



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR ANTINEOPLÁSICOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

AUTORA: María Morata García

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

TUTOR: [Francisco Navarrete Rueda](#)

COTUTORA: Amparo Burgos San José

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO	9
3. METODOLOGÍA	10
3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	10
3.2 ESTUDIOS ALERGOLÓGICOS.....	12
□ <i>Pruebas cutáneas (in vivo)</i>	13
□ <i>Pruebas in vitro</i>	14
□ <i>Test de Provocación (DPT)</i>	15
3.3 PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN	16
4. RESULTADOS	18
.....	19
4.1 RESULTADOS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	20
a. Biomarcadores y test cutáneos.	20
b. Premedicación	21
c. Protocolos de desensibilización	22
Demografía recogida.	22
4.2 CASOS PRÁCTICOS DE PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN	23
Caso de Carboplatino	23
Caso de Paclitaxel	26
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXO 1. SOLICITUD DE PRUEBAS DE ALÉRGIA CUTÁNEAS CON FÁRMACOS CITOSTÁTICOS	34
ANEXO 2. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A CARBOPLATINO. CASO MODELO 1. PROTOCOLO 3/12	35
ANEXO 3. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL. CASO MODELO 2. PROTOCOLO 4/16	36
ANEXO 4. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL. CASO MODELO 2. PROTOCOLO 3/12	37

RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) han aumentado a la par que la incidencia de casos de cáncer, la reducción de la mortalidad, la cronificación de los tratamientos y, por tanto, la sobreexposición a los fármacos quimioterápicos.

Los fármacos que mayor incidencia de RH tienen son las sales de platino y los taxanos. Mediando estas reacciones está la inmunoglobulina E (IgE), y la liberación de citoquinas. Estas reacciones varían en gravedad y, por tanto, su forma de detección (a través de pruebas cutáneas, y presencia de biomarcadores) y su tratamiento (premedicación y protocolos de desensibilización) difieren.

El objetivo principal es describir, analizar, comparar y definir un protocolo de manejo para las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos en pacientes oncológicos para garantizar el éxito del tratamiento.

La desensibilización (Ds) es un protocolo de manejo que otorga inmunidad temporal al paciente, permitiendo así tratarlo con el fármaco inductor de alergia. Se realizó una revisión detallada de la literatura sobre las RH en casos de platinos y taxanos, detallando la posibilidad de personalizar los protocolos de Ds según las características específicas del paciente, y las pruebas previas realizadas.

Los protocolos difieren en número de bolsas, pasos y ritmos de perfusión, lo que confiere al alergólogo la opción de personalizar el protocolo al paciente. Esto se ve claramente con dos ejemplos de pacientes modelo que cursan con RH a fármacos distintos, de diversa gravedad y, por tanto, necesitan distintos manejos.

Se concluye que el correcto manejo de las RH mediante Ds mejora la calidad de vida del paciente, y asegura la continuidad de tratamientos oncológicos de mayor efectividad, teniendo una tasa de éxito por encima del 90%.

Palabras clave: Protocolo de Desensibilización, Reacción de Hipersensibilidad, Quimioterapia, Carboplatino, Oxaliplatino, Paclitaxel, Docetaxel.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades de mayor prevalencia en la actualidad y es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte en España. El último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica recoge una incidencia estimada de 18,1 millones de casos en 2020 a nivel mundial, además de la cifra de 48.085.361 pacientes con cáncer diagnosticados en el 2023. Aunque la incidencia de casos de cáncer en España es una de las más bajas de Europa, la tasa de incidencia de cáncer en España en 2020 fue de 541 nuevos casos por cada 100.000 habitantes respecto a los 569 por cada 100.000 de media europea. Según el INE (Instituto Nacional de Estadística) ^{1,2}, 464.417 personas fallecieron por cáncer en 2022, aunque se ha visto que la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo en las últimas décadas ⁽³⁻⁵⁾.

