidad, especialmente en referencia a la alergia a medicamentos.

En Canarias, el HUNSC ha sido pionero en la implantación de protocolos de desensibilización para pacientes alérgicos y en el registro sistemático de las reacciones de hipersensibilidad frente a los mismos. El presente trabajo pretende describir las características de la alergia a citostáticos en la población canaria, estimar la incidencia de las reacciones a los diferentes citostáticos y evaluar la eficacia de nuestro protocolo de desensibilización con una sola dilución del fármaco.

Objetivos:

- Estimar la incidencia (tasa de reacciones por cada 100 pacientes tratados) para cada fármaco o grupo de fármacos.
- Conocer cuáles son los fármacos más frecuentemente implicados en nuestro medio.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a citostáticos y Mab y determinar posibles factores de riesgo.
- Describir los diferentes fenotipos de la alergia a citostáticos y Mab en nuestra población y los fármacos relacionados con cada uno de ellos.
- Determinar la utilidad de las pruebas cutáneas a platinos y Mab en nuestra población.
- Comparar la población de pacientes sometida a desensibilización con aquellos que no lo fueron para detectar sesgos en el manejo de los pacientes.
- Analizar los resultados obtenidos con la desensibilización usando el protocolo de una sola dilución desarrollado en el HUNSC.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población de estudio

Todos aquellos pacientes en tratamiento activo con quimioterapia durante el periodo del estudio que hayan sido derivados desde el Servicio de Oncología Médica por cuadro clínicamente compatible con reacción de hipersensibilidad a citostaticos y/ o Mab.

3.2 Periodo de estudio

Cinco años, comprendidos entre 2013 y 2017.

3.3 Tipo de estudio

Prospectivo, longitudinal, epidemiológico y descriptivo.

3.4 Recogida de datos

Se recogieron los datos de todos aquellos pacientes atendidos en la Unidad de Alergia a Medicamentos del Servicio de Alergología del HUNSC, derivados desde el Servicio de Oncología Médica por sospecha de reacción de hipersensibilidad a citostaticos y/ o Mab, así como información sobre la actividad de las Consultas Externas del Servicio de Oncología Médica. La información se obtuvo desde la base de datos de historias clínicas electrónicas del HUNSC, gestionada mediante el programa Drago Atención Especializada, proporcionado por el Servicio Canario de Salud. Los datos sobre utilización de fármacos se extrajeron del programa Oncofarm del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

3.5 Variables de estudio

Datos demográficos de los pacientes (edad, sexo, fármaco implicado, gravedad, fenotipo y síntomas de la reacción, tipo de tumor, actitud terapéutica), resultados del estudio alergológico (pruebas cutáneas) y, en el subgrupo de pacientes desensibilizados, pauta empleada, premedicación, número de desensibilizaciones, reacciones durante la desensibilización y resultados.

3.6 Tratamiento estadístico

Las variables nominales (sexo, tipo de tumor, fenotipo de la reacción, familia de fármaco y fármaco implicado, síntomas, gravedad de las reacciones) se han expresado con medidas de frecuencia

absoluta y relativa (porcentaje dentro de cada categoría) y se han representado mediante diagramas circulares o de barras.

Las variables dicotómicas (resultado de las pruebas cutáneas, realización de desensibilización, reexposición al fármaco, uso de un fármaco como premedicación, reacción durante la desensibilización) se han expresado también como frecuencia absoluta y relativa.

Las variables numéricas (edad, número de ciclo de la reacción, número de ciclos desensibilizados) se han expresado mediante la media, mediana, desviación estándar y en algunos casos la moda. Estas variables se han representado gráficamente mediante histogramas o diagramas de barras.

El análisis de los datos se ha realizado con el programa Excel (Microsoft) y el SPSS. Las gráficas se han creado utilizando los programas SPSS y Libre Office Writer.

3.7 Aspectos éticos

La base de datos cumple con la normativa española y europea sobre protección de datos. Los datos fueron anonimizados antes de su análisis, garantizando que ninguna persona ajena al HUNSC tuviera acceso a información que pudiera comprometer la intimidad de los pacientes. La recogida de datos se hizo en el marco de un proyecto de investigación aprobado por el Comité Ético de Investigación del HUNSC (CI.PI-15/14). Todos los pacientes sometidos a desensibilización firmaron consentimientos informados autorizando el procedimiento y la recogida de datos. Todos los procedimientos se realizaron en función de su indicación clínica.

3.8 Pruebas cutáneas

Se realizaron principalmente con derivados del platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino) y anticuerpos monoclonales. Las pruebas cutáneas con taxanos se realizaron solo de manera puntual, durante los dos primeros años de estudio, siendo abandonadas posteriormente.

No se hicieron pruebas cutáneas con adriamicina ni otros fármacos descritos como irritantes.

Las pruebas cutáneas se hicieron habitualmente antes de la fecha programada para el siguiente ciclo de quimioterapia. Se dejó pasar al menos una semana entre la reacción y la realización del estudio.

Los antihistamínicos y corticoides fueron evitados en la semana previa al estudio, siempre que fuera posible.

Las diluciones para las pruebas cutáneas se prepararon en condiciones de esterilidad en el Servicio de Farmacia. Tanto la preparación, como la manipulación y el desecho del material sobrante, se hizo cumpliendo con las normativas de protección recomendadas.

Se utilizaron concentraciones previamente publicadas como no irritantes. La siguiente tabla muestra las concentraciones usadas habitualmente en nuestro centro:

Tabla 10: Concentraciones usadas para pruebas cutáneas con citostáticos y Mab en el HUNSC

Fármaco	Prick (mg/ mL)	Intradermorreacción (mg/ mL)
Oxaliplatino	5	0.01-1-5
Carboplatino	5-10	0.01-1-5
Cisplatino	1	0.001-1
Paclitaxel	6	0.006-0.6
Docetaxel	1	0.001-0.1
Rituximab	10	0.01-10
Cetuximab	2	0.02-2
Irinotecan	0.12	0.0012-0.012
Folinato cálcico	10	0.01-1

En todos los pacientes se hizo en primer lugar el prick test con la solución más concentrada, siguiendo la técnica descrita por Pepys(27). Se colocó una gota del fármaco en la cara volar del antebrazo y se puncionó con una lanceta. Como control positivo se usó histamina a 20 mg/ mL y como control negativo suero salino fisiológico. La lectura de las pruebas se hizo a los 20 minutos. Se consideraron como positivas aquellas pruebas que produjeron una pápula igual o mayor a la de la histamina. En caso de presentar un prick test positivo no se realizó la intradermorreacción.

Si el prick era negativo se procedía a la intradermorreacción, comenzando con la concentración más diluida. Para ello se inyectaron 0.02 mL de la solución en la cara volar del antebrazo. Como control negativo se usó suero fisiológico. Se consideraron positivas aquellas pruebas que produjeron un aumento en la pápula igual o mayor a 2 mm respecto al control negativo. En caso de ser negativa, se procedía a la inyección de la siguiente concentración, hasta llegar a la concentración máxima. La lectura de estas pruebas se hizo también a los 20 minutos.

3.9 Provocación

En nuestro Centro no se realizaron provocaciones con citostáticos de manera rutinaria durante el periodo de estudio. En algunos casos seleccionados, con reacciones leves y/ o atípicas de dudosa relación con el fármaco, o compatibles con efectos adversos, se realizó re-exposición al fármaco

con o sin premedicación, dependiendo del criterio del facultativo y las características clínicas del paciente. Especialmente, se readministró el fármaco en reacciones tardías leves por taxanos y monoclonales, compatibles con efectos adversos cutáneos leves, como hiperpigmentación o exantemas acneiformes. En estos casos se administró el medicamento en el Hospital de Día de Oncología Médica, al ritmo de infusión habitual o a la mitad de la velocidad habitual.

En todos aquellos pacientes con reacciones inmediatas, clínicamente compatibles con una reacción de hipersensibilidad se procedió directamente a la desensibilización, siempre que el Oncólogo considerara indicada la continuación del fármaco y que el paciente diera su consentimiento.

3.10 Desensibilización

Como ya se ha dicho, la indicación para desensibilizar se basó en criterios estrictamente clínicos, valorando en cada caso, por parte del Oncólogo, la existencia de alternativas y la necesidad de continuar con el fármaco y tras informar al paciente de los riesgos y beneficios del procedimiento. La mayor parte de las reacciones agudas fueron valoradas por el Oncólogo de guardia, que trató la reacción según los protocolos comúnmente aceptados para el manejo de la anafilaxia(15) e hizo interconsulta a nuestro Servicio.

Salvo casos puntuales, todos los pacientes fueron citados antes de la fecha prevista para el siguiente ciclo, dejando pasar al menos una semana entre la reacción y la realización de las pruebas.

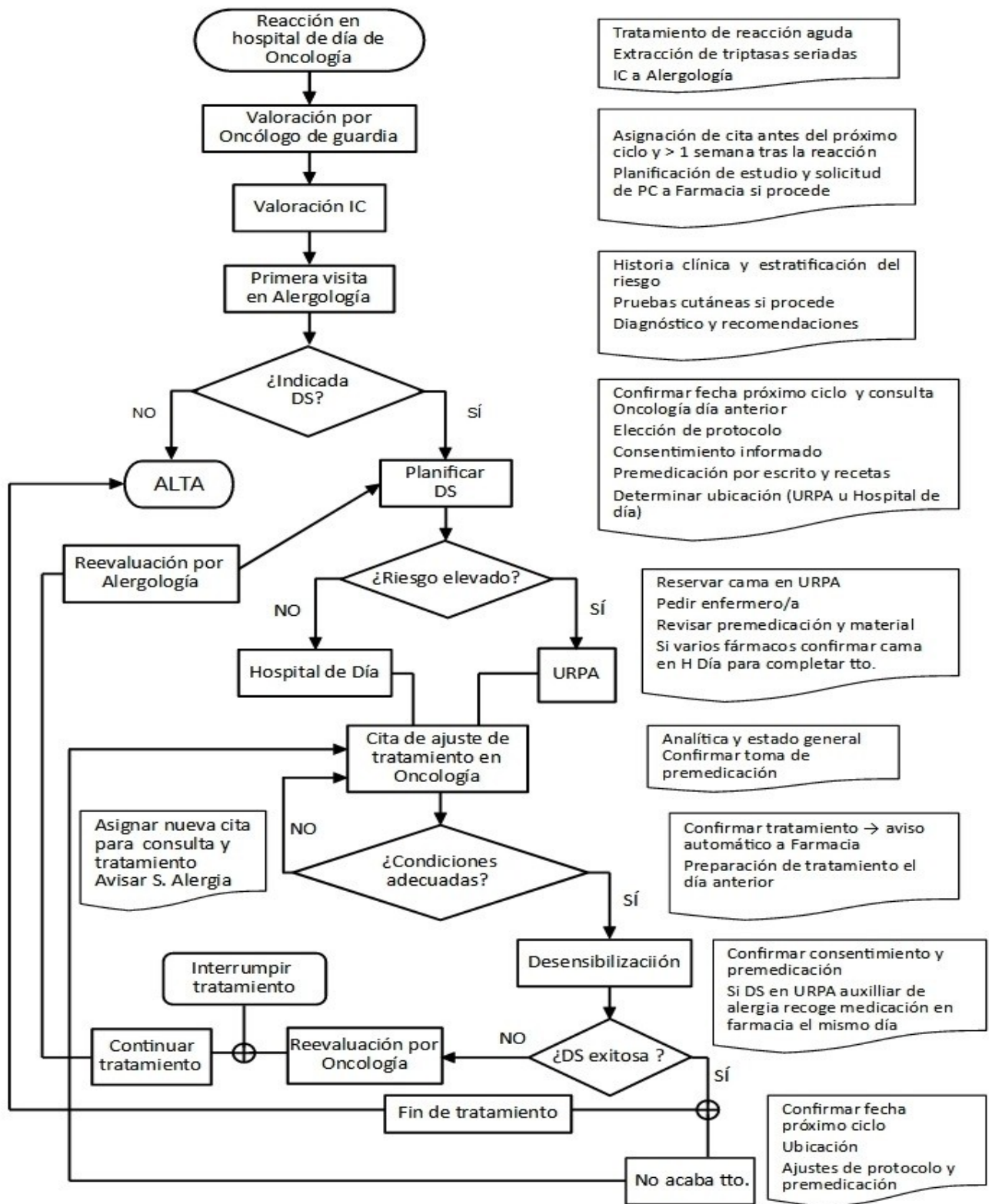
En la primera consulta se realizaron las pruebas cutáneas, en caso de estar indicadas, se informó sobre el procedimiento y se firmó consentimiento informado.

Los pacientes fueron estratificados en función del riesgo para recibir la desensibilización en la Unidad de Recuperación Post-Anestesia (URPA) o en el Hospital de Día y para seleccionar el protocolo adecuado en cada caso.

Los betabloqueantes fueron retirados, siempre que fue posible, el día anterior y el día de la desensibilización.

Los pacientes fueron evaluados en la consulta de Oncología Médica el día anterior a la desensibilización, con analítica y valoración del estado general, para determinar si podían recibir el tratamiento. En caso afirmativo el tratamiento era confirmado y preparado por el Servicio de Farmacia.

La siguiente figura muestra el diagrama de flujo que explica la gestión del proceso de desensibilización seguida en nuestro Centro, con la participación de los Servicios de Alergología, Oncología Médica, Anestesiología y Reanimación y Farmacia Hospitalaria.



La desensibilización se realizó en todos aquellos pacientes, con reacción clínicamente compatible con reacción de hipersensibilidad inmediata, mediada o no por Ig E, en los que el oncólogo consideró indicado continuar el tratamiento, que aceptaron el procedimiento y que no presentaban ninguna contraindicación.

Se consideraron contraindicaciones la existencia de reacciones severas de hipersensibilidad tardía como el el síndrome de Steven-Johnson, la enfermedad del suero o el síndrome de hipersensibilidad.

En la mayoría de los pacientes se empleó el protocolo de una sola bolsa publicado por nuestro grupo(44).

Los fármacos se prepararon en el Servicio de Farmacia Hospitalaria, en condiciones de esterilidad, a la dosis indicada por el oncólogo y a la concentración usada habitualmente en nuestro Centro. Para evitar riesgo de contaminación al personal de enfermería, se usó un sistema de infusión cebado con suero salino fisiológico. Los fármacos se administraron utilizando bomba de infusión y las subidas de dosis se realizaron mediante ajustes en la velocidad.

Todos los pacientes fueron premedicados, salvo contraindicación, con aspirina a dosis de 200 mg en la mañana del día anterior y del mismo día de la desensibilización. Las contraindicaciones para el uso de aspirina fueron la alergia a AINEs, sangrado activo, trombopenia severa, cirugía reciente y ulcus gastroduodenal. El tratamiento con bevacizumab (Mab anti-VEGF), que teóricamente puede aumentar el riesgo de sangrado, se consideró una contraindicación relativa. En algunos pacientes se utilizaron dosis de 100 o 300 mg y en algunos casos en los que apareció reacción con dosis de 200 o 300 mg se subió a 500 mg.

El montelukast a dosis de 10 mg vía oral, la mañana anterior y la del día de la desensibilización, se usó en todos aquellos pacientes con síntomas respiratorios durante la reacción inicial, en las reacciones grado III, independientemente de la presencia de síntomas respiratorios, y en pacientes con antecedentes de asma o EPOC.

Los antihistamínicos orales, normalmente cetirizina o loratadina, se usaron en pacientes con reacciones grado III y/ o positividad importante en las pruebas cutáneas, antecedentes de urticaria crónica y en aquellos que presentaron reacción en el procedimiento de desensibilización previo. Se administraron a dosis de un cp cada 12 horas desde 3 días antes del procedimiento. Asimismo se autorizó a los pacientes a tomarlos en caso de reacción cutánea tardía en domicilio.

Los corticoides fueron usados a discreción del alergólogo responsable en la mayoría de los procedimientos durante los primeros meses del estudio. Posteriormente, tras introducir el uso de aspirina, se redujo su uso salvo en casos de desensibilización a rituximab, en cuadros fenotípicamente compatibles con síndrome de liberación de citoquinas y cuando están indicados en el protocolo de antiemesis de oncología, concretamente para paclitaxel, docetaxel y pemetrexed(124).

Todos los pacientes fueron premedicados con dexclorfeniramina 5 mg y ranitidina 50 mg endovenosos media hora antes de la desensibilización, además de la premedicación habitual prescrita por el oncólogo.

Adicionalmente, en los pacientes desensibilizados a rituximab y en los que presentaban clínica compatible con CRS se administró paracetamol 1g antes del procedimiento.

El protocolo comienza a 80 mL/ hora durante un periodo de 10 minutos para administrar el suero fisiológico existente en el sistema. Posteriormente se baja el ritmo de infusión a 5 mL/ hora, subiéndolo cada 15 minutos por un factor de multiplicación de 1.5 a 2 según el esquema indicado en el protocolo hasta alcanzar la velocidad máxima recomendada para ese fármaco. Esta viene marcada por las características farmacodinámicas del medicamento y su toxicidad.

El volumen total utilizado en nuestro Centro es de 500 mL para platinos, taxanos y rituximab, de 250 mL para cetuximab y folinato cálcico y de 100 mL para pemetrexed. Las velocidades máximas de infusión permitidas son 500 mL/ h para carboplatino, 250 mL/ h para oxaliplatino, cisplatino, docetaxel, folinato cálcico, cetuximab, rituximab y paclitaxel semanal y 175 mL/ h para paclitaxel trisemanal.

En la siguiente tabla se muestra un ejemplo del protocolo calculado para una dosis de 130 mg de oxaliplatino diluida en 525 mg de suero fisiológico (0.247 mg/ mL):

Tabla 11: Protocolo de desensibilización con una bolsa del HUNSC

Velocidad (ml/ hora)	Tiempo (minutos)	Tiempo acumulado	Volumen (mL)	Volumen acumulado	Dosis (mg)	Dosis acumulada
80	10	10	13.33	13.33	0	0
5	15	25	1.25	14.18	0.3	0.3
10	15	40	2.5	17.08	0.68	0.98
25	15	55	6.25	23.33	1.54	2.52
50	15	70	12.5	35.83	3.08	5.6
75	15	85	18.75	54.58	4.63	10.23
100	15	100	25	79.58	6.17	16.4
150	15	115	37.5	117.08	9.26	25.66
200	15	130	50	167.08	12.35	38.01
250	89.16	219.16	371.5	538.55	91.76	129.77

Para algunos pacientes con especial riesgo, por comorbilidades asociadas y/ o por la gravedad de la reacción, se diseñó un protocolo más cauteloso, con una bolsa adicional, diluida al 1/10 respecto a la solución estándar. En la siguiente tabla se muestra un ejemplo para paclitaxel 305 mg en 525 mL. La solución A no se administra por completo.

Tabla 12: Protocolo modificado con dos bolsas del HUNSC

Solución	Velocidad (mL/ h)	Tiempo (minutos)	Tiempo acumulado	Volumen (mL)	Volumen acumulado	Dosis (mg)	Dosis acumulada
A	80	10	10	13.33	13.33	0	0
A	5	15	25	1.25	14.18	0.075	0.075
A	10	15	40	2.5	17.08	0.15	0.225
A	25	15	55	6.25	23.33	0.375	0.6
A	50	15	70	12.5	35.83	0.72	1.35
B	5	15	85	1.25	37.08	0.75	2.07
B	10	15	100	2.5	39.58	1.45	3.5
B	25	15	115	6.25	45.83	3.62	7.12
B	50	15	130	12.5	58.33	7.25	14.37
B	75	15	145	18.75	77.08	10.87	25.24
B	125	15	160	31.25	108.33	18.12	43.36
B	175	155	315	452.5	560.83	262.45	305.81

Solución A: 6.18 mg en 100 mL (0.06 mg/ mL)

Solución B: 308 mg en 525 mL (0.58 mg/ mL)

En caso de reacción grado I se trata la reacción y se mantiene el ritmo de infusión en el mismo escalón otros 15 minutos o hasta la resolución de la misma.

En caso de reacción grado II o III se interrumpe la infusión y se administra tratamiento adecuado. Tras la resolución de la misma, y si el estado del paciente lo permite y este está conforme, se intenta retomar el protocolo un escalón por debajo del que indujo la reacción y volver a escalar añadiendo un paso intermedio. En caso de reacción grado III con datos de riesgo vital elevado (insuficiencia respiratoria, hipotensión severa, síncope o parada cardiorrespiratoria) se suspendería el procedimiento.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Datos demográficos de la población

Durante los 5 años comprendidos en el periodo del estudio (2013-2017), fueron remitidos un total de 224 pacientes por sospecha de reacción de hipersensibilidad a quimioterápicos o anticuerpos monoclonales. El número de pacientes derivados aumentó progresivamente cada año, hasta estabilizarse en 2016-2017. Esto se debe probablemente al aumento del conocimiento de las reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos por parte de los oncólogos y el personal de enfermería del Hospital de Día, así como a una mayor confianza en el programa de desensibilización.

La mayoría de las reacciones (n= 195, 87.05%) fueron inmediatas (reacciones ocurridas durante la administración del fármaco o en la primera hora tras finalizar la infusión). Las siguientes gráficas muestran la distribución de los pacientes por años y por tipo de reacción:

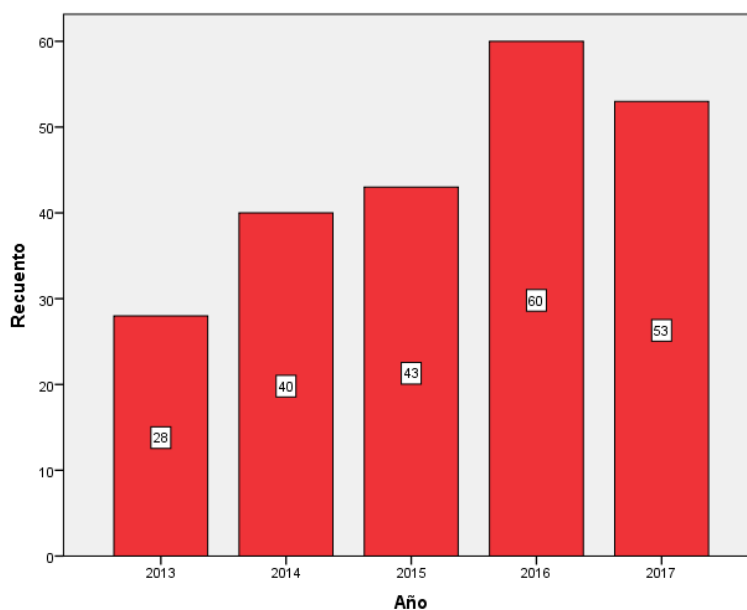


Figura 1: Pacientes derivados desde el Servicio de Oncología Médica agrupados por años

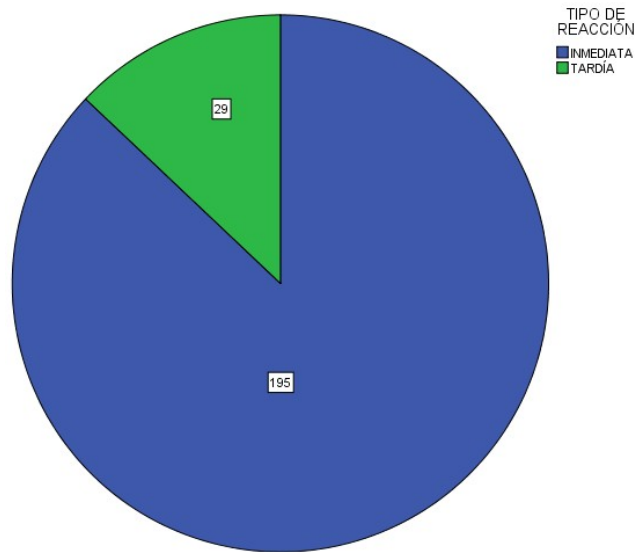


Figura 2: Tipo de reacción

En total fueron estudiadas 150 mujeres (66.96%) y 74 varones con una media de edad de 57.64 (SD 13.09) y una mediana de 59. La predominancia del sexo femenino es frecuente en la mayoría de las series(82), (40), a pesar de la que la incidencia de cáncer es superior en el varón, al menos en la población canaria(125). Esto se debe en parte a que el carboplatino y los taxanos, implicados en la mayoría de las reacciones, son fármacos de primera línea en el tratamiento de neoplasias de mama y ovario, pero también podría existir una mayor predisposición a la alergia a medicamentos en el sexo femenino (126).

La distribución de los pacientes por edades se muestra en la siguiente figura:

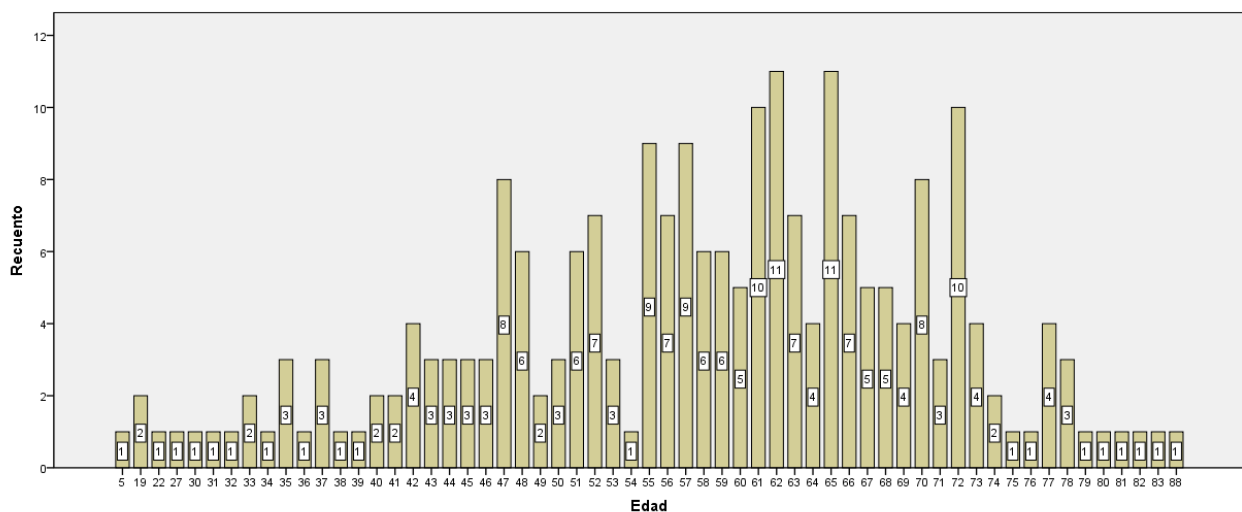


Figura 3: Distribución de la población por edades

La media de edad se corresponde con el aumento en la incidencia de cáncer a partir de la sexta década de la vida.

Los tumores observados con más frecuencia, tanto en el total de la población como en las reacciones inmediatas, fueron los digestivos (n= 96, 42.85%) -cáncer colorrectal principalmente, aunque en esta categoría se incluyeron neoplasias gástricas, de páncreas y de intestino delgado-, seguidos por los ginecológicos (n= 49, 21.87%) -incluyendo ovario, cérvix, endometrio y vulva-, mama (n= 33, 14.73%), linfomas y otras neoplasias hematológicas (n= 25, 11.16%), pulmón (n= 13, 5.8%) y otros (n= 8, 3.5%). La siguiente gráfica muestra las frecuencias de los diferentes tipos de tumores en la población global (incluye reacciones inmediatas y tardías):

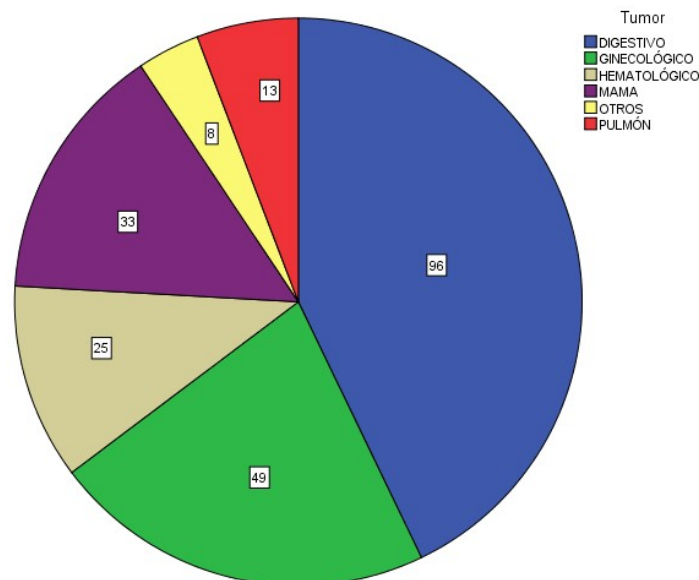


Figura 4: Tipos de tumores

4.1.1 Fármacos implicados

Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los platinos (n=123, 54.91%), especialmente el oxaliplatino (n=81, 36.16% del total y 65.85% de los platinos) y el carboplatino (n=38, 16.96% del total y 30.89% de los platinos). El oxaliplatino se utiliza principalmente en tumores digestivos, que fueron los más frecuentes en nuestra población, mientras que el carboplatino es utilizado como tratamiento de primera línea en neoplasias de ovario, siendo el fármaco más frecuentemente reportado en las series publicadas por hospitales especializados en patología ginecológica(40). La gran presencia de reacciones por oxaliplatino refleja tanto la alta inmunogenicidad de este fármaco, como la elevada frecuencia de neoplasias digestivas, siendo el cáncer colorrectal el

segundo en incidencia en la población canaria, por detrás solo del de próstata en varones y del de mama en mujeres(121).

Las reacciones a carboplatino, por otra parte, son más habituales en aquellos pacientes tratados con repetidas tandas del fármaco con intervalos de meses o años(89). Esto es una práctica habitual en las recidivas de neoplasias de ovario(127).

Solo 4 pacientes reaccionaron a cisplatino, esto se debe al uso cada vez más restringido de ese fármaco, ya que tiene indicaciones similares a las del carboplatino, pero con mayor toxicidad. Sin embargo sigue teniendo un papel en el tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello, cérvix y tumores germinales.

El segundo grupo más frecuentemente implicado fueron los taxanos (n=48, 21.42%), especialmente el paclitaxel (n=29, 12.94%), utilizado como primera línea en tumores de mama y ovario, seguido por los monoclonales (n=25, 11.16%), principalmente el rituximab (n=15, 6.69%)- anticuerpo anti-CD 20 usado en linfomas y leucemias y en algunas patologías autoinmunes como la esclerosis múltiple- el cetuximab (n= 8), utilizado para tumores digestivos y de cabeza y cuello y el trastuzumab (n=2), utilizado en cáncer de mama.

En 28 pacientes (12.5%), los fármacos responsables fueron de otras familias, incluyendo doxorrubucina (n=2), irinotecan(n=2), folinato cálcico(n=5), bleomicina (n=3), L-asparaginasa (n=2) y otros.

En la figuras 5 y 6 se muestran las frecuencias de los diferentes grupos farmacológicos y de cada fármaco por separado.

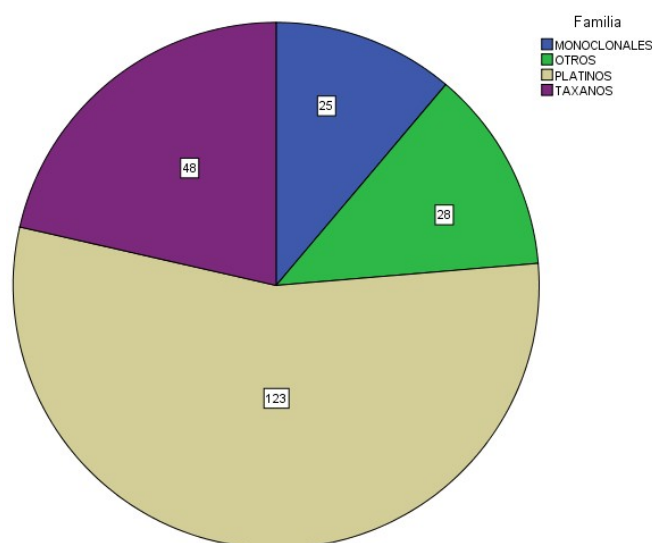


Figura 5: Grupos farmacológicos implicados.

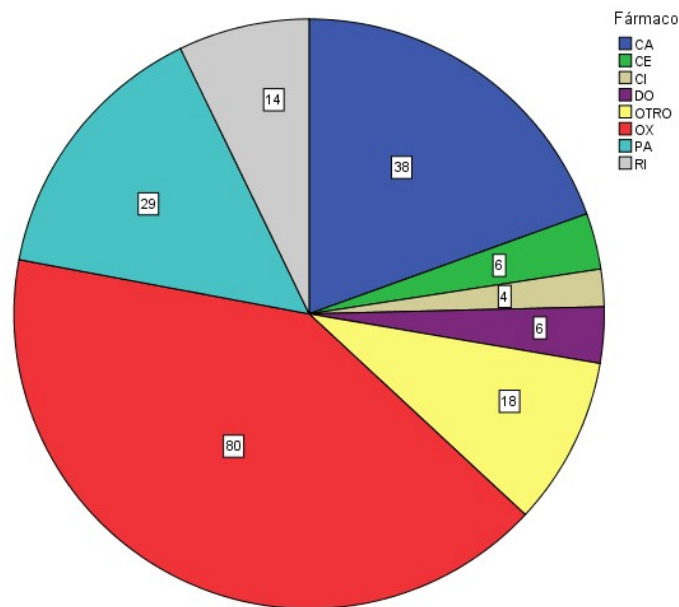


Figura 6: Fármacos implicados en las reacciones. CA: carboplatino, CE: cetuximab, CI: cisplatino, DO: docetaxel, OX: oxaliplatino, PA: paclitaxel, RI rituximab

4.1.2 Diagnóstico alergológico y fenotipo de las reacciones

El fenotipo de las reacciones se clasificó en seis categorías incluyendo las no inmediatas o “tipo IV”, reacciones tipo I de Gell y Coombs probablemente mediadas por Ig E (“tipo I mediadas por Ig E”), reacciones tipo I probablemente no mediadas por Ig E (“tipo I no Ig E”), síndrome de liberación de citoquinas o “CRS”, reacciones “mixtas” (que comparten rasgos de reacciones tipo I y CRS) y reacciones de “mecanismo desconocido/ otros”.

Casi la mitad de las reacciones (n= 94, 41.96%) se clasificaron como “Tipo I mediadas por Ig E”, esto se explica por la alta frecuencia de implicación de los platinos. Las reacciones “Tipo I no mediadas por Ig E” fueron las siguientes en frecuencia, con 51 pacientes (22.76%). 24 pacientes (10.71%) presentaron reacciones con fenotipo IV o tardío, 12 pacientes (5.3%) síntomas correspondientes con probable CRS, otros 12 fenotipo mixto y 31 (13.83%) quedaron etiquetados como “otros”.

