



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVOLUCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN A PLATINOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant, junio 2026

Autor: ELENA CASTAÑO VALERO

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: VÍCTOR SORIANO GOMIS

AGRADECIMIENTOS

Cuerda, del lat. *chorda*, y este del gr. χορδή *chordé*.

1. f. Conjunto de hilos entrelazados que forman un solo cuerpo largo y flexible que sirve para atar, suspender pesos, etc.

Con los años he aprendido que el significado de las palabras muchas veces no toma sentido hasta que no las vivimos en las entrañas. *Chordé* del griego tripa o intestino.

Mis cuerdas tienen nombre y apellidos, forman parte de mis entrañas y sin su sujeción nada de esto hubiese sido posible. Esto es tan vuestro como mío.

Gracias Dios por escucharme y traerme hasta Alicante. Papá, mamá cada lucha ha merecido la pena, espero haberos hecho sentir orgullosos. Niñas, Cacahuete gracias por todo el cariño. A mi segunda familia, por ser una hija más. Mis alcalaínos por ser siempre hogar y demostrar que los km son solo números. Mis alicantinos, gracias por darme mi segunda casa. Mis profesores de la universidad, por formarme con tanta dulzura y enseñarnos que la farmacia es mucho más que medicamentos.

A ti, Luis, esto siempre fue por nosotros, gracias por hacer corta la distancia.

Por último, gracias a Víctor, mi tutor. Por acompañarme contra viento y marea desde la paciencia y la tranquilidad en esta aventura.

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Tratamientos en Oncología. Derivados de platinos.....	6
1.2. Reacciones de Hipersensibilidad a platinos.....	7
1.3. Diagnóstico y estratificación de la anafilaxis: medidas de predicción	8
1.4. Protocolos de desensibilización	10
OBJETIVO	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
3.1. Pregunta de búsqueda y modelo PIR.....	11
3.2. Selección de términos y construcción de ecuaciones de búsqueda.	12
3.3. Proceso de revisión e inclusión.....	13
RESULTADOS	14
4.1 Diagrama de flujo y artículos seleccionados	14
DISCUSIÓN.....	19
5.1. Evaluación de la calidad metodológica de los artículos seleccionados y probabilidad de sesgos.....	19
5.2. Valoraciones generales.....	25
5.3. Papel de los biomarcadores.....	26
5.3.1 Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata Prick-test (SPT) e intradermorreacción (ID).....	26
5.3.2 Basophil Activation Test (BAT)	26
5.3.3 Tryptasa sérica e IL-6	27
5.3.4 Drug Provocation Test (DPT).....	28
5.3.5 Biomarcadores genéticos	28
5.4. Análisis de las BTR y factores de riesgo.....	29
5.5. Protocolos de desensibilización: eficacia y seguridad transversal entre protocolos simplificados y protocolos multi-bolsa	30
5.6. Impacto clínico de supervivencia	32
5.7. Limitaciones detectadas.....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Durante la última década los compuestos derivados del platino se han consolidado como tratamiento de primera línea en numerosos tumores sólidos. Su uso prolongado, junto con la mayor supervivencia de los pacientes oncológicos, ha aumentado la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (HSR) pudiendo peligrar la continuidad del tratamiento. Frente a esta situación los protocolos de desensibilización permiten la continuación terapéutica. La incorporación de biomarcadores y pruebas diagnósticas facilitan la estratificación del riesgo influyendo en la elección y diseño del protocolo.

El objetivo de esta revisión es establecer el papel de las pruebas diagnósticas y biomarcadores en la estratificación del riesgo de HSR y en la elección, efectividad y seguridad de los protocolos de desensibilización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática utilizando como fuente cuatro bases de datos: Medline, Embase, Scopus y Web of Science. De esta revisión se obtuvieron 677 artículos de los cuales se analizaron 10 estudios tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. La calidad metodológica se midió con las herramientas: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para los estudios observacionales y QUADAS-2 para los estudios diagnósticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 10 artículos demuestran la efectividad y seguridad de los protocolos de desensibilización independientemente del número de pasos o bolsas. Para la estratificación del riesgo las pruebas diagnósticas y biomarcadores con mayor evidencia son el skin test (ST), la prueba de activación de basófilos (BAT) y la triptasa sérica junto con la interleuquina 6 (IL-6).

CONCLUSIÓN

El uso de biomarcadores y pruebas diagnósticas permite personalizar los protocolos de desensibilización mejorando el manejo de las HSR y la finalización del tratamiento.

INTRODUCCIÓN

1.1. Tratamientos en Oncología. Derivados de platinos.

El desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer ha supuesto un gran avance en la supervivencia de los pacientes afectados por esta patología. Sin embargo, surgen problemas que pueden interferir en el éxito de estos fármacos, cómo son las toxicidades producidas por ellos mismos y más específicamente las reacciones alérgicas, que en ocasiones implican suspender el tratamiento.

Los compuestos derivados del platino se remontan a finales del siglo XIX. Aunque, su aplicación clínica no se estableció hasta finales de la década de 1970, momento en el que ocuparon un papel central como compuestos citotóxicos en el tratamiento de tumores sólidos. Desde entonces, se han convertido en una de las principales opciones terapéuticas de primera línea en neoplasias como el cáncer de ovario, testículo, pulmón, vejiga, colorrectal, así como en tumores de cabeza y cuello (1), (2).

Actualmente existen cuatro derivados del platino clasificados según su estructura química en: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino. El uso del carboplatino y cisplatino se extiende a nivel internacional debido a su eficacia y evidencia clínica disponible. Por el contrario, el uso del oxaliplatino está limitado a determinadas regiones y el nedaplatino solo está aprobado en Japón (3).

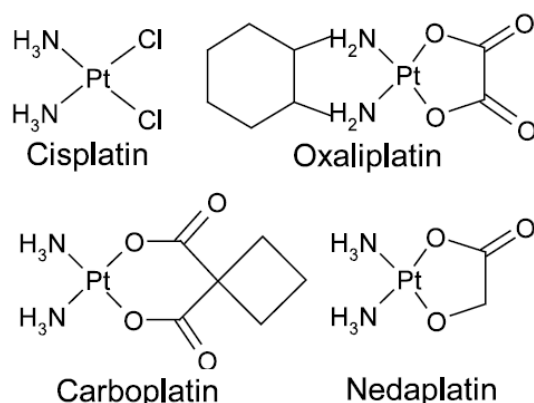


Figura 1. Estructura química de los cuatro derivados del platino. Figura extraída de (3)

A pesar de las variaciones en su estructura química, estas moléculas comparten el mismo mecanismo de acción. Una vez en el interior de la célula, el platino forma aductos covalentes con las bases nitrogenadas del ADN,

distorsionando la doble hélice e interfiriendo así en los procesos de reparación, replicación y transcripción del ADN. La acumulación de daños activa las vías de señalización celular iniciando así la apoptosis de las células tumorales (4).

1.2. Reacciones de Hipersensibilidad a platinos.

Las reacciones de hipersensibilidad (HSR) a los agentes derivados de platinos han aumentado dado el creciente uso en la práctica oncológica de estos fármacos como primera línea. La supervivencia global de los pacientes oncológicos depende, en la mayor parte de las ocasiones, de la elección del tratamiento de primera línea. La clasificación inmunológica realizada por Gell y Coombs divide las reacciones en cuatro grupos: Tipo I mediada por IgE, Tipo II citotoxicidad mediada por anticuerpos, Tipo III mediada por inmunocomplejos y Tipo IV mediada por linfocitos T. Actualmente esta clasificación no se puede aplicar íntegramente a las reacciones con fármacos antitumorales, ya que, el espectro de estas reacciones implica nuevos mecanismos de acción y diferentes presentaciones clínicas. Por ello existe una nueva terminología basada en el uso de fenotipos, endotipos y biomarcadores. Esta terminología une la clasificación de Gell y Coombs con las reacciones producidas fuera de esta clasificación, donde los fenotipos de hipersensibilidad a fármacos se basan en endotipos específicos y biomarcadores asociados (5). Los fenotipos (reacciones clínicas) se basan en la cronología tras la exposición al derivado del platino, es decir, en los tipos de síntomas y en cuánto tiempo tardan en aparecer desde la exposición al fármaco, pudiendo ser reacciones inmediatas si la clínica aparece en la primera hora tras la exposición, aunque puede aparecer hasta 6 horas después, y no inmediatas si aparecen a partir de las 6 horas. Existen 7 fenotipos clínicos dentro de las reacciones de hipersensibilidad a platinos: reacciones Tipo I (mediado o no por IgE), reacciones infusionales, reacciones por liberación de citocinas, fenotipos mixtos (por IgE y liberación de citocinas), Tipo II, Tipo III y Tipo IV (6), siendo la mayoría de estas reacciones de Tipo I dependientes de IgE, caracterizadas por su rápida aparición y la implicación de IgE, mastocitos y basófilos (7). Estas reacciones se dividen en una primera fase de sensibilización o exposición y una fase efectora o de desencadenamiento. En el caso de los platinos, diferentes estudios clínicos y revisiones sistemáticas describen que las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan tras varios ciclos de tratamiento,

lo que indica un proceso de sensibilización progresiva silente (8).