La quimioterapia es una de las técnicas de tratamiento básicas empleadas en el abordaje de distintos tipos de cáncer. Los agentes quimioterápicos pueden usarse en esquemas de monoterapia o en combinación junto con otras terapias, como la dirigida, en la cual, se encuentran los anticuerpos monoclonales junto con otros fármacos biológicos. Estos esquemas suelen estar condicionados por el tipo de tumor, estadio, biomarcadores, entre otros factores, y su indicación suele estar regulada por organismos tales como la AEMPS₁ (en España), por lo que, dependiendo del paciente, hay un abanico específico y limitado de esquemas disponibles ^{5,6}.

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) por antineoplásicos suelen ser impredecibles, ya que son producidas por una reacción inmunológica ante un agente, en este caso un quimioterápico, se trata de reacciones inmunológicas anómalas y de gravedad variable.

Los mecanismos responsables que las causan no están muy claros, pero se sabe que pueden ser: mediadas por inmunoglobulina E (IgE), estas reacciones aparecen de forma inmediata (RHI) en las primeras 6 horas desde

¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

la administración y, cursan con signos y síntomas que abarcan desde urticaria hasta una reacción anafiláctica; o no mediadas por IgE, que no son inmediatas (RHNI), aparecen a los días o semanas de la administración del medicamento, están mediadas por linfocitos T y abarcan desde la dermatitis por contacto o erupción cutánea, hasta la necrosis epidérmico tóxica. Hay distintos fenotipos y endotipos que refieren a las células implicadas y a las reacciones que provocan⁷

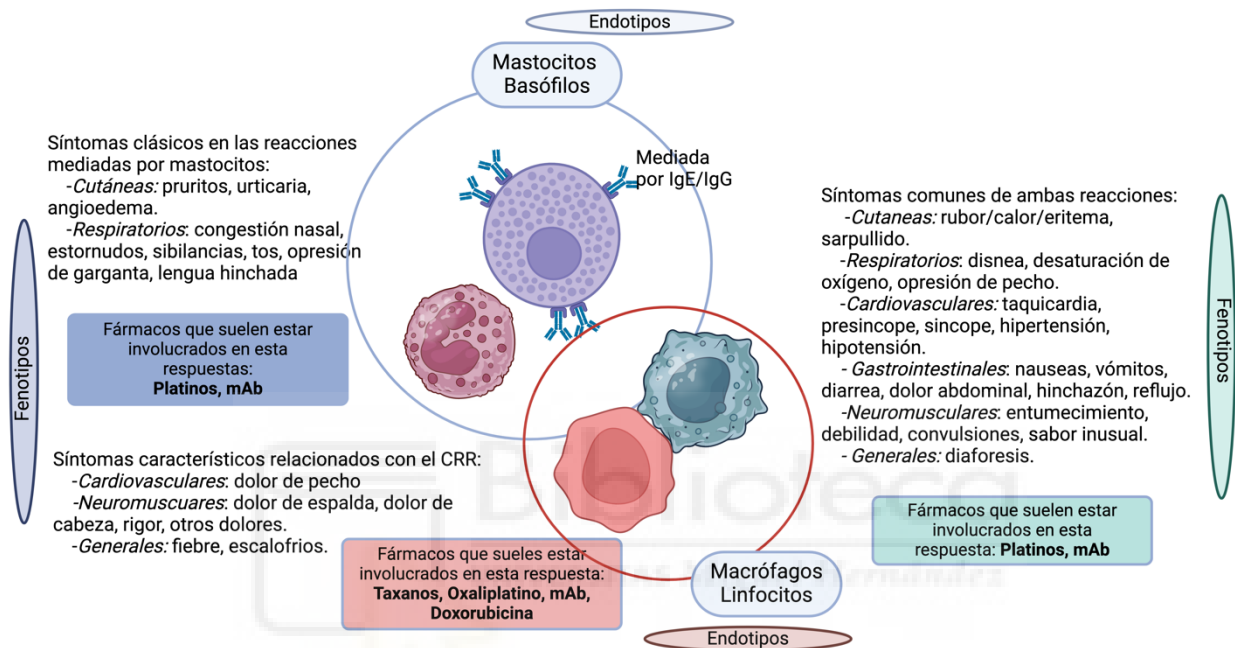


Figura1. Fenotipos y endotipos de las reacciones a fármacos quimioterápicos y anticuerpos monoclonales. CRR indica la reacción de liberación de citoquinas; mAb, anticuerpos monoclonales.