En la siguiente gráfica se muestra la frecuencia de los diferentes fenotipos en la población:

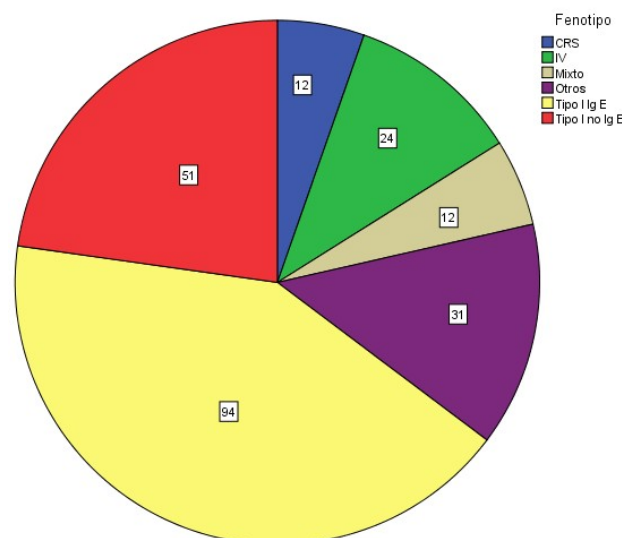


Figura 7: Fenotipos de las reacciones en la población

Los principales diagnósticos alergológicos indicados en los informes de los pacientes fueron reacción de hipersensibilidad inmediata, reacción de hipersensibilidad tardía, reacción infusional, toxicidad aguda por platinos, otras toxicidades, no se objetiva enfermedad alérgica y diagnósticos no concluyentes o no determinados. Hay que tener en cuenta que no existe una correspondencia exacta entre los diagnósticos convencionales y los fenotipos pero, al menos en algunos grupos, el fenotipado permite una mejor clasificación del tipo de reacción. Por ejemplo, el grupo los pacientes etiquetados inicialmente como “reacción de hipersensibilidad inmediata” incluye pacientes de los fenotipos “tipo I mediada por Ig E”, “tipo I no mediada por Ig E” y “CRS”. Esto puede tener consecuencias prácticas a la hora de decidir la actitud más adecuada para cada paciente. Los grupos también pueden solaparse, así los pacientes etiquetados como “reacción infusional”, pueden corresponder tanto al fenotipo “CRS” como a las reacciones “tipo I no mediadas por Ig E”, dependiendo de la gravedad de la reacción y del criterio del facultativo que valoró al paciente. El grupo fenotipado como “reacción tipo IV” se corresponde con las “reacciones tardías” del diagnóstico convencional, aunque no de manera completa, ya que quedan muchos pacientes con diagnóstico de “otra toxicidad” o “reacciones no determinadas” que podrían corresponder a reacciones tardías. Sin embargo, la toxicidad aguda por platinos constituye, al menos en nuestra población, un grupo de pacientes con características definidas y que no se corresponde con ninguno de los fenotipos descritos. En la siguiente figura se muestran los pacientes clasificados por el diagnóstico convencional indicado en su informe clínico:

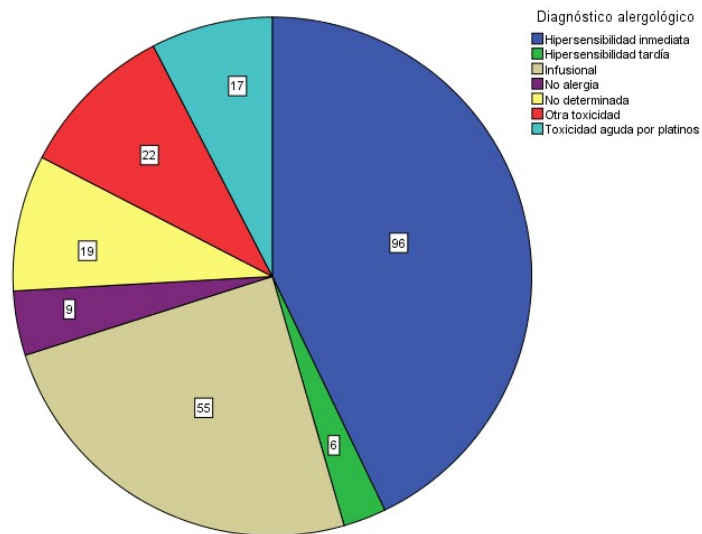


Figura 8: Diagnósticos indicados en informes clínicos de los pacientes

4.2 Reacciones inmediatas

4.2.1 Datos demográficos

En total 195 pacientes fueron remitidos por reacciones inmediatas, es decir reacciones que aparecieron durante la infusión del fármaco o en la primera hora tras su finalización. La distribución en el tiempo de dichas derivaciones se muestra en la siguiente figura:

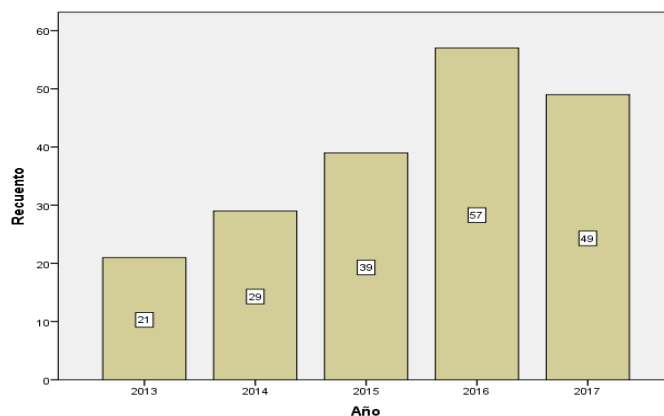


Figura 9: Reacciones inmediatas agrupadas por años

Como en el caso del total de las reacciones, y por los mismos motivos, se observa un incremento anual en el número de pacientes derivados, que alcanza su pico en 2016 y desciende ligeramente

en 2017. Es probable que en los dos o tres primeros años del estudio se haya perdido un porcentaje significativo de pacientes que no fueron derivados, bien porque no fueron identificados o bien porque se prefirió cambiar el tratamiento sin considerar la posibilidad de desensibilización ni la evaluación alérgica.

De los 195 pacientes con reacciones inmediatas, 130 (66.6%) eran mujeres (figura 10). La distribución por edades se muestra en la figura 11. La media de edad fue de 58.44 (SD 12.54) y la mediana de 61.

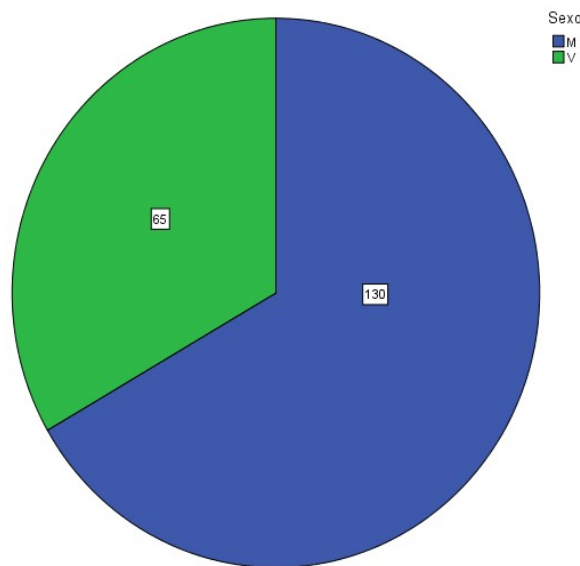


Figura 10: Distribución de las reacciones inmediatas por sexo

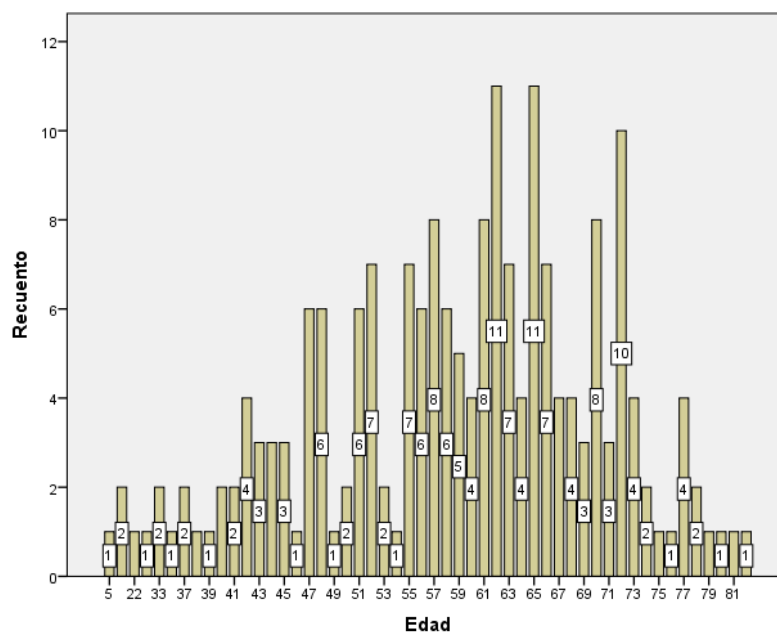


Figura 11: Distribución de las reacciones inmediatas por edades

Los tumores más frecuentes en la población que presentó reacciones inmediatas fueron digestivos (n=91, 46.66%) y ginecológicos (n= 46, 23.58%), seguidos de linfomas y otras neoplasias hematológicas, mama, pulmón y otros (figura 12).

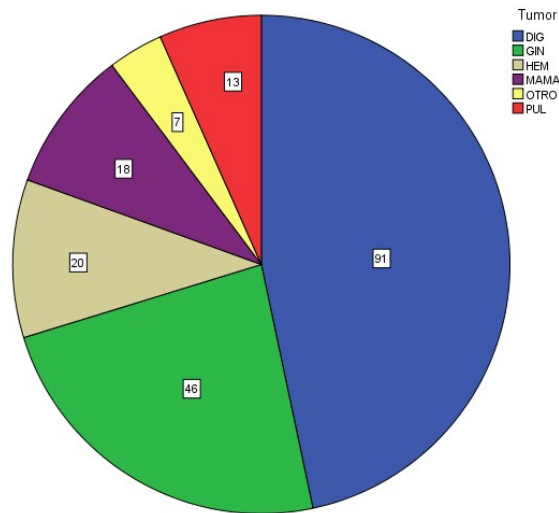


Figura 12: Tipos de tumores en la población con reacciones inmediatas. DIG: Digestivo; GIN: Ginecológico excluida mama; HEM: Linfomas y otras neoplasias hematológicas; MA: mama; PUL: Pulmón.

4.2.2 Fármacos implicados

Las familias de fármacos implicadas fueron los platinos (n= 122, 62.56%), taxanos (n=35, 17.94%), monoclonales (n=20, 10.25%) y otros (n= 18, 9.23%) (Figura 13).

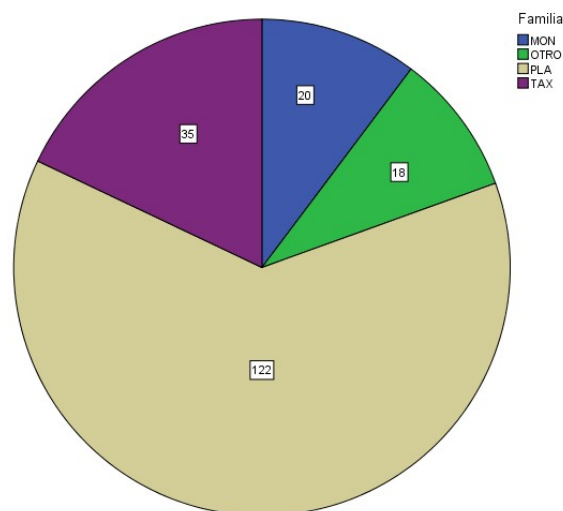


Figura 13: Familias de fármacos implicados en las reacciones inmediatas. PLA: Platinos; TAX: Taxanos, MON: Monoclonales.

Los fármacos implicados fueron de nuevo el oxaliplatino (n=80, 41.02%), seguidos del carboplatino (n=38, 19.48%) y el paclitaxel (n=29, 14.87%). (Figura 14).

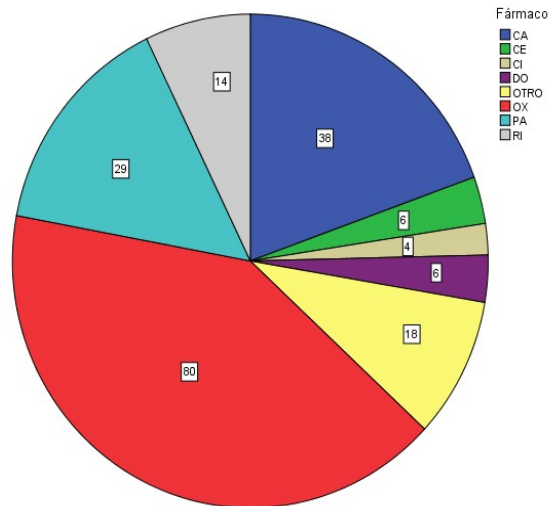


Figura 14: Fármacos implicados en las reacciones inmediatas. OX: Oxaliplatino; CA: Carboplatino; PA: Paclitaxel; RI: Rituximab; DO: Docetaxel; CE: Cetuximab; CI: Cisplatin

4.2.3 Diagnóstico alérgico y fenotipo de las reacciones inmediatas

Las reacciones inmediatas fueron agrupadas según el diagnóstico reflejado en el informe de cada paciente (figura 15) y posteriormente agrupadas por fenotipos (figura 16).

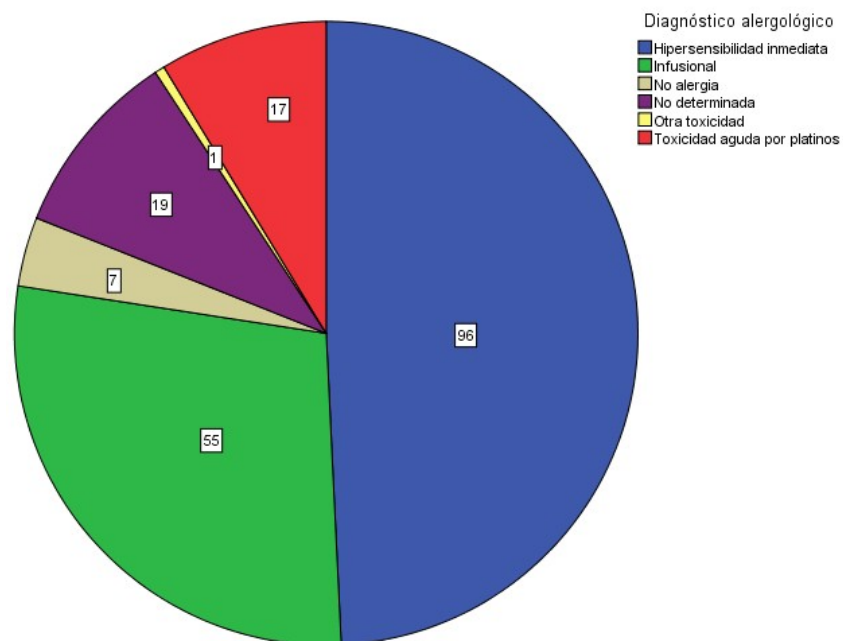


Figura 15: Diagnóstico alérgico

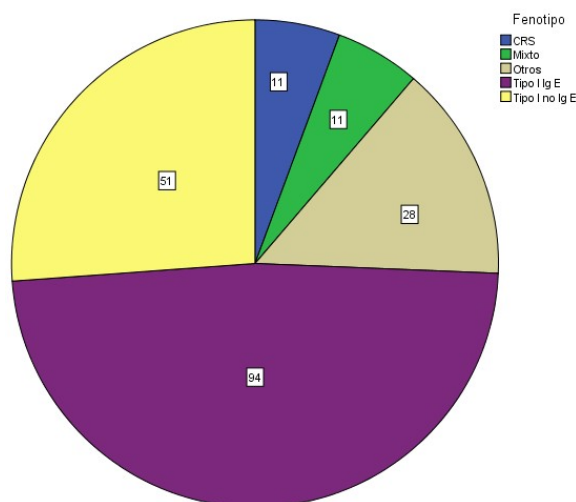


Figura 16: Fenotipos de las reacciones inmediatas

En ambas gráficas se observa que casi la mitad de los pacientes son clasificados como reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I mediadas por Ig E, debido al alto porcentaje de pacientes que reaccionaron a los platinos, especialmente al oxaliplatino. Las reacciones infusionales (n= 55, 28.2%) de los diagnósticos clásicos se corresponden en su mayoría con fenotipos inmediatos no mediados por Ig E (n= 51, 26.15%). En el resto de pacientes ambas clasificaciones son menos congruentes, así los pacientes etiquetados de CRS o fenotipo mixto podrían haber sido diagnosticados como reacciones infusionales, no determinadas o toxicidad, mientras que la toxicidad aguda por platinos no se corresponde con ninguno de los fenotipos y quedaría clasificada bajo el epígrafe de “otros”.

4.2.4 Gravedad de las reacciones

La gravedad de las reacciones inmediatas se graduó en tres grupos siguiendo la clasificación de Brown(17). La siguiente figura muestra la distribución de 180 pacientes por la gravedad de las reacciones, 15 pacientes fueron excluidos de esta clasificación por presentar síntomas atípicos que no se correspondían con ninguna de las categorías de esta clasificación.

En nuestra población la mayoría de las reacciones fueron leves (n=71, 39.44%) o moderadas (n=72, 40%). Solo 37 pacientes (20.55%) presentaron reacciones graves o grado 3 (figura 17). Esto representa un menor porcentaje de reacciones graves con respecto a otras series(40) y podría explicarse por la renuencia a remitir a los pacientes con reacciones más graves, especialmente en

los primeros años del estudio y/ o por el sobrediagnóstico de reacciones infusionales leves, que podrían haberse excluido con la realización sistemática de provocaciones.

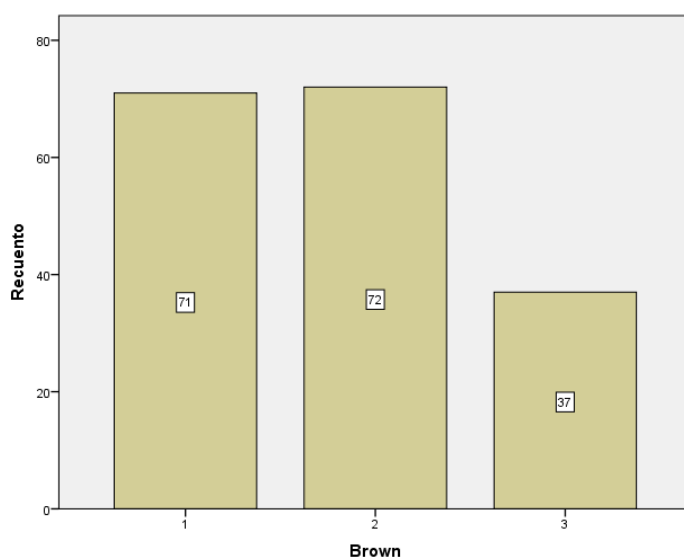


Figura 17: Distribución de la gravedad de las reacciones

La desensibilización fue ofertada a todos los pacientes con reacciones inmediatas que fueron remitidos a nuestra Unidad. En algunos casos fue desestimada por el oncólogo responsable, debido a progresión de la enfermedad, comorbilidades graves, reacción en el último ciclo de tratamiento o preferencia por un cambio de tratamiento. En unos pocos casos los pacientes rechazaron el procedimiento.

Finalmente se desensibilizaron 133 (68.20%) de los 195 pacientes incluidos en el grupo de las reacciones inmediatas (figura 18).

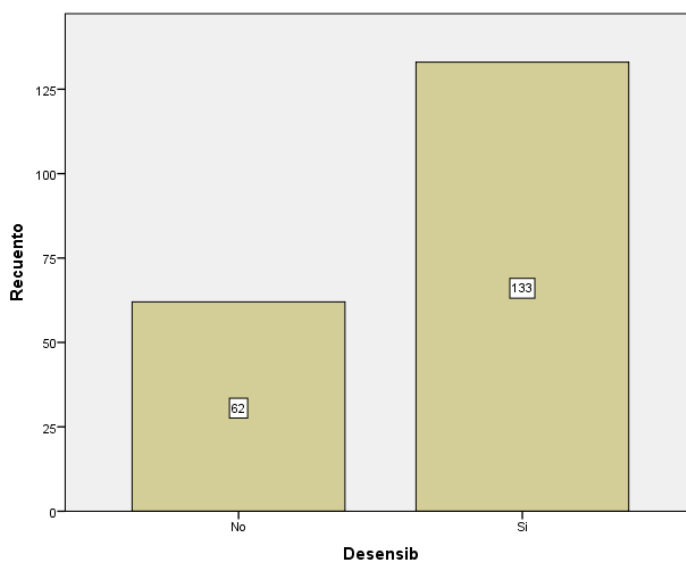


Figura 18: Proporción de pacientes desensibilizados

4.3 Reacciones tardías

Las reacciones clasificadas como “tipo IV” o tardías fueron aquellas reacciones con periodo de latencia superior a 48 horas y manifestaciones clínicas compatibles bien con una reacción de hipersensibilidad tardía o bien con efectos adversos dermatológicos conocidos de los fármacos(73), (128). Encontramos principalmente exantemas maculopapulares y reacciones descamativas leves tras tratamiento con taxanos (n=13), principalmente por docetaxel (n=10), exantemas acneiformes con cetuximab o trastuzumab y tres casos de dermatitis flagelada por bleomicina. A nivel sistémico, se registraron una neumonitis tras tratamiento con paclitaxel en una paciente que previamente había presentado reacción cutánea con docetaxel, y un caso compatible con enfermedad del suero por cetuximab. El mecanismo de la mayoría de estas reacciones es incierto, probablemente tóxico en muchos casos. En nuestro centro no se realizaron pruebas epicutáneas con citostáticos, debido al carácter irritante de muchos de ellos, y a que no hay suficiente evidencia científica de calidad sobre las concentraciones adecuadas y la sensibilidad y especificidad de estas pruebas.

29 pacientes presentaron reacciones clínicamente compatibles con una reacción tardía. La media de edad de este grupo fue de 52.21 (SD 15.48) y la mediana fue de 53. La figura 19 muestra la distribución de por edades de este grupo de pacientes.

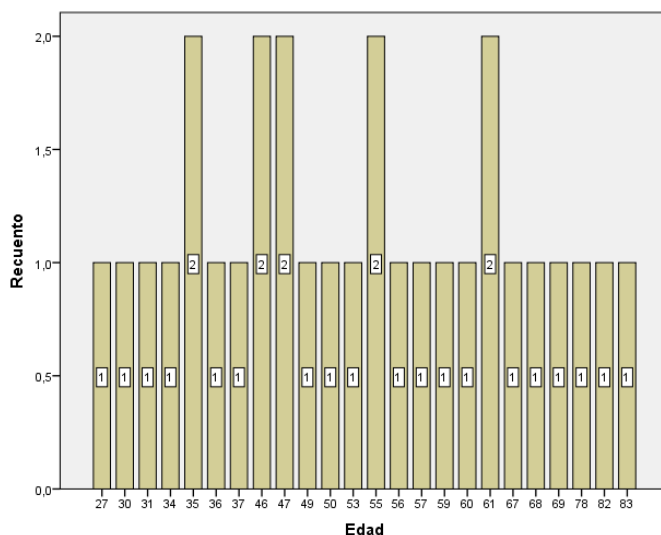


Figura 19: Reacciones tardías: distribución por edades

En las reacciones tardías también apareció un predominio claro del sexo femenino con 20 mujeres (68.96%) frente a 9 varones como se muestra en la figura 20.

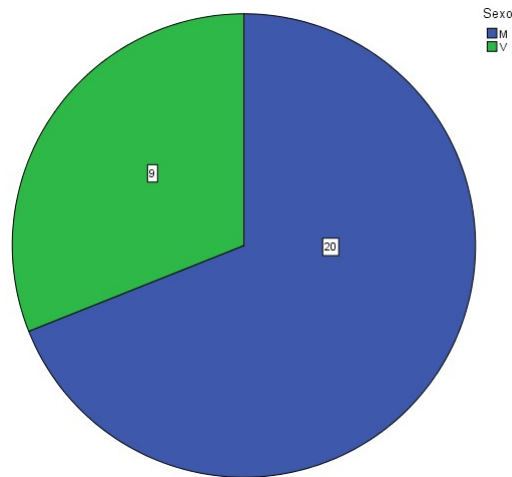


Figura 20: Reacciones tardías: distribución por sexo. M: mujer, V: varón

Los tumores implicados con más frecuencia fueron los de mama (n=15, 51.72%), seguidos de los hematológicos, donde predominaron las reacciones por bleomicina y los digestivos, relacionados principalmente con el cetuximab (figura 21). La elevada proporción de pacientes con cáncer de mama se explica por la implicación los taxanos (n=13, 44.82%), como se muestra en la figura 22.

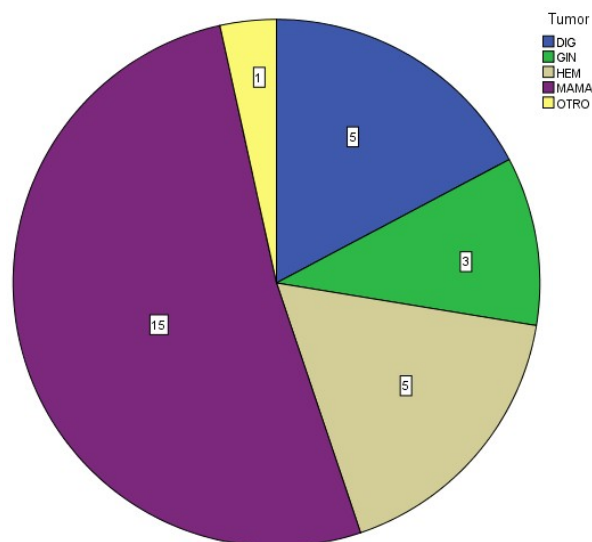


Figura 21: Reacciones tardías: diagnóstico oncológico. DIG: digestivo, GIN: ginecológico, HEM: linfoma/ hematológico

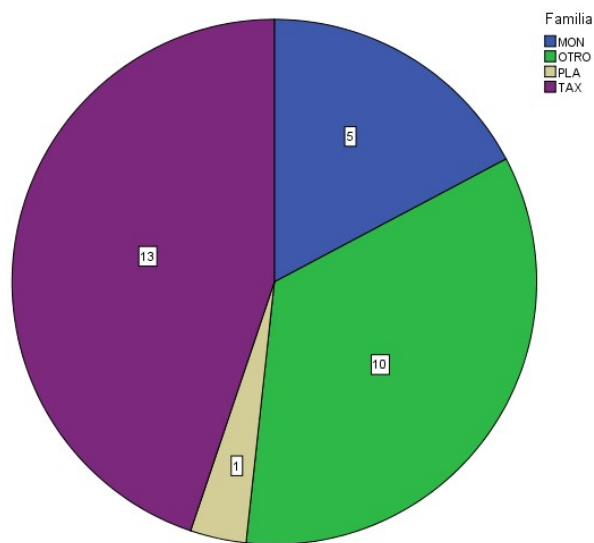


Figura 22: Reacciones tardías: familias de fármacos implicadas. MON: monoclonal, PLA: platinos, TAX: taxanos

En 24 pacientes, con reacciones cutáneas leves se intentó la reexposición con premedicación. La premedicación utilizada fue generalmente corticoides orales (prednisona 30-50 mg/ día) desde 3 días antes hasta 3 días después de la administración del fármaco, antihistamínicos de segunda generación (loratadina o cetirizina) cada 12 -24 horas durante las tres días previos y la semana posterior al tratamiento, y corticoides tópicos en las lesiones localizadas. En 16 pacientes los síntomas no reaparecieron o lo hicieron de forma leve, permitiendo la readministración de los ciclos restantes hasta completar tratamiento o aparición de progresión u otras toxicidades (hematológica o digestiva, principalmente). En 8 pacientes los síntomas reaparecieron pese a la premedicación y fue preciso suspender el tratamiento.

En dos de los cinco pacientes que no fueron re-expuestos se administró un fármaco de la misma familia sin incidencias. En un caso se cambió el docetaxel por paclitaxel (con premedicación) en una paciente con cáncer de mama y toxicidad cutánea a docetaxel.

El otro paciente fue un varón con neoplasia colorrectal, que presentó un cuadro compatible con enfermedad del suero consistente en fiebre, artralgias y rash a la semana de administrarse el cetuximab. En este caso se optó por sustituir el fármaco implicado por panitumumab, Mab contra

el EGFR, completamente humanizado, y que presenta una menor tasa de reacciones adversas, siendo bien tolerado por el paciente sin premedicación ni precauciones especiales.

4.4 Reacciones inmediatas por platinos

4.4.1 Datos demográficos

122 pacientes (76 mujeres, 62.29%) presentaron reacciones inmediatas por platinos. La media de edad de este grupo fue de 59.31 (SD 11.20) y la mediana de 61. La distribución de los pacientes por sexo y por edad se muestra en las gráficas 23 y 24.

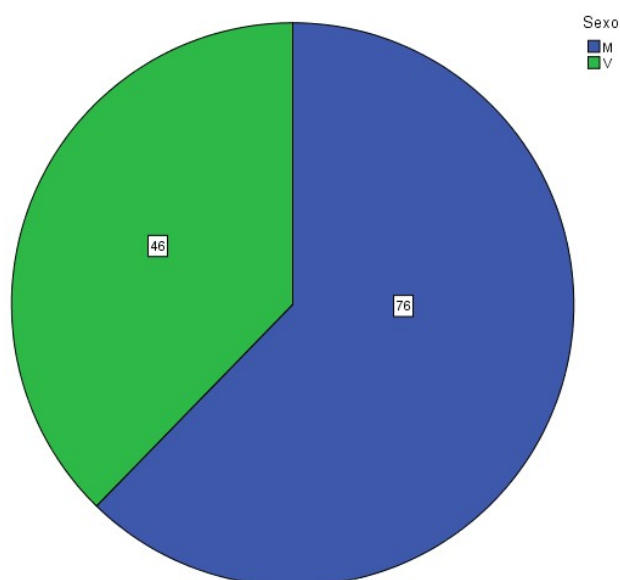


Figura 23: Reacciones por platinos: distribución por sexos. M: mujer, V: varón

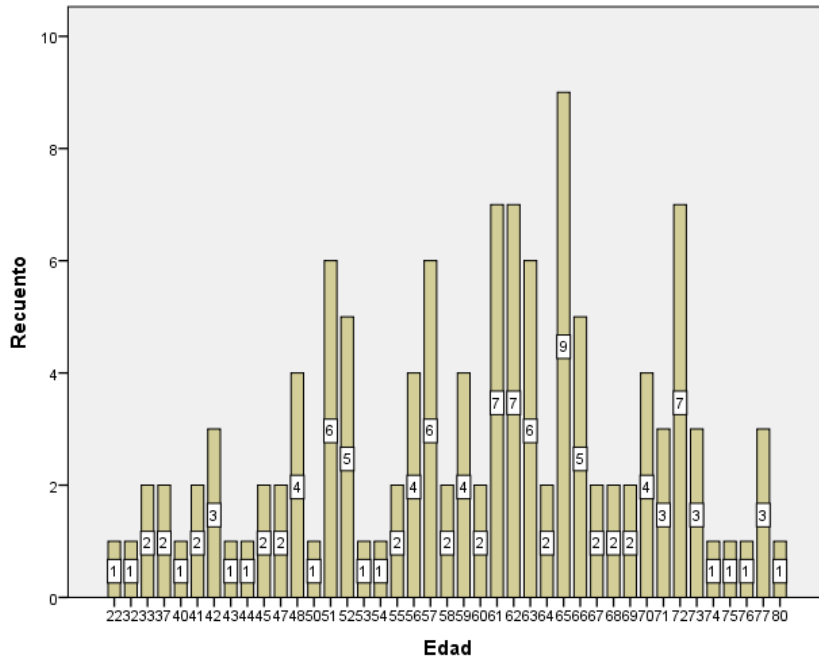


Figura 24: Reacciones inmediatas por platinos: distribución por edad

4.4.2 Fármacos implicados y patología oncológica

Los tumores más frecuentemente implicados fueron los digestivos (n=80, 65.57%), seguidos de los ginecológicos (n=29, 23.77%), pulmón (n=5, 4.09%) y mama (n=5, 4.09%).

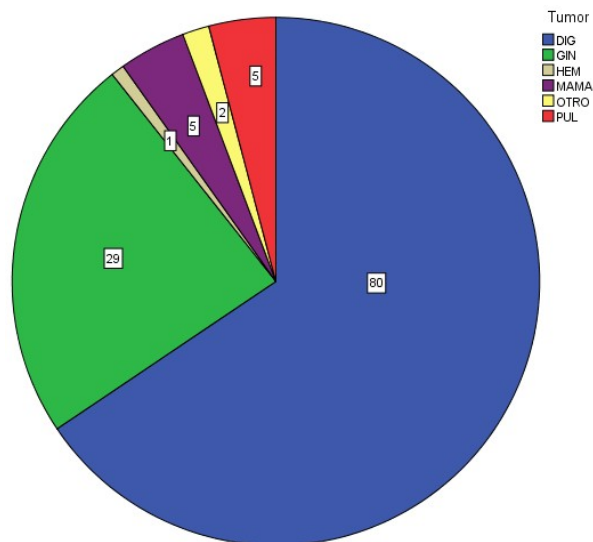


Figura 25: Reacciones inmediatas a platinos: diagnóstico oncológico. DIG: digestivo, GIN: ginecológico, HEM: linfoma/ hematológico, PUL: pulmón

Como en el caso del total de las reacciones, la elevada frecuencia de reacciones por oxaliplatino viene explicada por la gran cantidad de tumores colorrectales (n=73) incluidos en esta serie. El oxaliplatino es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de primera línea del cáncer de colon, recto e intestino delgado, tanto como adyuvancia antes o después de la cirugía, como en recidivas y con intención paliativa en neoplasias avanzadas. Estos pacientes suelen recibir al menos 12 ciclos en el caso de las adyuvancias, pudiendo recibir nuevas tandas del fármaco en varias ocasiones en el caso de recidivas, o ser tratados de manera indefinida-hasta progresión o toxicidad inaceptable-en el caso de tumores avanzados irresecables. Por ello, es frecuente la sensibilización al fármaco en pacientes con neoplasias digestivas de larga evolución.

Los siete pacientes restantes se corresponden con tumores de páncreas, en los que también se utilizan regímenes de quimioterapia con oxaliplatino.

Los tumores ginecológicos, excluidos los de mama, son el segundo grupo en frecuencia. En la mayoría de los casos se trata de tumores de ovario, aunque también están incluidas neoplasias de cérvix y endometrio. El carboplatino es el principal fármaco responsable de estas reacciones. Se utiliza como fármaco de primera línea, habitualmente junto con paclitaxel y se utiliza nuevamente en caso de recidiva hasta que el tumor deja de ser sensible a platinos(127). Es sabido que el uso de más de 7 ciclos de carboplatino y el haber recibido dos o más tandas del fármaco a intervalos de meses o años aumenta el riesgo de sensibilización(90).

En la figura 26 aparece la distribución de los diferentes fármacos. El oxaliplatino comprende el 65.57% del total, el carboplatino el 31.14% y el cisplatino solo el 3.27%.