En la fase efectora el riesgo de sufrir una HSR es dependiente de la dosis y de la exposición acumulada. De entre los derivados, el carboplatino es el compuesto con mayor tasa de reacciones. Mientras que el riesgo es inferior al 1% durante los cinco primeros ciclos, aumenta a partir del sexto, situándose alrededor del 6,5%, y pudiendo alcanzar hasta el 27% desde el séptimo ciclo en adelante, con un pico frecuente entre los ciclos 8 y 9 (9). El cisplatino presenta una incidencia menor, situada entre el 5% y el 20%, y las reacciones suelen aparecer entre el cuarto y el octavo curso de tratamiento. En el caso del oxaliplatino, las reacciones oscilan entre un 7–24% de los pacientes, generalmente después de la sexta infusión, y muestran una mayor variabilidad clínica, pudiendo incluir reacciones de tipo II y III. El intervalo libre de platino (PFI), definido como el tiempo transcurrido entre el final de una línea de tratamiento y el inicio de la siguiente, potencia dicho efecto acumulativo. En un PFI superior a los 12-13 meses, actúa el riesgo de sufrir una HSR se incrementa hasta 22 veces al reintroducir el fármaco. En las HSR, el platino se une a las IgE presentes en la membrana de mastocitos y basófilos desencadenando la desgranulación de basófilos y mastocitos. Los mediadores inflamatorios secretados provocan reacciones alérgicas, síntomas sistémicos como urticaria, hipotensión, náuseas, dolores estomacales y en casos graves anafilaxia (10).

1.3. Diagnóstico y estratificación de la anafilaxia: medidas de predicción

La distinción temprana de una HSR, en concreto de una anafilaxia, no solo condiciona la seguridad del paciente, sino que determina la necesidad de implementar o no un protocolo de desensibilización rápida para permitir la continuación del tratamiento de primera línea. Se conoce con el término *delabeling* el cual consiste en eliminar mediante pruebas diagnósticas y de estratificación la falsa etiqueta de alérgico. En la clínica, sistemas como la escala de Brown, o CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) desarrollados por el Instituto Nacional del Cáncer en USA, permiten estratificar el riesgo de la anafilaxia y orientar el tratamiento. El objetivo de esta guía busca contextualizar la gravedad de la reacción para poder anticiparse evitando el empeoramiento del paciente (7).

Grado	Criterios clínicos
1 - Leve (afectación cutánea/subcutánea)	Eritema generalizado, urticaria, prurito, edema periorbitario o angioedema.
2 - Moderado (posible afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal)	Disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo, sudoración, opresión torácica o faríngea, dolor abdominal.
3 - Grave (hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico)	Cianosis, $SpO_2 \leq 92\%$, hipotensión (PAS < 90 mmHg en adultos), confusión, colapso, pérdida de conciencia o incontinencia.

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de Brown.

Herramientas como las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (Skin Prick Test (SPT) y el test intradérmico (IDT)) nos proporcionan información para el diagnóstico, la prevención, la evaluación de riesgos y la reactividad cruzada con compuestos de platino (11). Cuando las pruebas cutáneas son dudosas se recurre a la Prueba de Activación de Basófilos (BAT), una prueba basada en citometría de flujo para detectar basófilos y su activación mediante CD63 y CD203c, esta prueba está ganando relevancia como herramienta diagnóstica y de estratificación en reacciones a fármacos, incluyendo agentes oncológicos. En el caso de los platinos, estudios recientes muestran sensibilidades del 73–79% y especificidad del 100% (12). Por último, la Prueba de Provocación con Fármaco (DPT) es considerada el *gold standard* y el paso final y definitivo en cualquier proceso de delabeling (7).

La prevención de las reacciones anafilácticas no se limita a escalas o pruebas cutáneas, sino que abarca también nuevas líneas de investigación las cuales se enfocan en la determinación de marcadores biológicos como lo son los mediadores de la inflamación, permitiendo mejorar la capacidad de predicción y detección precoz de la anafilaxia (13). La triptasa sérica, es un biomarcador muy útil para la estratificación del riesgo en el manejo de una reacción de hipersensibilidad a platinos. Está en grandes cantidades en los mastocitos y en menor cantidad en los basófilos. En personas sanas los niveles séricos son muy estables. Por ello, es importantísimo obtener una muestra de triptasa tras una reacción de hipersensibilidad a platinos, así como también, tener una muestra basal posterior a la reacción. Otro biomarcador importante a determinar en las reacciones por liberación de citocinas es la IL-6. Los niveles normales oscilan

entre 1-5 pg/ml. Niveles superiores a 5 pg/ml se producen en este tipo de reacciones, en caso de reacciones mixtas (fenotipo IgE+ fenotipo liberación de citocinas) ambos biomarcadores se elevan. (14)

Un diagnóstico previo facilita la confirmación de la HSR y permite mantener terapias oncológicas óptimas sin comprometer la seguridad del paciente.

1.4. Protocolos de desensibilización

La desensibilización es un procedimiento que permite la reintroducción de un fármaco, al cual el paciente está sensibilizado, tras padecer una reacción de hipersensibilidad. Se trata de una técnica utilizada para modificar temporalmente la respuesta inmunitaria de un paciente a un fármaco en pocas horas. Permite que los pacientes oncológicos puedan continuar con sus fármacos de primera línea en el tratamiento de su enfermedad, convirtiendo así a la desensibilización en la piedra angular para el manejo del tratamiento durante las HSR.

Mediante una exposición progresiva y controlada de la concentración del fármaco, se logra modular la respuesta de los mastocitos, evitando la desgranulación masiva y la liberación de mediadores responsables de la anafilaxia. Este proceso induce un estado de tolerancia temporal el cual suele durar entre 2 y 5 vidas medias del fármaco, por lo que suele requerir realizar la desensibilización en cada ciclo de tratamiento, ya que dichos ciclos se separan normalmente entre 2 y 3 semanas.(7)

Los protocolos de desensibilización se clasifican en función del número de pasos que tienen. Los protocolos largos o prolongados se realizan en 16 pasos y están diseñados para pacientes con alto riesgo de anafilaxia. El protocolo estándar consta de 12 pasos, es el modelo más validado internacionalmente (15). Por último, el protocolo corto de 8 pasos (desensibilización rápida RDD), es una versión acelerada, se utiliza en pacientes de bajo riesgo, es decir, pacientes que a partir de la 3ª desensibilización no hayan tenido reacción de brecha (BTR) o haya sido muy leve. Independientemente del protocolo, todos duplican la dosis en intervalos de 15-30 minutos en los pasos iniciales para inducir la tolerancia.

Un aspecto fundamental en la desensibilización es la premedicación previa al procedimiento. La mayoría de los protocolos utilizan antihistamínicos H1 (cetirizina), más antihistamínicos H2 (famotidina), añadiendo según los

síntomas que hayan tenido benzodiazepinas para la ansiedad, paracetamol si han tenido fiebre, AINES para los escalofríos, opioides para el dolor y montelukast en caso de haber presentado disnea. (6)

Características	Protocolo Corto (8 pasos)	Protocolo Estándar (12 pasos)	Protocolo Largo (16 pasos)
Riesgo de anafilaxia	Bajo	Leve o moderado	Alto
Dosis Inicial	1:10	1:100	1:1000
Nº de Bolsas	2 bolsas	3 bolsas	4 bolsas
Margen de Seguridad	Menor; más rápidos	Balanceado; estándar de oro	Máximo; incrementos más finos
Duración	4h-4h y 30 min	5h y 30min-6h	6h y 30min en adelante

Tabla 2. Clasificación y diferencias entre los protocolos de desensibilización

OBJETIVO

Determinar el papel del uso de biomarcadores y pruebas diagnósticas en la estratificación del riesgo de reacciones de hipersensibilidad a platinos y en la elección, efectividad y seguridad de los protocolos de desensibilización.

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Pregunta de búsqueda y modelo PIR.