Imagen adaptada de Vega A, Jimenez-Rodríguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(5):364-84 Creada con BioRender.com

[Figura 1].

La mayoría de los fármacos antineoplásicos son capaces de inducir estas reacciones de hipersensibilidad, aunque sólo llega a registrarse el 5% de los pacientes que las desarrollan. Aunque bajo, este porcentaje registrado es de gran importancia, ya que las RH por agentes quimioterápicos se encuentran entre las cinco principales causas de anafilaxia mortal provocada por fármacos en Europa, además de ser la tercera en Estados Unidos⁶.

Aunque cualquier agente antineoplásico tiene la capacidad de desencadenar una RH, los grupos que mayor incidencia y riesgo tienen de hacerlo son: las sales de platino, los taxanos, L-asparaginasa, los anticuerpos

monoclonales y los fármacos antineoplásicos inhibidores de la proteína quinasa. Dependiendo del potencial de inducción de RH, los agentes quimioterápicos se clasifican en alto, medio o bajo riesgo [Figura 2].

Fármacos con potencial alto	Fármacos con potencial intermedio	Fármacos con potencial bajo
Compuestos de Platino Oxaliplatino Carboplatino Cisplatino Taxanos Paclitaxel Docetaxel Otros fármacos citostáticos L-Asparaginasa Procarbazina Etipodofilotoxinas Tenipósido Etopósido	Antraciclinas Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina 6-mercaptopurina Azatioprina Metotrexato	Citarabina Ciclofosfamida Ifosfamida

Figura 2. Clasificación de agentes quimioterapéuticos basado en el riesgo de inducción de reacciones de hipersensibilidad. Imagen adaptada de Bumbacea RS, Ali S, Corcea SL, Spuru L, Nitipir C, Strambu V, et al. Omalizumab for successful chemotherapy desensitisation: What we know so far. Vol. 11, Clinical and Translational Allergy. John Wiley and Sons Inc; 2021. Creada con Google Documentos.

Para comprender el tipo de reacción reflejado en la [Figura 1], y sus manifestaciones clínicas variables, se usa de referencia la tabla de clasificación de Brown, que es de fácil y rápida aplicación. Esta tabla clasifica las reacciones, según su grado de gravedad: leve, moderada y severa; describiendo sus consecuencias [Figura 3].

Grado de Gravedad	Descripción
1. Leve (sólo piel y tejidos subcutáneos)	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbital, o angioedema.
2. Moderada (características que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal)	Disnea, estridor, silbidos, náuseas, vómitos, mareos (presíncope), diaforesis, opresión en el pecho o garganta, o dolor abdominal
3. Severa (hipoxia, hipotensión o afección neurológica)	Cianosis o SpO ₂ < 92% en cualquier estadio, hipotensión (SBP < 90 mmHg en adultos), confusión, colapso, pérdida de conciencia, o incontinencia.

Figura 3. Clasificación de Brown para Reacciones de Hipersensibilidad. Imagen adaptada de Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84. Creada con la ayuda de Google Documentos

Habitualmente, la forma de tratar una reacción alérgica a un fármaco es la retirada de este y su consecuente sustitución por alguna de las alternativas

terapéuticas disponibles. A diferencia de otros fármacos, que pueden ser fácilmente reemplazables ante una RH, los fármacos antineoplásicos, como se ha mencionado anteriormente, están sujetos a esquemas con indicaciones precisas y altamente regulados, dependiendo de las características específicas de la enfermedad, que los hace imprescindibles en el tratamiento de los pacientes por lo que, el manejo de estas RH es crucial y de vital importancia.

En la práctica clínica, ante la aparición de una RH, el oncólogo a cargo del tratamiento del paciente tendría dos opciones a seguir, plantear un fármaco alternativo, que habitualmente tienen menor efectividad y/o suelen producir mayor toxicidad; o en el caso de que considere que el fármaco causante es el óptimo, tras evaluar su relación beneficio-riesgo (riesgo potencial de reacción anafiláctica), continuar con éste tras la realización de un estudio exhaustivo del tipo y gravedad de la reacción por médicos especialistas en alergología.