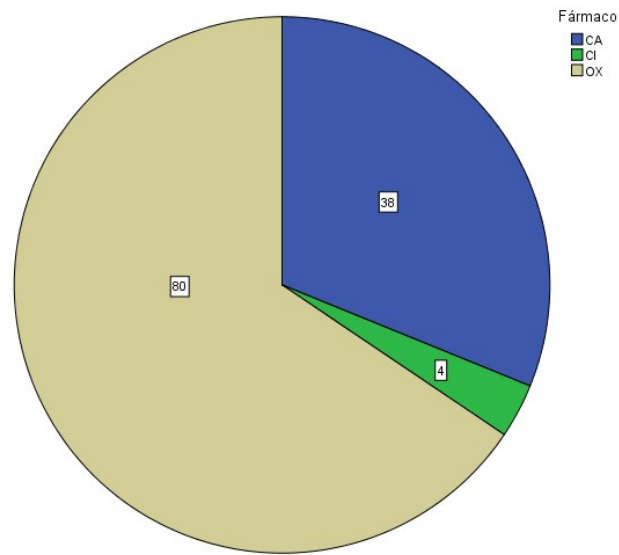


Figura 26: Fármacos implicados en las reacciones por platinos. CA: carboplatino, CI: cisplatino, OX: oxaliplatino

4.4.3 Descripción de las reacciones

La mayoría de las reacciones aparecieron en torno a los ciclos 7-9, como se muestra en la figura 27:

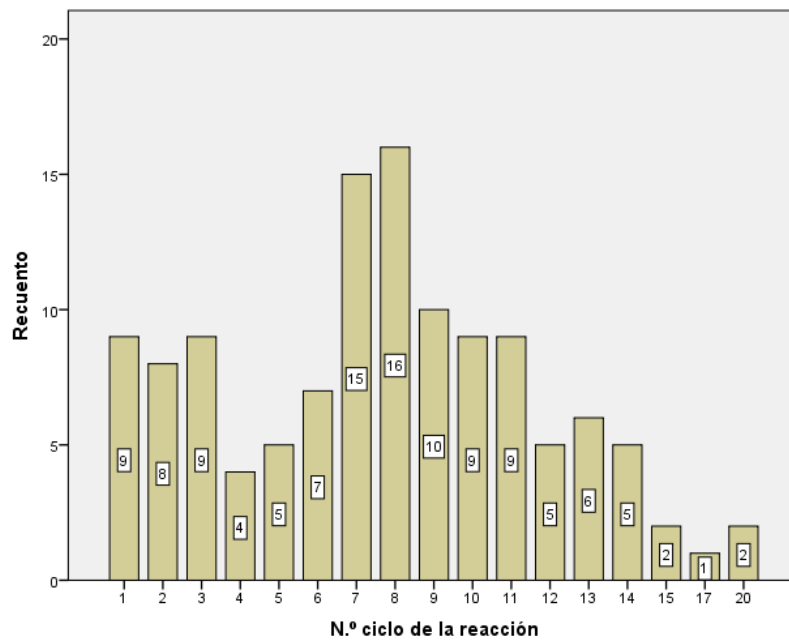


Figura 27: Platinos: Número de ciclo de la primera reacción

Esto concuerda con lo que se describe en la mayor parte de la literatura. Al tratarse de reacciones mediadas por Ig E, precisan un número más o menos elevado de exposiciones para que se produzca la sensibilización. En nuestra serie hay 17 pacientes que presentan reacciones en el primer y segundo ciclo. Se trata de casos de neuropatía aguda por platinos, descrita más arriba, o reacciones compatibles con CRS o síndrome de liberación de citoquinas, ya que ambos cuadros pueden presentarse desde la primera administración del fármaco.

Los síntomas presentados por los 122 pacientes se describen en la figura 28. El 81.14% presentaron síntomas cutáneos, el 50% respiratorios, el 23.77% digestivos, el 12.29% cardiovasculares y el 16.67% otros síntomas (fiebre, parestesias, desorientación, temblores o dolor torácico). En 15 pacientes (12.29%) aparecieron síntomas graves, correspondientes a una reacción grado 3 de Brown (cianosis, saturación de O₂ inferior a 92%, tensión sistólica inferior a 90 mmHg, pérdida de conciencia, relajación de esfínteres, confusión o colapso).

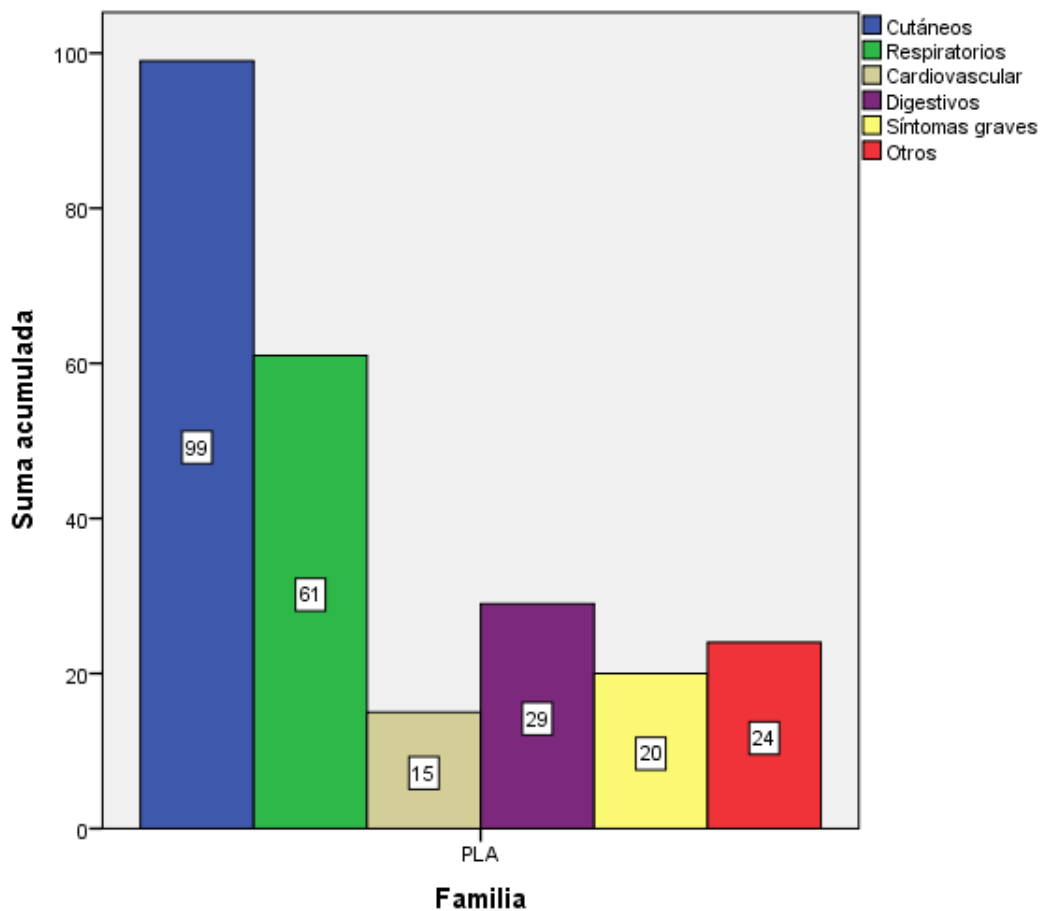


Figura 28: Síntomatología de las reacciones a platinos

La distribución de la gravedad de las reacciones según la escala de Brown se muestra en la figura 29. Solo 110 pacientes fueron incluidos en esa clasificación, los 12 restantes eran casos claros de neuropatía aguda por platinos o síntomas atípicos en los que no se consideró aplicable esta clasificación.

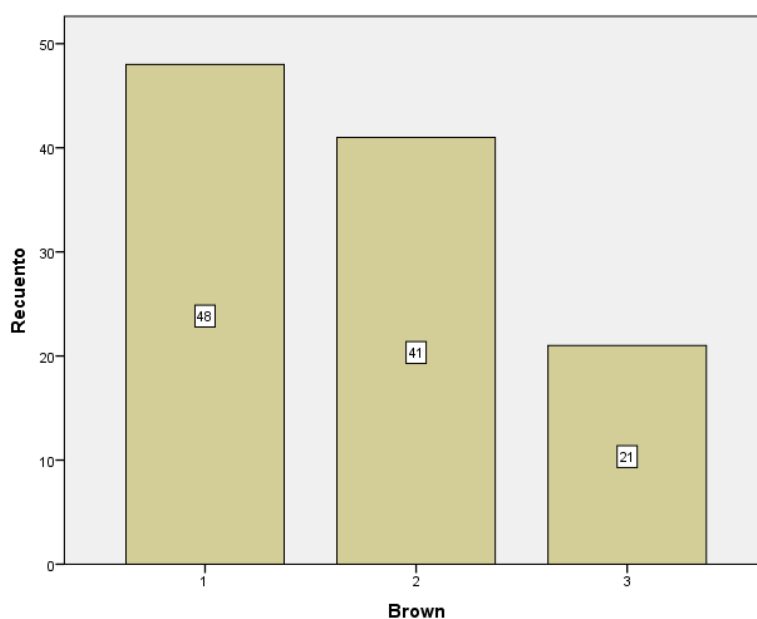


Figura 29: Gravedad de las reacciones según escala de Brown

Al igual que en el total de las reacciones inmediatas, mayoría de las reacciones fueron leves (43.63%) o moderadas (37.27%), con solo un 19.09% de reacciones graves, a diferencia de otras grandes series publicadas, donde las reacciones graves predominan(40). Los motivos probablemente son los mismos: pérdida de pacientes que no fueron derivados, especialmente en los dos primeros años, y sobrediagnóstico de reacciones leves, aunque también es posible que algunos centros de referencia reciban gran cantidad de reacciones graves procedentes de otros hospitales. De Moor *et al* estudian la incidencia, frecuencia y características de las reacciones a quimioterápicos y otros medicamentos en un hospital de día de un centro de mediano tamaño, encontrando una gran mayoría de reacciones moderadas y leves(82).

4.4.3.1 Toxicidad aguda por platinos

17 pacientes (12 mujeres, 70.58%) fueron etiquetados de toxicidad aguda por platinos. El oxaliplatino fue el fármaco implicado en 16 reacciones y el carboplatino en una. La media de edad

en este grupo fue de 60.94 (SD 12.43) y la mediana de 65. A diferencia de las reacciones mediadas por Ig E, la mayor parte de estos pacientes presentaron síntomas en los tres primeros ciclos de tratamiento, reaccionando 5 pacientes en el primer ciclo, 7 en el segundo y 4 en el tercero. Todos estos pacientes presentaron principalmente síntomas a nivel orofaríngeo, con parestesias y afectación motora en lengua y musculatura faríngea, disartria y sensación subjetiva de disfagia y disnea, sin objetivarse angiodema ni afectación de constantes. En algunos casos el cuadro se acompañó de parestesias en extremidades y malestar digestivo. Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 11 de estos pacientes, siendo negativas en todos ellos. En 16 de estos pacientes se reintrodujo el fármaco, a la mitad o menos de la velocidad recomendada (250 mL/ h), es decir a 125 ml/ h o incluso menos. En tres de estos pacientes, los síntomas recurrieron con mayor intensidad a pesar de la infusión más lenta y el fármaco tuvo que ser finalmente suspendido. Los 13 pacientes restantes completaron su tratamiento.

4.4.4 Pruebas cutáneas con platinos

Las pruebas cutáneas se realizaron en 109 de los 122 pacientes con reacción inmediata por platinos. En 13 pacientes (10.64%) no se realizaron o no fueron valorables por diferentes motivos, principalmente por estar tomando antihistamínicos y/ corticoides o por dermografismo, por sospecha clínica clara de toxicidad aguda por platinos o por ser pacientes en situación terminal o en los que se indicó directamente un cambio de tratamiento.

De los 109 pacientes con pruebas cutáneas realizadas, estas fueron positivas en 71 (65.13%) y negativas en 38 (34.86%). La intradermorreacción fue mucho más rentable que el prick. Solo 7 pacientes fueron diagnosticados por prick test, mientras que los 62 restantes presentaron una intradermorreacción positiva.

En la siguiente tabla se muestra la proporción de pruebas cutáneas positivas y negativas en prick e intradermorreacción para cada uno de los platinos estudiados:

Fármaco	Positivas		Negativas
Oxaliplatino n= 69	N= 47 (68.11%)	STP n=3	N= 22 (31.88%)
		ID n= 44	
Carboplatino n=36	N=21 (58.33%)	STP n= 4	N=15 (41.66%)
		ID n= 17	
Cisplatino n= 4	N=3 (75%)	SPT n=0	N= 1 (25%)
		ID n= 3	
Total N= 109	N= 71 (65.13%)	SPT n= 7	N= 38 (34.86%)
		ID n= 64	

La fiabilidad de las pruebas cutáneas en nuestra población fue inferior a la encontrada por otros autores. La causa más probable es el corto tiempo de latencia entre la reacción y la realización de las pruebas en la mayoría de los pacientes. Habitualmente se recomienda dejar pasar un intervalo de al menos 6 semanas y no más de 6 meses tras la reacción para obtener la máxima rentabilidad de las pruebas cutáneas. No obstante en nuestro centro optamos por hacer las pruebas lo antes posible, con el objeto de mantener la fecha programada para el siguiente ciclo de quimioterapia, habitualmente cada 15 días en el caso del oxaliplatino y cada 21 días en los pacientes tratados con carboplatino. Por ello la mayoría de los pacientes fueron estudiados entre 10 y 15 días tras el primer episodio, dejando pasar siempre al menos una semana para evitar que las pruebas estuvieran inhibidas por los corticoides y antihistamínicos utilizados para tratar la reacción.

Si clasificamos a los pacientes por la gravedad de las reacciones según la escala de Brown, se encuentra una mayor proporción de pruebas cutáneas positivas en los grupos de pacientes con reacciones iniciales de mayor gravedad. Así, 40 pacientes clasificados como grado 1 de Brown fueron estudiados con pruebas cutáneas y estas fueron positivas en 21 (52.5%). Sin embargo, de los 40 pacientes con reacción grado 2 que fueron sometidos a pruebas cutáneas, resultaron positivas en 32 (80%) y de los 20 clasificados como grado 3, en 18 (90%). Además, de los 7 pacientes con prick test positivo, 4 presentaron una reacción grado 3 de Brown, mientras que dos presentaron una reacción grado 1 y solo uno una de grado 2. De ello se deduce que, al menos en nuestra población, las pruebas cutáneas serían especialmente útiles en el diagnóstico de aquellos pacientes con reacciones moderadas a graves, aunque hay que señalar que estos grupos de

pacientes fueron estudiados con mayor exhaustividad, por lo que podría existir un sesgo en los resultados.

4.4.5 Fenotipado de las reacciones inmediatas por platinos

La distribución de los pacientes por fenotipos se muestra en la figura 30. Como era de esperar, la mayoría de las reacciones se clasificaron como fenotipo tipo I mediado por Ig E. (n=92, 75.4%), seguido por el grupo de “otros” (n=20, 16.39%) donde están incluidos los casos de toxicidad aguda por platinos y otras reacciones no bien caracterizadas.

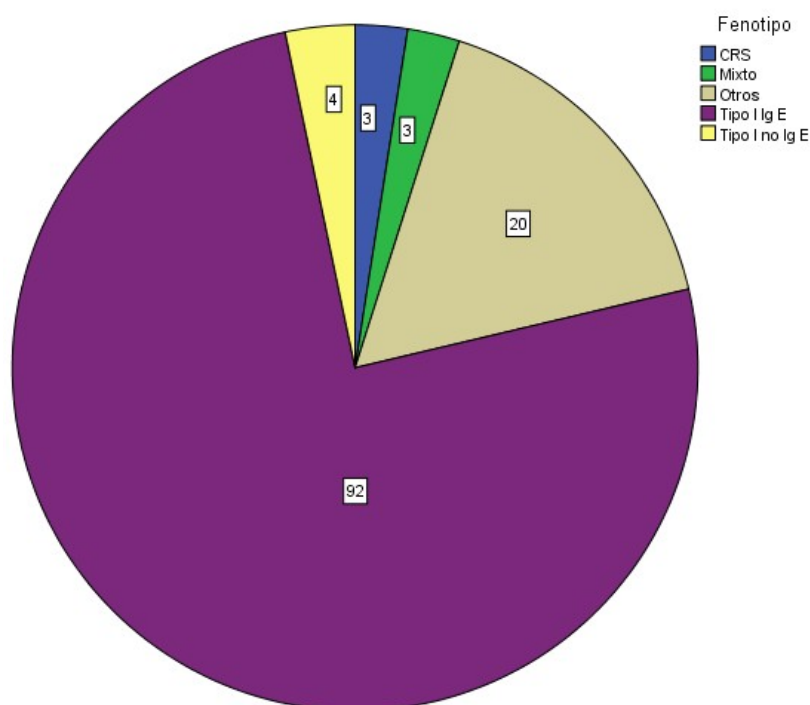


Figura 30: Fenotipos de las reacciones inmediatas por platinos

Hay 6 pacientes clasificados como CRS o fenotipo mixto, que combina rasgos de CRS y reacción de hipersensibilidad tipo I. Aunque el CRS está descrito principalmente con inmunoterapia con células T modificadas (células CAR T) y algunos anticuerpos monoclonales, se ha descrito en relación con otros fármacos como el oxaliplatino(57). En nuestra población no hay pacientes tratados con inmunoterapia CAR T, sin embargo hemos encontrado varios casos de probable CRS relacionados con oxaliplatino, taxanos, rituximab y folinato cálcico, que serán descritos en detalle más adelante.

4.4.6 Manejo de las reacciones inmediatas por platinos

La desensibilización fue realizada en 76 (62.29%) de los 122 pacientes con reacciones inmediatas a platinos (Figura 31).

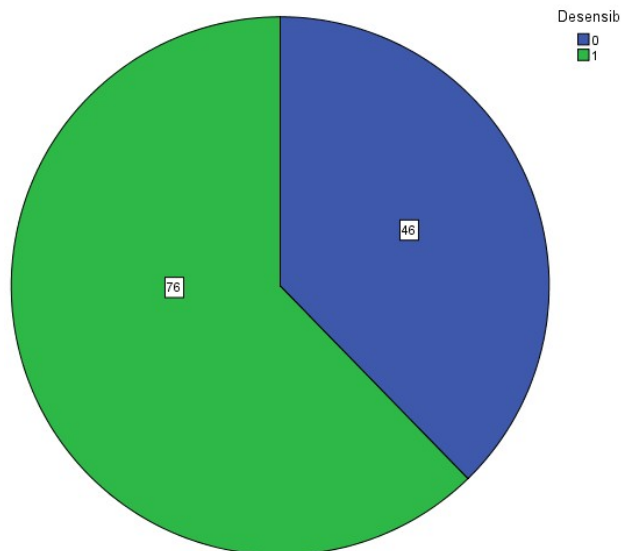


Figura 31: Proporción de pacientes desensibilizados a platinos. 1: desensibilizados, 0: No desensibilizados

En los 46 pacientes restantes se desestimó por diversos motivos. En muchos casos los pacientes se encontraban terminando los últimos ciclos de una adyuvancia y se consideró que se podía retirar el tratamiento sin que afectara al pronóstico de la enfermedad. En otros casos el tumor se encontraba en progresión y el tratamiento con platinos no estaba siendo eficaz, por lo que la desensibilización no estaba indicada. En unos pocos casos el paciente rechazó la desensibilización y en otros los síntomas atípicos, compatibles con toxicidad aguda por platinos, CRS u otros síntomas indeterminados nos inclinaron a intentar la reintroducción directa del fármaco, habitualmente a menor velocidad y con premedicación.

La siguiente tabla muestra la proporción de pacientes con reacciones correspondientes a cada grado de Brown dentro del grupo de los desensibilizados y de los no desensibilizados. Algunos pacientes con reacciones que eran claramente no compatibles con una reacción de hipersensibilidad, fueron etiquetados como Brown no aplicable:

Grado de Brown	No aplicable	1	2	3
Desensibilizados n= 76	0 (0%)	30 (39.46%)	34 (44.76%)	12 (15.78%)
No desensibilizados n= 46	12 (26%)	18 (39%)	7 (15.21%)	9 (19.56%)

Como es lógico, todos los pacientes excluidos de la clasificación de Brown pertenecen al grupo de los no desensibilizados, puesto que la desensibilización solo está indicada en reacciones de hipersensibilidad, habitualmente inmediatas, sean o no mediadas por Ig E. Por ello las reacciones leves o no compatibles con alergia tienen un mayor peso relativo en el grupo de los no desensibilizados.

Si excluimos a los pacientes con reacciones que no cumplen los criterios de Brown nos quedaría la siguiente tabla:

Grado de Brown 1-3	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 2+3
Desensibilizados n= 76	30 (39.47%)	34 (44.73%)	12 (15.78%)	46 (60.52%)
No desensibilizados n= 34	18 (52.94%)	7 (20.58%)	9 (26.47%)	16 (47.05%)

Más de la mitad de los pacientes que no fueron desensibilizados presentaban reacciones leves, grado 1, por lo que la gravedad de la reacción no parece un motivo determinante en estos casos. Sin embargo la proporción de pacientes con reacciones grado 3 sí es superior en el grupo de los no desensibilizados, posiblemente porque en algunos casos los pacientes y/ o Oncólogos prefirieron un cambio de tratamiento. No obstante, la proporción de pacientes con reacciones moderadas es muy superior en el grupo de pacientes desensibilizados. Si agrupamos las reacciones moderadas y graves (Brown 2 y 3) encontramos que más de la mitad de los pacientes que recibieron al menos un ciclo de tratamiento en régimen de desensibilización tenían reacciones graves o moderadas.

Si vemos el porcentaje de pacientes que fueron desensibilizados y los que no dentro de cada grado de Brown también se observa una tendencia a realizar menos desensibilizaciones en el grupo de pacientes que presentaron una reacción inicial de mayor gravedad, así mientras que el 62.5% de los pacientes con reacción grado 1 y el 82.92% de los que presentaron una reacción de grado 2, fueron desensibilizados, solo el 57.14% de los que tuvieron una reacción grado 3 recibieron algún ciclo en régimen de desensibilización.

Total N= 110	Grado 1 N= 48 (43.63%)	Grado 2 N= 41 (37.27%)	Grado 3 N= 21 (19.09%)
Desensibilizados N= 76 (69.09%)	30 (62.5%)	34 (82.92%)	12 (57.14%)
No desensibilizados N= 34 (30.90%)	18 (37.5%)	7 (17.07%)	9 (42.85%)

4.4.6.1 Reexposición

En 21 pacientes (14 mujeres, edad media 58.84, SD 14.71) se intentó la reintroducción del fármaco. La reexposición se hizo con premedicación, habitualmente con antihistamínicos y, en los pacientes con sospecha de CRS, corticoides y/ o paracetamol. La administración se hizo a la mitad de la velocidad de infusión recomendada o menor en algunos casos. Si el paciente toleraba el ciclo, se mantenía la misma pauta y premedicación en todos los restantes. Por todo ello, no se puede considerar que se hayan realizado provocaciones a medicamentos (que requerirían haberlo readministrado a la velocidad final recomendada y sin premedicación añadida)(117).

Casi todos los pacientes de este grupo estaban etiquetados como Brown 1 (n=8, 38.09%) o no aplicable (n=12, 57.14%). Un paciente cumplía criterios de Brown 2, con síntomas respiratorios leves, que se atribuyeron inicialmente a toxicidad aguda por platinos. Todos los pacientes presentaban inicialmente pruebas cutáneas negativas (n=15) o no habían sido realizadas (n=6).

Los fármacos implicados fueron el oxaliplatino en 18 pacientes y el carboplatino en tres. Los tumores que presentaban los pacientes fueron digestivos en los 18 casos tratados con oxaliplatino y dos neoplasias de pulmón y una hematológica en los tres que reaccionaron al carboplatino.

El diagnóstico final en los informes de los pacientes re-expuestos fue principalmente toxicidad aguda por platinos (n=16, 76.19%), no evidencia de enfermedad alérgica (n=3, 14.28%) y reacción de hipersensibilidad inmediata (n=2, 9.5%).

Al clasificarlos por fenotipos encontramos dos casos de CRS, uno de hipersensibilidad inmediata y el resto de los pacientes (n=18) quedan clasificados como "otros". Esto se debe a que la neuropatía aguda por platinos, al igual que otras toxicidades de los citostáticos que pueden remedar una reacción de hipersensibilidad, no se corresponde con ninguno de los fenotipos actualmente utilizados para clasificar las reacciones de hipersensibilidad.

La re-exposición fue negativa en 16 pacientes, 15 de ellos clasificados como Brown no aplicable y uno como grado 1. En 5 pacientes los síntomas se reprodujeron con la reexposición, dos de ellos clasificados como Brown no aplicable, dos como grado 1 y el paciente clasificado como grado 2. Los diagnósticos de los pacientes que reaccionaron en la re-exposición fueron finalmente neuropatía aguda por platinos en tres de ellos y reacción de hipersensibilidad inmediata en los otros dos. De estos dos últimos pacientes, uno presentó reacción compatible con clínica mediada por Ig E y las pruebas cutáneas se positivizaron tras la reexposición, el segundo paciente presentaba un fenotipo compatible con CRS. En ambos pacientes se realizó posteriormente la desensibilización.

4.4.6.2 Retirada del fármaco

El medicamento responsable fue retirado en 27 pacientes (23 mujeres, edad media 60.48, SD 12.64). En 8 de ellos se suspendió principalmente debido a la reacción, bien porque el paciente rechazó la desensibilización, bien porque el oncólogo responsable consideró el balance riesgo/beneficio desfavorable. En otros 7 se retiró por progresión de la enfermedad y en 12 pacientes por otros motivos, principalmente toxicidad o comorbilidades (n= 9) o tratamiento finalizado (n=3).

El Brown de los pacientes en los que se retiró el tratamiento fue de 1 en 11 casos, de 2 en 7 y 3 en 9 casos. 6 de estos últimos tenían pruebas cutáneas positivas, uno negativas y en otras dos pacientes no llegaron a realizarse. El tratamiento se retiró en tres de ellos principalmente por la reacción, en dos por toxicidad digestiva y hematológica, en uno por progresión, una paciente finalizó el tratamiento y otra falleció por su proceso oncológico antes de recibir el primer ciclo en régimen de desensibilización. Otra paciente recibió tratamiento con un fármaco de la misma familia, en este caso cisplatino en lugar de oxaliplatino, que se administró con premedicación y pauta de desensibilización abreviada, sin presentar ninguna incidencia.

4.4.6.3 Desensibilización

La desensibilización con derivados del platino se realizó en 76 pacientes (41 mujeres). La media de edad en este grupo fue de 58.78 (SD 9.56).

Los diagnósticos de los pacientes desensibilizados y los fármacos con los que se realizó la desensibilización aparecen en las figuras 32 y 33.

El oxaliplatino y los tumores digestivos vuelven a tener gran protagonismo en esta serie, siendo el 60.52% (n= 46) de los pacientes tumores digestivos, principalmente neoplasias colorrectales

tratadas con oxaliplatino. El segundo fármaco en importancia es el carboplatino (n= 26, 34.21%), correspondiéndose con neoplasias ginecológicas, principalmente de ovario (n= 23, 30.26%) seguidas muy de lejos por el cáncer de pulmón (n= 3, 3.94%) y de mama (n=2, 2.63%).

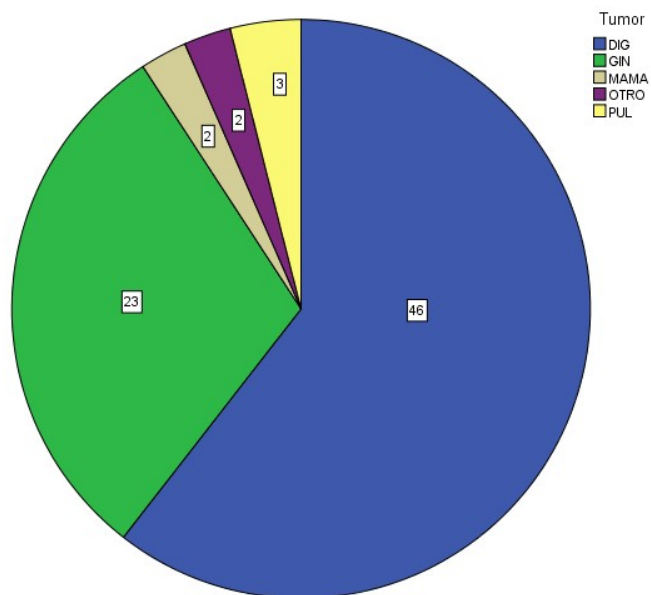


Figura 32: Pacientes desensibilizados a platinos; diagnóstico oncológico. DIG: digestivo, GIN: ginecológico, PUL: pulmón

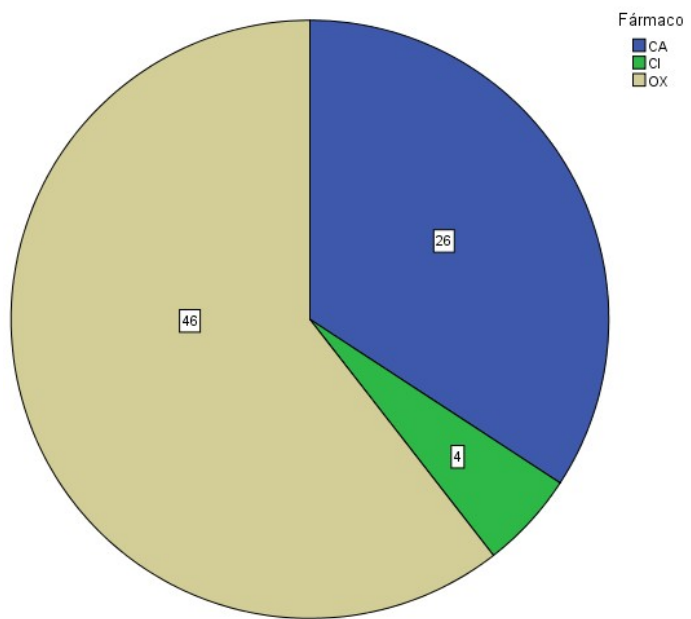


Figura 33: Desensibilización con platinos: fármacos implicados. CA: carboplatino, CI: cisplatino, OX: oxaliplatino

En total se realizaron 355 procedimientos de desensibilización con platinos a los 76 pacientes (4.67 ciclos de media por paciente), completándose 352 de ellos. En 3 pacientes (2 varones y una mujer) no se pudieron completar todos los procedimientos. El fármaco implicado fue el oxaliplatino en los dos varones, que presentaban tumores digestivos, y el carboplatino en la mujer, una paciente con neoplasia de mama avanzada que había recibido múltiples ciclos del fármaco. El fenotipo de estas reacciones fue de hipersensibilidad inmediata mediada por Ig E .

En 73 pacientes se utilizó únicamente el protocolo de una sola bolsa desarrollado en el HUNSC(44). En tres pacientes se administró al menos un ciclo utilizando el protocolo modificado de dos bolsas descrito en el apartado de material y métodos.

La figura 34 muestra la distribución de los pacientes por número de ciclos recibidos:

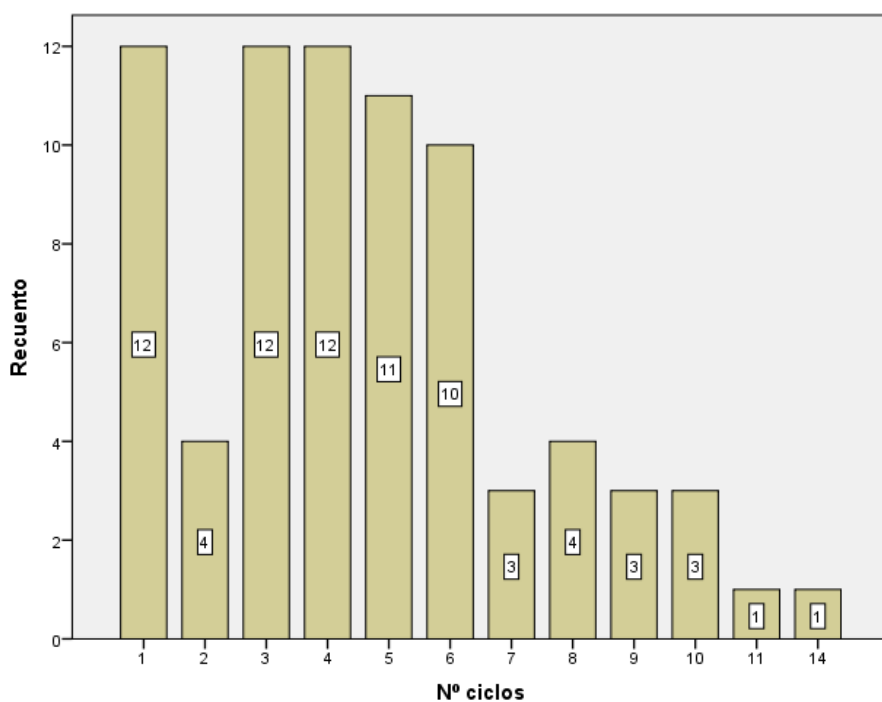


Figura 34: Desensibilización con platinos: distribución de los pacientes por número de ciclos recibidos

La mayoría de los pacientes recibieron entre 3 y 6 ciclos. 12 pacientes recibieron tan solo un ciclo y 4 recibieron dos. Este grupo incluye a uno de los pacientes en los que no se pudo finalizar el procedimiento, ya que reaccionó en el primer ciclo, otro paciente que pudo completar el ciclo, pero prefirió no volver a ser desensibilizado tras una reacción y a pacientes que estaban terminando una adyuvancia o en los que se detectó progresión tras el primer o segundo ciclo.

Unos pocos pacientes recibieron más de 7 ciclos y hubo dos pacientes que recibieron 11 y 14 respectivamente. Estos pacientes eran neoplasias digestivas avanzadas, en las que en ocasiones se mantiene la quimioterapia paliativa de manera indefinida hasta que aparezca progresión o toxicidad inaceptable.

Se presentaron 51 reacciones en 24 pacientes (reacción en el 31.57% de los pacientes y en el 14.36% de los ciclos), con algunos pacientes presentando reacciones en más de un ciclo. 33 reacciones fueron grado 1, 16 grado 2 y 2 grado 3. No hubo muertes ni ingresos por causa de las reacciones. Estos resultados son similares a lo observado en otras series de desensibilizaciones con platinos(70), (111) en las que se han utilizado protocolos más cautelosos.

Gravedad de reacción inicial según Brown			
Reacción durante la desensibilización	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Sí N= 24 (31.56%)	4 (13.33%)	14 (41.17%)	6 (50%)
No N= 52 (68.42%)	26 (86.66%)	20 (58.82%)	6 (50%)
Total N= 76	N= 30	N= 34	N= 12

Como se puede ver, la proporción de pacientes que presentan una reacción durante el procedimiento de desensibilización con platinos es mayor cuanto mayor es la gravedad de la reacción inicial, llegando al 50% en el subgrupo de pacientes con reacción grave por platinos.

No obstante, la mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas, y el procedimiento pudo ser completado en el 98.59% de los ciclos y en el 93.42% de los pacientes.

A diferencia de lo encontrado por otros autores(70), las pruebas cutáneas positivas a platinos en su conjunto, no se relacionaron con una mayor proporción de reacciones durante la desensibilización, como muestra la siguiente tabla.

Reacciones durante la desensibilización	Pruebas cutáneas positivas	Pruebas cutáneas negativas	No realizadas/ no valorables
Sí N= 24 (31.57%)	16 (29.62%)	7 (36.84%)	1
No N= 52 (68.42%)	38 (70.37%)	12 (63.15%)	2
Total N= 76	54	19	3

Esto puede deberse a una cierta cantidad de falsos negativos, por el corto tiempo de latencia entre la reacción y la realización de las pruebas.

Teniendo en cuenta solo a los 24 pacientes que presentaron alguna reacción durante los ciclos de desensibilización y el grado de la reacción más grave, la mayoría de las reacciones fueron más leves que la reacción inicial. Solo tres pacientes presentaron una reacción de gravedad superior a la inicial. Dos de ellos fueron pacientes con fenotipo mixto, con datos de hipersensibilidad mediada por Ig E y síntomas compatibles con liberación de citoquinas.