Para la selección de los artículos se emplearon cuatro bases de datos, usando una ecuación de búsqueda para cada una de ellas cuyos términos se escogieron a partir de la pregunta que se pretende responder, ¿Permiten los biomarcadores y las pruebas diagnósticas la estratificación, en función del grado de severidad, de los protocolos de desensibilización en pacientes oncológicos con hipersensibilidad a platinos?

La pregunta se adaptó al sistema PIR, permitiendo facilitar la elaboración de las ecuaciones de búsqueda.

Población	Pacientes oncológicos que presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata a derivados de platino
Intervención	Uso de biomarcadores y pruebas diagnósticas en los protocolos de desensibilización

Resultado	Tasas de eficacia y seguridad de los protocolos de desensibilización y biomarcadores y pruebas diagnósticas para su elección.
-----------	---

Tabla 3. Sistema PIR

3.2. Selección de términos y construcción de ecuaciones de búsqueda.

Una vez definida la pregunta, se utilizaron los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH) junto con los conectores booleanos permitiendo obtener una selección de términos representativa.

Se construyeron las siguientes ecuaciones de búsqueda, que dieron como resultado un total de 677 artículos:

Medline	("Platinum Compounds"[Mesh] OR "Carboplatin"[Mesh] OR "Oxaliplatin"[Mesh] OR "Cisplatin"[Mesh]) AND ("Drug Hypersensitivity"[Mesh] OR "Anaphylaxis"[Mesh] OR "immediate hypersensitivity"[Title/Abstract]) AND ("Desensitization, Immunologic"[Mesh] OR "desensitization"[Title/Abstract] OR "RDD"[Title/Abstract])	166 resultados
Embase	('platinum derivative'/exp OR 'platinum derivative' OR 'carboplatin'/exp OR 'carboplatin' OR 'oxaliplatin'/exp OR 'oxaliplatin' OR 'cisplatin'/exp OR 'cisplatin') AND ('drug hypersensitivity'/exp OR 'drug hypersensitivity' OR 'anaphylaxis'/exp OR 'anaphylaxis' OR 'immediate hypersensitivity':ti,ab OR 'immediate hypersensitivity'/exp OR 'immediate hypersensitivity') AND ('drug desensitization/exp' OR 'rdd':ti,ab)	38 resultados
Web of science	((TS=("platinum agents" OR carboplatin OR oxaliplatin OR cisplatin)) AND TS=("drug desensitization" OR desensitization OR "rapid desensitization")) AND TS=("hypersensitivity reaction" OR "immediate reaction" OR anaphylaxis))	254 resultados
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("platinum compounds" OR carboplatin OR oxaliplatin OR cisplatin) AND TITLE-ABS-KEY (anaphylaxis OR "immediate hypersensitivity" OR "allergic reaction*")) AND TITLE-ABS-KEY (desensitization OR "rapid drug desensitization" OR rdd))	219 resultados
Total de resultados obtenidos en el día 10/04/2026		677 resultados

Tabla 4 Bases de datos, ecuaciones de búsqueda, y resultados obtenidos

3.3. Proceso de revisión e inclusión

A continuación, dichos resultados se analizaron bajo la metodología de revisión sistemática, por una única persona con ayuda de la plataforma Rayyan, facilitando la evaluación de los artículos de manera estructurada.

Primeramente, se eliminaron las duplicidades obtenidas en las diferentes bases de datos. Seguidamente, se realizó un primer descarte de aquellos artículos tras el análisis de los títulos y abstracts que no concordaban con la temática de la búsqueda. Finalmente se procedió a emplear los criterios de inclusión y exclusión necesarios para la selección final de los artículos, siendo estos los siguientes:

Inclusión	Exclusión
Estudios realizados en humanos	Estudios realizados en animales o in vitro
Población adulta	Población pediátrica
Artículos escritos o publicados en la última década (2016-2026)	Artículos anteriores a 2015
Datos de efectividad y seguridad de la implantación de los protocolos de desensibilización a platinos.	Que no se estudie la efectividad y la seguridad de la implantación de los protocolos de desensibilización rápida a platinos.
Tipo de artículo: estudios observacionales, ensayos clínicos controlados,	Tipo de artículo: revisiones sistemáticas o narrativas, case report
Acceso al texto gratuito o facilitado desde la institución Universidad Miguel Hernández.	Acceso al texto con costes o suscripciones adicionales.
Artículo redactado en inglés	Idioma del artículo diferente al inglés.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión de artículos

RESULTADOS

A continuación, se presenta el diagrama de flujo donde se muestra de manera gráfica el procedimiento seguido en esta revisión sistemática hasta obtenerse los 10 artículos finales tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el apartado anterior.

Posterior a esta figura, se muestra una tabla-resumen de los artículos finales la cual permite visualizar las características de cada artículo con mayor facilidad.