En la siguiente figura se muestran los resultados finales de los 76 pacientes desensibilizados a platinos:

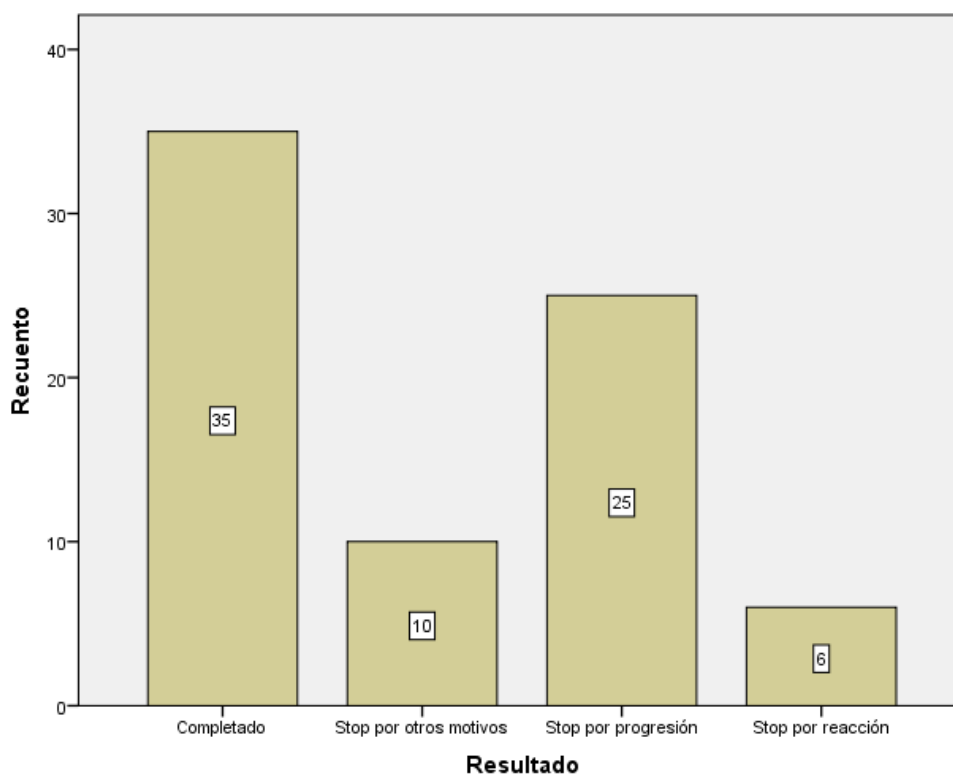


Figura 35: Resultado de los 76 pacientes desensibilizados a platinos

Se observa que el tratamiento planeado se pudo completar en 35 de ellos (46.05%), mientras que otros 25 (32.89%) se suspendieron por progresión de la enfermedad y 10 (13.15%) por otros motivos (toxicidad, principalmente) y 6 (7.89%) por las reacciones, incluyendo a los 3 pacientes en los que no se pudo completar el tratamiento y otros tres pacientes que pudieron completar el último ciclo pero prefirieron no continuar realizándose desensibilizaciones.

4.4.7 Subpoblación con reacción inmediata por oxaliplatino

4.4.7.1 Datos demográficos de los pacientes con reacción a oxaliplatino

En total 80 pacientes (39 mujeres, 48.75%) fueron remitidos por reacción de hipersensibilidad inmediata con oxaliplatino. La edad media en este grupo fue de 60.25 (SD 11.11). Se observa como la proporción de pacientes de cada sexo se iguala al tratarse de una población tratada por tumores digestivos, que tienen una incidencia similar en ambos sexos, o incluso ligeramente superior en el varón(125).

46 de estos pacientes (33 varones, 71.76%) recibieron al menos un ciclo en régimen de desensibilización. La media de edad del grupo de pacientes desensibilizados a oxaliplatino fue de 58.50 (SD 10.59). En 34 pacientes (26 mujeres) la desensibilización no se realizó por no estar indicada, no ser necesaria o por rechazo del paciente al procedimiento. La edad media de este grupo fue 62.20 (SD 10.5). Las mujeres se desensibilizaron con menor frecuencia que los hombres pero hay que tener en cuenta que el grupo de los pacientes no desensibilizados incluye a 16 sujetos etiquetados de toxicidad aguda por platinos, de los cuales 12 eran mujeres y en los que no existía indicación de desensibilización.

4.4.7.2 Fenotipo y descripción de las reacciones por oxaliplatino

La gravedad de las reacciones (grado de Brown) en los 80 pacientes con reacción a oxaliplatino, tanto en los desensibilizados (n=46) como en los no desensibilizados (n=34) y el tipo de síntomas que presentaron (expresado como porcentaje de pacientes dentro de cada grupo que tuvieron cada tipo de síntomas) se muestran en las figuras 36 y 37.

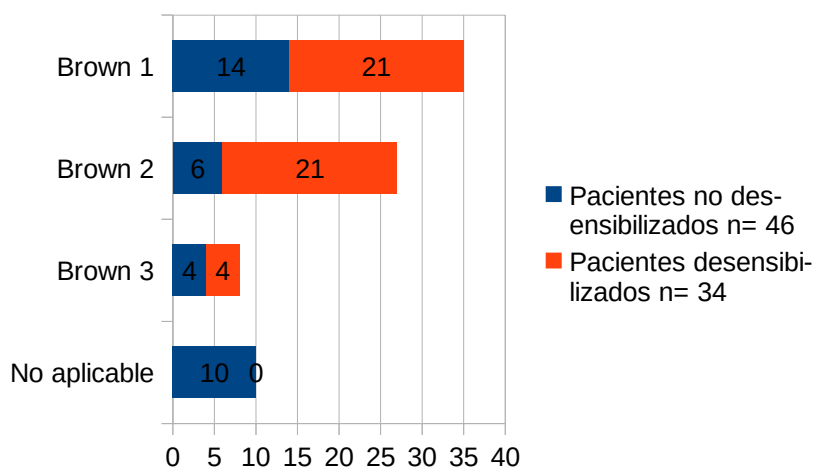


Figura 36: Gravedad de las reacciones en los pacientes con reacción inmediata a oxaliplatino, no desensibilizados y desensibilizados

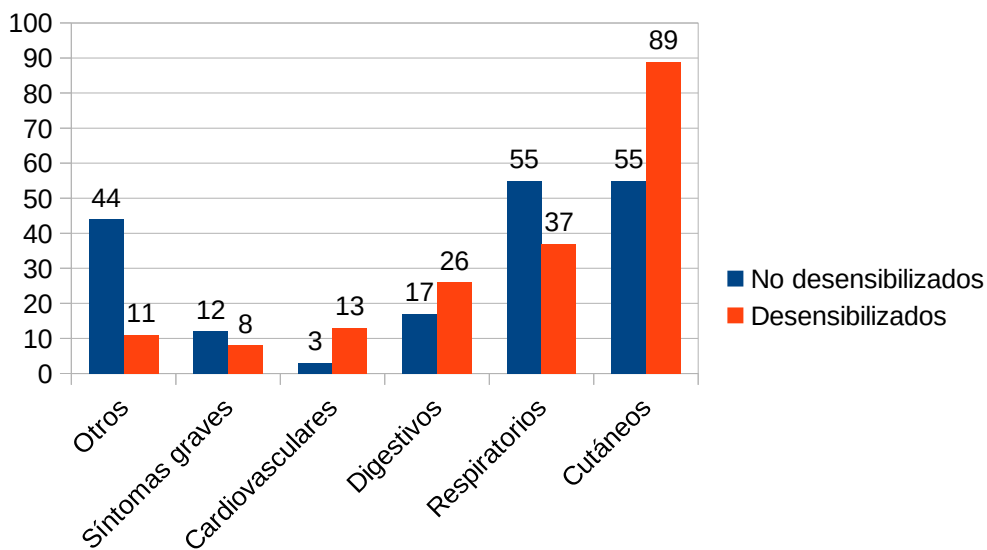


Figura 37: Sintomatología de las reacciones por oxaliplatino en el grupo de pacientes no desensibilizados y en desensibilizados (expresada como % de pacientes de cada grupo que presentaron cada tipo de síntomas)

Se observa que los pacientes con reacciones grado 3 y síntomas graves fueron desensibilizados con menor frecuencia, mientras que la mayoría de los pacientes con reacciones leves y moderadas sí fueron desensibilizados. En el grupo de los desensibilizados predominaron los síntomas cutáneos, digestivos y cardiovasculares, mientras que en el de los no desensibilizados hay mayor proporción de síntomas graves, respiratorios y otros síntomas. La mayor proporción de pacientes con Brown grado 3, síntomas graves y síntomas respiratorios en el grupo de los no desensibilizados indica un sesgo de selección. Aunque la desensibilización se ofertó a todos los pacientes que tenían indicación para ello, independientemente de la gravedad de la reacción o las comorbilidades, la decisión final fue tomada conjuntamente por el paciente y el oncólogo responsable. Por ello, no es extraño que en las reacciones más graves se haya tendido en muchos casos a retirar el tratamiento.

Por otra parte, los pacientes con Brown no aplicable y la mayor parte de los que presentan “otros síntomas” (por ejemplo fiebre, artralgias, escalofríos, síntomas neurológicos), se encuentran en el grupo de los no desensibilizados, ya que la desensibilización está indicada principalmente en reacciones de hipersensibilidad inmediata, sea o no mediada por Ig E.

El fenotipo más frecuente fue el de reacciones inmediatas mediadas por Ig E (n= 54, 67.7%), como se muestra en la figura 38.

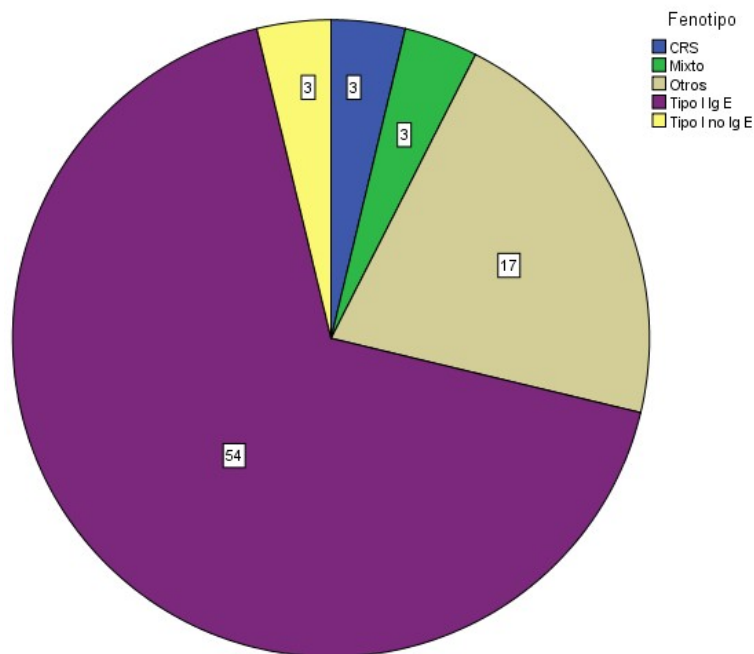


Figura 38: Fenotipo de las reacciones inmediatas por oxaliplatino

Se observan 17 casos (21.25%) etiquetados como “otros”, 16 de ellos correspondientes a toxicidad aguda por platinos, ya comentada en el apartado de las reacciones inmediatas por platinos.

En al menos 6 casos (7.5%) existen datos compatibles con CRS, en tres de ellos coexistiendo con una probable sensibilización mediada por Ig E.

Tres casos (3.75%) quedaron etiquetados como reacciones inmediatas no mediadas por Ig E, con datos clínicos compatibles con una reacción de hipersensibilidad tipo I, pero con pruebas cutáneas negativas y aparición de la reacción en el primer o segundo ciclo. Estos pacientes presentaron un Brown de 2 en uno de los casos (síntomas cutáneos y respiratorios) y de 1 con síntomas cutáneos exclusivos en los otros dos casos. Dos de estos pacientes (incluyendo el Brown 2) fueron desensibilizados, recibiendo 6 y 9 ciclos respectivamente, sin incidencias. El mecanismo de estas reacciones queda indeterminado, pudiendo tratarse de reacciones por activación del complemento, similares a las producidas por paclitaxel o contrastes yodados, CRS incorrectamente

diagnosticado o efectos adversos inespecíficos que podrían haberse descartado con una provocación.

En 54 casos (31 varones, edad media 59.83, SD 11.37) se etiquetó a los pacientes como reacciones inmediatas mediadas por Ig E. Todos estos pacientes cumplían criterios clínicos de reacción de hipersensibilidad inmediata, habían recibido múltiples ciclos de tratamiento con el fármaco antes de la primera reacción y las pruebas cutáneas fueron positivas en 44 de ellos (81.48%).

La mayoría de las reacciones aparecieron en los ciclos 7-9, correspondiéndose con reacciones mediadas por Ig E, aunque se observó también un pico de reacciones en los ciclos 1-2 en relación con casos de toxicidad aguda por platinos y CRS.

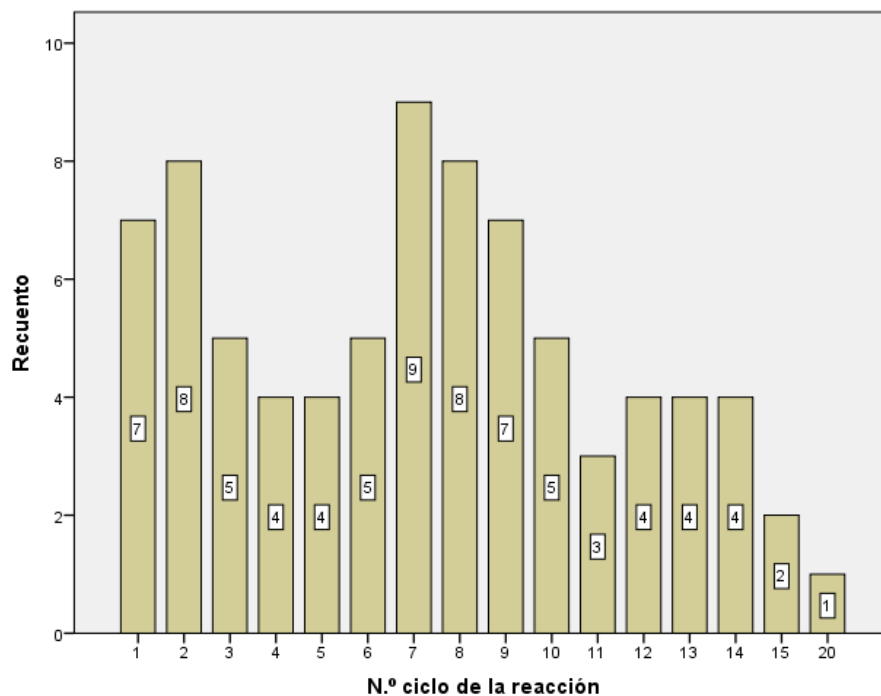


Figura 39: Reacciones inmediatas por oxaliplatino: n° de ciclo en que apareció la primera reacción

4.4.7.3 Desensibilización con oxaliplatino

46 pacientes (33 varones, 71.76%, edad media 58.50, SD 10.59) fueron desensibilizados con oxaliplatino, recibiendo un total de 210 ciclos, de los cuales 208 (99.04%) fueron completados. La media de ciclos recibidos por paciente fue de 4.54 (SD 2.83, rango 1-14) con una moda de 5 y una mediana de 4.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 45 de los 46 pacientes, siendo positivas en 37 (82.22%) y negativas en 8 (17.77%).

La primera reacción de estos pacientes apareció tras 8.8 ciclos de tratamiento como media (SD 3.83), con un rango 1-20, mediana de 8 y moda de 7. Estos datos concuerdan con lo publicado en la mayoría de series de pacientes alérgicos a oxaliplatino(129). 40 de estos pacientes correspondían al fenotipo de reacción inmediata mediada por Ig E. Otros dos fueron etiquetados como reacción inmediata no mediada por Ig E (reacciones clínicamente compatibles con hipersensibilidad tipo I en los ciclos 1 y 2 respectivamente, con pruebas cutáneas negativas). Un paciente fue etiquetado como CRS y otros tres como fenotipo mixto (CRS/ tipo I mediado por Ig E). En todos los pacientes de este grupo se utilizó exclusivamente el protocolo de una sola bolsa del HUNSC. Las premedicaciones utilizadas fueron dexclorfeniramina (Polaramine®) en todos los pacientes y ranitidina (en 41 pacientes, 89.13%) endovenosos media hora antes del procedimiento, además, en función de la clínica y el criterio del facultativo responsable, se utilizaron aspirina a dosis de 200 a 500 mg (en 39 pacientes, 84.78%), montelukast 10 mg (27 pacientes, 58.69%), antihistamínicos no sedantes (loratadina o cetirizina, en 24 pacientes, 52.17%), corticoides (9 pacientes, 19.56%) y paracetamol (3 pacientes, 6.5%).

Los corticoides (hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 80 mg por vía endovenosa) se usaron durante el primer año de la recogida de datos, para abandonarse posteriormente con la introducción de la aspirina y el montelukast. A partir del año 2014 solo se usaron en un paciente que tenía contraindicada la aspirina por alergia a AINEs.

Se registraron 25 reacciones en 12 pacientes (8 varones, edad media 59.65, SD 12.51), lo cual supone la presencia de una reacción en el 26.08% de los pacientes y el 11.9% de los ciclos. Estas fueron de grado 1 en 14 casos (6.66% de los ciclos), de grado 2 en 10 (4.76% de los ciclos) y de grado 3 en uno (0.47% de los ciclos).

El fenotipo de los pacientes que presentaron reacciones fue inmediato mediado por Ig E en 9 casos (75%) y mixto en 3 (25%) de ellos. Las pruebas cutáneas fueron positivas en 10 de los pacientes (83.33%), siendo dos de ellos diagnosticados por prick test y el resto por intradermorreacción.

La siguiente tabla muestra la proporción de pacientes dentro de cada grupo (con y sin reacciones durante la desensibilización) que emplearon cada uno de los diferentes fármacos como premedicación.

Fármaco	Reaccion n=12	No reacción n= 34	Total n=46
Aspirina	10 (83.33%)	29 (85.29%)	39 (84.79%)
Montelukast	10 (83.33%)	17 (50%)	27 (58.69%)
Cetirizina/ loratadina	5 (41.66%)	19 (55.88%)	24 (52.17%)
Corticoides	4 (33.33%)	5 (14.70%)	9 (19.56%)
Ranitidina	10 (83.33%)	31 (91.17%)	41 (89.13%)
Paracetamol	1 (8.33%)	2 (5.88%)	3 (6.5%)

Se observa un mayor uso de corticoides en el grupo de pacientes con reacciones. Esto se corresponde con pacientes desensibilizados en el primer año del estudio, antes de introducir la aspirina y el montelukast. También hay un mayor uso del montelukast en el grupo de pacientes con reacciones. Esto se debe probablemente al mayor peso relativo de las reacciones grado 3 en el grupo de pacientes que presentaron reacción durante la desensibilización.

En las siguientes tablas se muestran los síntomas que presentaron en sus reacciones iniciales los pacientes que presentaron reacción durante la desensibilización y los que no y la proporción de pacientes dentro de cada grado de Brown que presentaron y que no presentaron reacción:

Tabla 13: Síntomas de la reacción inicial en pacientes desensibilizados a oxaliplatino, con y sin reacciones durante la desensibilización

Síntomas	Reacción n= 12	No reacción n= 34	Total n= 46
Cutáneos	11 (91.66%)	30 (88.23%)	41 (89.13%)
Respiratorios	4 (33.33%)	13 (38.23%)	17 (36.95%)
Cardiovasculares	1 (8.33%)	5 (14.7%)	6 (13.04%)
Digestivos	4 (33.33%)	8 (23.52%)	12 (26.08%)
Síntomas graves	2 (16.66%)	2 (5.88%)	4 (8.69%)
Otros	3 (25%)	2 (5.88%)	5 (10.86%)

Tabla 14: Proporción de pacientes con y sin reacción durante la desensibilización según la gravedad de la reacción inicial.

Grado de Brown	Reacción n= 12	No reacción n= 34	Total n= 46
Grado 1	4 (19.04%)	17 (80.95%)	21
Grado 2	6 (28.57%)	15 (71.42%)	21
Grado 3	2 (50%)	2 (50%)	4

No hay grandes diferencias en el tipo de síntomas entre ambos grupos, excepto por la presencia de síntomas graves (marcadores de reacción grado 3 de Brown) y la presencia de “otros síntomas”, que se relaciona especialmente con la aparición de cuadros de fiebre, escalofríos y dolor en las reacciones con fenotipo de CRS. Sí llama la atención el aumento en la proporción de pacientes con reacción durante la desensibilización a medida que aumenta la gravedad de la reacción inicial, llegando al 50% de aquellos pacientes que tuvieron una reacción grado 3 de Brown.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 45 de los 46 pacientes. En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron reacción durante la desensibilización en el grupo con pruebas cutáneas positivas y negativas:

Tabla 15: Proporción de pacientes con reacción durante la desensibilización en función del resultado de las pruebas cutáneas con oxaliplatino.

Pruebas cutáneas	Reacción n= 12	No reacción N= 33	Total n= 45
Positivas	10 (27.02%)	27 (72.97%)	37
Negativas	2 (25%)	6 (75%)	8

Se observa una mayor frecuencia de reacciones durante la desensibilización en el grupo con pruebas cutáneas positivas. Asimismo hay una mayor tendencia a tener pruebas cutáneas positivas en el grupo que presentó reacciones (83.3%) frente al 81.8% en el grupo que no las presentó. En nuestra publicación previa, donde estaban incluidos solo 30 de los 46 pacientes desensibilizados a oxaliplatino hasta finales del 2016, todos los pacientes que tuvieron reacción tenían pruebas cutáneas positivas a oxaliplatino(44).

Dos pacientes, ambos varones no completaron el procedimiento. Ambos presentaron pruebas cutáneas positivas por intradermorreacción y fenotipo mediado por Ig E. Uno de ellos presentó una reacción grado 2 (broncoespasmo moderado) en el ciclo 5, que no se pudo completar, y se decidió suspender el tratamiento. El otro presentó en su primer ciclo una reacción grado 2 de Brown (síntomas cutáneos y digestivos), a 75 mL/ h, que se resolvió con adrenalina, corticoides y antihistamínicos, pero el paciente decidió no continuar con el procedimiento.

Otro paciente toleró cinco ciclos sin incidencias pero presentó una reacción de grado 3/ CRS tras finalizar el ciclo número 6, que motivó la retirada del fármaco.

Seis pacientes recibieron tan solo un ciclo de desensibilización. El motivo fue por progresión en tres casos, por finalización de tratamiento en uno y por toxicidad no relacionada con las reacciones de hipersensibilidad en otros dos.

4.4.8 Subpoblación con reacciones inmediatas por carboplatino

4.4.8.1 Datos demográficos de los pacientes con reacciones inmediatas por carboplatino

38 pacientes (33 mujeres, 86.84%) presentaron una reacción inmediata con carboplatino. La edad media de este grupo fue de 57.39 (SD 11.44).

Los tumores más prevalentes en esta población fueron los ginecológicos, especialmente de ovario (n=26, 68.42%), seguidos por los de mama (n=5, 13.15%) y pulmón (n=5), un linfoma y un cáncer de laringe.

26 de estos pacientes (24 mujeres, 92.3%) fueron desensibilizados. La edad media del grupo desensibilizado fue 59.42 (SD 8.15). En 12 pacientes (9 mujeres, 75%) no se realizó desensibilización. La edad media del grupo no desensibilizado fue 53 (SD 16.07).

4.4.8.2 Fenotipo y descripción de las reacciones con carboplatino

La gravedad de las reacciones iniciales según la escala de Brown y el tipo de síntomas presentados por los pacientes con reacciones a carboplatino, desensibilizados y no desensibilizados, se muestran en las siguientes figuras.

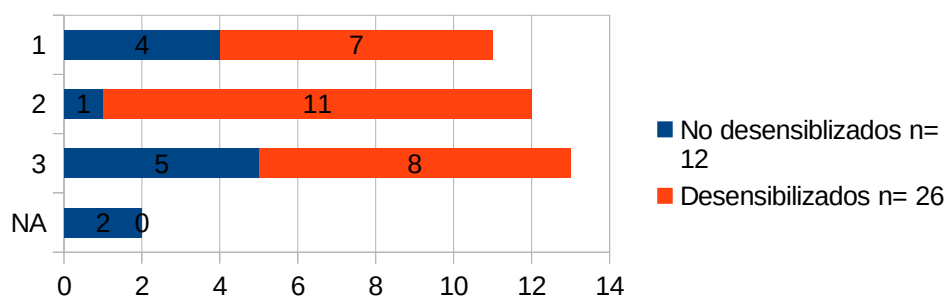


Figura 40: Gravedad de las reacciones según Brown (grados 1-3) por carboplatino en los pacientes no desensibilizados y en los desensibilizados. NA: no aplicable

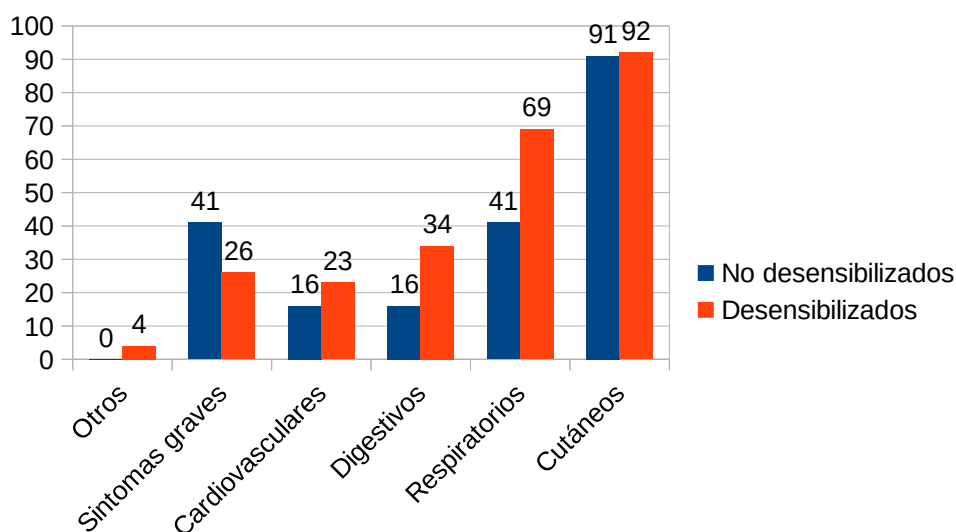


Figura 41: Síntomatología presentada por los pacientes con reacciones inmediatas a carboplatino (expresada como % de pacientes dentro de cada grupo que presentaron cada tipo de síntomas).

Solo dos pacientes quedaron fuera de la clasificación de Brown, en un caso por presentar síntomas más compatibles con toxicidad aguda por platinos y en el otro por reacción cutánea leve que no se repitió tras la readministración a menor velocidad.

Las reacciones con carboplatino fueron en general, más graves que las producidas por oxaliplatino. Se observa un 34.21% de pacientes con reacción inicial grado 3 en el grupo de alérgicos a carboplatino frente a solo un 10% de los pacientes que reaccionaron a oxaliplatino. En el subgrupo de pacientes desensibilizados también se observa un 30.76% de reacciones iniciales grado 3 en el grupo del carboplatino frente a un 8.69% en el del oxaliplatino. Las reacciones fueron leves en 11 pacientes (28.94%) y moderadas en 12 (31.57%).

Los síntomas cutáneos fueron los más prevalentes, tanto en el grupo de los desensibilizados como en el de los no desensibilizados (92% y 91% de los pacientes, respectivamente), seguidos de los respiratorios, que fueron más frecuentes en el grupo de los desensibilizados (69% de los pacientes desensibilizados frente al 41% de los no desensibilizados).

Los síntomas digestivos, cardiovasculares y otros también fueron más prevalentes en el grupo de pacientes desensibilizados, mientras que los síntomas graves fueron más frecuentes en el grupo de los no desensibilizados, ya que en esa población había mayor proporción de pacientes con un Brown de 3 (41.66% de los pacientes no desensibilizados, frente al 30.76% de los desensibilizados).

Los fenotipos de las reacciones por carboplatino se describen en la figura 42:

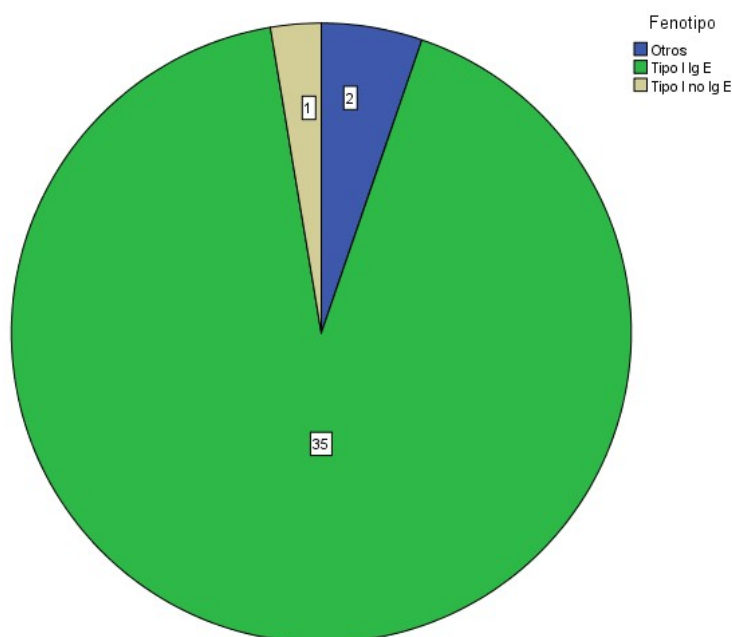


Figura 42: Fenotipos de las reacciones inmediatas a carboplatino

La gran mayoría de los pacientes fueron etiquetados como reacciones inmediatas por Ig E, aún cuando las pruebas cutáneas solo fueron positivas en el 58.83% de los 36 pacientes estudiados, ya que la clínica, el número de ciclos previos y, como veremos, la aparición de nuevas reacciones compatibles durante la desensibilización, aún en pacientes con pruebas cutáneas negativas, hacen el mecanismo mediado por Ig E el más probable.

En dos casos se consideraron reacciones con otro fenotipo, un caso de toxicidad aguda por platinos y otro de reacción cutánea leve que no se repitió tras la readministración a menor velocidad.

La figura 43 muestra el número de ciclos en el que se presentó la primera reacción en los 38 pacientes. La mayoría de las reacciones aparecieron en torno a los ciclos 7 y 8, con una media de 9.10 (SD 3.57). Esto concuerda con las observaciones de la mayoría de las series publicadas, donde se ha constatado repetidas veces que la exposición a una segunda y, aún más a una tercera tanda de carboplatino, aumenta significativamente el riesgo de sensibilización al mismo(87), (89).

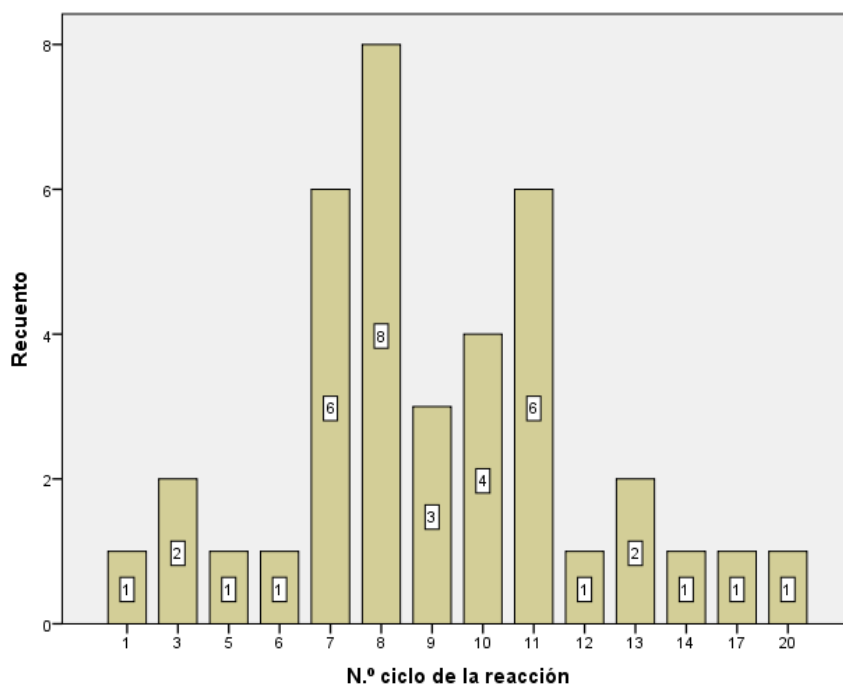


Figura 43: Número de ciclo de la primera reacción por carboplatino

4.4.8.3 Desensibilización con carboplatino

26 pacientes (24 mujeres, 92.3%) recibieron 136 ciclos de carboplatino en régimen de desensibilización de los cuales 135 (99.26%) fueron completados. La edad media fue de 59.42 (SD 8.15).

Los tumores más frecuentes en esta población fueron ginecológicos (n= 20, 76.92%), seguidos por pulmón (n=3, 11.53%), mama (n=2, 7.69%) y un caso de cáncer de laringe (3.84%).

La media de ciclos recibidos fue de 5.2 (SD 2.68, rango 1-11), con una moda y una mediana de 6.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 25 de los 26 pacientes, con resultado positivo en 15 (60%), y negativo en 10 (40%). La rentabilidad de las pruebas cutáneas es muy inferior a la obtenida para el oxaliplatino (donde un 82.22% de los pacientes desensibilizados presentó pruebas cutáneas positivas).

Sin embargo, la positividad de las pruebas aumenta a medida que lo hace la gravedad de la reacción inicial. Así de 6 pacientes con reacción grado 1 de Brown que fueron sometidos a pruebas

cutáneas, solo dos (33.33%) presentaron un resultado positivo. Este porcentaje sube a 4 de 7 (57.14%) para las reacciones grado 2, y a 7 de 8 (87.5%) para las grado 3.

La primera reacción en estos pacientes apareció como media en el ciclo 10 (SD 3.57, rango 3-20), moda de 11 y mediana de 10.

La gravedad de las reacciones iniciales en los pacientes desensibilizados a carboplatino fue grado 1 en 7 pacientes (26.92%), grado 2 en 11 pacientes (42.3%) y grado 3 en 8 pacientes (30.76%).

Todos los pacientes desensibilizados a carboplatino presentaron reacciones inmediatas tipo I de Gell y Coombs con fenotipo compatible con reacción mediada por Ig E.

En 23 pacientes se utilizó exclusivamente el protocolo de desensibilización del HUNSC con una sola dilución, mientras que en tres pacientes se utilizó el protocolo modificado de dos bolsas. En los tres casos se trató de mujeres, dos neoplasias de ovario y una de mama y las tres presentaron reacción grado 3 de Brown, con pruebas cutáneas positivas (en dos casos con intradermorreacción positiva y en uno con prick).

Los fármacos utilizados como premedicación fueron dexclorfeniramina en todos los pacientes, ranitidina (24 pacientes, 92.3%), aspirina (n= 22, 84.61%), montelukast (n= 17, 65.38%), antihistamínicos no sedantes (n= 18, 69.23%) y corticoides (n= 6, 23.07%).

La aspirina se usó en dosis de 200 mg en 18 pacientes y hasta 500 mg en 4 sujetos. La dosis de 500 mg se administró solo en pacientes con reacción inicial grado 3, utilizándose en las tres pacientes que fueron desensibilizadas con el protocolo de dos bolsas.