4.1 Diagrama de flujo y artículos seleccionados

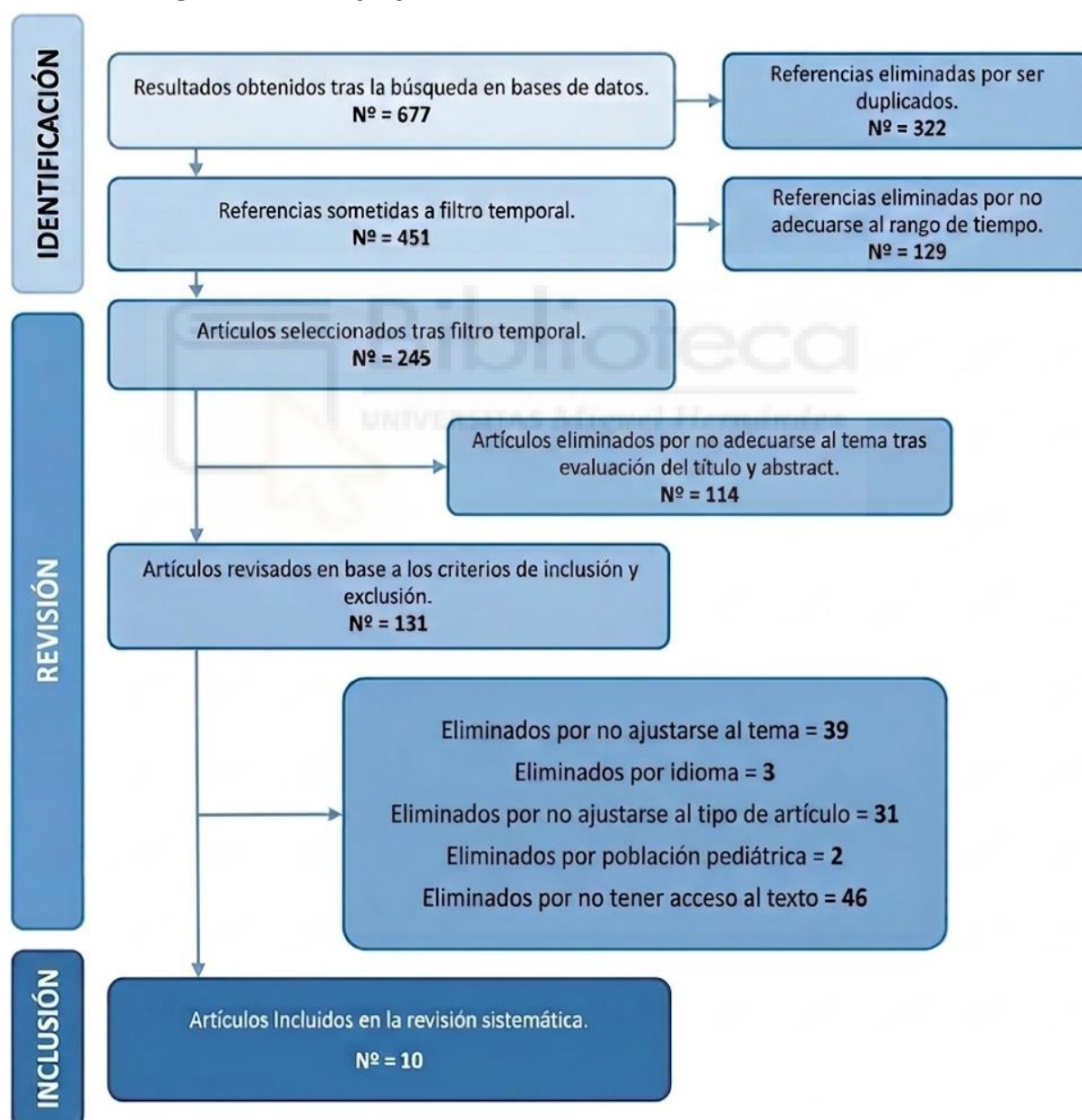


Figura 2 Diagrama de flujo del proceso de la revisión sistemática

Referencia	Tipo de diseño	Muestra	Biomarcador / Prueba diagnóstica	Protocolo de desensibilización	Resultados principales
Nishimura et al., 2021	Estudio prospectivo multicéntrico	n = 21 pacientes	Diagnóstico clínico de HSR según CTCAE	Protocolo 4 pasos, 2 horas Diluciones 1/1000, 1/100, 1/10 y solución sin diluir 60 min/solución; tras 2 ciclos sin BTR → régimen corto de 30 min/solución	Tasa de finalización: 90,9% BTR en 15/22 sesiones (68,2%); 85% durante solución sin diluir Tasa control de la enfermedad: 100% Mediana RFS 14,8 m; OS 23,8 m (comparable a quimio estándar)
Bogas et al., 2025	Estudio prospectivo multicéntrico	n = 121 pacientes	BAT (CD63 + CD203c) Skin test (SPT + IDT) DPT Triptasa basal	Protocolos de 12 y 16 pasos según severidad y resultado	BAT: S=79%, E= 100%, VPP=100%, VPN=58% para HR tipo I a platinos (AUC > 0,85). ST correlaciona con fenotipo tipo I, DPT evitó 24% de RDD innecesarios
Zwimpfer et al., 2024	Estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico	n = 241 pacientes, 219 platinos	Skin test (SPT + IDT) Triptasa basal y post-reacción Estratificación por severidad + factores de riesgo	Protocolos 12-step, 16-step y abreviado 8-10 pasos	Tasa de finalización 100% RFS pacientes sin HSR frente si HRS (p = 0,0027) OS entre HSR y no-HSR (p = 0,31)

Referencia	Tipo de diseño	Muestra	Biomarcador / Prueba diagnóstica	Protocolo de desensibilización	Resultados principales
Hsu et al., 2024	Diseño mixto: revisión retrospectiva + cohorte prospectiva Multicéntrico	n = 154 pacientes con ADR a oxaliplatino (retrospectivo) Cohorte prospectiva: 47 ADR + 34 tolerantes + 1100 controles	BAT (CD63) IgE específica a oxaliplatino HLA clase I y II	No protocolo específico de desensibilización descrito	HLA-DRB1*12:01 (OR 12; IC 2,3–63,7; p = 0,001) BAT con CD63+ (p < 0,05) Sensibilidad HLA = 42,9% (limita aplicación clínica aislada) IgE específica positiva solo en 8,5%
Gul et al., 2025	Estudio retrospectivo comparativo unicéntrico	n = 153 pacientes, 109 platinos	Skin test (SPT + IDT) Tryptasa post-reacción IL-6 en subgrupo	1-bag-12-step (n=76) vs 3-bag-12-step (n=77)	Tasa de finalización: 99,8% Tiempo: 1-bag 273 ± 42 min vs 3-bag 367 ± 33 min (p < 0,001)
Jimenez-Rodriguez et al., 2024	Estudio observacional bicéntrico	n = 79 pacientes	Tryptasa basal post-reacción IL-6 (basal y BTR) Skin test (SPT + IDT) Fenotipado: tipo I / CRR / Mx / indeterminado	Premedicación: cetirizina + ranitidina; añadidos según fenotipo (AAS, montelukast, alprazolam, ibuprofeno) 4 bolsas/16 pasos 3 bolsas/12 pasos 2 bolsas/8 pasos	Tasa de finalización 98% Skin Test: positivos 75% Tryptasa elevada en tipo I y Mx IL-6 elevada en CRR y Mx (p < 0,01)

Referencia	Tipo de diseño	Muestra	Biomarcador / Prueba diagnóstica	Protocolo de desensibilización	Resultados principales
Altwerger et al., 2017	Estudio retrospectivo unicéntrico	n = 129 pacientes	Skin test a carboplatino (criterio de inclusión junto a HSR previa)	4 pasos / 3,5 h Diluciones 1/1000 Premedicación: fexofenadina y dexametasona	Prevención de HSR 96% Tasa de finalización 100% sin HSR: 73%
Queirós Gomes et al., 2025	Estudio retrospectivo observacional descriptivo	n = 54 pacientes, 35 platinos	Test de provocación (DPT) Skin test previo (SPT + IDT)	3 bolsas - 12 pasos “restart protocol”: 1 bolsa	64 DPT realizados; 11% positivos (6 platinos + 1 doxorubicina) DPT+RSA delabeling 83% Tasa de finalización 100%
Alonso Martínez et al., 2022	Estudio retrospectivo unicéntrico	n = 374 pacientes	-	Graded infusion simplificado: 2 bolsas-3 pasos, 6 horas, ambulatorio Premedicación: dexametasona 20mg + famotidina 20mg + difenhidramina 50mg IV	Tasa de finalización:100% sin HSR: 76% Con BTR: 24% de ellos 5% grado 3-4; 0% grado 5 3 hospitalizaciones (0,8%) — Comparable a protocolos 12-step

Referencia	Tipo de diseño	Muestra	Biomarcador / Prueba diagnóstica	Protocolo de desensibilización	Resultados principales
Puxeddu et al., 2021	Estudio retrospectivo unicéntrico	n = 124 mujeres	Skin test (SPT + IDT) Re-test a 3 semanas si negativo inicial	Sin protocolo de desensibilización propio en el estudio Skin test usado para guiar	Tasa de finalización con HSR: 47% Skin test: S: 67% para HSR carboplatinos; 100% para cisplatinos VPN del ST = 80%; reactividad cruzada: 18%

Tabla 6. Tabla-resumen de las características de los artículos seleccionados

DISCUSIÓN

5.1. Evaluación de la calidad metodológica de los artículos seleccionados y probabilidad de sesgos.

En el caso de los artículos seleccionados se combinan estudios de diferente naturaleza. Dado que se muestran estudios de precisión diagnóstica (biomarcadores y pruebas de estratificación del riesgo) y estudios de intervención (eficacia y la seguridad de los protocolos de desensibilización), se aplican dos herramientas complementarias para evaluar la calidad metodológica.

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) es la herramienta seleccionada para la evaluación de artículos observacionales como estudios de cohortes, cuyo eje principal en esta revisión se centra en la eficacia de los diferentes protocolos de desensibilización. Se divide en tres dominios: selección, comparabilidad y resultados.

Por otro lado, QUADAS-2 es el método elegido para determinar la calidad interna de los artículos de precisión diagnóstica, en este caso se incluyen aquellos artículos centrados en biomarcadores y pruebas diagnósticas. Se analiza la probabilidad de sesgos durante el proceso experimental, es decir, que esté bien elaborado y la preocupación por la aplicabilidad de los resultados del estudio a la pregunta de investigación, la validez externa.

Estudio	S1 Representación cohorte	S2 Selección no expuesta	S3 Verificación exposición	S4 Ausencia evento al inicio	C Compara- bilidad (máx ★★)	O1 Evaluación desenlace	O2 Seguimiento suficiente	O3 Adecuación seguimiento	Total/Calidad	Calidad
Horinouchi et al., 2021	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Alta
Justificación	Justificación: Es una cohorte multicéntrica prospectiva, representativa de individuos con cáncer de ovario recurrente y HSR previamente registradas. Su comparabilidad es elevada dado que los criterios de inclusión son homogéneos mediante escala de estratificación CTCAE, ECOG 0-2 y función hematológica y renal adecuada. El resultado es medido objetivamente mediante la tasa de finalización del protocolo. Existe un seguimiento durante todos los ciclos y las BTR presentadas se registran con detalle. Limitaciones: demográficas ya que se trata solo de población japonesa y ausencia de grupo control no expuesto.									
Zwimpfer et al., 2024	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Alta
Justificación	Cohorte retrospectiva de 241 pacientes con cáncer ginecológico, donde se compara pacientes con HSR frente a pacientes sin HSR medido por estadio y tipo tumoral. La comparabilidad se refuerza gracias al análisis de supervivencia ajustado. Los resultados son sólidos habiéndose obtenido una tasa de desensibilización exitosa, RFS y OS. Se realiza un seguimiento prolongado de hasta 9 años. Limitaciones: el protocolo de desensibilización no está estandarizado. Además, se trata de un estudio unicéntrico de carácter retrospectivo.									
Gul et al., 2025	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Alta
Justificación	Se trata de un estudio retrospectivo comparativo directo entre 153 pacientes, en el mismo periodo de tiempo, con el mismo equipo y las mismas condiciones. La comparabilidad es muy buena puesto que no existen diferencias significativas en edad, sexo, atopía ni severidad inicial. El resultado de los 582 procedimientos de desensibilización es medido objetivamente con una tasa de éxito de 99.8% en ambos grupos.									