Se registraron 23 reacciones en 11 pacientes, con varios pacientes presentando varias reacciones. Esto supone al menos una reacción en el 42.3% de los pacientes (frente a solo el 26.08% de los desensibilizados a oxaliplatino) y en el 16.91% de los ciclos (frente al 11.9% de los desensibilizados a oxaliplatino). Sin embargo, la mayoría de las reacciones fueron leves (n= 16, 69.56%), así que en el 94.85% de los ciclos no hubo reacción o esta fue leve.

Hubo además 6 reacciones moderadas o grado 2 (26.08%) y solo se registró una reacción grado 3, un broncoespasmo severo, que se resolvió con adrenalina, aerosolterapia y corticoides parenterales y que requirió unas horas de observación hospitalaria, aunque la paciente se fue de alta a domicilio el mismo día y no precisó medidas de reanimación cardiopulmonar ni ingreso en unidad de cuidados intensivos.

La siguiente tabla muestra la gravedad de la reacción inicial en los pacientes con y sin reacción durante la desensibilización:

Tabla 16: Proporción de pacientes con y sin reacción durante la desensibilización en función de la gravedad de la reacción inicial.

Grado de Brown	Reacción n= 11	No reacción n= 15	Total n= 26
Grado 1	0	7 (100%)	7
Grado 2	7 (63.63%)	4 (36.36%)	11
Grado 3	4 (50%)	4 (50%)	8

Al igual que en el caso del oxaliplatino, la gravedad de la reacción previa parece un importante predictor del riesgo de sufrir una nueva reacción durante la desensibilización. En este caso los pacientes con reacción inicial de grado 2 presentaron reacciones durante la desensibilización en más de la mitad de los casos, mientras que los pacientes con reacciones leves no presentaron ninguna reacción.

La gravedad de las reacciones durante la desensibilización fue inferior a la de la reacción inicial en 8 casos e igual en tres. Los tres pacientes que presentaron reacción igual a la previa fueron la paciente con la reacción grado 3 (que presentó un cuadro similar al previo en su tercer ciclo de desensibilización) y dos pacientes con reacción grado 2, que presentaron síntomas similares en al menos uno de los ciclos.

El resultado de las pruebas cutáneas con carboplatino no se relacionó aparentemente en nuestra población con la probabilidad de presentar una reacción durante la desensibilización, tal como se muestra en la tabla 17.

Tabla 17: Proporción de pacientes con y sin reacción en función del resultado de las pruebas cutáneas a carboplatino

Pruebas cutáneas	Reacción n=11	No reacción n= 14	Total n= 25
Positivas	6 (40%)	9 (60%)	15
Negativas	5 (50%)	5 (50%)	10

Si estratificamos a los pacientes en función de la gravedad de la reacción inicial, el resultado de las pruebas cutáneas y la proporción de pacientes con una reacción durante la desensibilización encontramos de nuevo que, salvo para el grupo de los pacientes con reacción grado 1 (que no presentaron ninguna reacción), en los pacientes con reacciones iniciales de grado 2 y 3, la

positividad de las pruebas cutáneas no se relaciona con el riesgo de sufrir una reacción durante la desensibilización, siendo incluso el porcentaje de pacientes con reacción mayor en el subgrupo con pruebas cutáneas negativas, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Grado de Brown	Pruebas cutáneas	Reacción n= 11	No reacción n= 15	Total
Grado 1 n= 7	Neg/ NR n= 5	0	5	5
	Pos n= 2	0	2	2
Grado 2 n= 11	Neg n= 4	3 (75%)	1 (25%)	4
	Pos n= 7	4 (57.14%)	3 (42.85%)	7
Grado 3 n= 8	Neg n= 1	1 (100%)	0	1
	Pos n= 7	3 (42.85%)	4 (57.14%)	7

Las tres pacientes en las que se utilizó el protocolo modificado de dos bolsas, presentaron reacción. En una de ellas no se pudo completar el tercer ciclo tras presentar una reacción grado 3 (broncoespasmo con desaturación) a 75 mL/ h de la dilución B. Esta paciente había tolerado previamente dos ciclos con el mismo protocolo sin incidencias. En otra de ellas se completaron 6 ciclos de carboplatino, con reacción grado 1 en todos ellos y, en la tercera, hubo una reacción grado 1 y dos grado 2 en tres de los cuatro ciclos administrados (toleró el primer ciclo sin incidencias, tras llevar más de un año sin recibir el fármaco). Esta última paciente tuvo reacción en todos los casos con la solución A, más diluida, tolerando sin incidencias el resto del tratamiento tras resolverse las reacciones iniciales. En dos de estas pacientes se completó el tratamiento programado, en la tercera se suspendió el platino debido a la reacción y a progresión de la enfermedad.

No se pueden establecer comparaciones entre el protocolo de una y dos bolsas en nuestra población, debido al pequeño tamaño de la muestra desensibilizada con dos bolsas, y a que todos los sujetos incluidos en este grupo fueron pacientes con reacciones iniciales comparativamente más graves.

El uso de premedicación en el grupo de pacientes con y sin reacción y en el total de la población se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 18: Proporción de pacientes premedicados con cada uno de los fármacos en los grupos con y sin reacción durante la desensibilización y en el total de la población

Fármaco	Reacción n= 11	No reacción n= 15	Total n= 26
Aspirina	9 (81.81%)	13 (86.66%)	22 (84.61%)
Montelukast	9 (81.81%)	8 (53.33%)	17 (65.38%)
Ranitidina	9 (81.81%)	15 (100%)	24 (92.3%)
Corticoides	4 (36.36%)	2 (13.33%)	6 (23.07%)
Cetirizina/ loratadina	8 (53.33%)	10 (66.66%)	18 (69.23%)

Al igual que en el caso del oxaliplatino, se observa un uso mayor del montelukast en el grupo con reacciones, debido a que este grupo se concentran la mayor parte de las reacciones graves. El uso de corticoides es mas elevado en el grupo que presentó reacción, correspondiéndose a pacientes desensibilizados en el primer año del estudio, en los que en su mayoría no se utilizaron aspirina, montelukast ni antihistamínicos no sedantes.

4.4.9 Subpoblación con reacciones por cisplatino

Solo cuatro pacientes fueron remitidos por reacciones con cisplatino a lo largo de los cinco años del estudio. Esto se debe a que se trata de un fármaco con indicaciones similares a las del carboplatino, con el que comparte una alta reactividad cruzada, pero con un perfil de toxicidad más desfavorable. Aún así, se sigue utilizando en algunos protocolos para neoplasias de cérvix y de cabeza y cuello principalmente.

Los pacientes remitidos por reacción a cisplatino fueron 4 mujeres, con media de edad de 54.25 (SD 3.94), afectadas por neoplasia de cérvix en dos casos, cáncer colorrectal en un caso y cáncer de cavidad nasal en otro.

Las reacciones aparecieron en el ciclo 3 en dos casos, en el sexto en uno y en el primer ciclo en otro (en una paciente previamente tratada con carboplatino).

Las reacciones fueron de grado 1 en dos casos y de grado 2 en otros dos. Todas ellas presentaron síntomas cutáneos y en dos casos aparecieron además síntomas respiratorios.

Las pruebas cutáneas fueron positivas en intradermorreacción en tres de las cuatro pacientes y negativas en la cuarta.

Las cuatro pacientes se consideraron fenotípicamente reacciones inmediatas mediadas por Ig E y se sometieron a desensibilización, recibiendo un ciclo en un caso, dos ciclos en otro y tres en los

dos restantes. Dos pacientes (las que recibieron uno y dos ciclos) se suspendieron por progresión de la enfermedad. En las otras dos se completó el tratamiento planeado.

Aparecieron tres reacciones durante las desensibilizaciones, las tres en la misma paciente (reacción en el 25% de los pacientes y en el 33.33% de los ciclos), que presentó reacción grado 1 con síntomas exclusivamente cutáneos en los tres ciclos recibidos, que pudieron ser completados. La reacción inicial de esta paciente fue grado 2, con síntomas cutáneos y respiratorios. Las otras tres pacientes no presentaron ninguna reacción. La premedicación usada fueron corticoides y dexclorfeniramina, en la paciente que presentó las tres reacciones, y ranitidina y aspirina 200 mg en las tres que no presentaron ninguna reacción.

4.4.10 Reacciones por platinos: conclusiones

En resumen, los pacientes con reacciones por platinos tienden a presentar un fenotipo mediado por Ig E, apareciendo en pacientes previamente tratados con al menos 6-9 ciclos y clínica compatible con reacciones de hipersensibilidad inmediata en la mayoría de los casos.

Las pruebas cutáneas fueron positivas en más de la mitad de los pacientes, especialmente en aquellos con reacciones más graves, aunque la rentabilidad en nuestra serie es inferior a la encontrada por otros autores, probablemente por no haberse realizado en el momento óptimo.

Los pacientes con reacciones a oxaliplatino tienden a presentar síntomas más heterogéneos, con aparición de síntomas atípicos, como fiebre, dolor óseo o articular, escalofríos y malestar general, que sugieren un mecanismo mediado por liberación de citoquinas o mixto en algunos casos.

La población con reacciones inmediatas por carboplatino presentó en general reacciones más graves que aquellos que reaccionaron a oxaliplatino, sin embargo las pruebas cutáneas son negativas en mayor porcentaje de pacientes, incluyendo a algunos pacientes con reacciones iniciales graves y/ o reacciones durante la desensibilización,

La desensibilización con platinos usando el protocolo de una bolsa del HUNSC o el protocolo modificado con dos bolsas, es eficaz y presenta resultados similares a los obtenidos por otros grupos con protocolos más cautelosos. El principal factor de riesgo para sufrir una reacción durante la desensibilización con platinos es la gravedad de la reacción previa y, aunque la mayoría de las reacciones son leves y casi siempre de menor gravedad que la reacción inicial, la proporción de pacientes que las sufren puede ser hasta del 50% en aquellos pacientes en los que la reacción inicial fue grave.

4.5. Reacciones por taxanos

4.5.1 Datos demográficos de la población con reacciones por taxanos

En 48 pacientes (45 mujeres, 93.75%) se presentó una reacción por taxanos. La media de edad de este grupo de pacientes fue de 53.95 (SD 11.43). El fármaco implicado fue el paclitaxel en 32 casos (66.66%) y el docetaxel en 16 (33.33%). Los tumores más frecuentes fueron los de mama en 24 casos (50%), ovario y otros tumores ginecológicos en 17 (35.41%), pulmón (n= 6, 12.5%) y un caso de hemangioendotelioma hepático.

Hubo 35 reacciones inmediatas (72.91%) y 13 tardías (27.08%).

4.5.2 Reacciones inmediatas por taxanos

En 35 pacientes (32 mujeres, 91.42%) se presentó una reacción inmediata (figura 44).

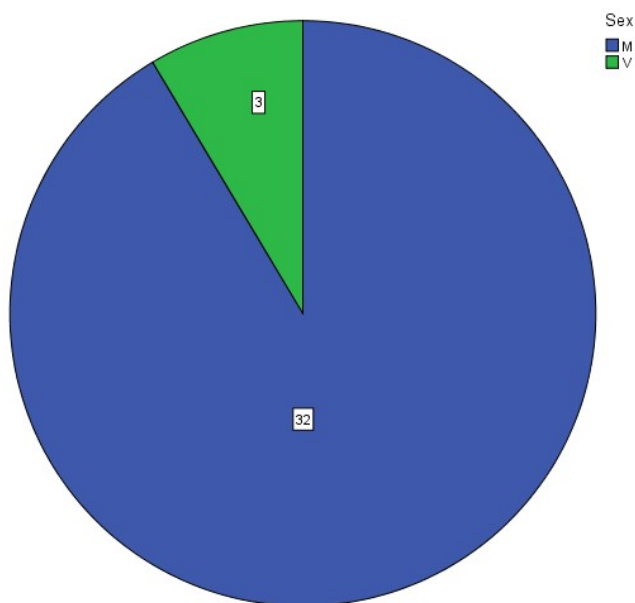


Figura 44: Distribución por sexos de los pacientes con reacción inmediata a taxanos

El gran predominio de las mujeres en las reacciones por taxanos, tanto inmediatas como tardías, se explica por ser fármacos de primera línea en el tratamiento del cáncer de mama, la neoplasia más frecuente actualmente en el sexo femenino en nuestra población(125) y, junto con los platinos, en el tratamiento del cáncer de ovario.

La media de edad fue de 55.4 (SD 11.10), con un rango de 35-78 y mediana y moda de 55.

El fármaco implicado fue el paclitaxel en 29 casos (82.85%) y el docetaxel en 6 (17.41%).

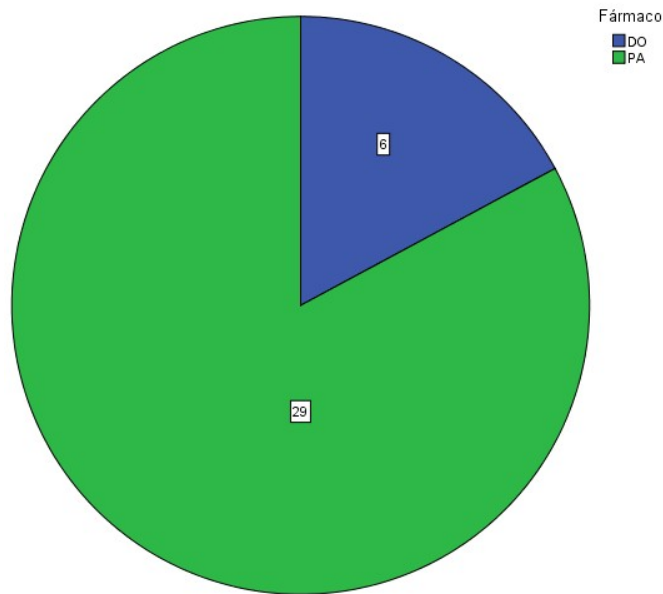


Figura 45: Fármacos implicados en las reacciones inmediatas por taxanos

Los tumores que presentaba esta población fueron ginecológicos (n= 15, 42.85%), de mama (n= 37.14%), pulmón (n= 6, 17.14%) y un caso de hemangioendotelioma (figura 46).

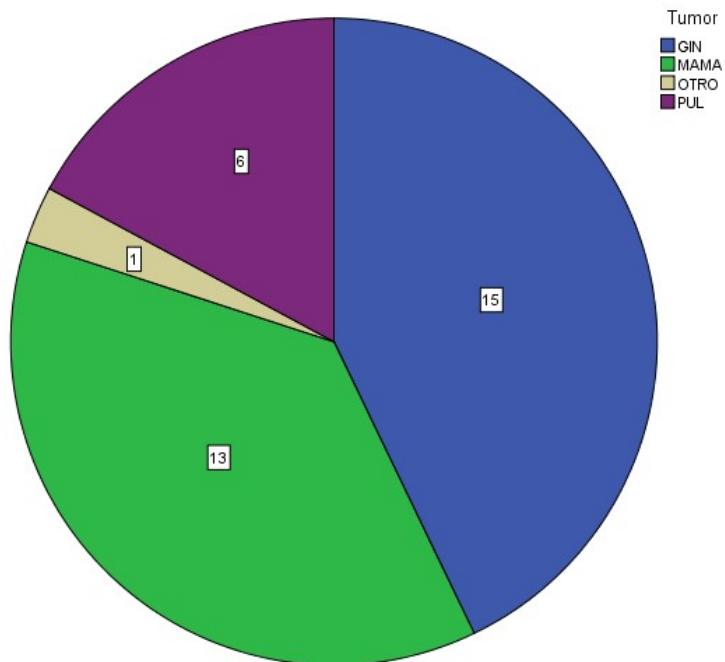


Figura 46: Reacciones inmediatas por taxanos: enfermedad oncológica

En el grupo de reacciones inmediatas los tumores de ovario y otros tumores ginecológicos superan a los de mama por un pequeño margen. Esto es debido a que el paclitaxel es el taxano implicado en la mayoría de las reacciones inmediatas. Este medicamento se utiliza en tumores de mama, pero también de ovario, mientras que el docetaxel, que, como hemos visto, está implicado en buena parte de las reacciones tardías, se utiliza con más frecuencia en el cáncer de mama. La gran mayoría de las reacciones aparecieron en el primer o segundo ciclo, al igual que se describe en la mayor parte de la literatura sobre el tema (130) (figura 47).

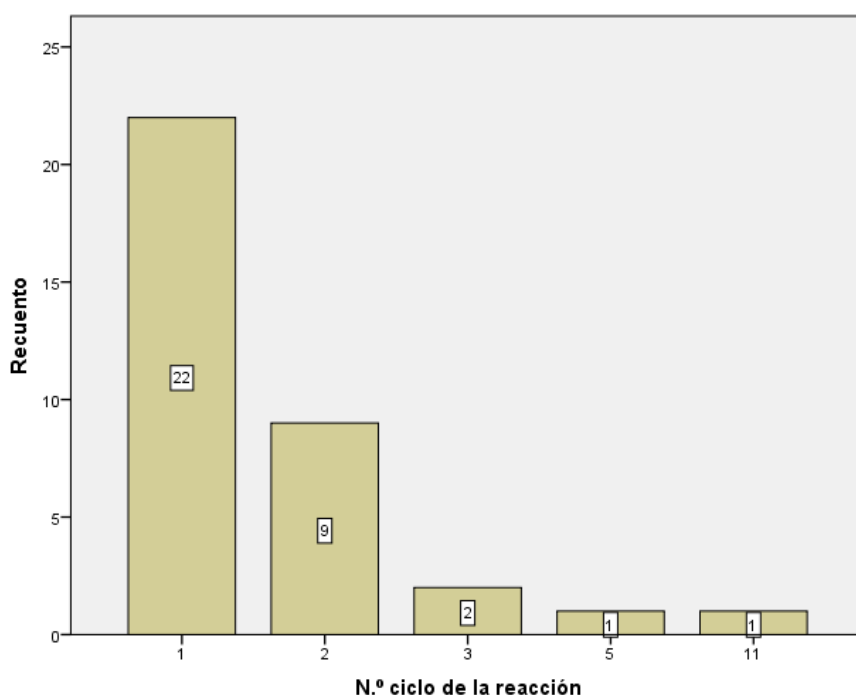


Figura 47: Reacciones inmediatas por taxanos: n° de ciclo de la primera reacción

Solo en un caso apareció una reacción en el ciclo número 11. Se trató de una reacción grave, grado 3 de Brown (se objetivó broncoespasmo con saturación de O₂ del 88%), en una paciente tratada con docetaxel para cáncer de pulmón. Las pruebas cutáneas no fueron realizadas y la paciente recibió 4 ciclos en régimen de desensibilización sin incidencias. Otra paciente con neoplasia ginecológica presentó una reacción grado 1 en el ciclo 5, recibió el ciclo que le quedaba con pauta de desensibilización y completó su tratamiento. Es posible que este segundo caso hubiera tolerado el fármaco en caso de haberse hecho una provocación.

El fenotipo de la mayoría de estas reacciones fue inmediato no mediado por Ig E en 29 pacientes (82.85%) tal como se muestra en la figura 48.

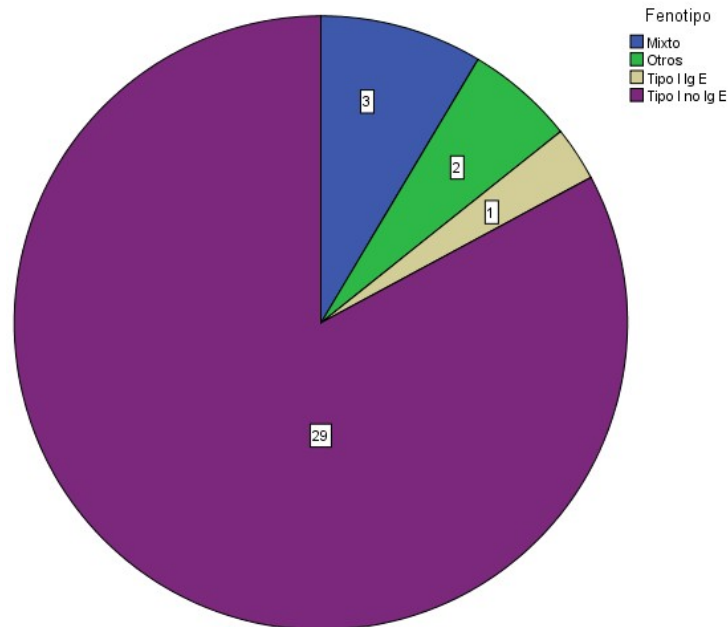


Figura 48: Fenotipo de las reacciones inmediatas por taxanos

En un caso (el paciente del hemangioendoteliona hepático) se etiquetó de reacción inmediata mediada por Ig E. Este paciente presentó una reacción grado 3 de Brown (broncoespasmo severo) en el segundo ciclo de paclitaxel. Se objetivaron pruebas cutáneas positivas en intradermorreacción y recibió hasta 15 ciclos de paclitaxel en régimen de desensibilización, hasta la progresión de su enfermedad.

Las pruebas cutáneas con taxanos no fueron realizadas en la mayoría de los pacientes, ya que, durante mucho tiempo, la utilidad de las mismas se ha considerado nula en la mayor parte de la literatura (40), (131). No obstante, en los últimos años, muchos autores se han replanteado la utilidad de estas pruebas para la estratificación de riesgo en los pacientes con reacciones por taxanos, y la posibilidad de la existencia de un mecanismo mediado por Ig E al menos en algunos de los pacientes (103). En nuestra serie, solo tres de los 35 pacientes con reacciones inmediatas fueron estudiados con pruebas cutáneas, encontrándose sólo un resultado positivo en este paciente. El mecanismo propuesto para explicar la sensibilización mediada por Ig E en pacientes

que nunca han estado expuestos al fármaco es por reactividad cruzada con el *Taxus baccata* (tejo) u otras especies relacionadas, pero en las islas Canarias no existe ninguna especie perteneciente a dicho género. Por desgracia, no se dispone de información sobre si el paciente con pruebas cutáneas positivas había residido previamente en otro lugar. En cualquier caso, el número de pacientes estudiado es demasiado pequeño para extraer conclusiones sobre la utilidad de las pruebas cutáneas a taxanos en nuestra población.

En tres pacientes se encontró un fenotipo mixto. En dos de ellos aparecieron datos que podrían apuntar a un mecanismo de liberación de citoquinas. En la tercera paciente aparecieron síntomas de reacción tardía cutánea con docetaxel, seguidos de reacción inmediata respiratoria grado 2 tanto con la reintroducción del docetaxel, como con la primera administración de paclitaxel.

Las dos pacientes con datos compatibles con CRS presentaron en uno de los casos broncoespasmo severo con cianosis y desaturación, junto con hipertensión y rash, y en el otro rash, taquicardia, fiebre y síntomas digestivos. Aunque el CRS como tal no está descrito con el uso de taxanos, la mayoría de los autores coinciden al describir síntomas atípicos, como dolor, fiebre o hipertensión, en relación con estos fármacos. Además, un estudio en pacientes tratados con paclitaxel, demostró cambios en los niveles plasmáticos de IL-10, IL-8 e IL-6 que se correlacionaban con los síntomas pseudogripales que aparecen en algunos de estos pacientes(59).

Otros dos pacientes fueron considerados como “otros” fenotipos, o no alérgicos/ reacción infusional leve según el diagnóstico de su informe. Ambas pacientes presentaron reacción leve en el primer ciclo, con calor y parestesias en un caso, y síntomas respiratorios leves y dolor lumbar en el otro y en ambas se reintrodujo el fármaco a menor velocidad y con premedicación (corticoides, antihistamínicos, ranitidina y aspirina) con buena tolerancia.

La gravedad de las reacciones se muestra en la figura 49 y los síntomas que presentaron los pacientes en la figura 50. La mayoría de las reacciones fueron grado 2 o moderadas (n= 17, 48.57%). Se observaron 9 reacciones grado 1 y otras 9 de grado 3 (25.71%).

Los síntomas fueron principalmente cutáneos (n=23, 65.71%) y respiratorios (n= 21, 60%), aunque destaca la alta proporción de síntomas cardiovasculares (n= 9, 25.71%), en su mayoría hipertensión, dolor torácico y/ o taquicardia, y de otros síntomas (n= 10, 28.57%), consistentes en su mayor parte en fiebre, escalofríos y dolor lumbar y que podrían corresponderse con un mecanismo de liberación de citoquinas.

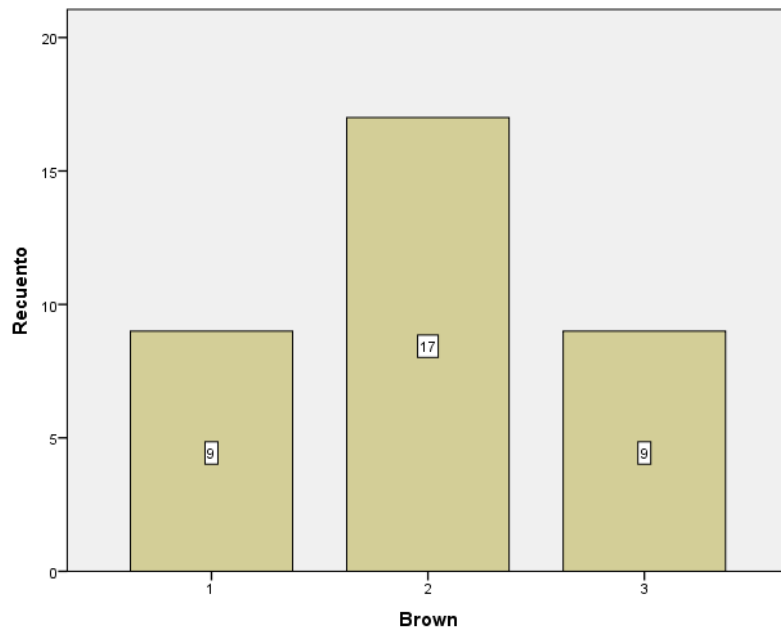


Figura 49: Gravedad de las reacciones inmediatas por taxanos

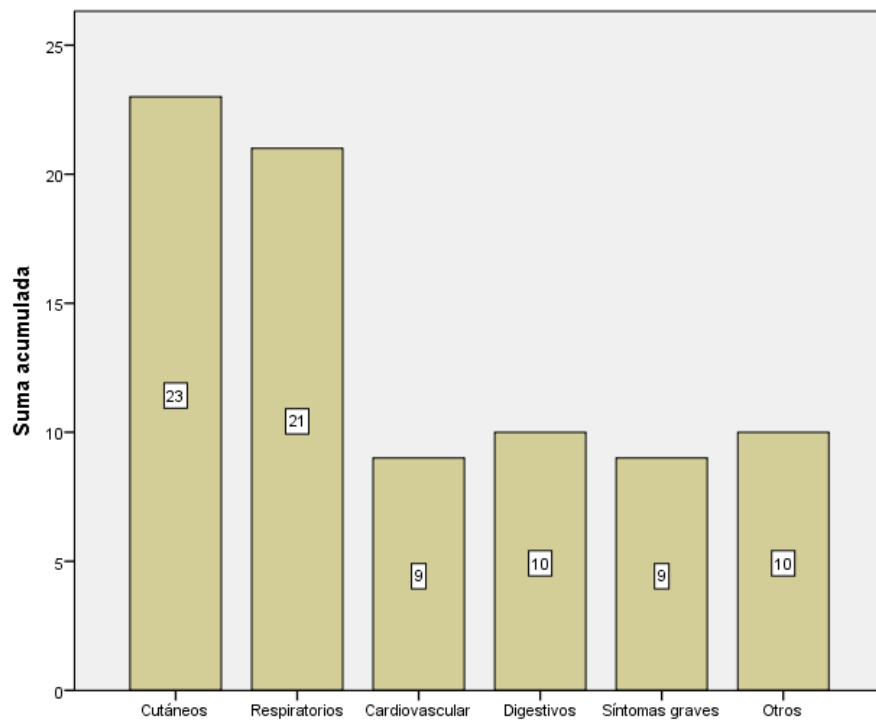


Figura 50: Clínica de las reacciones inmediatas por taxanos

En cuanto al manejo de las reacciones, la desensibilización se realizó en 31 de los 35 pacientes (88.57%) (figura 51).

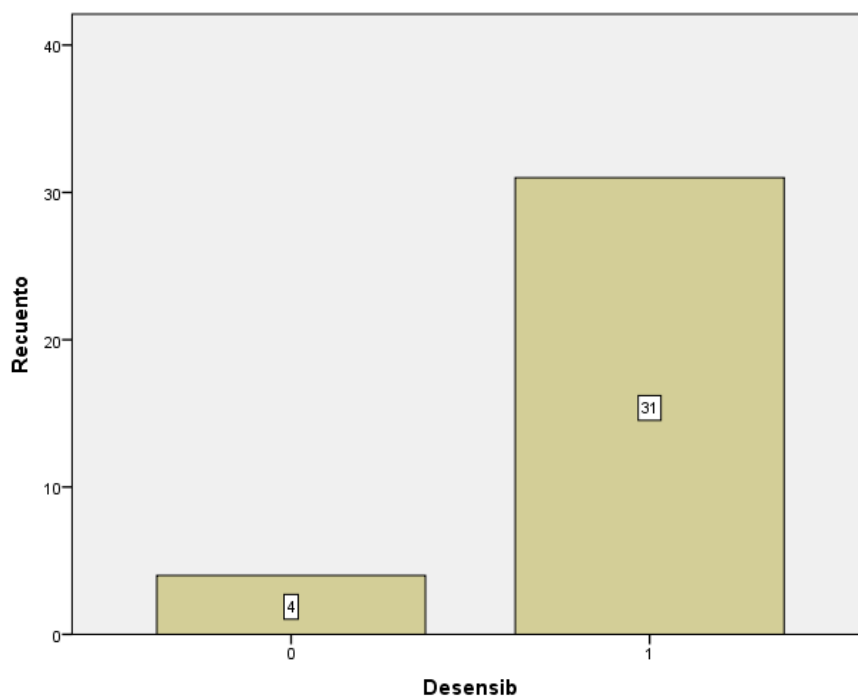


Figura 51: Proporción de pacientes desensibilizados con taxanos

Es una proporción bastante más alta que la encontrada en los platinos, de los que fueron desensibilizados solo el 62.29% de los pacientes, a pesar de que la proporción de reacciones grado 3 era incluso superior en el grupo de los taxanos (19.09% de reacciones grado 3 a platinos frente a un 25.71% en el grupo de los taxanos). Esto puede deberse a una mayor gravedad de las reacciones por platinos, que hubiera podido estratificarse mejor usando una clasificación con más categorías, como la CTCAE v4.0(132) o la del Hospital Ramón y Cajal de Madrid(117). También puede ser debido a una percepción de las reacciones por taxanos como menos graves por parte de los facultativos, tanto de Oncología Médica como de Alergología, o a una menor disponibilidad de alternativas en algunos casos. También podría influir la menor edad media de los pacientes con reacciones por taxanos (55.4 de media frente a 59.31 en el caso de los platinos) y, posiblemente, la mayor prevalencia de tumores potencialmente curables, como neoplasias de mama en tratamiento adyuvante y cánceres de ovario en tratamiento de primera línea.

De los cuatro pacientes que no fueron desensibilizados, dos fueron las dos reacciones leves re-expuestas al fármaco con premedicación, que toleraron 6 y 5 ciclos respectivamente. Las otras dos fueron una neoplasia de pulmón avanzada con reacción grado 3 en su primer ciclo en la que la oncóloga responsable consideró que el balance riesgo/ beneficio era desfavorable y una paciente con cáncer de mama estadio IV que rechazó la desensibilización.

4.5.3 Reacciones tardías a taxanos

13 pacientes, todas de sexo femenino presentaron una reacción clínicamente compatible con reacción tardía estando en tratamiento con taxanos. La media de edad de este grupo fue de 50.07 (SD 11.82). Los fármacos implicados fueron el docetaxel en 11 casos y el paclitaxel en dos. Los tumores que presentaba esta población fueron de mama en las 11 pacientes (84.61%) tratadas con docetaxel y de ovario en las dos tratadas con paclitaxel.

Los síntomas iniciales fueron cutáneos en todas las pacientes, consistentes en placas eritematosas con descamación con hiperpigmentación residual. Estos síntomas están descritos en el 5% de los pacientes tratados con docetaxel y en el 10% de los tratados con paclitaxel, y se consideran una variante del síndrome mano pie(73). Sin embargo, en nuestra población la incidencia de este tipo de síntomas fue muy superior en las pacientes tratadas con docetaxel que en los tratados con paclitaxel. No se encontraron reacciones cutáneas tardías graves. Las pruebas cutáneas se realizaron a dos de las 13 pacientes y, sorprendentemente fueron positivas en lectura inmediata en una de ellas. En esta paciente se reintrodujo el fármaco con premedicación, tolerando tres ciclos hasta que fue suspendido por progresión de la enfermedad.

El fármaco responsable fue reintroducido en 12 de las 13 pacientes, siempre con premedicación, habitualmente antihistamínicos orales de manera continuada, corticoides orales desde 3 días antes del ciclo hasta dos días después, corticoides tópicos en caso de necesidad e hidratación y cuidados de la piel. En 5 pacientes de las 12 (41.66%) la reintroducción volvió a desencadenar los mismos síntomas, si bien con menor intensidad en cuatro de ellos, permitiendo completar el tratamiento en todos los casos salvo uno. En total las 12 pacientes recibieron 43 ciclos adicionales con premedicación. La única paciente en la que tuvo que suspender el tratamiento presentó tras el tercer ciclo con paclitaxel, además de los síntomas cutáneos, un cuadro de neumonitis que fue atribuida al fármaco.

4.5.4. Desensibilización con taxanos

La desensibilización con taxanos se realizó en 31 pacientes (28 mujeres, 90.32%). La edad media de este grupo fue de 55.74 (SD 11.08), con un rango de 35-78. 25 pacientes fueron desensibilizados a paclitaxel y 6 a docetaxel.

Los tumores más prevalentes en esta población fueron los ginecológicos (n= 13, 41.93%) y los de mama (n=12, 38.7%), seguidos de los de pulmón (n= 5, 16.12%).

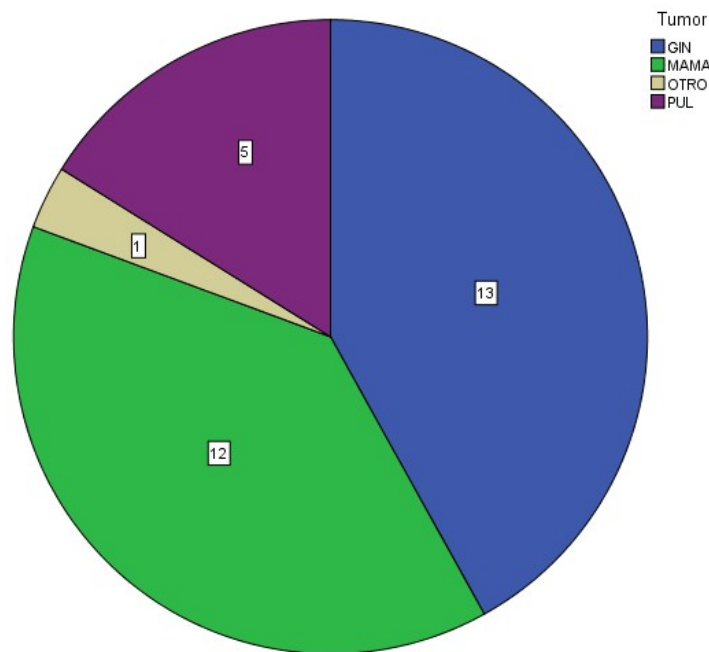


Figura 52: Pacientes desensibilizados a taxanos: enfermedad oncológica

La primera reacción apareció como media en el ciclo 1.87 (SD 1.91), con una mediana y una moda de 1 y un rango de 1-11.