Diseño mixto revisión retrospectiva de 154 pacientes, con controles tolerantes (n=34) y población general (n=1100) para HLA.

La comparabilidad recibe solo una estrella dado que sí tiene en cuenta la principal variable estudiada (exposición a oxaliplatinos) pero no covariables adicionales como edad, sexo...

Justificación Los resultados obtenidos es una asociación HLA-DRB1*12:01 con HSR a oxaliplatinos (OR 12; IC 1,2-63,7). Se obtiene además un BAT con CD63 significativamente elevado en HR. Junto con IgE específica medida.

Limitación encontrada demográfica ya que la población es exclusivamente china. Además, el resultado de IgE no es el esperado, siendo positivo solo en el 8.5%

Tabla 7. Tabla-resumen evaluación de los artículos observacionales por el método Newcastle-Ottawa

Estudio	D1 Pacientes	Aplicabilidad D1	D2 Prueba Índice	Aplicabilidad D2	D3 Prueba de referencia	Aplicabilidad D3	D4 Flujo y tiempos	Evaluación
Bogas et al., 2025	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Reclutamiento prospectivo consecutivo de pacientes con HSR sospechadas, con criterios de inclusión claros. El BAT se establece como prueba índice, estandarizado y ciego con punto de corte preespecificado. La prueba de referencia es el DPT, realizada en todos los pacientes con riesgo bajo-moderado, evitando sesgo de verificación. De manera complementaria se realiza el ST. Los tiempos entre las tres pruebas ST/DPT/BAT están controlados, sin pérdidas significativas.

Estudio	D1 Pacientes	Aplicabilidad D1	D2 Prueba Índice	Aplicabilidad D2	D3 Prueba de referencia	Aplicabilidad D3	D4 Flujo y tiempos	Evaluación
Gomes/Dias et al., 2025	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Selección retrospectiva de pacientes con HSR, posible sesgo de selección ya que solo se incluyen pacientes de alergología. Se estable como prueba índice el ST aunque queda descrito de manera poco detallada El DPT junto con el RSA se usan como pruebas de referencia. Esta doble verificación refuerza la fiabilidad de los resultados. Los flujos e intervalos no son uniformes en todos los casos. Además, en riesgo alto, el DPT es excluido lo que puede conllevar un sesgo. Tiene un riesgo global incierto debido a la selección y el flujo.
Puxeddu et al., 2021	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Cohorte consecutiva son criterios bien definidos, de 124 pacientes que iniciaban 2ª línea con PTs. ST realizada en todos, con concentraciones estandarizadas (ENDA/EAACI). Como prueba de referencia se realiza un segundo ST tras la reexposición clínica al fármaco Flujo bien limitado, 2º ST tras 3 semanas permitiendo reducir falsos negativos sesgos. S= 80%; VPN 99-92%. Se considera un riesgo incierto puesto que el estudio es unicéntrico y la lectura del ST es subjetiva.

Hsu et al., 2024	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Se trata de un diseño mixto de cohorte prospectiva. Las pruebas índices se dividen en: BAT estandarizado (Flow CAST), slgE (ImmunoCAP) y HLA tipificado por secuenciación. El estándar de referencia es la reintroducción o “re-challenge” con oxaliplatino, es incierto ya que no separa la toxicidad de HSR. Los tiempos entre BAT y ADR no son en todos los casos homogéneos. El biomarcador slgE es positivo solo en el 8.5% de los casos, lo que limita su valor diagnóstico. Aunque BAT y HLA obtiene resultados sólidos. Globalmente se clasifica como un riesgo bajo-incierto
Jimenez-Rodriguez et al., 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Selección no presenta sesgos ya que es una cohorte observacional bicéntrica con criterios claros de inclusión. En cuanto a las pruebas índice se realiza un fenotipado mediante ST, se miden los biomarcadores Triptasa e IL-6 con técnicas estandarizadas (Thermo Fisher y Roche Elecsys). La prueba de referencia no es única sino que se establece un fenotipo clínico basado en una clasificación compuesta, dando una evaluación incierta. Los flujos de tiempo están bien definidos (30-120 minutos tras la reacción). Mostrando valores elevados de triptasa en tipo I y Mx, IL-6 en CRR y Mx.

Tabla 8. Tabla-resumen evaluación de los estudios diagnósticos mediante el método QUADAS-2

5.2 Valoraciones generales

Los estudios analizados en esta revisión, pese a su heterogeneidad responden a la pregunta de investigación planteada. Tras su comparación cabe explicar ciertas similitudes transversales entre ellos.

En primer lugar, predominan los diseños retrospectivos unicéntricos como vemos en Zwimpfer et al. (2024), Gul et al. (2025), Altwirger et al. (2017), Queiros-Gomes et al. (2025), Alonso Martínez et al. (2022), Puxeddu et al. (2021). Esto es un sesgo de selección común en el área de la desensibilización a platino y la alergología debido a la ética, la complejidad y el riesgo de las técnicas empleadas, agravado por la baja incidencia de las HSR lo que dificulta la posibilidad de realizar ensayos prospectivos. Además, debido a la aparición tardía de la HSR, ya que en el caso de los platino es un proceso acumulativo y de momento impredecible, los estudios se realizan habitualmente sobre reacciones ya ocurridas (16). La aleatorización es prácticamente imposible ya que tener un grupo control al que se le prive del tratamiento oncológico o al que se le exponga a una posible reacción anafiláctica no cumple con el código ético (17).

En segundo lugar, existe dificultad en cuanto a la comparación en el estándar de referencia utilizado, ya que no todos los estudios comparten el mismo. Mientras que el DPT se describe como gold standard (7) vemos que solo se utiliza en los artículos Bogas et al. (2025) y Queiros-Gomes et al. (2025). En otros estudios se declinan por la reexposición clínica sin DPT Puxeddu et al. (2021), Hsu et al. (2024), la clasificación fenotípica Jimenez-Rodriguez et al. (2024) o únicamente a criterios clínicos según CTCAE Nishimura et al. (2021). Estas diferencias limitan la comparación directa de medidas de sensibilidad y especificidad, obligando a interpretar los resultados de cada biomarcador.

En tercer lugar, los protocolos y la premedicación no están estandarizados entre cohortes. Esta variabilidad pone de manifiesto la necesidad de una estandarización entre los diferentes protocolos, permitiendo realizar una comparación directa entre las tasas de BTR.

La última diferencia notoria es la diversidad demográfica lo que puede introducir un sesgo identificable. Estudios asiáticos aportan datos específicos

difícilmente extrapolables a poblaciones europeas, especialmente en hallazgos genéticos como los descritos en Hsu et al. (2024).

5.3 Papel de los biomarcadores

Los artículos mencionados permiten confirmar la importancia de los biomarcadores en la elaboración y decisión del protocolo de desensibilización reforzando así la decisión clínica.

5.3.1 Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata Prick-test (SPT) e intradermorreacción (ID)

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (ST) poseen un triple papel en la estratificación. Se confirma como la herramienta de cribado más reproducible y accesible, estando presente en 6 de los 10 artículos seleccionados, previo a la reexposición, con una sensibilidad del 67% para HSR inmediata a carboplatinos y del 100% para cisplatinos, con un VPN del 80%. Es destacable mencionar una práctica innovadora la cual permite la detección de falsos negativos, basada en realizar un re-test 3 semanas después del primer ST, detectando un 12% de nuevos positivos (18). Además, es considerada como marcador de endotipo IgE-mediado con fenotipo de tipo I, reacciones cutáneas y recurrencia oncológica (19). Respecto al uso como predictor independiente del riesgo de BTR durante el proceso de desensibilización cabe destacar que la positividad y el grado de positividad fueron los únicos valores estadísticamente significativos asociados al desarrollo de BTR durante la desensibilización ($p=0.001$ para ambos valores) Variando entre fármacos desde un 77.1% en carboplatinos hasta un 54.8% oxaliplatinos (20). Una limitación notoria es la falta de datos para cisplatinos.

En síntesis, resultados positivos en las pruebas cutáneas dirigirían el protocolo de desensibilización a protocolos más conservadores y monitorización estrecha. Mientras que las pruebas negativas o débilmente positivas serían candidatas a protocolos de desensibilización más simples y con posible carácter ambulatorio.

5.3.2 Basophil Activation Test (BAT)

La prueba de activación a basófilos con marcadores CD63 y CD203c muestra una especificidad del 100% para reacciones de tipo I mediadas por IgE. El uso de esta prueba diagnóstica permitiría evitar la realización de DPT en el 30%, reduciendo

el riesgo asociado a dicha prueba (19). Este hallazgo queda respaldado en una cohorte china confirmándose un incremento significativo CD63+ en HSR frente a pacientes tolerantes ($p < 0,05$). No obstante su valor disminuye en oxaliplatino ya que dicho fármaco no atiende a mecanismos IgE-mediados (21).

El BAT muestra un significado clínico claro, convirtiéndose en una herramienta crucial para el delabeling especialmente útil para cisplatino y carboplatino, pudiendo llegar a sustituir al DPT en pacientes con sospecha de hipersensibilidad. Su limitación más destacable es su falta de uso rutinario y su disponibilidad queda limitada a pocos hospitales.

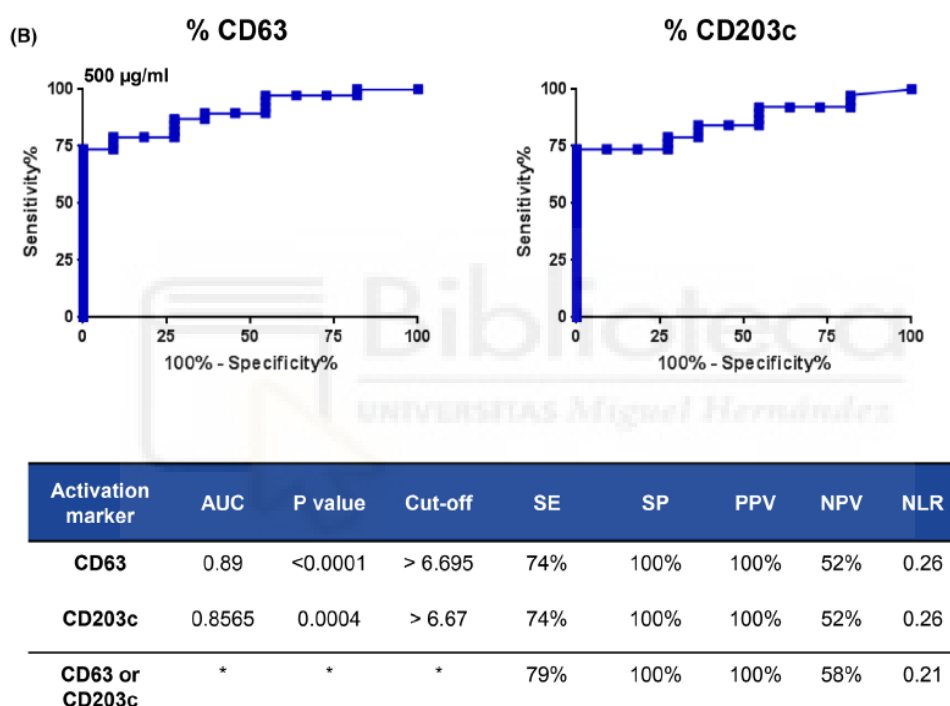


Figura 3. Rendimiento diagnóstico del BAT con CD63 y CD203c para HSR IgE-mediadas a platinos. Curvas ROC (izquierda y centro) y tabla resumen con AUC, puntos de corte preespecificados, sensibilidad (SE), especificidad (SP), valores predictivos (PPV/NPV) y razón de verosimilitud negativa (NLR). Cutoffs seleccionados priorizando especificidad >95% para minimizar falsos positivos. Adaptado de (17), Figura 2B

5.3.3 Triptasa sérica e IL-6

Estos biomarcadores se entienden en su conjunto discriminando entre endotipo Tipo I Ig-E- mediado, CRR o mixto (19). La triptasa se ve significativamente elevada en los fenotipos de tipo I y mixto ($8,2 \pm 3 \mu\text{g/L}$ para carboplatino, $10,7 \pm 6,7 \mu\text{g/L}$ para oxaliplatino frente a 4.3-4.7 basal), confirmando la activación mastocitaria. La IL-6, en cambio, identifica el endotipo de liberación de citocinas (CRR) ($6.659,5 \pm 9.026,2 \text{ pg/mL}$; $p < 0,01$ frente a basal de 10 pg/mL). Esta combinación es clínicamente

importante ya que permite orientar la premedicación que reciba el paciente siendo AAS, paracetamol y montelukast en pacientes con elevación de IL-6, frente a antihistamínicos y corticoides en aquellos con elevación de triptasa (14).

Esta combinación de biomarcadores permite explicar un fenómeno conocido como fenotipo converter, donde el paciente cambia de fenotipo tipo mixto a tipo I en el 40% de los casos asociado a reacciones cutáneas, broncoespasmos o de liberación de citoquinas en el 60% donde cursa con fiebre y/o escalofríos. Dicha inestabilidad ocurre principalmente en la desensibilización a oxaliplatino.(14) Además se encontró que el 67% de los pacientes donde falló el protocolo de desensibilización simplificado siguieron presentando HSR durante el protocolo más conservador reforzando la idea de un mecanismo dinámico (22).

5.3.4 Drug Provocation Test (DPT)

La prueba de provocación a fármacos es considerada el *gold standard* para poder diferenciar y confirmar a los pacientes con hipersensibilidad. El DPT permitió evitar desensibilizaciones innecesarias en el 83% de los pacientes. Además, todos los pacientes con un resultado positivo presentaron HSR confirmando la seguridad de la prueba (23). En cuanto a la aplicación a diferentes fenotipos se consiguió el delabeling en el 100% de los pacientes con riesgo bajo-moderado y el 62% en pacientes con riesgo moderado (19).

El uso de esta prueba tiene especial valor ya que permite la optimización de recursos sanitarios y evita procesos de desensibilización innecesarios. Sin embargo, es una prueba presente solo en dos de los artículos seleccionados, limitando los resultados obtenidos.

5.3.5 Biomarcadores genéticos

El hallazgo de biomarcadores genéticos es relativamente novedoso. La asociación del alelo HLA-DRB1*12:01 con HSR a oxaliplatino (OR = 12; IC 95% 2,3-63,7; p = 0,001) en población china abre una nueva vía de estratificación. Necesita una validación previa en cohortes caucásicas puesto que la distribución del alelo varía entre grupos étnicos (5-10% en este de Asia frente a <2% en poblaciones caucásicas). Su sensibilidad es limitada del 42,9%, podría integrarse como prueba complementaria (21).

Otro biomarcador genético complementario asociado a la aparición de HSR es el BRCA1/2. Se observó que las mutaciones de la línea germinal BRCA 1/2 en neoplasias de ovario o mama poseen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad inmediata a platinos durante la desensibilización en comparación con BRCA 1/2 negativas.(24)

En síntesis, ningún biomarcador aislado es suficiente para una estratificación completa del riesgo, pero el uso combinado de pruebas cutáneas (cribado) + BAT (mecanismo IgE) + triptasa/IL-6 (endotipado) + DPT (confirmación en bajo-moderado riesgo) permite construir un algoritmo de decisión robusto, adaptable a los recursos de cada centro.

5.4 Análisis de las BTR y factores de riesgo

Una de las claves para realizar la estratificación del riesgo es conocer el patrón fenotípico asociado al endotipo de las reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo medidos gracias a las pruebas diagnósticas y biomarcadores junto con la sintomatología permiten estratificar la reacción y elegir con mayor precisión el protocolo de desensibilización.

El procedimiento de mayor riesgo es la primera desensibilización, presenta tasas de BTR desde el 15% para carboplatinos hasta el 32% para oxaliplatinos (14) pudiendo alcanzar el 68.2% en estudios con criterios más estrictos de inclusión (25). La clasificación de Brown o la CTCAE nos permiten estratificar las reacciones según su severidad en: leves (solo síntomas cutáneos), moderadas (afectación respiratoria, gastrointestinal o cardiovascular) o graves (hipoxia, compromiso neurológico o hipotensión). Las BTR más comunes son la aparición de síntomas cutáneos atribuibles a reacciones de tipo I mediadas por IgE en el 98% de los casos (22).