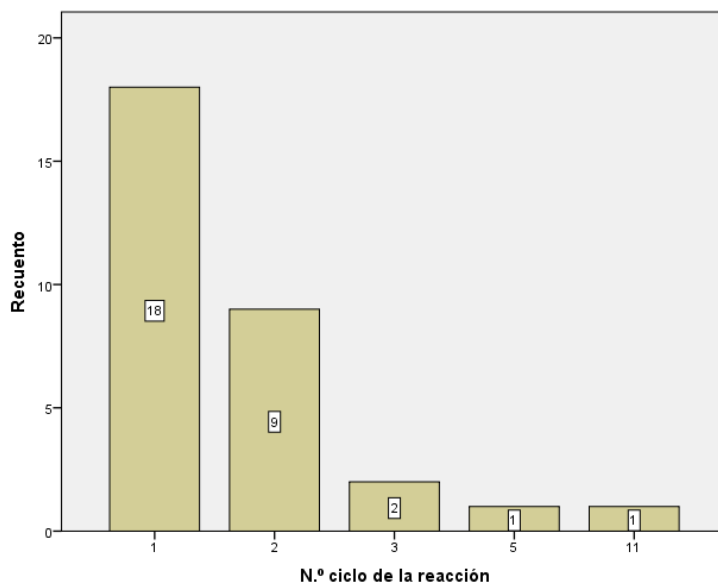


Figura 53: Pacientes desensibilizados a taxanos: n° de ciclo de la primera reacción

Las reacciones fueron leves en 7 pacientes (22.58%), moderadas o grado 2 en 16 (51.61%) y graves o grado 3 en 8 (25.8%) (figura 54).

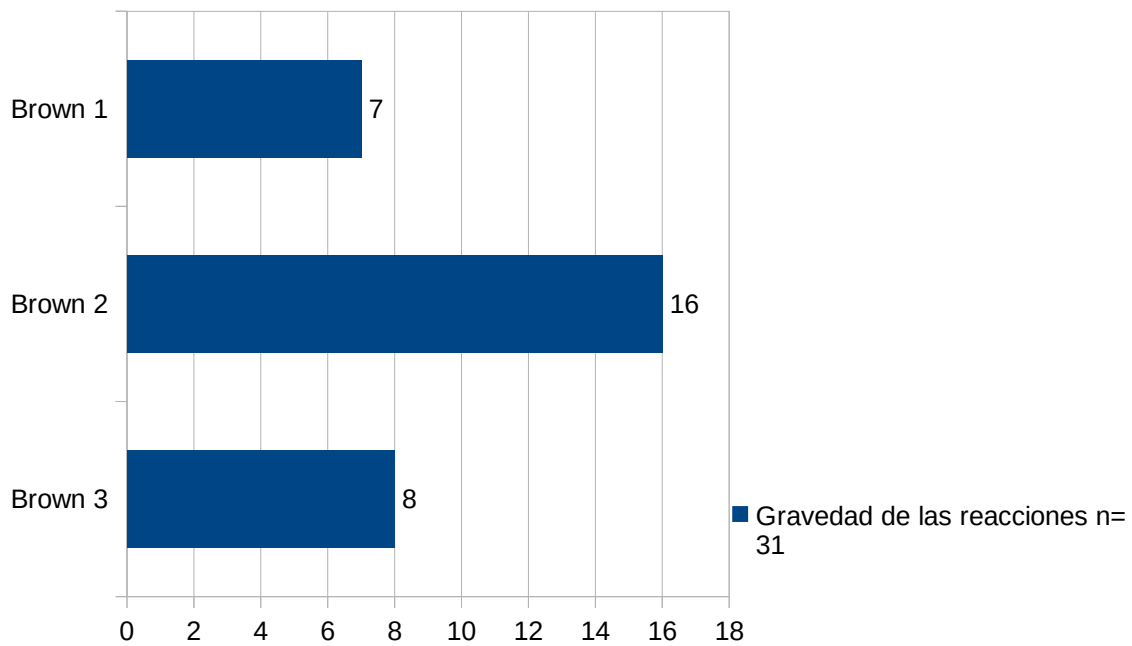


Figura 54: Pacientes desensibilizados a taxanos: gravedad de las reacciones.

Los síntomas que presentaron los pacientes se muestran en la figura 55, expresados como porcentaje de pacientes que presentaron cada tipo de síntomas.

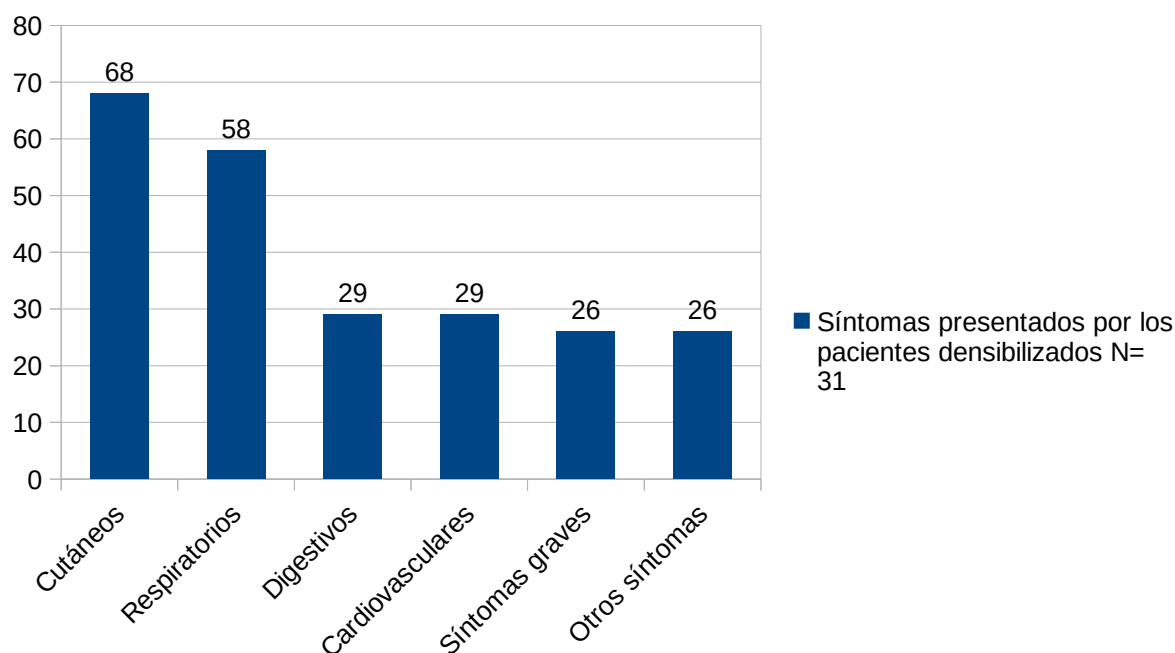


Figura 55: Síntomas de las reacciones a taxanos en los pacientes desensibilizados

Las pruebas cutáneas solo se realizaron tres pacientes, con resultado positivo solo en uno de ellos, ya comentado anteriormente. Como ya se ha dicho, el número es demasiado pequeño para sacar ninguna conclusión.

Todos los pacientes estaban premedicados con dexclorfeniramina y la mayoría (n= 27, 87.09%) con corticoides, generalmente dexametasona 12 mg. La aspirina se utilizó en 25 pacientes (80.64%), de los cuales la mayoría recibieron 200 mg (n= 21, 84%), tres pacientes recibieron solo 100 mg (12%) y en solo un caso se administraron 500 mg. El montelukast se usó en 20 pacientes (64.51%), la ranitidina en 28 (90.32%) y los antihistamínicos no sedantes en 13 pacientes (41.93%).

En todos los pacientes se usó exclusivamente el protocolo de una bolsa del HUNSC.

Se administró un total de 174 ciclos en los 31 pacientes, siendo completados todos ellos. La media de procedimientos por pacientes fue de 5.61 (SD 3.68), con un rango de 1-15, mediana de 5 y moda de 4 (figura 56).

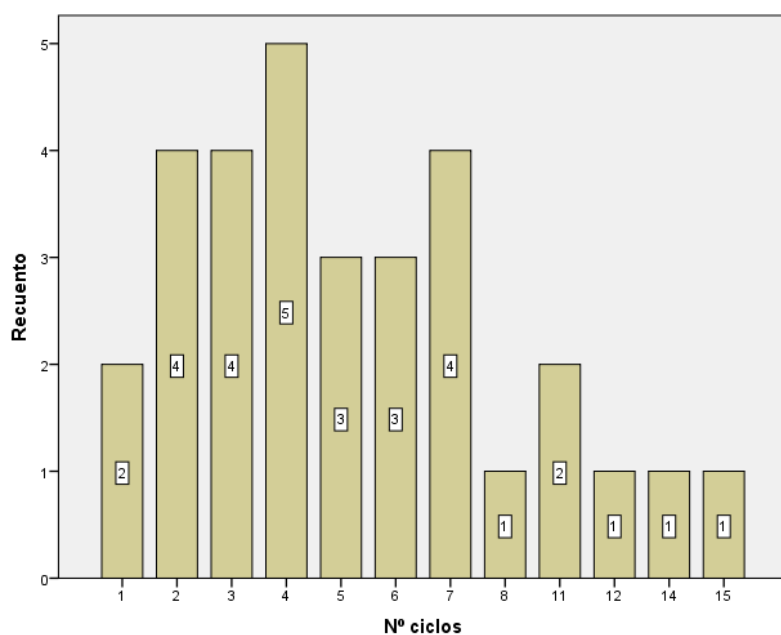


Figura 56: Pacientes desensibilizados a taxanos: número de procedimientos realizados

Solo se registraron cuatro reacciones en cuatro pacientes diferentes, tres mujeres y un hombre, diagnosticados de neoplasia de endometrio en un caso y de cáncer de pulmón en los otros tres. El fármaco implicado fue el paclitaxel en tres casos y el docetaxel en uno. Esto se traduce en una reacción en el 12.9% de los pacientes y en el 2.29% de los ciclos, lo cual es muy inferior a la tasa de reacciones registrada con los platinos en nuestra población.

Las cuatro reacciones se presentaron en el primer ciclo, dos de ellas fueron de grado 2 con síntomas respiratorios y dos de grado 1, en un caso con dolor lumbar y en el otro con rash en miembros superiores varias horas después de completarse el procedimiento. Todas las reacciones se manejaron con medicación sintomática, permitiendo retomar la pauta de desensibilización sin incidencias.

Las reacciones iniciales en estos pacientes fueron grado 3 en tres de los pacientes y grado 1 en otra. Una de las pacientes presentó una reacción más severa que su reacción inicial (reacción previa grado 1 y reacción grado 2 con broncoespasmo leve en la desensibilización). Los otros tres pacientes presentaron reacciones de menor intensidad que la previa.

En una de estas pacientes no se administraron más ciclos, por no existir indicación para ello. En los otros tres se continuó el tratamiento hasta la progresión en dos casos y hasta la finalización del mismo en otro.

Llama la atención que tres de las cuatro reacciones ocurrieron en pacientes con cáncer de pulmón y solo una en una paciente con neoplasia de endometrio. Esto supone que el 60% de los 5 pacientes con cáncer de pulmón que fueron desensibilizados presentaron una reacción, frente al 4% de los 25 con otros diagnósticos. Solo en uno de estos pacientes la reacción fue respiratoria (la otra paciente que presentó un broncoespasmo se estaba tratando una neoplasia de endometrio), pero es posible que el estatus de fumador previo o la existencia de EPOC y/ o asma, hayan condicionado una mayor tasa de reacciones durante la desensibilización en este grupo de pacientes. Este efecto no se observó en los pacientes desensibilizados a carboplatino, donde solo uno de cinco (20%) de los pacientes con cáncer de pulmón presentó reacción durante el procedimiento, frente a un 42% del total de pacientes desensibilizados a carboplatino. Una explicación podría ser algún tipo de interacción entre los taxanos o sus excipientes, conocidos activadores del complemento, con algún mediador liberado por las células tumorales pulmonares. En la literatura no hay muchos datos sobre desensibilización a citostáticos en pacientes con cáncer de pulmón. Las mayores series publicadas constan principalmente de tumores ginecológicos y digestivos(40), o no especifican qué patología presentaban los pacientes que tuvieron reacciones con taxanos (117). Goksel *et al* han publicado en 2015 una serie de 5 pacientes con cáncer de pulmón que recibieron un total de 19 ciclos de docetaxel, con reacciones leves en todos ellos(133). Por el contrario, otro grupo publicó en 2011 otros 5 casos en los que se realizó un número no determinado de desensibilizaciones con docetaxel sin ningún evento adverso(134).

4.5.5. Reacciones por taxanos: conclusiones

Las reacciones con taxanos aparecen fundamentalmente en el primer o segundo ciclo, presentando un fenotipo de reacciones inmediatas no mediadas por Ig E. Se cree que podrían estar causadas por mecanismos de activación del complemento, liberación de citoquinas o activación directa de receptores en el mastocito. Se caracterizan por presentar en muchos casos síntomas atípicos, como dolor lumbar, hipertensión y taquicardia y por la alta frecuencia de síntomas respiratorios.

El docetaxel se relacionó principalmente con reacciones cutáneas tardías de mecanismo incierto, mientras que el paclitaxel fue el responsable de la mayoría de las reacciones inmediatas.

La desensibilización con una sola dilución del fármaco fue segura y bien tolerada en la mayoría de los pacientes, aunque es posible que algunos de los pacientes con reacciones leves incluidos en el protocolo hubieran tolerado una infusión regular del fármaco, caso de haberse hecho un test de provocación.

En nuestra población se observó que la mayoría de las reacciones durante la desensibilización correspondían a pacientes con cáncer de pulmón, pero el número de pacientes y la evidencia disponible hasta la fecha son insuficientes para establecer si se trata de un hallazgo casual.

4.6 Reacciones con anticuerpos monoclonales

4.6.1 Datos demográficos de la población con reacciones por anticuerpos monoclonales

En el periodo de estudio fueron remitidos 25 pacientes (19 mujeres, 76%) por sospecha de reacción de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento del cáncer. La edad media de este grupo fue de 58.6 (SD 13.91), con un rango de 31-88 y una mediana de 60.

20 de estas reacciones fueron inmediatas y 5 tardías.

Los fármacos implicados fueron el rituximab en 15 pacientes (60%), cetuximab en 8 (32%) y el trastuzumab en dos (8%).

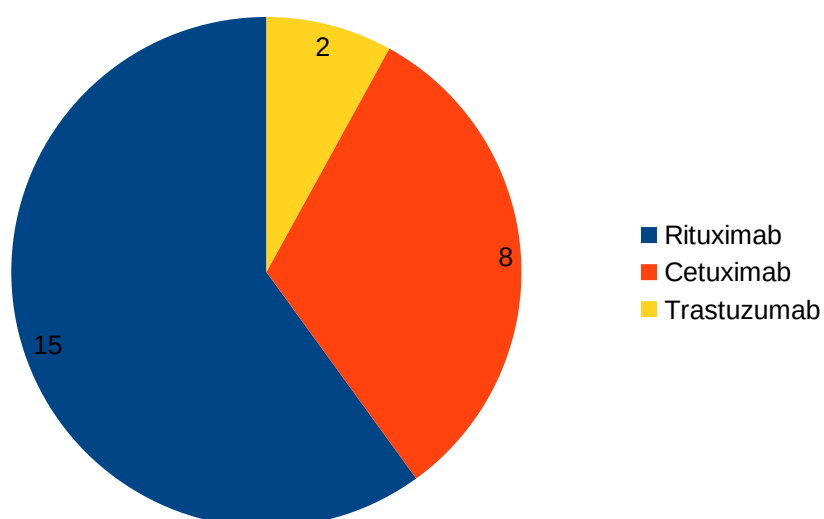


Figura 57: Anticuerpos monoclonales: fármacos implicados en las reacciones

Los tumores que presentaban los pacientes fueron en su mayoría neoplasias hematológicas, especialmente diferentes tipos de linfomas, en 15 casos (60%), digestivas en 6 (24%), de mama en dos (8%) y de cabeza y cuello en otros dos casos (8%).

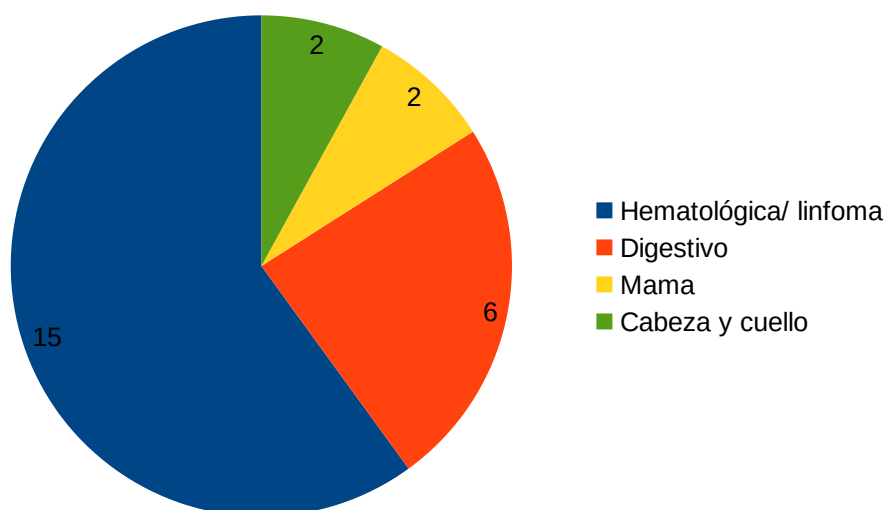


Figura 58: Patología oncológica de los pacientes con reacciones a Mab

4.6.2 Pruebas cutáneas con monoclonales

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 17 de los 25 pacientes. 13 de ellos habían reaccionado a rituximab y 4 a cetuximab. A los pacientes con reacciones por cetuximab además se les realizó el prick test con la batería comercial de carnes de mamíferos para descartar sensibilización a alfa-gal, con resultado negativo en todos ellos.

Las pruebas cutáneas no fueron realizadas en los 8 pacientes restantes. De ellos, 4 presentaban reacciones a cetuximab, dos a rituximab y dos fueron reacciones tardías por trastuzumab. En 6 pacientes con reacciones inmediatas no se hicieron las pruebas. El motivo fue por tratamiento con antihistamínicos y/ o corticoides en 4 casos y por motivos logísticos (imposibilidad de las pacientes para venir al centro en la fecha concertada) en los otros dos casos. Estas dos últimas pacientes habían presentado una reacción severa con cetuximab y se optó por administrar el siguiente ciclo en régimen de desensibilización, sin hacer las pruebas cutáneas.

4.6.3 Descripción de las reacciones con anticuerpos monoclonales

Las reacciones fueron inmediatas en 20 pacientes (80%) y tardías en 5.

Los síntomas de la reacción inicial en el total de los pacientes (reacciones inmediatas y tardías) y en los que reaccionaron a rituximab y a cetuximab (expresado en porcentaje de pacientes que presentaron cada categoría de síntomas dentro de cada grupo) aparecen en la figura 59.

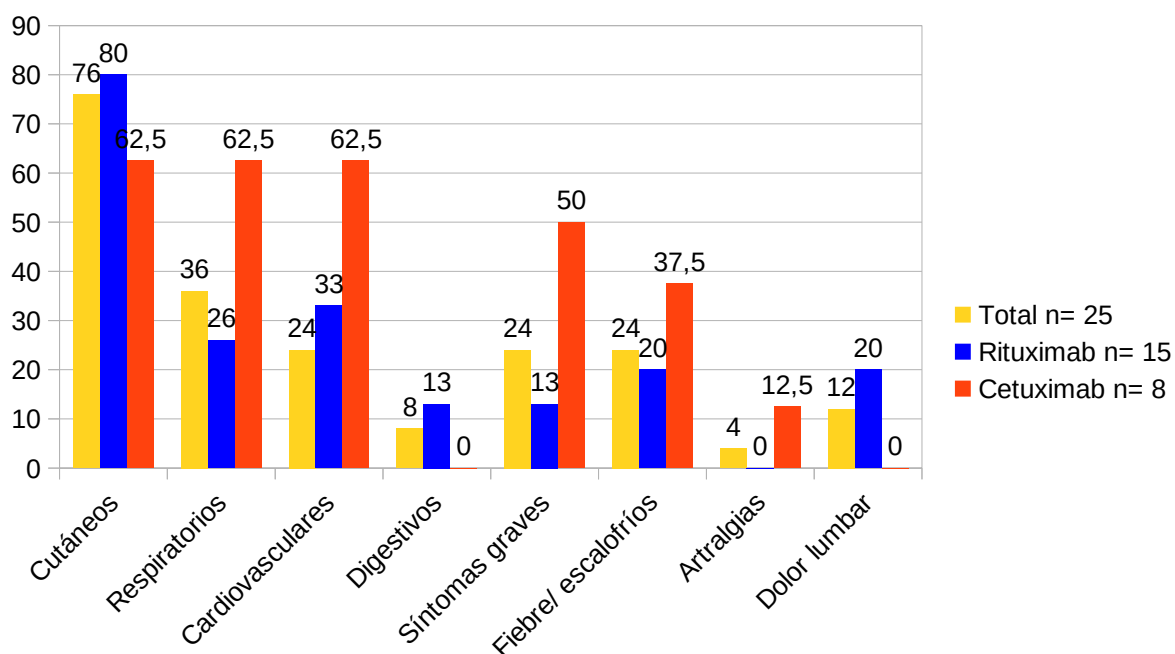


Figura 59: Reacciones con monoclonales: síntomas de la reacción inicial (porcentaje de pacientes que presentaron cada categoría de síntomas). Dos pacientes con reacción por trastuzumab presentaron síntomas cutáneos exclusivos.

Se observa una mayor prevalencia de síntomas cutáneos en el grupo del rituximab, frente a un mayor protagonismo de los síntomas respiratorios y cardiovasculares, así como una mayor presencia de síntomas graves en el grupo del cetuximab. La fiebre y/ o escalofríos también resultan más prevalentes en el grupo del cetuximab, aunque hay que tener en cuenta que en este grupo están incluidas las dos reacciones tardías por cetuximab.

La gravedad de las 20 reacciones inmediatas fue graduada de acuerdo con la clasificación de Brown, aunque en algunos casos, la presencia de síntomas atípicos como la fiebre o el dolor, hacen difícil aplicar esta clasificación de manera precisa. Las cinco reacciones tardías, fueron leves. Cuatro de ellas presentaron clínica exclusivamente cutánea y una fue compatible con una enfermedad del suero leve, con rash, fiebre y artralgias, sin afectación renal ni de otro tipo, y que se resolvió con paracetamol en unos días.

La siguiente gráfica muestra la gravedad de las 20 reacciones inmediatas:

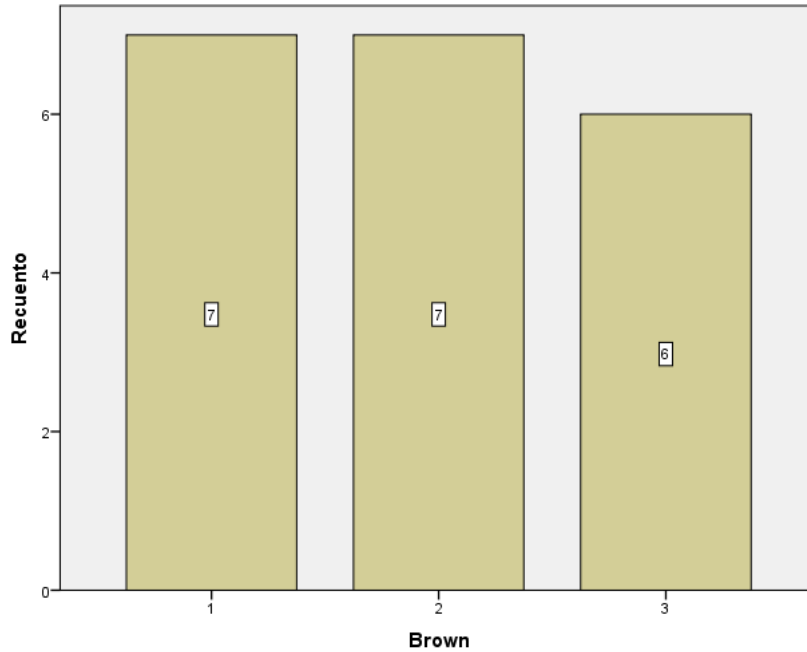


Figura 60: Reacciones inmediatas a Mab: gravedad según Brown

Hubo 14 reacciones inmediatas por rituximab y 6 por cetuximab. La gravedad de las reacciones inmediatas según el fármaco implicado se muestra en la figura 61. Se observa que la mayor parte de las reacciones por rituximab fueron leves y moderadas, mientras que en el grupo del cetuximab predominan las reacciones graves.

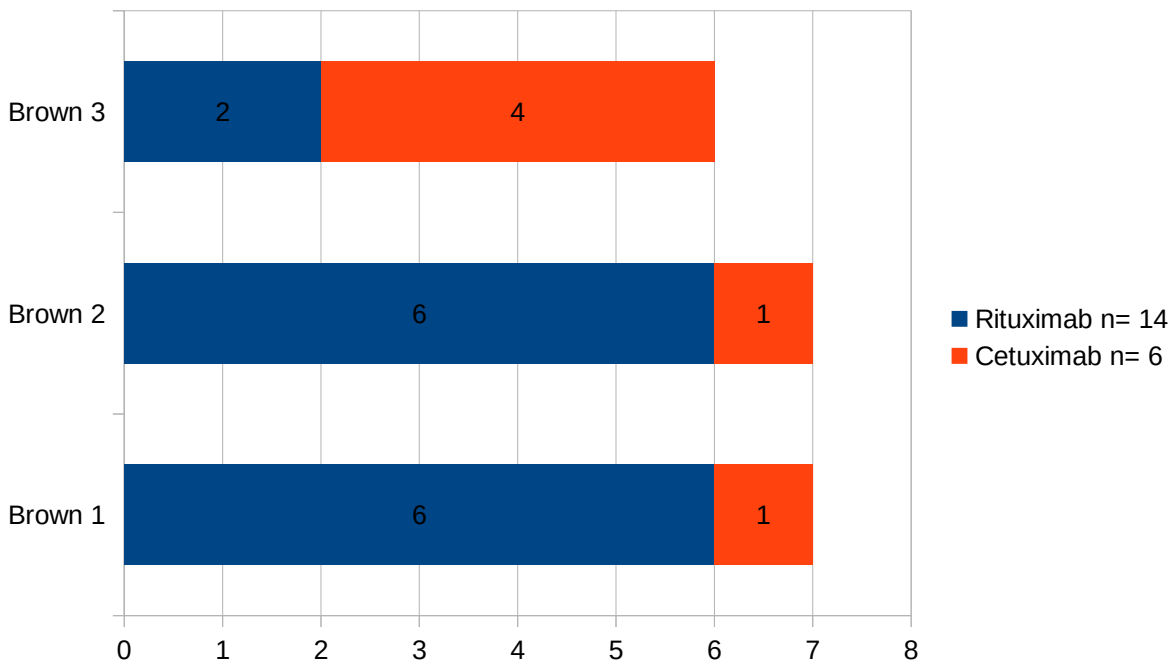


Figura 61: Reacciones inmediatas por Mab: gravedad según fármaco implicado

La mayoría de las reacciones (n= 20, 80%) se presentaron en el primer ciclo, apuntando a una etiología no mediada por Ig E, en otros 5 casos aparecieron en los ciclos 2, 3, 8, 10 y 13. Las reacciones tardías aparecieron casi todas tras el ciclo 1, excepto un caso de rash acneiforme por trastuzumab tras el ciclo 10, apuntando a un origen tóxico en la mayoría de los casos. El paciente con síntomas de enfermedad del suero también presentó reacción en el primer ciclo de cetuximab, esto podría explicarse por una sensibilización previa a proteínas de origen murino. Dos reacciones inmediatas a rituximab aparecieron en los ciclos 2 y 8, ambas con pruebas cutáneas negativas y otras dos a cetuximab, ambas de grado 3 aparecieron en los ciclos 3 y 13. Desafortunadamente las pruebas cutáneas no pudieron realizarse en ninguna de estas dos pacientes y ambas fueron desensibilizadas con éxito sin poder confirmar o descartar una hipersensibilidad mediada por Ig E. Los 5 pacientes con reacciones tardías fueron dos hombres y tres mujeres. Cuatro de ellos reaccionaron en el primer ciclo y una paciente reaccionó en el ciclo número 10 de trastuzumab. En este grupo están incluidas las dos reacciones por trastuzumab, ambas exantemas acneiformes, atribuidos a toxicidad y que no impidieron continuar con la administración del fármaco.

Además en este grupo se encuentra el sujeto con hallazgos compatibles con enfermedad del suero tras la primera administración de cetuximab, en el que se optó por un cambio de medicación a panitumumab, que toleró sin incidencias. Los otros dos pacientes fueron re-expuestos a los fármacos implicados, rituximab y cetuximab respectivamente. La paciente con reacción por rituximab toleró sin incidencias los 13 ciclos que le quedaban. El otro paciente, un varón que tuvo inicialmente un cuadro de fiebre y rash horas después de la administración del primer ciclo cetuximab, presentó en la readministración una reacción inmediata. Aunque se le ofertó la desensibilización con el fármaco, prefirió un cambio de tratamiento.

4.6.4. Fenotipado de las reacciones por anticuerpos monoclonales

Los fenotipos de las reacciones por monoclonales aparecen en la figura 62. La mayoría de las reacciones (36%) fueron etiquetadas como reacciones tipo I no mediadas por Ig E. En 6 casos (24%) se encontraron datos compatibles con una reacción mediada por liberación de citoquinas, en dos (8%) se consideró un fenotipo de reacción tardía puro, en 5(20%) mixto y en tres pacientes (12%) se calificó como “otros fenotipos”.

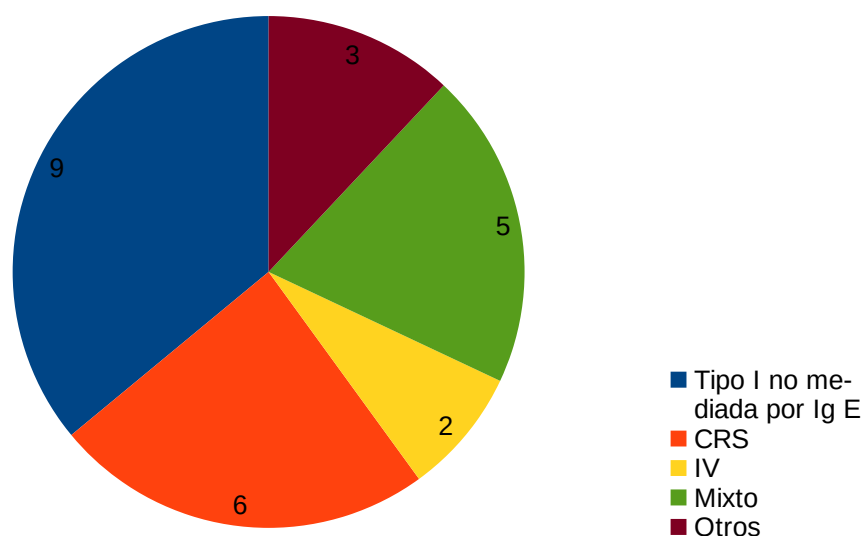


Figura 62: Fenotipos atribuidos a las reacciones por Mab

Las reacciones por monoclonales plantean dificultades diagnósticas especiales. Por un lado, la mayoría de las reacciones aparecen en los primeros ciclos, haciendo improbable un mecanismo mediado por Ig E. Por otro los síntomas de estas reacciones suelen ser atípicos, con frecuencia aparecen fiebre, escalofríos, hipertensión o dolor óseo o abdominal junto con otros síntomas más clásicos como el rash y los síntomas respiratorios, que en ocasiones pueden ser severos. Es probable que en la mayoría de estas reacciones se combinen diferentes mecanismos de acción como la activación del complemento, la liberación de citoquinas y/ o la activación directa del mastocito. Las reacciones tardías también plantean numerosas dudas, especialmente por la conocida toxicidad cutánea de algunos de estos fármacos como el cetuximab. Ello se refleja en los diagnósticos imprecisos, con un considerable porcentaje de los pacientes calificados como de fenotipo mixto u “otros fenotipos”.

El diagnóstico reflejado en los informes de estos pacientes tampoco es concluyente en la mayoría de los casos. En 16 pacientes (64%) se dio un diagnóstico de reacción infusional, en dos de reacción de hipersensibilidad inmediata, en otros dos de reacción de hipersensibilidad tardía, en dos se descartó la alergia, en dos se determinó que se trataba de probable toxicidad y en uno se etiquetó como reacción no determinada.

Estos diagnósticos se corresponden de manera muy imperfecta con los fenotipos. Así, dentro del grupo de 16 pacientes diagnosticados de reacciones “infusionales”, hay 8 pacientes con fenotipo probable de reacción tipo I no mediada por Ig E, cinco que por su clínica fueron clasificados como CRS, y tres con fenotipo mixto con datos tanto de CSR como de reacción tipo I. Hay una paciente diagnosticada de hipersensibilidad inmediata por cetuximab, por las características y la gravedad de la reacción, que tras el fenotipado fue incluida en el grupo de reacciones tipo I no mediadas por Ig E, aunque las pruebas cutáneas no llegaron a realizarse por lo que no podemos excluir con certeza con un mecanismo mediado por Ig E.

4.6.5 Desensibilización con anticuerpos monoclonales

De los 20 pacientes con reacciones inmediatas por Mab, 17 recibieron al menos un ciclo en régimen de desensibilización.

Los otros tres pacientes restantes presentaban reacciones leves, a rituximab en dos casos y a cetuximab en uno, con clínica cutánea exclusiva en dos de ellos y síntomas cutáneos y fiebre en otro. Los tres recibieron el tratamiento a la mitad de la velocidad normal y con premedicación (paracetamol, aspirina, antihistamínicos y corticoides) con buena tolerancia en los tres casos, completando 15, 3 y 7 ciclos respectivamente.

Los 17 pacientes desensibilizados fueron 11 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 61.11 (SD 13.42), rango 47-88 y mediana de 62. En 12 pacientes el fármaco implicado fue el rituximab y en 5 el cetuximab. Los tumores que presentaban fueron hematológicos (principalmente linfoma no Hodgkin) en 12 pacientes, cáncer de colon metastásico en 4 y cáncer de orofaringe en uno. La mayoría de las reacciones (14) aparecieron la primera administración del fármaco, una apareció en el ciclo 3, otra en el 8 y otra en el 13.

La gravedad de las reacciones fue de grado 1 en 5 pacientes (29.41%), grado 2 en 6 (35.29%) y grado 3 en otros 6.

Los síntomas que presentaron los pacientes fueron cutáneos en 13 casos (76.47%), respiratorios en 8 (47.05%), cardiovasculares en 4 (23.52%), digestivos en 2 (11.76%), fiebre o escalofríos en 3 (17.64%), dolor en 3 (17.64%) y síntomas graves en 6 (35.29%) (figura 63).