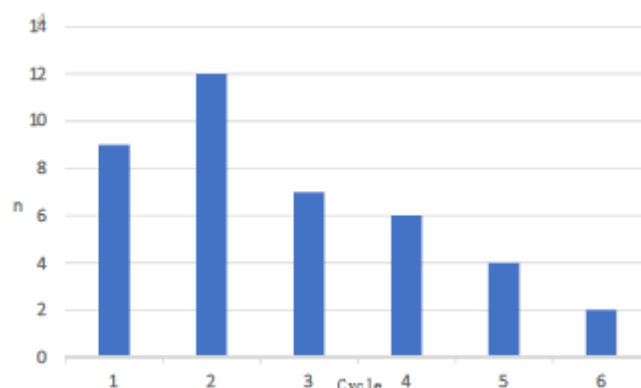


Figura 4. Episodios de BTR y su ciclo de aparición. Figura extraída de Nishimura et al., 2024 (16)

La prevalencia de BTR disminuye progresivamente en las sucesivas desensibilizaciones lo que permite la transición a protocolos más cortos o de carácter ambulatorio siempre con criterio y supervisión, en función del endotipo y factores de riesgo. La aparición de las BTR está relacionada con el incumplimiento de la premedicación previa, la introducción de un nuevo fármaco, o la transición prematura a protocolos más cortos.

Estas, muestran un pico significativo de aparición en los primeros ciclos del procedimiento como se muestra en la Figura 3. donde refleja que el 52,5% (21/40) de las BTR ocurren en los primeros dos ciclos, sustentando la transición a un protocolo con tiempos más cortos tras dos ciclos consecutivos sin BTR (25). En la misma línea, Altwerger et al. (2017) proponen el paso a un régimen ambulatorio en el caso de no presenciar HSR en los primeros ciclos.

Jiménez-Rodríguez et al. (2024) formalizan esta idea en un algoritmo de desescalada progresiva disminuyendo, en función de la tolerancia, el número de pasos y diluciones a seguir, especialmente útil en pacientes con fenotipo CRR. No obstante, la reducción de BTR tras ciclos sucesivos no asegura una tolerancia inmunológica completa. Alonso Martínez et al. (2022) documentan reacciones inesperadas hasta en el ciclo 13. Junto con el único fallecimiento ocurrido en el estudio Altwerger et al. (20217), sugiere especial precaución en pacientes con comorbilidades cardiopulmonares.

5.5 Protocolos de desensibilización: eficacia y seguridad transversal entre protocolos simplificados y protocolos multi-bolsa

La evolución de los protocolos de desensibilización rápida busca la simplificación del procedimiento, disminuyendo el número de pasos y diluciones a seguir. Permitiendo la optimización de recursos económicos, humanos y de tiempo, cuidando la seguridad del paciente y su bienestar, buscando un enfoque más ambulatorio y menos costoso.

Los artículos seleccionados permiten comparar la eficacia y seguridad de los nuevos protocolos simplificados, alcanzando tasas de finalización del tratamiento

equiparables a los protocolos clásicos multi-bolsa de 12 o 16 pasos en pacientes oncológicos con reacciones de hipersensibilidad a platinos. Respaldando la posibilidad de implementar dichos protocolos en los pacientes que reúnan determinadas características a continuación descritas.

Se ha demostrado para pacientes tratados con oxaliplatino, con uno de los tamaños muestrales más amplios hasta la fecha ($n=374$), la posibilidad de implantar un protocolo de 3 pasos y 2 diluciones en régimen ambulatorio con una tasa de éxito sin BTR=76% y solo un 5% de BTR moderada-grave (22).

El único estudio que compara directamente ambos protocolos (bolsa única en 12 pasos frente a 3 bolsas y 12 pasos) bajo las mismas condiciones es Gul et al. (2025). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de BTR, en la tasa de finalización, ni en la severidad de las reacciones. Por el contrario, el protocolo de una sola bolsa redujo el tiempo del protocolo 94 minutos (273 ± 42 minutos frente a 367 ± 33 minutos; $p<0,001$) (20).

Por otro lado, Altwerger et al. (2017) presentan un protocolo simplificado de 4 pasos y 3h y media con una tasa de finalización del 96%. Consolidando el protocolo de 4 pasos como una alternativa eficaz y segura al estándar de 12 pasos en pacientes con HSR o ST positivo en pacientes tratados con carboplatinos (26).

El diseño de Nishimura et al. (2021) confirmaron la seguridad del protocolo de 4 pasos en carboplatino con una tasa de finalización del 90.9%. Incluyen un concepto importante a la hora de dinamizar los protocolos de desensibilización y es el concepto de protocolo adaptativo: si durante los dos primeros ciclos el paciente no muestra BTR el tiempo de infusión por solución puede reducirse a 30 minutos disminuyendo todavía más el tiempo de duración.

Por último, Jimenez-Rodriguez et al. (2024) proponen un algoritmo de desescalada muy interesante ya que lo divide en función del endotipo inmunológico que presentan los pacientes. Para pacientes con endotipo CRR se propone un protocolo de 1 bolsa/4 pasos en los casos en los que no hayan presentado HSR durante los protocolos clásicos de 3 bolsas/ 12 pasos y 2 bolsas/8 pasos. En el caso de los endotipos Tipo I y Mixto se recomiendan 3bolsas/12 pasos (para grado I o II) o 4 bolsas/16 pasos (grado III) junto con premedicación basada en la sintomatología.

Los nuevos hallazgos demuestran que existe la posibilidad de adecuar el protocolo al paciente en función de sus características clínicas gracias a la caracterización de su endotipo mediante pruebas diagnósticas y biomarcadores antes y durante las HSR, fenotipos expresados y fármacos utilizados. La simplificación de los protocolos de desensibilización no es solo segura sino necesaria para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la carga laboral asociada.

5.6 Impacto clínico de supervivencia

Los datos de supervivencia global obtenidos en el artículo de Zwimpfer et al. (2024) disponibles, confirman que el proceso de desensibilización permite mantener el tratamiento de primera línea pese a las HSR ya que no existen diferencias significativas entre pacientes con y sin HSR (mediana de 60,36 frente a 60,39 meses; $p = 0,31$) (27). Por el contrario, si existe una diferencia significativa de la supervivencia libre de progresión (PFS) siendo menor en el grupo con HSR (21,38 frente a 39,97 meses; $p = 0,0027$), sin embargo, este hallazgo refleja un mayor número de líneas de tratamiento y exposiciones acumuladas, no un efecto negativo del procedimiento de desensibilización en sí. En otro ensayo se respaldan estos resultados, indicando una mediana de supervivencia libre de progresión de 14,8 meses y supervivencia global de 23,8 meses, comparable a la obtenida con quimioterapia convencional en cáncer de ovario platino-sensible recurrente (25).

5.7 Limitaciones detectadas

La principal limitación que presenta dicho trabajo es que todo el proceso de revisión ha sido realizado por una única persona. Existió la colaboración y validación por parte del tutor en la decisión de criterios de inclusión y exclusión y en la elaboración de la pregunta de investigación. El resto del proceso sistematizado se realizó de manera autónoma, lo que hace posible la aparición de sesgos en la evaluación. Dicho sesgo se intentó minimizar siguiendo una metodología estructurada gracias a los principios PRISMA y herramientas metodológicas como NOS Y QUADAS-2 con la pretensión de objetivar dicho proceso de evaluación.

Una limitación clave a tener en cuenta respecto a los artículos es el sesgo de

publicación: aquellos con resultados favorables sobre la eficacia y seguridad de los protocolos de desensibilización tienen mayor probabilidad de ser publicados, lo que aumentaría erróneamente el valor de las tasas de éxito. Este sesgo obliga a realizar una interpretación cautelara.

Asimismo, debe mencionarse la restricción del idioma y el acceso a las fuentes de información desde donde se han obtenido los resultados; aunque gracias a la institución de la universidad se obtuvo gran multitud de artículos, se tuvieron que dejar artículos de gran interés fuera de nuestro análisis.

Finalmente, la heterogeneidad de los artículos seleccionados y la falta de consenso en la estandarización del proceso ha dificultado la realización de un metaanálisis o de una comparación cuantitativa de los resultados, obligando a realizar una síntesis narrativa de los resultados.

CONCLUSIONES

Esta revisión nos permite reafirmar la importancia de los protocolos de desensibilización rápida a platinos como un procedimiento eficaz y seguro, con tasas de finalización superiores al 90% independientemente del número de pasos o bolsas empleados. Permitiendo reducir el tiempo invertido en el procedimiento. Concluimos que lo importante no es reducir solo el número de pasos o bolsas sino adecuar mediante la estratificación del riesgo el protocolo a las necesidades del paciente.