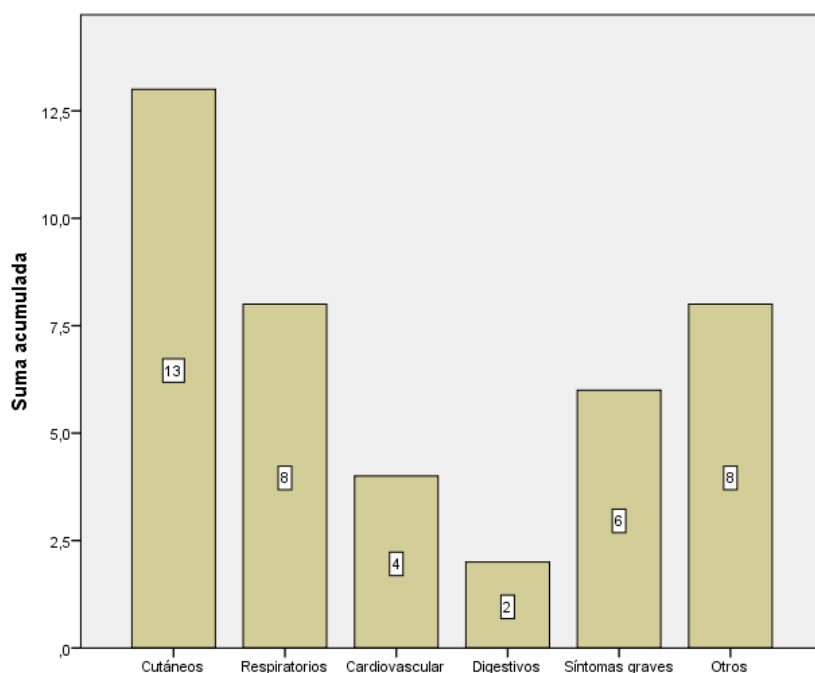


Figura 63: Pacientes desensibilizados a monoclonales: síntomas de la reacción inicial

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 14 pacientes, siendo negativas en todos ellos.

El fenotipo de las reacciones de los pacientes desensibilizados fue de reacción inmediata no mediada por Ig E en más de la mitad de los casos (n= 9, 52.94%), de CRS en 4 casos (23.52%) y mixto en otros 4 casos (figura 64).

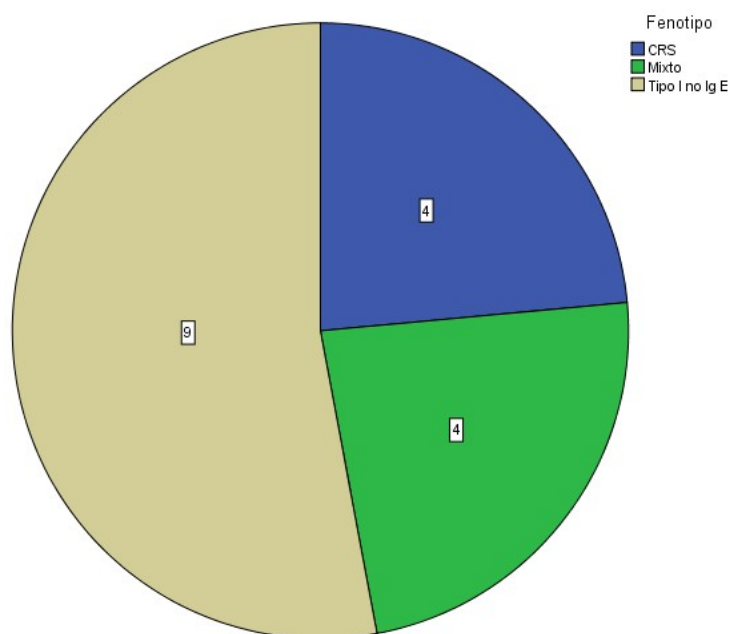


Figura 64: Fenotipos de las reacciones en los pacientes desensibilizados a Mab

Hay que destacar que 4 de los 5 pacientes desensibilizados a cetuximab presentaron una reacción compatible con una reacción de hipersensibilidad tipo I. Solo en un caso se presentó una reacción etiquetada como mixta, por la presencia de escalofríos y temblores junto con síntomas cutáneos y respiratorios. Sin embargo, en la población desensibilizada a rituximab solo 5 pacientes presentaban síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad tipo I o inmediata, mientras que en cuatro la reacción era más compatible con un CRS y en otros 3 con una reacción mixta.

En 16 pacientes se usó el protocolo habitual de una bolsa. En una paciente remitida por el Servicio de Hematología por reacción grado 3 con rituximab, se empleó el protocolo de dos bolsas en los dos primeros ciclos, para luego pasar al protocolo de una bolsa sin incidencias, administrándose un total de 5 ciclos.

Las premedicaciones utilizadas fueron dexclorfeniramina en todos los pacientes, ranitidina (n=14, 82.35%), paracetamol (n=12, 70.58%, utilizado en todos los pacientes desensibilizados a rituximab), aspirina 200 mg (n= 11, 64.7%), montelukast (n= 11, 64.7%), corticoides (n=11, 64.7%) y antihistamínicos no sedantes (n= 47.05%).

El paracetamol está indicado normalmente como premedicación en los pacientes que reciben rituximab. En cuanto a los corticoides, su uso ha sido más frecuente que en los pacientes desensibilizados a platinos y taxanos. Aunque se sabe que carecen de utilidad para prevenir las reacciones de hipersensibilidad inmediata(115), fueron prescritos principalmente en pacientes desensibilizados a rituximab con el objetivo de prevenir o reducir la intensidad de los síntomas producidos por liberación de citoquinas. El fundamento de esta práctica es que los corticoides han mostrado eficacia en la prevención y tratamiento del CRS por otros anticuerpos monoclonales como el blinatumomab y para tratar los síntomas neurológicos del CRS inducido por inmunoterapia CAR T(14).

Se administraron un total de 123 ciclos en los 17 pacientes, de los cuales 122 fueron finalizados y uno fue suspendido por reacción. La media de ciclos por paciente fue de 7.23 (SD 5.42), mediana y moda de 5, rango 1-17. La figura 65 muestra la distribución del número de ciclos administrados por paciente:

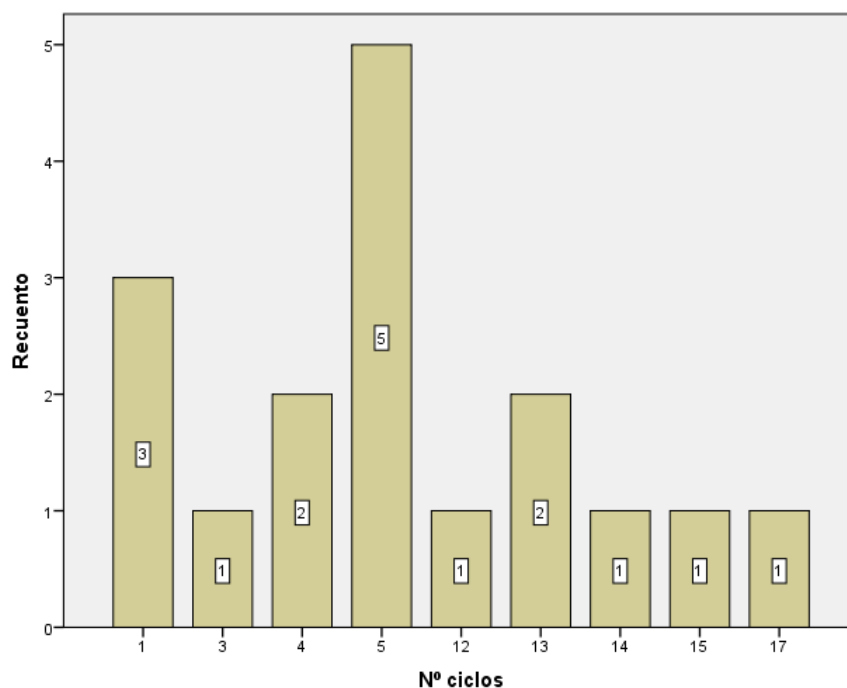


Figura 65: Desensibilización con Mab: número de procedimientos realizados por paciente

Todos los ciclos fueron tolerados sin reacción salvo uno. Se trató de un paciente que presentó una reacción a rituximab clínicamente compatible con CRS (clasificada como grado 3 de Brown en la evaluación inicial) con dolor abdominal, escalofríos, temblores y taquicardia en el ciclo número 8. Se intentó la desensibilización con el protocolo de una bolsa y premedicación con antihistamínicos, paracetamol y ranitidina, objetivándose a 10 mL/ hipertensión y taquicardia para posteriormente comenzar con dolor abdominal y temblores, que motivó la suspensión del procedimiento. El cuadro se resolvió con corticoides, fluidos y paracetamol, pero el paciente rechazó hacer un nuevo intento de desensibilización con más premedicación y un protocolo más cauteloso.

En el resto de los pacientes no hubo ninguna reacción, incluyendo en los otros 5 pacientes (4 cetuximab y un rituximab) con reacciones grado 3 de Brown, que recibieron un total de 43 ciclos con buena tolerancia.

El tratamiento pudo ser completado en 11 pacientes (64.7%), siendo suspendido en un caso por la reacción, en tres por progresión de la enfermedad y en dos por otros motivos (en un caso decisión de la paciente de no recibir más tratamiento y en el otro por comorbilidades).

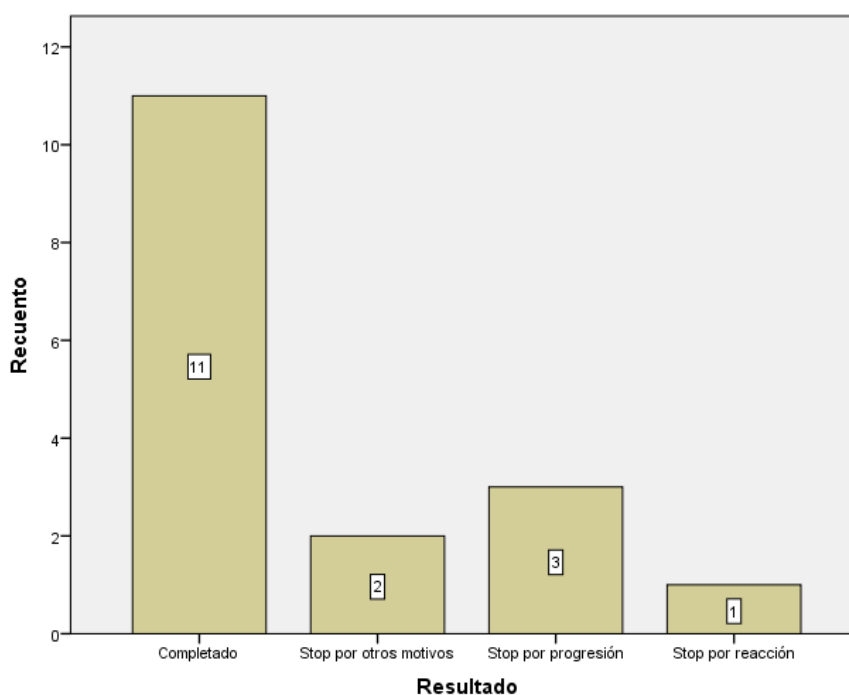


Figura 66: Pacientes desensibilizados a Mab: resultado final.

4.6.6. Reacciones por monoclonales: conclusiones

Las reacciones por monoclonales en nuestra población fueron fundamentalmente por rituximab y en menor medida por cetuximab.

La mayoría de las reacciones fueron inmediatas, las reacciones tardías fueron más frecuentes en el grupo del cetuximab.

El fenotipo de estas reacciones es atípico, presentando frecuentes datos compatibles con CRS, como la fiebre, el dolor o la hipertensión. Además, la mayor parte de estas reacciones aparecieron en el primer ciclo. Las pruebas cutáneas no fueron de ayuda diagnóstica en esta población, aunque no fueron realizadas sistemáticamente en todos los pacientes.

Las reacciones por cetuximab presentaron en general síntomas más graves, con una alta incidencia de síntomas respiratorios y cardiovasculares, en ocasiones severos, mientras que las reacciones por rituximab, presentaron síntomas cutáneos con mayor frecuencia. En ambos grupos hubo una incidencia relativamente alta (con respecto a los citostáticos) de síntomas atípicos como fiebre o el dolor.

La desensibilización con una bolsa fue segura y eficaz en pacientes desensibilizados a cetuximab, incluyendo reacciones graves, tal como ya han demostrado Hong *et al*(135) y otros grupos(117).

Los resultados también fueron buenos en el caso de las reacciones leves y moderadas a rituximab, aunque es posible que muchos de estos pacientes se hubieran beneficiado de un test de provocación controlada para descartar la alergia. Las reacciones graves por rituximab están poco representadas en este grupo, pero el protocolo de una sola bolsa no fue eficaz en el único paciente en el que fue utilizado, es probable que las reacciones graves con rituximab precisen un protocolo más cauteloso y una mayor cantidad de premedicación, incluyendo los corticoides.

4.7 Reacciones por fármacos de otras familias

28 pacientes (13 mujeres, 46.42%) fueron remitidos por reacciones con fármacos no pertenecientes a las principales familias de platinos, taxanos y monoclonales. Se trata de una población heterogénea, con abundancia de reacciones tardías, no bien caracterizadas y en muchos casos más compatibles con toxicidad que con reacciones de hipersensibilidad.

La edad media de este grupo fue de 55.71 años (SD 20.16), con un rango de 5-83 y mediana de 60. Los fármacos implicados fueron el folinato cálcico (Leucovorin®) en 5 casos, la bleomicina en 3, la doxorubicina en dos, el irinotecan en dos, la L-asparaginasa en dos, la capecitabina en dos, la ifosfamida en dos, el pemetrexed en dos, y el ratriptexed, topotecan, etopósido, bendamustina, ansacrina y bortezomib en un caso cada uno. En dos pacientes la reacción fue tras el tratamiento con una combinación de tres fármacos- citarabina, metotrexate y vincristina en un caso y ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo en el otro.

Los tumores que presentaban los pacientes fueron hematológicos en 9 casos, digestivos en 9 casos, de ovario en tres casos, de mama en dos, de pulmón en dos, un caso de sarcoma uterino, un sarcoma de Kaposi y un osteosarcoma en otro.

Se registraron 18 reacciones inmediatas y 10 tardías. Los fármacos implicados en las reacciones inmediatas fueron el folinato cálcico, el pemetrexed, la doxorubicina, la L-asparaginasa, el irinotecan, la ansacrina, el bortezomib, la bendamustina, el topotecan y uno de los casos que reaccionaron a ifosfamida.

Los fármacos implicados en las reacciones tardías fueron la bleomicina, la capecitabina, el etopósido, el ratriptexed y un caso de ifosfamida.

La clínica de las reacciones inmediatas fue cutánea en 13 pacientes (72.22%), respiratoria en 8 (44.44%), digestiva en tres (16.66%), fiebre en tres (16.66%), síntomas graves en un caso y un cuadro compatible con síncope vasovagal en uno.

Las gravedad de las reacciones inmediatas fue graduada según la escala de Brown cuando fue posible. Los tres pacientes que presentaron exclusivamente fiebre y el que presentó el cuadro vagal no fueron incluidos en dicha clasificación. De los 14 restantes, 7 fueron clasificados como grado 1 (50%), 6 como de grado 2 (42.85%) y uno como de grado 3 (7.14%).

La clínica de las reacciones tardías fue exclusivamente cutánea en todos los casos. Los tres pacientes tratados con bleomicina presentaron dermatitis flagelada, y los dos tratados con capecitabina, síndrome mano-pié. Un paciente tratado con etopósido presentó un exantema acneiforme. Los demás pacientes presentaron rash o exantemas maculopapulares tardíos. No se registraron reacciones cutáneas tardías graves.

4.7.1 Reacciones por folinato cálcico

En 5 pacientes (3 varones) se presentó una reacción por folinato cálcico. La media de edad de este grupo fue de 68.6 (SD 8.98) con un rango de 58-81. En todos los casos se trató de cánceres colorrectales en tratamiento con Folfox (oxaliplatino, folinato cálcico y 5-fluorouracilo). Las reacciones aparecieron en los ciclos 4, 9, 10, 13 y 16. En tres casos se registraron síntomas cutáneos, en uno respiratorios, en dos casos dolor abdominal y en tres casos fiebre. Las pruebas cutáneas fueron realizadas en los 5 pacientes, resultando positivas en intradermorreacción en uno de ellos. La re-exposición se realizó solo en uno de los pacientes que había presentado exclusivamente fiebre y presentó un hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, este paciente toleró la infusión regular del fármaco descartándose la alergia. En tres de los cuatro pacientes restantes, incluido el que presentó las pruebas cutáneas positivas, se realizó la desensibilización. En total se administraron 26 ciclos de folinato cálcico con pauta de desensibilización de una sola bolsa. Los tres pacientes fueron premedicados con aspirina 200 mg, dexclorfeniramina y ranitidina. En un caso se usó montelukast y en otro paracetamol. Se presentaron tres reacciones grado 1, en dos de ellos, consistentes en rash cutáneo. Los tres pacientes completaron los ciclos planeados.

Las reacciones por folinato cálcico no suelen aparecer con mucha frecuencia en la literatura, pero probablemente son más frecuentes de lo que se cree. Se han descrito anafilaxias en relación con este fármaco(74), así como cuadros mixtos, con datos compatibles con síntomas por liberación de citoquinas, siendo muy frecuentes la fiebre y el dolor(60).

4.7.2 Reacciones por doxorubicina

Dos pacientes fueron remitidos por reacción con doxorubicina. Una mujer con cáncer de ovario y un varón con sarcoma de Kaposi. Ambas reacciones aparecieron en el primer ciclo y ambas fueron de grado 2 de Brown, con síntomas cutáneos y respiratorios. Las pruebas cutáneas no fueron realizadas. En ambos se intentó la desensibilización con una sola bolsa. En la mujer, premedicada solo con antihistamínicos y corticoides, se toleró bien el primer ciclo, pero en el segundo apareció una reacción grado 3, que motivó la suspensión del tratamiento. El varón fue premedicado con aspirina, ranitidina y montelukast, recibiendo 8 ciclos, que fueron bien tolerados sin incidencias y completando el tratamiento planeado.

4.7.3 Reacciones por L-asparaginasa

Dos pacientes fueron remitidos desde el Servicio de Hematología por reacciones con L-asparaginasa, un varón de 5 años con reacción grado 2 y una mujer de 19 con reacción grado 3, ambos afectados de diferentes tipos de leucemia. Las pruebas cutáneas no fueron realizadas. En el varón se optó por la sustitución de la L-asparaginasa producida en cultivos de *E coli*, por la producida en *E chrysantemi*, con buena tolerancia. La mujer fue desensibilizada con el protocolo de dos bolsas, utilizándose L-asparaginasa pegilada, administrándose los 5 ciclos planeados sin incidencias.

4.7.4 Reacciones por irinotecan

Dos pacientes, ambos con neoplasias digestivas, fueron derivados por reacciones con irinotecan en los ciclos 3 y 12. Las pruebas cutáneas fueron realizadas en los dos casos, con resultado negativo. En el primer caso se trató de un cuadro compatible con un síncope vasovagal, en el que se reintrodujo el tratamiento a velocidad reducida, sin incidencias. El otro paciente presentó un cuadro urticarial y fue desensibilizado con el protocolo habitual de una bolsa, recibiendo un total de 8 ciclos sin reacción.

El irinotecan tiene entre sus efectos adversos la aparición de síntomas colinérgicos, como hipotensión, bradicardia, sudoración y diarrea, por lo que se suele administrar atropina subcutánea u otras drogas con actividad anticolinérgica como parte de la premedicación estándar. La omisión de esta medicación puede causar efectos adversos en muchos pacientes, que pueden ser confundidos con una reacción de hipersensibilidad(136).

4.7.5 Reacciones por pemetrexed

Dos pacientes de 72 y 44 años, ambos varones con cáncer de pulmón, reaccionaron a pemetrexed. Ambas reacciones cursaron con síntomas cutáneos y respiratorios, moderados en el primer caso (Brown 2) y leves en el segundo. Las reacciones se presentaron en el primer y en el sexto ciclo respectivamente. Las pruebas cutáneas fueron realizadas solo en uno de los pacientes, con resultado negativo. El mecanismo más probable en ambos casos es una reacción tipo I no mediada por Ig E. Los dos pacientes fueron desensibilizados con el protocolo habitual de una bolsa, con buena tolerancia, administrándose un total de 7 y 4 ciclos, hasta la progresión en el primer caso y completándose el tratamiento en el segundo. La desensibilización con pemetrexed había sido descrita previamente, utilizando el protocolo de tres bolsas del BWH(77).

4.8 Reacciones mediadas por liberación de citoquinas

Las reacciones por liberación de citoquinas, “tormenta” de citoquinas, o síndrome de liberación de citoquinas (CRS), están descritas desde los años 90, asociándose a tratamiento inmunosupresor con OKT3.

Se define como una reacción inflamatoria sistémica, que puede ser grave y potencialmente mortal, mediada por la liberación masiva de citoquinas, especialmente IL6, IFN γ y TNF α . Puede afectar a cualquier órgano o aparato y los síntomas van desde un cuadro pseudogripal, en los casos leves, hasta el fallo multiorgánico en los casos más graves. Los síntomas típicos son fiebre, tiritona, artralgias y rash en los casos leves. Puede aparecer dolor abdominal, lumbar o torácico, que puede ser muy intenso. A nivel respiratorio cursa con tos y disnea en los casos leves, que puede progresar a insuficiencia respiratoria y síndrome de distress respiratorio del adulto. A nivel cardiovascular se observa hipotensión y depresión miocárdica, aunque en los casos leves causados por Mab y citostáticos se puede observar hipertensión y taquicardia. Además pueden aparecer síntomas neurológicos, diarreas y vómitos(14).

Han sido asociadas con múltiples desencadenantes como infecciones víricas, trasplante de médula ósea, anticuerpos monoclonales y citostáticos. Su incidencia ha aumentado recientemente en relación con la introducción de la inmunoterapia con células CAR T (chimeric antigen receptor T cell) para el tratamiento de diferentes tipos de tumores. Algunos autores consideran que el término de CRS debería reservarse exclusivamente para aquellos cuadros causados por la inmunoterapia CAR T, mientras que en el resto de los pacientes se usaría el término de “tormenta”

de citoquinas. En este trabajo se ha optado por utilizar el término CRS para definir aquellas reacciones cuya sintomatología y etiología son compatibles con un mecanismo mediado por citoquinas, si bien es cierto que se trata de un diagnóstico clínico, puesto que no se han realizado mediciones directas de citoquinas. Además se han descrito cuadros con fenotipo mixto, en los que, junto con síntomas propios de una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada o no por Ig E, aparecen datos compatibles con un cuadro causado por liberación de citoquinas.

En nuestra población definimos como cuadro de CRS o patrón mixto a aquellos pacientes que asociaron síntomas atípicos como fiebre, tiritona, artralgias o dolor que no pudieron ser explicados por otras causas, o síntomas neurológicos.

En total 23 pacientes (12 varones, 52.17%) fueron clasificados dentro de este grupo. La edad media fue de 62.73 años (SD 9.96), rango 45-81 y mediana de 62.

Los fármacos implicados fueron el oxaliplatino (n= 7, 30.43%), el rituximab (n=8, 34.78%), el folinato cálcico (n= 3, 13.04%), el cetuximab (n= 3) y los taxanos (n=2, 8.69%) (figura 67).

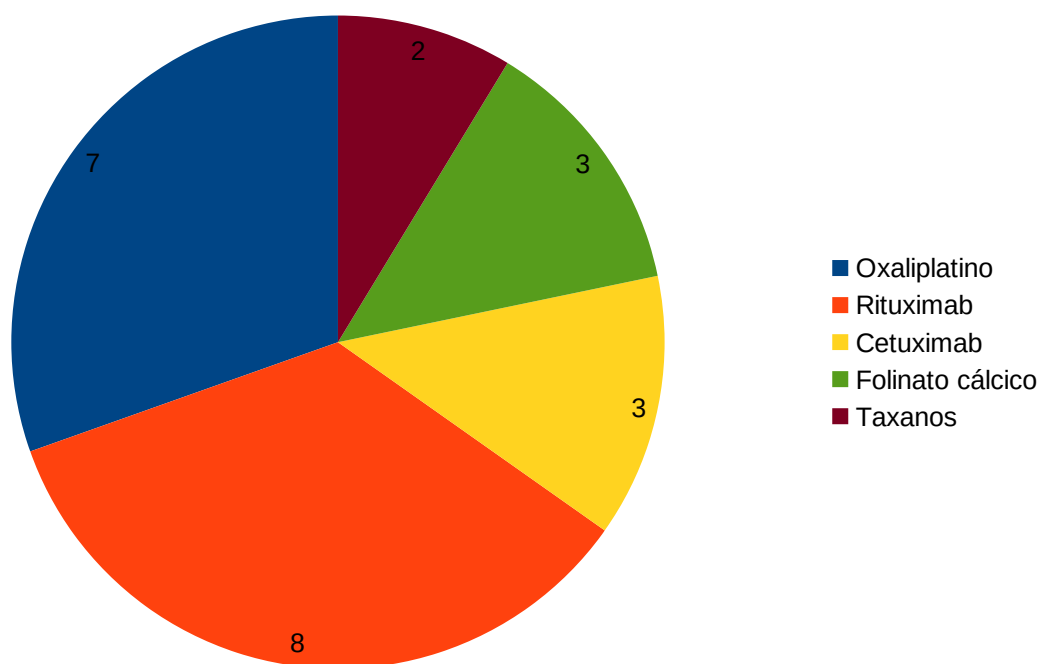


Figura 67: Fármacos implicados en las reacciones por liberación de citoquinas

Como era de esperar, los monoclonales (rituximab y cetuximab) son los fármacos más frecuentemente implicados en este tipo de reacciones (n= 10, 43.47%), seguidos en importancia por el oxaliplatino.

El folinato cálcico fue el responsable de los síntomas en tres casos. Aunque no se ha demostrado in vivo que este fármaco tenga capacidad para producir liberación de citoquinas, sí se ha descrito como causante de cuadros de fiebre, escalofríos y otros síntomas atípicos. Así, en la serie de 5 pacientes con reacciones de hipersensibilidad a este fármaco descritos por Ureña-Tavera *et al* en 2015(60), al menos dos de ellos presentaban datos clínicos compatibles con un mecanismo mediado por liberación de citoquinas. Es probable que estas reacciones sean mucho más frecuentes de los que se cree. El folinato cálcico se administra habitualmente junto con el oxaliplatino, como parte de los regímenes de quimioterapia FOLFOX o FOLFIRINOX, por lo que muchas reacciones causadas por este fármaco podrían ser atribuidas erróneamente al oxaliplatino. En dos casos los fármacos responsables han sido los taxanos. La capacidad de los taxanos para inducir liberación de las citoquinas implicadas en el CRS ya ha sido demostrada in vivo, así como su correlación con los síntomas de cuadro pseudogripal que presentan muchos de estos pacientes(59). Otros autores han descrito un fenotipo diferenciado de las reacciones por taxanos, con aparición frecuente de fiebre, escalofríos y dolor(117).

Los tumores que presentaban los pacientes fueron digestivos en 12 casos (52.17%), hematológicos en 8 (34.78%), de mama en uno, ovario en otro y de cabeza y cuello en un tercero.

En 21 casos la reacción fue inmediata, apareciendo durante la infusión del fármaco o en la primera hora posterior, mientras que en dos pacientes la reacción apareció horas después cuando ya se encontraban en su domicilio.

El número de ciclo en que apareció la reacción estuvo entre 1 y 16, con una moda de 1 y una mediana de 16. La reacción apareció en el primer ciclo en 10 pacientes, entre los ciclos 2 a 4 en 4 pacientes y por encima del ciclo 8 en 9 pacientes. El número de ciclos previos antes de la primera reacción varía en función del fármaco implicado. Así 7 de los 8 pacientes con reacción a rituximab y los tres con reacción a cetuximab presentaron reacción en la primera administración del fármaco. Los dos pacientes con reacciones por taxanos reaccionaron en el ciclo 2. Sin embargo, en los pacientes con reacción a oxaliplatino y folinato cálcico, las reacciones aparecieron tras tratamientos prolongados con el fármaco (figura 68).

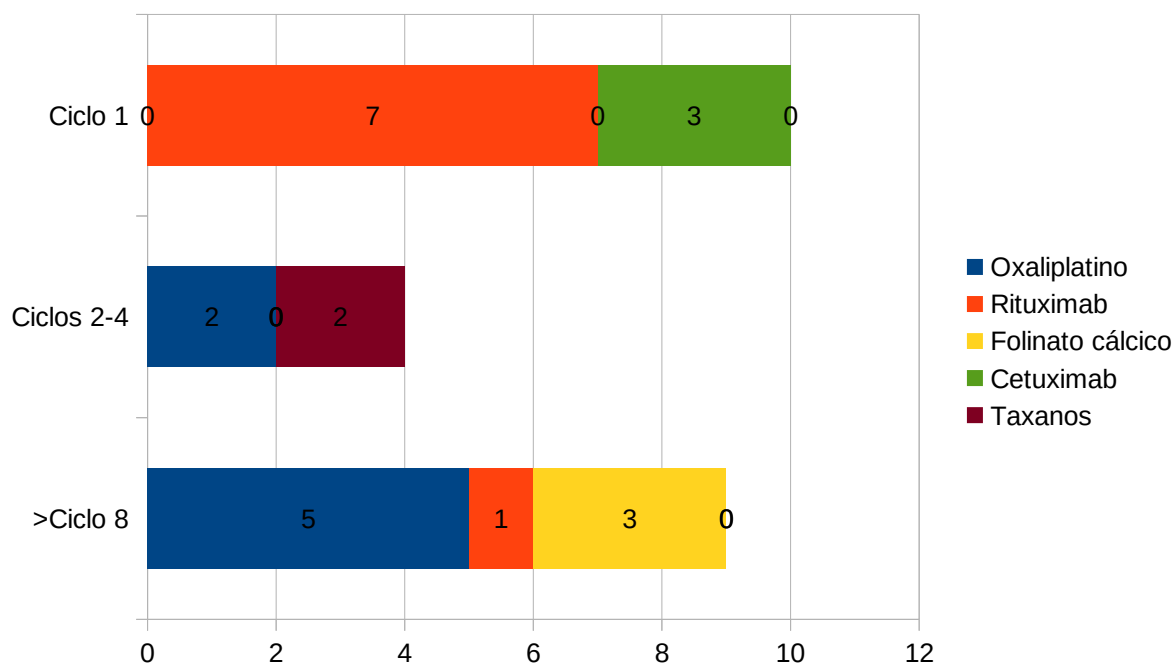


Figura 68: Distribución de los pacientes según el número de ciclo en el que apareció la primera reacción y el fármaco implicado

En la figura 69 se muestra el porcentaje de pacientes que presentó cada tipo de síntomas dentro de la población total y en cada fármaco por separado.

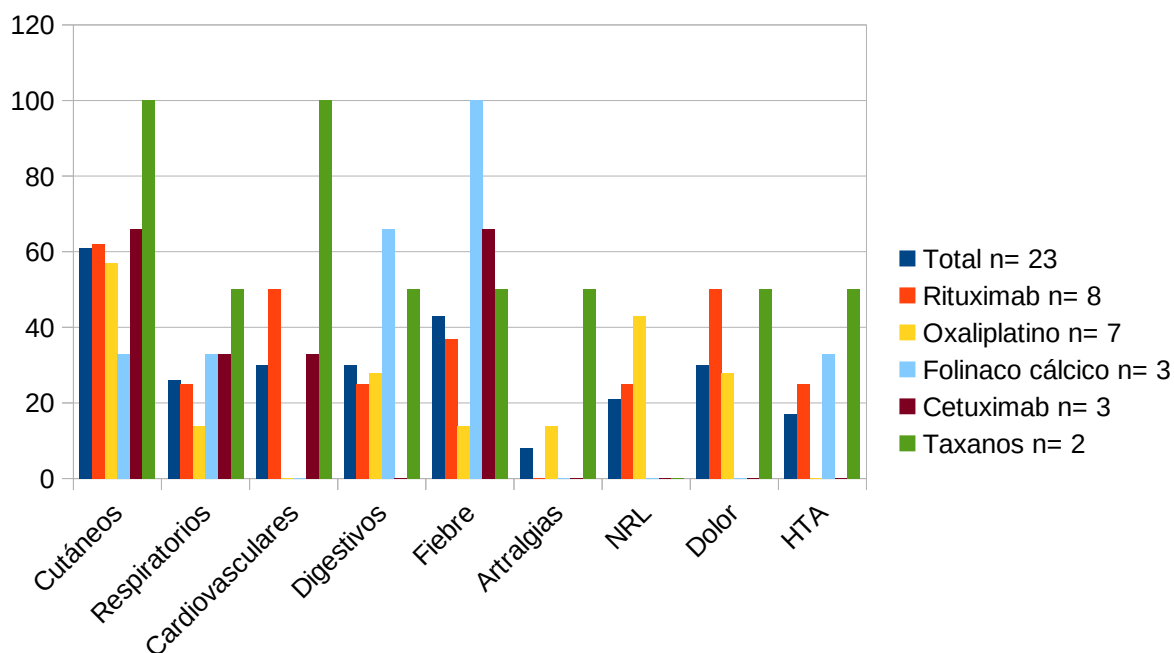


Figura 69: Sintomatología de las reacciones iniciales de los pacientes con fenotipo CRS., expresada como porcentaje de pacientes con cada categoría de síntomas en la población total y para cada fármaco por separado. NRL: síntomas neurológicos

Se observa que la fiebre y los síntomas digestivos predominaron en las reacciones por folinato cálcico, mientras que en los pacientes con reacciones a taxanos predominan los síntomas cutáneos, la HTA y otros síntomas cardiovasculares (taquicardia y/ o dolor torácico).

La fiebre, escalofríos y temblores aparecieron en casi la mitad de los pacientes y los síntomas cutáneos en más de la mitad. Los síntomas neurológicos, artralgias e HTA fueron menos prevalentes en el total de la población.

Los síntomas neurológicos se observaron especialmente en los pacientes que reaccionaron a oxaliplatino, observándose desorientación, parestesias, cefaleas y letargia.

La gravedad de las reacciones según Brown fue grado 1 en 10 pacientes (43.47%), grado 2 en 11 (47.82%) y grado 3 en dos casos (8.69%). La figura 70 muestra la distribución de las reacciones con cada fármaco según su gravedad.

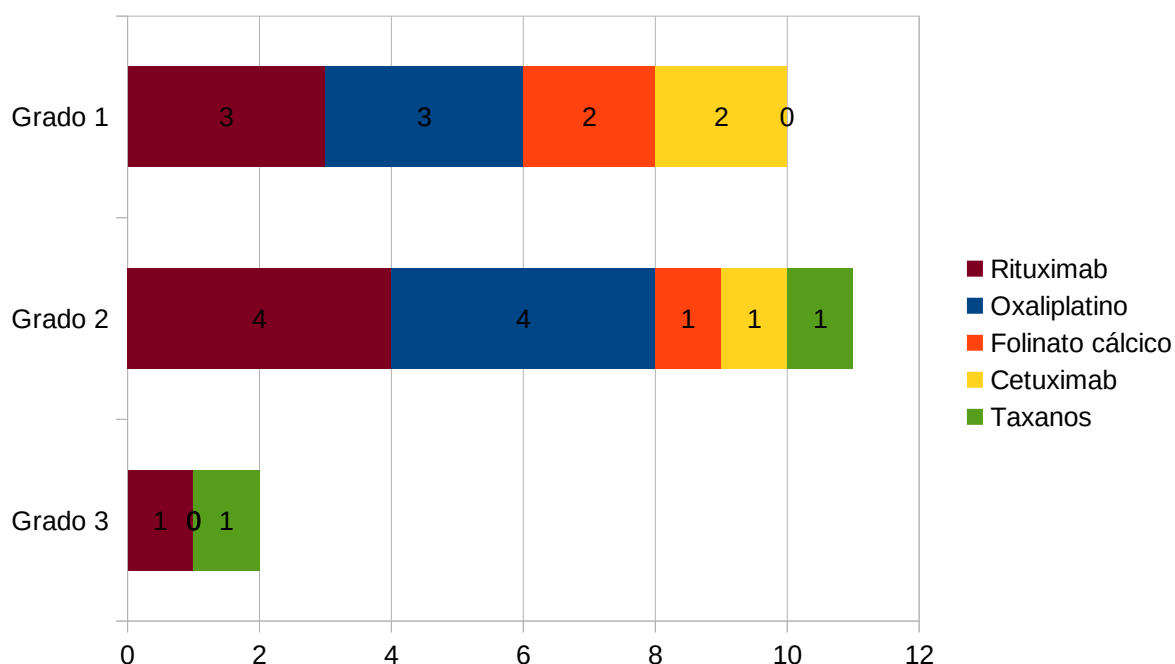


Figura 70: Gravedad de las reacciones con cada fármaco según Brown

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 17 de los 23 pacientes, con resultado positivo en 3 de ellos, todos a oxaliplatino. En el resto de los pacientes estudiados las pruebas fueron negativas. La siguiente tabla muestra los resultados de las pruebas cutáneas con cada fármaco:

	Positivas n= 3	Negativas n= 14	No realizadas n= 6	Total n= 23
Rituximab	0	7	1	8
Oxaliplatino	3	2	2	7
Folinato cálcico	0	3	0	3
Cetuximab	0	2	1	3
Taxanos	0	0	2	2

El fenotipo de las reacciones fue mixto en 11 casos y CRS “puro” en otros 12.

Los diagnósticos en los informes de estos pacientes fueron de “reacción infusional” en 10 de ellos (43.47%), diagnóstico “no determinado” en 5 (21.73%), reacción inmediata en 4 (17.39%) y “no se objetiva alergia” en 2 (8.69%). Un paciente fue etiquetado de toxicidad aguda por platinos y otro que presentó fiebre con varias horas de latencia tras la administración de cetuximab, de reacción tardía.

4.8.1 CRS por oxaliplatino

En 7 pacientes (4 varones, 57.14%) de nuestra población se consideró probable una reacción de mecanismo mediado por citoquinas en relación con la administración de oxaliplatino.

El diagnóstico oncológico en estos pacientes fue de cáncer colorrectal en 6 y de páncreas en uno.

La media de edad de este grupo fue de 61.14 (SD 9.71, rango 45-78).

Tres de estos pacientes, que presentaban pruebas cutáneas positivas y clínica inicial compatible con una reacción tipo I mediada por Ig E fueron etiquetados inicialmente como reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dos pacientes con clínica atípica fueron clasificados como diagnóstico “no determinado” en los informes. En uno de ellos no se realizaron pruebas cutáneas, reexposición ni desensibilización, ya que la enfermedad estaba en progresión, pero la clínica de cefaleas, dolor lumbar intenso y tiritona, apunta a una reacción por liberación de citoquinas. En el otro caso la presencia de dolor lumbar junto con síntomas cutáneos y respiratorios y pruebas cutáneas negativas también llevó a un diagnóstico no determinado en el momento de su evaluación. No obstante se intentó la desensibilización y el paciente toleró cinco ciclos, pero tras el sexto presentó una reacción tardía (dolor lumbar y torácico intenso y fiebre) que motivó la suspensión del tratamiento.

Otro paciente se etiquetó inicialmente como toxicidad aguda por platinos y en otro con una reacción leve (rash tardío y fiebre autolimitada) se descartó la alergia. En estos dos últimos

pacientes se realizó la reexposición al fármaco a menor velocidad y con premedicación, con buena tolerancia en a 3 y 7 ciclos respectivamente, hasta que el tratamiento fue suspendido por progresión de la enfermedad.

La desensibilización se realizó en cuatro pacientes, incluyendo los tres con pruebas cutáneas positivas. Todos los pacientes estaban premedicados con aspirina, ranitidina y dexclorfeniramina. El montelukast se usó en tres de ellos y el paracetamol en dos. Solo un paciente recibió corticoides como premedicación. En total se administraron 15 ciclos en estos pacientes, de los que 14 fueron completados, pero en tres de los pacientes (75%) y 10 de los ciclos (66.66%) se objetivó alguna reacción, siendo 5 de ellas grado 2 y una grado 3. El único paciente que no presentó ninguna reacción solo recibió un ciclo antes de suspender el tratamiento por progresión. Además en tres pacientes con clínica inicial compatible con una reacción de hipersensibilidad mediada por Ig E, tras la desensibilización aparecieron síntomas compatibles con CRS, que no estaban presentes o no fueron registrados en el momento de la primera evaluación.

Estos datos indican que la utilidad de la desensibilización en los pacientes con reacciones por liberación de citoquinas podría ser limitada, al menos en el caso de oxaliplatino, aunque la cantidad de evidencia disponible es escasa. Madrigal *et al* publicaron un caso de desensibilización exitosa en un paciente con fiebre medicamentosa por oxaliplatino(58). Otros autores recomiendan intentar la desensibilización en las reacciones por CRS solo en casos seleccionados(107). El cambio de fenotipo desde una reacción inicial sugestiva de mecanismo mediado por Ig E o, al menos inmediata, a un fenotipo CRS también ha sido descrito, aunque más extensamente con monoclonales(18). Las reacciones por liberación de citoquinas no responden adecuadamente al tratamiento con adrenalina y antihistamínicos, aunque probablemente sí a los corticoides, y pueden llegar a ser graves. Por ello la desensibilización debería intentarse solo en reacciones leves o moderadas en las que el riesgo/ beneficio sea favorable y monitorizar cuidadosamente a los pacientes, suspendiendo el procedimiento en caso de aparición de síntomas moderados o graves. También debe individualizarse la premedicación, ya que es posible que estos pacientes se beneficien de la adición de paracetamol u otros AINEs y de corticoides a su régimen de premedicación.

4.8.2 CRS por monoclonales

Los anticuerpos monoclonales se relacionaron con síntomas de CRS en 11 pacientes (6 mujeres, 54.54%). La edad media en este grupo fue de 62.63 años (SD 8.7, rango 55-79). El fármaco implicado fue el rituximab en 8 casos y el cetuximab en 3. Todas las reacciones aparecieron en el primer ciclo, excepto una con rituximab en el octavo.

Los 8 pacientes con reacción por rituximab presentaban linfomas, mientras que los tratados con cetuximab presentaban tumores digestivos en dos casos y una neoplasia de cabeza y cuello en el tercero.

Todas las reacciones presentaron un fenotipo mixto excepto una por cetuximab en la que apareció un cuadro de HTA y calor durante la primera infusión. Este paciente toleró la readministración en infusión lenta con premedicación (corticoides, paracetamol y antihistamínicos).

Las reacciones fueron inmediatas en 10 pacientes excepto una tardía (rash acneiforme y fiebre varias horas tras finalizar la infusión) en un paciente tratado con cetuximab. Al intentar la reintroducción del fármaco con premedicación la reacción apareció de nuevo, por lo que fue suspendido.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas en 9 de estos pacientes, siendo negativas en todos ellos.

La reexposición se intentó en tres pacientes, en los dos descritos y en una tercera en la que el rituximab fue administrado en 24 horas con ingreso en planta, con buena tolerancia y que toleró 7 ciclos con este régimen.

En los 8 pacientes restantes se administró al menos un ciclo en régimen de desensibilización, en 7 a rituximab y en una cetuximab. Esta paciente recibió el primer ciclo sin incidencias pero decidió no recibir más tratamiento endovenoso. Otra paciente recibió un solo ciclo de rituximab, con buena tolerancia, pero se suspendió el tratamiento activo por deterioro de su enfermedad.

En total se completaron 44 de 45 ciclos. La media de ciclos recibida por paciente fue de 5.6 (rango 1-14). La premedicación utilizada incluyó corticoides en cinco de los 8 pacientes, todos ellos desensibilizados a rituximab.

Solo se presentó una reacción, en el primer ciclo de rituximab, consistente en taquicardia, HTA, fiebre, escalofríos y dolor abdominal intenso a 10 mL/h, que obligó a suspender el procedimiento. Este paciente ya había recibido 7 ciclos previos de rituximab antes de la primera reacción, lo que podría apuntar a un componente mediado por Ig E, no obstante las pruebas cutáneas habían sido

negativas. También es de hacer notar que este es uno de los pacientes en los que no se usaron corticoides como premedicación. Es posible que, en este caso, un régimen diferente de premedicación y una pauta de desensibilización más cautelosa hubieran aportado un resultado diferente.

Todo esto apunta a que la desensibilización puede ser eficaz en reacciones por liberación de citoquinas a monoclonales, especialmente en reacciones leves y moderadas. La premedicación con corticoides podría ser útil, a diferencia de lo que ocurre en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

A diferencia de lo descrito en otras series, en nuestros pacientes con CRS por monoclonales no se observó el fenómeno del cambio de fenotipo, es decir aparición de reacciones compatibles con liberación de citoquinas durante la desensibilización en pacientes con reacción inicial compatible con reacción de hipersensibilidad tipo I, fenómeno que sí hemos observado con el oxaliplatino.

4.8.3 CRS por otros fármacos

El mecanismo de liberación de citoquinas con otros citostáticos diferentes del oxaliplatino y los Mab no ha sido determinado de manera concluyente, pero existen indicios que apuntan que probablemente la mayoría de las reacciones por folinato cálcico y algunos de los síntomas atribuidos a los taxanos podrían estar mediados por este mecanismo.

En el periodo de estudio registramos tres reacciones por folinato cálcico con sintomatología compatible con CRS en un caso y con clínica mixta en dos de ellos. Los tres pacientes presentaron la primera reacción tras 9, 10 y 16 infusiones del fármaco. La implicación del oxaliplatino se excluyó ya que en nuestro centro habitualmente el folinato cálcico se administra antes que el oxaliplatino. La desensibilización se realizó en uno de ellos en el que se administraron los dos ciclos restantes para finalizar su tratamiento, aunque en ambos apareció reacción leve.

Asimismo en dos pacientes tratadas con taxanos, paclitaxel en un caso y docetaxel en el otro apareció clínica de HTA, taquicardia y escalofríos, acompañada de cianosis periférica en una de ellas, junto con rash cutáneo. Las dos pacientes reaccionaron en el segundo ciclo y las pruebas cutáneas no fueron realizadas. En ambos casos el diagnóstico en el informe fue de reacción "infusional" y fueron programadas para desensibilización, recibiendo 5 y 3 ciclos respectivamente, sin presentar ninguna reacción.

4.8.4 CRS: conclusiones

Las reacciones que podrían causadas total o parcialmente por liberación de citoquinas aparecen con más frecuencia de lo que se creía anteriormente.

El oxaliplatino se ha mostrado como uno de los fármacos asociados más frecuentemente con estos cuadro en la práctica clínica, por su capacidad de modulación del sistema inmune(137) y por su amplio uso. Estas reacciones suelen aparecer en pacientes que han recibido múltiples ciclos de tratamiento con el fármaco. En estos casos, al menos en nuestra población, la desensibilización no ha mostrado tan buenos resultados como en el caso de las reacciones mediadas por Ig E. En muchos de estos pacientes se observa un cambio de fenotipo, desde una reacción inicial con hallazgos clínicos y pruebas complementarias sugestivas de un mecanismo exclusivamente mediado por Ig E, a una reacción fenotípicamente compatible con CRS tras uno o varios ciclos en régimen de desensibilización.

Los otros fármacos más frecuentemente implicados, por su frecuencia de uso son los monoclonales, especialmente el rituximab. Las reacciones con rituximab tienden a ser más leves en nuestra población, y la respuesta a la desensibilización generalmente favorable. Algo similar podría decirse del cetuximab, aunque el tamaño de la muestra es muy reducido.

Otros fármacos que han mostrado un perfil clínico compatible con mecanismo por liberación de citoquinas son el folinato cálcico y algunos pacientes que han reaccionado a taxanos.

4.9 Incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a citostáticos y anticuerpos monoclonales

Se analizó la incidencia de las reacciones en los años 2016 y 2017. Asimismo, ya que la recogida sistemática de casos solo se realizó en el Servicio de Oncología Médica, se han incluido en el análisis solo los pacientes procedentes de este servicio.

Se ha calculado la incidencia de reacciones adversas a los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones, es decir: oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel y rituximab.

Para calcular incidencia se ha dividido el número de pacientes que han presentado reacción con un fármaco en un año determinado entre el número de pacientes tratados con ese fármaco a lo largo de ese año.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de pacientes tratados con cada fármaco en el años 2016 y 2017 que fueron remitidos a nuestro Servicio por haber presentado una reacción compatible con una posible alergia a cada uno de los fármacos principales implicados en las reacciones.

Fármaco	2016	2017	Media
Carboplatino	4.21	3.41	3.79
Oxaliplatino	9.04	9.33	9.36
Paclitaxel	5.4	2.19	3.63
Docetaxel	2.18	0	1.15
Rituximab	6.57	11.66	8.82

Entre ellos el oxaliplatino y el rituximab presentan la tasa más alta de reacciones, concordando con la mayoría de las series publicadas.

El oxaliplatino produjo reacción en el 9% de los pacientes tratados. Otros autores reportan incidencias muy superiores, hasta del 19%(95) o inferiores, del 4% (82). Esta variabilidad podría estar determinada por diferencias genéticas entre las poblaciones estudiadas, pero también por diferencias en el perfil de pacientes atendidos en cada centro. Un estudio encontró una incidencia de alergia a oxaliplatino del 9% en pacientes que estaban recibiendo su primera tanda de tratamiento, que se elevaba hasta el 24% en los pacientes con quimioterapia de rescate para tratamiento de recidivas(91). En nuestra población, el 0.46% de los pacientes tratados presentaron una reacción grado 3 de Brown.

La incidencia de reacciones por oxaliplatino es del doble de la producida por el carboplatino. Esto probablemente se debe a la mayor inmunogenicidad del oxaliplatino(137).

El carboplatino causó reacciones en el 3.71%, similar a la del 4.6% publicado por De Moor en Estados Unidos(82), aunque muy inferior a la encontrada en Turquía, de hasta el 11%(81).

La incidencia de reacciones grado 3 con carboplatino fue del 1.08%, el doble de la encontrada con carboplatino. Esto coincide con la observación previa de que las reacciones por carboplatino, aunque menos frecuentes, son en general más graves que las inducidas por el oxaliplatino, al menos en nuestra población. Esto podría tener relación con la presencia de mutaciones en el gen BRCA en muchas de estas pacientes, ya que casi la totalidad de los pacientes con reacciones grado 3 por carboplatino estaban afectadas de neoplasias de mama u ovario. Las mutaciones del BRCA se han relacionado con mayor propensión a las reacciones durante la desensibilización(68) y posiblemente con mayor riesgo de sensibilización al carboplatino, aunque no con reacciones iniciales más graves. Por desgracia el estudio del BRCA no fue realizado sistemáticamente en todos los pacientes de nuestra población de estudio.

El paclitaxel se ha relacionado con más reacciones en nuestra población, a diferencia de lo descrito por otro estudio realizado en nuestro país, donde solo registraron reacciones por docetaxel y ninguna por paclitaxel(84). En este estudio, la incidencia de reacciones por docetaxel fue sensiblemente superior, llegando al 14.5% de todos los pacientes tratados con este fármaco. Otro estudio realizado en Estados Unidos, sí muestra una tasa de reacciones por paclitaxel del 4.4%, comparable a la nuestra(82). El 0.69% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una reacción grado 3.

Llama la atención la disminución en la tasa de reacciones por paclitaxel y docetaxel entre el año 2016 y el 2017. Dado que la gran mayoría de estas reacciones son de carácter infusional, pueden prevenirse con premedicación y pautas de infusión más lenta, por lo que el Servicio de Oncología ha modificado los protocolos de administración de estos fármacos, conduciendo a una reducción en la tasa de reacciones. Así, actualmente, todos los primeros ciclos de paclitaxel o docetaxel, se administran mediante una pauta de incrementos escalonados de dosis, similar a un pauta de desensibilización, aunque mucho más rápida. En los tratamientos con paclitaxel semanal la velocidad de infusión final también se va aumentando progresivamente en los ciclos sucesivos, hasta llegar a la velocidad máxima recomendada.

El rituximab produjo reacciones en el 8.82% de los pacientes tratados en los dos años de la recogida de datos. La incidencia de reacciones aumentó sensiblemente entre el 2016 y el 2017. Podría ser casual o deberse a sesgos en la recogida de datos, por inclusión en el segundo año de reacciones leves que anteriormente pasaban desapercibidas. Las administraciones iniciales de rituximab también se hacen, al igual que con los taxanos, con incrementos progresivos de dosis. Asimismo los pacientes reciben premedicación con paracetamol, dexclorfeniramina, ranitidina y en muchas ocasiones corticoides, no obstante la incidencia de reacciones permanece alta, especialmente de cuadros mixtos y/ o compatibles con CRS. Esto es similar a lo descrito por otros investigadores como De Moor, que reporta un 10%(82), mientras que otros grupos llegan al 18%(81).

En resumen, en nuestra población los dos fármacos con mayor incidencia de reacciones han sido el oxaliplatino y el rituximab.

Los platinos presentan una incidencia del 9% para el oxaliplatino y del 4% para el carboplatino, concordantes con lo publicado por otros autores y constantes en los dos años analizados. La

frecuencia de reacciones graves grado 3 de Brown es del 1% para el carboplatino y del 0.46% para el oxaliplatino. En nuestro centro se administró carboplatino a 293 pacientes y oxaliplatino a 225 sólo en el 2017, lo cual predice que podría haber al menos 3 reacciones graves a carboplatino y una a oxaliplatino cada año.

La incidencia de reacciones a taxanos en nuestra población parece inferior a lo descrito por otros autores. A diferencia de otros estudios en nuestro país el paclitaxel está mucho más implicado en nuestra población que el docetaxel.

5. CONCLUSIONES FINALES

- 1 Las reacciones de hipersensibilidad a citostáticos y Mab son una patología relevante en nuestro medio, que ha sido habitualmente infraestimada. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son los platinos, especialmente el oxaliplatino, seguido del carboplatino. Tras los platinos son especialmente relevantes los taxanos, concretamente el paclitaxel y en menor medida el docetaxel y los anticuerpos monoclonales rituximab y cetuximab.
- 2 Los dos fármacos con mayor incidencia de reacciones son el oxaliplatino y rituximab, llegando aproximadamente al 9% de los pacientes tratados, mientras que para el carboplatino es de alrededor del 4%.
- 3 El 1% de los pacientes tratados con carboplatino y el 0.46% de los tratados con oxaliplatino sufrieron una reacción grave, lo cual predice que en nuestro centro, en el transcurso de un año, podrían presentarse al menos cuatro anafilaxias severas por platinos.
- 4 La mayoría de los pacientes afectados por estas reacciones son de edad media, con predominancia del sexo femenino, lo cual parece relacionado con la edad de mayor incidencia del cáncer y con el uso extensivo de taxanos y carboplatino en el tratamiento del cáncer de mama y tumores ginecológicos, aunque posiblemente también con una mayor susceptibilidad del sexo femenino a la alergia a medicamentos, hipótesis que ya ha sido planteada por algunos autores.
- 5 En el caso de los platinos, la mayoría de las reacciones aparecen tras al menos 7 ciclos y todo apunta a un fenotipo mayoritariamente mediado por Ig E. Los tratamientos prolongados y el re-tratamiento con el mismo fármaco tras una recidiva parecen ser los factores de riesgo más importantes. En cambio los taxanos y monoclonales suelen producir reacciones en el primer o segundo ciclo.

- 6 La mayoría de las reacciones (90%) fueron inmediatas. El fenotipo más frecuente en nuestra población es el de reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I, probablemente mediada por Ig E (42%), que se corresponde con la alta proporción de reacciones por platinos. Le siguen en frecuencia las reacciones inmediatas no mediadas por Ig E (22%), causadas en su mayoría por taxanos y monoclonales. También se detectaron un 5% de reacciones con síntomas compatibles con liberación de citoquinas y un 13% con síntomas mixtos a caballo entre las reacciones de hipersensibilidad inmediata (mediada o no por Ig E) y las reacciones por liberación de citoquinas. Estas últimas fueron especialmente frecuentes con el oxaliplatino y el rituximab y en menor medida con los taxanos.
- 7 Los pacientes con neurotoxicidad aguda por platinos constituyen un grupo con características bien definidas, que requiere un correcto diagnóstico diferencial con las verdaderas reacciones de hipersensibilidad y que puede ser causa de la retirada del tratamiento en algunos casos.
- 8 Las pruebas cutáneas fueron útiles en el diagnóstico de las reacciones a platinos, especialmente a oxaliplatino y cisplatino, aunque la sensibilidad de las mismas en nuestra población fue inferior a la descrita en la literatura, especialmente en el caso del carboplatino. La positividad de las pruebas cutáneas se observó con mayor frecuencia en aquellos pacientes con reacciones iniciales más graves, pero no se relacionó claramente con una mayor tasa de reacciones durante la desensibilización.
- 9 La desensibilización con el protocolo de una bolsa del HUNSC fue útil para todo tipo de fármacos, con buen perfil de seguridad y una tasa de procedimientos completados cercana al 100%, especialmente en el caso de reacciones leves y moderadas, más representadas en nuestra población.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Labella M, Garcia-Neuer M, Castells M. Application of precision medicine to the treatment of anaphylaxis. Vol. 18, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018. p. 190–7.
2. Lahaie YM, Watier H. Contribution of physiologists to the identification of the humoral component of immunity in the 19th century. *MAbs*. 2017;9(5):774–80.
3. Johansson SGO. The discovery of immunoglobulin e and its role in allergy. Vol. 100, *Chemical Immunology and Allergy*. 2014. 150–154 p.
4. Wong M. What has happened in the last 50 years in immunology. *J Paediatr Child Health*. 2015 Feb;51(2):135–9.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2018.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Jama*. 2003;279(15):1200.
7. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *MedGenMed*. 2000;2(2):E3.
8. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, De Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(7):955–60.
9. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015 Mar 17;519(7542):237–41.
10. Matheu V, Pérez-Rodríguez E, Sánchez-Machin I, De La Torre F, García-Robaina JC, Bousquet PJ, et al. Major and minor determinants are high-performance skin tests in β -lactam allergy diagnosis [6] (multiple letters). *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1167–9.
11. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr 29;74(8):all.13765.
12. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(7):818–29.
13. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):610–5.

14. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(56).
15. Cardona V. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016. Fundación SEAIC, editor. ESMON PUBLICIDAD, S.A.; 2016.
16. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977 Feb 26;309(8009):466–9.
17. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–6.
18. 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*. 2018;142(1):159-170.e2.
19. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. Vol. 11, *Journal of Hematology and Oncology*. 2018.
20. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547–63.
21. Lopez-San Martín M, Martín-Lázaro J, Ortega Rodriguez N, Moreno Rodilla E, C MM. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. Cap 12. In: Dávila González I, Jauregui-Presa I, Olaguibel Rivera J, JM ZO, editors. *Tratado de Alergología*. Madrid; 2016. p. 1395–414.
22. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37.
23. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15;181(4):315–23.
24. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355–60.
25. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1316.

26. García-Avilés C, Gómez Torrijos E, Tobera Labairu T, Torres Jaén MJ. Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. In: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, editors. *Tratado de Alergología*. 2016. p. 1451–64.
27. Pepys J, Tangen O, Perkins FT, Tate H, Brighton WD. Examination of cocksfoot pollen (*Dactylis glomerata*) extracts by skin prick test in man, RAST-based allergen assay and protein content. *Dev Biol Stand*. 1975;29:284–94.
28. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702–12.
29. Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep;3(5):669–75.
30. Iammatteo M, Ferastraoaru D, Koransky R, Alvarez-Arango S, Thota N, Akenroye A, et al. Identifying Allergic Drug Reactions Through Placebo-Controlled Graded Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May;5(3):711-717.e2.
31. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: Value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2015;70(7):784–94.
32. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-García JA, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2004 Nov;34(11):1768–75.
33. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, et al. Usefulness of In Vivo and In Vitro Diagnostic Tests in the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Quinolones and in the Evaluation of Cross-Reactivity: A Comprehensive Study Including the Latest Quinolone Gemifloxacin. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul;9(4):347.
34. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P, Garcia-Aviles MC, Fernandez J, Torres MJ, et al. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):213–25; quiz precedeing 225.
35. González I, Lobera T, Blasco A, Del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: Moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):146–9.
36. Martínez Tadeo JA, Pérez Rodríguez E, Almeida Sánchez Z, Callero Viera A, García Robaina JC. No cross-reactivity with cephalosporins in patients with penicillin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):216–7.

37. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations. *Front Immunol*. 2017 Nov 8;8(NOV):1–11.
38. 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.
39. Fishman A, Gold T, Goldberg A, Confino-Cohen R, Beyth Y, Menczer J, et al. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9(2):156–9.
40. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, 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.
41. Otani IM, Lax T, Long AA, Slawski BR, Camargo CA, Banerji A. Utility of Risk Stratification for Paclitaxel Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1266-1273.e2.
42. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisén M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):1003–5.
43. Pérez-Rodríguez E, Hernández-Pérez MÁ, Martínez-Tadeo JA. Successful desensitization to natalizumab using a 1-solution protocol. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017;118(1):113–4.
44. Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, et al. Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1621-1627.e6.
45. Castells M, Sancho-Serra MDC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1575–84.
46. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1082–115.
47. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S, et al. Aspirin Desensitization in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Feb;10(2).
48. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010;105(2):130–5.

49. Pham MN, Ho H en, Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. Vol. 118, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2017. p. 537–41.
50. Lowell FC. Immunologic Studies in Insulin Resistance I. Report of a Case Exhibiting Variations in Resistance and Allergy to Insulin. *J Clin Invest*. 1944;23(2):225–31.
51. Starzyńska R. [Insulin allergy. Clinical and immunological effects of specific desensitization]. *Acta Diabetol Lat*. 6(4):796–808.
52. Ciabotti A. [Hypersensitivity to insulin and desensitization. Study of a case]. *Minerva Med*. 1966 Mar 7;57(19):840–2.
53. Goeddel D V, Kleid DG, Bolivar F, Heyneker HL, Yansura DG, Crea R, et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin (plasmid construction/lac operon/fused proteins/radioimmunoassay/peptide purification). Vol. 76, *Biochemistry*. 1979.
54. Matheu V, Perez E, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy*. 2005;3.
55. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Antón J, Espinós J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):108–12.
56. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: Outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(7):853–61.
57. Tonini G, Santini D, Vincenzi B, Borzomati D, Dicuonzo G, La Cesa A, et al. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2002;16(2):105–9.
58. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz M, Alvarez-Cuesta E. Desensitizing Oxaliplatin-Induced Fever: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):435–6.
59. Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine*. 2004 Feb;25(3):94–102.
60. Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin)

during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):1066–7.

61. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1259–66.
62. 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*. 2012;8(1):43–54.
63. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(2):100–3.
64. Foer D, Buchheit KM. Presentation and natural history of progestogen hypersensitivity. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019;122(2):156–9.
65. Syrigou E, Psarros P, Grapsa D, K S. Successful rapid desensitization to glatiramer acetate in a patient with multiple sclerosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):215–6.
66. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - An EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(7):844–52.
67. Corominas Sánchez M, Gastaminza Lasarte G, Tornero Molina P, Barasona Villarejo MJ. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos y biológicos. In: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, editors. *Tratado de Alergología*. 2nd Editio. Madrid; 2016. p. 1589–610.
68. Galvão VR, Phillips E, Giavina-Bianchi P, Castells MC. Carboplatin-allergic patients undergoing desensitization: prevalence and impact of the BRCA 1/2 mutation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):816–8.
69. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin-, Oxaliplatin-, and Cisplatin-specific IgE: Cross-reactivity and Value in the Diagnosis of Carboplatin and Oxaliplatin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):494–500.
70. Lax T, Long A, Banerji A. Skin Testing in the Evaluation and Management of Carboplatin-Related Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):856–62.
71. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: Evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):40–5.

72. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;
73. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):203.e1-203.e11.
74. Benchalal M, Yahchouchy-Chouillard E, Fouere S, Fingerhut A. Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folinic acid: A first report. *Ann Oncol*. 2002;13(3):480–1.
75. Stevens G. J, Dossi C. MT, Muñoz M. G, Stevens G. J, Dossi C. MT, Muñoz M. G. Dermatitis flagelada inducida por Bleomicina; A propósito de un caso. *Rev Chil pediatría*. 2018 Apr;89(2):257–60.
76. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, et al. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracyl/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer*. 2018 Aug;99:66–77.
77. Youk J, Park H, Jin KN, Moon HJ, Yang MS, Kim KH, et al. Successful desensitization of pemetrexed-induced anaphylaxis in a patient with malignant mesothelioma. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):563–5.
78. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert CG, Dubrel M, Brugieres L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:295–7.
79. Víctor Matheu, Andrés Franco, Eva Pérez, Marta Hernández YB. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1471–2.
80. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):600–9.
81. Muallaoglu S, Disel U, Mertsoylu H, Besen A, Karadeniz C, Sumbul AT, et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. *J BUON*. 2013;18(1):262.
82. DeMoor PA, Matusov Y, Kelly C, Kolan S, Barnachea L, Bazhenova LA. A retrospective review of the frequency and nature of acute hypersensitivity reactions at a medium-sized infusion center: Comparison to reported values and inconsistencies found in literature. *J Cancer*. 2011;2(1):153–64.
83. Ferrari LAM, Fanetti G, Rossi FG, Brambilla MC, Re B, Buzzoni R. Are antineoplastic drug acute hypersensitive reactions a submerged or an emergent problem? Experience of the medical day hospital of the fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori. *Tumori*. 2014 Mar 2;100(1):9–14.

84. Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabanas GI, Ramio Montero E, Alvarez Mendez A, De Castro Chivato R, et al. [Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion]. *Farm Hosp.* 2013;37(2):88–94.
85. Aoyama T, Takano M, Miyamoto M, Yoshikawa T, Soyama H, Kato K, et al. Is there any predictor for hypersensitivity reactions in gynecologic cancer patients treated with paclitaxel-based therapy? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(1):65–9.
86. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. Vol. 37, *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2017. p. 663–77.
87. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999 Apr 21;17(4):1141.
88. Koshihara H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, et al. Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(3):460–5.
89. Sugimoto H, Iwamoto T, Murashima Y, Tabata T, Sagawa N, Okuda M. Risk factors contributing to the development of carboplatin-related delayed hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(2):415–9.
90. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):81–3.
91. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: An investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology.* 2009;76(4):231–8.
92. Shen Y, Li C, Liu W, Mao W, Qian H, Wang H, et al. Clinical Analysis of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin Among Colorectal Cancer Patients. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther.* 2018;26(5):801–7.
93. Yamauchi H, Goto T, Takayoshi K, Sagara K, Uoi M, Kawanabe C, et al. A retrospective analysis of the risk factors for allergic reactions induced by the administration of oxaliplatin. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Jan 1;24(1):111–6.
94. Nishihara M, Nishikura K, Morikawa N, Yokoyama S. Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-Induced Allergy. *Biol Pharm Bull Pharm Bull.* 2017;40(12):2105–9.
95. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park).* 2004 Nov;18(13):1671–5; discussion 1676, 1680, 1683–4.

96. Wong JT, Long A. Rituximab Hypersensitivity: Evaluation, Desensitization, and Potential Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1564–71.
97. Prieto A. Diagnostic Test. In: *Drug Desensitization International Meeting.* Barcelona; 2012. p. 66–8.
98. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 15;21(24):4611–4.
99. Gomez R, Harter P, Lück HJ, Traut A, Kommos S, Kandel M, et al. Carboplatin hypersensitivity does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Oct;19(7):1284–7.
100. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res.* 2014;34(1):537–40.
101. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):726–30.
102. Wang AL, Patil SU, Long AA, Banerji A. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;115(5):422–8.
103. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):990–7.
104. Bavbek S, Ataman Ş, Akinci A, Castells M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):629–32.
105. Michel S, Scherer K, Heijnen IAFM, Bircher AJ. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(3):403–5.
106. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergy clinic: Outcomes and risk factors. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;19–21.
107. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: Phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018;11:121–42.

108. Viardot-Helmer A, Ott H, Sauer I, Merk HF. [Basophil activation test as in vitro assay for cisplatin allergy]. *Hautarzt*. 2008 Nov 18;59(11):883–4.
109. Iwamoto T, Yuta A, Tabata T, Sugimoto H, Gabazza EC, Hirai H, et al. Evaluation of basophil CD203c as a predictor of carboplatin-related hypersensitivity reaction in patients with gynecologic cancer. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(9):1487–95.
110. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: A 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):428–33.
111. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol*. 2004;95(2):370–6.
112. Li Q, Cohn D, Waller A, Backes F, Copeland L, Fowler J, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):90–4.
113. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):61–5.
114. Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, Bernal-Rubio L, Guerra E, Berges-Gimeno MP, et al. Assessment of Antihistamines and Corticosteroids as Premedication in Rapid Drug Desensitization to Paclitaxel: Outcomes in 155 Procedures. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1356–62.
115. 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.
116. Ojaimi S, Harnett PR, Fulcher DA. Successful carboplatin desensitization by using omalizumab and paradoxical diminution of total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):105–6.
117. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A Large Single-Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):618–32.
118. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, Bixel K, Cohn DE, Copeland LJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol*. 2019;152(2):316–21.

119. Lee J, Moon M, Kim Y, Chung SJ, Oh J. A One-Bag Rapid Desensitization Protocol for Paclitaxel Hypersensitivity : A Noninferior Alternative to a Multi-Bag Rapid Desensitization Protocol Study design. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):696–703.
120. Shaker M, Greenhawt M. CME Review Article: A Primer on Cost-effectiveness in the Allergy Clinic. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;
121. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e38.
122. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):81–7.
123. Shaker MS. An Economic Analysis of a Peanut Oral Immunotherapy Study in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1707–16.
124. de las Peñas R, Blasco A, De Castro J, Escobar Y, García-Campelo R, Gúrpide A, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1237–42.
125. Alemán Herrera A, Rojas Martín MD, Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia de cáncer. Canarias 2018. *Red Española Regist Cáncer.* 2019;1–20.
126. Eaddy Norton A, Broyles AD. Drug allergy in children and adults: Is it the double X chromosome? *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;122(2):148–55.
127. Gonzalez-Martín A, Bover I, Del Campo JM, Redondo A, Vidal L. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(12):1067–71.
128. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. Vol. 71, *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014. p. 217.e1-11.
129. Caiado J, Castells M. Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(15).
130. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):177–91.
131. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: A new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):824–9.

132. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):176–81.
133. Goksel O, Goksel T, Cok G, Karakus H, Bacakoglu F, Goker E, et al. Hypersensitivity to chemotherapeutics: a cross sectional study with 35 desensitisations. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(2):395–404.
134. Syrigou E, Dannos I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: Retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(3):320–4.
135. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to Monoclonal Antibodies used for Cancer and Inflammatory/Connective Tissue Diseases. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;
136. Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, Kobayashi R, Matsushashi N, Takahashi T, et al. Prophylactic effect of scopolamine butylbromide, a competitive antagonist of muscarinic acetylcholine receptor, on irinotecan-related cholinergic syndrome. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Mar 5;83(3):393–8.
137. Englinger B, Pirker C, Heffeter P, Terenzi A, Kowol CR, Keppler BK, et al. Metal drugs and the anticancer immune response. *Chem Rev.* 2019;119(2):1519–624.