Los biomarcadores y pruebas diagnósticas resultan complementarias entre sí, no son procedimientos excluyentes. El DPT permanece como gold standard aunque su uso no está tan implementado en los protocolos debido a la naturaleza y riesgo que conlleva la propia prueba. El skin test mantiene un papel principal como prueba de cribado y predictor del riesgo de BTR. Se trata de una prueba mínimamente invasiva, completa y rápida; el BAT se establece como la prueba de confirmación para reacciones IgE-mediadas pudiendo llegar a sustituir en un futuro a la DPT aunque se ve limitada para las reacciones que no respondan a dicho endotipo. La triptasa y la IL-6 permiten diferenciar endotipos mastocitarios

de los de liberación de citocinas y estudiar los fenotipos converger, siendo pruebas de gran interés especialmente en el tratamiento con oxaliplatino, con mayor incidencia de BTR. Dichos biomarcadores justifican la personalización de los protocolos individuales, así como el uso de biomarcadores más específicos.

Atendiendo a los resultados no ha sido posible determinar un único biomarcador, sino que su utilidad se debe entender en conjunto, permitiendo construir una visión completa del escenario inmunológico. Estos datos remarcen la importancia de incluir dichos biomarcadores en los algoritmos de manejo de la desensibilización mejorando la eficacia y seguridad del tratamiento oncológico de primera línea, sin diferencias significativas en supervivencia global.

Esta revisión pone de manifiesto la necesidad de elaborar algoritmos de precisión clínica estandarizados gracias a diseños prospectivos multicéntricos que permitan comparar los resultados de la estratificación previa integrando el uso de biomarcadores emergentes como los genéticos y afianzando el uso de los clásicos, para la elaboración de guías clínicas consensuadas que integren los factores de riesgo identificados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Ruiz S, Maksimović-Ivanić D, Mijatović S, Kaluđerović GN. On the Discovery, Biological Effects, and Use of Cisplatin and Metallocenes in Anticancer Chemotherapy. *Bioinorg Chem Appl.* 2012;2012:1-14. doi:10.1155/2012/140284
2. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol.* junio de 2022;62(3):432-48. doi:10.1007/s12016-021-08877-y
3. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* junio de 2002;42(3):317-25. doi:10.1016/S1040-8428(01)00219-0
4. Ohmichi M, Hayakawa J, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Mechanisms of platinum drug resistance. *Trends Pharmacol Sci.* marzo de 2005;26(3):113-6. doi:10.1016/j.tips.2005.01.002
5. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci.* 20 de junio de 2017;18(6):1316. doi:10.3390/ijms18061316 PubMed PMID: 28632196; PubMed Central PMCID: PMC5486137.
6. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol.* julio de 2018;142(1):159-170.e2. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.018 PubMed PMID: 29518427.
7. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J.* junio de 2022;15(6):100640. doi:10.1016/j.waojou.2022.100640
8. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* abril de 1999;17(4):1141. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1141 PubMed PMID: 10561172.
9. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. *Met-Based Drugs.* 2010;2010:207084. doi:10.1155/2010/207084 PubMed PMID: 20886011; PubMed Central PMCID: PMC2945654.
10. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy.* noviembre de 2023;78(11):2851-74. doi:10.1111/all.15889
11. Hocaoglu MA, Gorgulu Akin B, Ozdel Ozturk B, Ozturk Aktas O, Soyyigit S. Clinical Outcomes of Chemotherapy Desensitization: A Retrospective Single-Center Experience in an Allergy and Immunology Clinic. *Asthma Allergy Immunol.* 29 de abril de 2026;24(1):41-9. doi:10.21911/aai.2026.1112
12. Pascal M, Chauhan J, Knol E, Bianchini R, Castells M, De Las Vecillas L, et al. Basophil Activation Test: Bridging Allergy and Oncology for Diagnostic, Therapeutic and Prognostic Applications in ALLERGOONCOLOGY : An EAACI Position Paper. *Allergy.* agosto de 2025;80(8):2097-112. doi:10.1111/all.16607

13. Martín CL, Fernandez-Santamaria R, Sáenz de Santa María R, Alvarez ML, Hernandez IC, Doña I, et al. Endotypes In Chemotherapeutics-Induced Hypersensitivity Reactions: Determination Of Inflammatory Mediators And Relation With Severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de febrero de 2026;Programs and Abstracts of Papers to be Presented During Scientific Sessions: 2026 AAAAI Annual Meeting157(2, Supplement):AB111. doi:10.1016/j.jaci.2025.12.328
14. Jimenez-Rodriguez TW, de las Vecillas L, Labella M, Lynch DM, Besz KM, Marquis K, et al. Differential presentation of hypersensitivity reactions to carboplatin and oxaliplatin: Phenotypes, endotypes, and management with desensitization. *ALLERGY*. marzo de 2024;79(3):679-89. Located at: WOS:001097587100001. doi:10.1111/all.15940
15. 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*. septiembre de 2008;122(3):574-80. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.044
16. Pedraza-Nieto L, Beunza-Sola M, Rodriguez CA, Moreno E, Jose Otero M. Value of skin tests for managing allergic hypersensitivity reactions to platinum compounds. *Int J Clin Pharm*. agosto de 2021;43(4):1123-7. Located at: WOS:000646090500001. doi:10.1007/s11096-021-01271-w
17. Park HK, Lee SJ, Kim S, Lee JM, Hong DG. Does Carboplatin Rapid Desensitization Change Its Adverse Drug Reactions Other than Hypersensitivity and Efficacy in Patients With Ovarian Cancer? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(6):1046. doi:10.4168/aa.2020.12.6.1046
18. Puxeddu I, Petrelli F, Guerrieri ME, Cosio S, Del Corso I, Rocchi V, et al. The Role of Skin Tests in the Prevention and Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents in Gynecological Cancer: A Single-Center Italian Retrospective Study. *CANCERS*. noviembre de 2021;13(21). Located at: WOS:000721248800001. doi:10.3390/cancers13215468
19. Bogas G, Ariza A, Vázquez-Revuelta P, Labella M, Madrigal-Burgaleta R, Fernández-Santamaría R, et al. Basophil activation test is a complementary tool in the diagnosis of immediate reactions to platinum salts and taxanes. *Allergy*. enero de 2025;80(1):271-86. doi:10.1111/all.16296 PubMed PMID: 39215539; PubMed Central PMCID: PMC11724245.
20. Gul O, Bayrak Durmaz MS, Yalcin S, Bostanoglu Karacin A, Bavbek S. Comparison of three-bag and single-bag protocols in rapid drug desensitization with chemotherapeutic and biological agents. *World Allergy Organ J*. 2025;18(7). Located at: Embase. doi:10.1016/j.waojou.2025.101065
21. Hsu HC, Chung WH, Lin YC, Yang TS, Chang JWC, Hsieh CH, et al. Clinical characteristics and genetic HLA marker for patients with oxaliplatin-induced adverse drug reactions. *Allergol Int*. octubre de 2024;73(4):580-6. Located at: WOS:001319736600001. doi:10.1016/j.alit.2024.03.003
22. Martinez SA, Segal NH, Cercek A, Yaeger R, Stadler Z, Kemeny NE, et al. Simplified Graded Infusion Strategy for Mitigation of Oxaliplatin Hypersensitivity. *Clin Colorectal CANCER*. junio de 2022;21(2):149-53. Located at: WOS:000809159000023. doi:10.1016/j.clcc.2022.01.006

23. Gomes JQ, Dias LPP, Barreira P, Lopes JB, Sousa MJ, Cadinha S, et al. Relevance of the diagnosis of hypersensitivity reactions to antineoplastic and biological agents: experience with drug provocation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2025;57(1):12-22. Located at: Embase. doi:10.23822/EURANNACI.1764-1489.296
24. Caiado J, Castells MC. Drug Desensitizations for Chemotherapy: Safety and Efficacy in Preventing Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 7 de julio de 2021;21(6):37. doi:10.1007/s11882-021-01014-x
25. Nishimura M, Sakai H, Onoe T, Boku S, Yokoyama T, Kadokura G, et al. 4-step, 2-h carboplatin desensitization in Japanese patients with ovarian cancer: a prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(8):1553-60. Located at: Scopus. doi:10.1007/s10147-021-01935-7
26. Altwerger G, Gressel GM, English DP, Nelson WK, Carusillo N, Silasi DA, et al. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity: A single-institution retrospective study. *Gynecol Oncol.* enero de 2017;144(1):77-82. Located at: WOS:000392367000015. doi:10.1016/j.ygyno.2016.09.027
27. Zwimpfer TA, Scherer K, Schotzau A, Heinzelmann-Schwarz V, Hartmann K, Vetter M, et al. Desensitization in patients with hypersensitivity to platinum and taxane in gynecological cancers. *CANCER Med.* enero de 2024;13(1). Located at: WOS:001128978600001. doi:10.1002/cam4.6840