La incidencia del desarrollo de las reacciones más graves se suele dar durante la infusión de la medicación y, en su mayoría, son del tipo mediado por IgE (RHI), como ya se ha visto reflejado que es el caso de las sales de platino:

-Carboplatino. Cuenta con un rango del 1-20% de incidencia de casos de RH, siendo <1% los pacientes que desarrollan un RH si se ha sometido a menos de 5 ciclos y, pudiendo aumentar a un 46% en aquellos pacientes que han pasado por al menos 15 ciclos de infusión con carboplatino. Este fármaco, cuenta, además, con el factor de riesgo añadido de que pueda existir en el paciente una mutación en el gen BRCA1/2², de que exista una alergia previa a medicamentos y de que el paciente haya tenido periodos largos de descanso de platino^{8,9}.

-Oxaliplatino. Cuenta con una incidencia de reacciones de hipersensibilidad del rango de 0,5-25%, provocando <1% reacciones severas. Aproximadamente el 7,1% de éstas se producen en los primeros 6 ciclos con el fármaco y, alrededor del 20,6%, se desarrollan en pacientes que han sido sometidos a más de 6 ciclos, siendo las RH más frecuentes entre la séptima y novena infusión del fármaco ^{8,9}.

² Mutación de genes asociados a aumento de riesgo de padecer varios tipos de cáncer, mayoritariamente de mama y ovario.

En cuanto a las RHNI, son menos comunes y abarcan las reacciones etiquetadas como leves y moderadas.

Las reacciones a taxanos suelen originarse por liberación de citoquinas, y dependiendo del fármaco tienen la siguiente incidencia:

-Paclitaxel. Cuenta con una incidencia de casos de RH del 30% en pacientes a los que no se le administró premedicación, una incidencia de reacciones anafilácticas en rango de 2-4%. Estas RH se producen en la primera o segunda dosis del fármaco, a los pocos minutos, con síntomas como los descritos en la [Figura 1]^{8,9}.

-Docetaxel. Cuenta con una incidencia parecida al paclitaxel y puede llegar a provocar reacciones severas (Grado 3) en el 2% de los pacientes tratados, a pesar de la premedicación. Estas RH aparecen, también, en la primera o segunda dosis, a los pocos minutos^{8,9}.

Como se ha comentado anteriormente, si se diera el caso de que el tratamiento en primera línea desencadenara una RH, cabe la posibilidad de alternar a otro fármaco como tratamiento de segunda línea, aunque esto puede verse reflejado en una menor eficacia, además del aumento de la morbilidad. En los casos en los que el fármaco instigador es la única alternativa terapéutica óptima, o es el que mayor índice de éxito tiene (mayor supervivencia y menor mortalidad asociados), el oncólogo a cargo del paciente deberá sopesar el balance beneficio-riesgo asociado a este. En el caso de decidir continuar el tratamiento con este fármaco, se deberá usar un protocolo de manejo, asociando premedicación, o efectuando un protocolo de desensibilización.

Un tipo de manejo es el de utilizar premedicación, que se suele añadir a los protocolos para prevenir las RH, y suelen incluir corticoides y antihistamínicos; se recomiendan en los tratamientos con Asparraginas, y Taxanos, ya que resulta altamente efectiva en la prevención de RH, reduciendo la incidencia a 2-4% de casos; aunque no resulta tan efectivo con el grupo de los platinos como medida única, por lo que en estos casos se pasa directamente a la desensibilización.

La desensibilización genera un estado de inmunidad temporal durante el cual el paciente puede ser tratado con el fármaco sin padecer RH.

2. OBJETIVO

Dado el interés expuesto, este trabajo se centra en los siguientes objetivos:

- Describir los tipos de test a solicitar para confirmar las reacciones de hipersensibilidad y los biomarcadores destacados.

- Analizar los grupos de fármacos con mayor riesgo de desencadenar estas reacciones de hipersensibilidad.

- Comparar los diferentes protocolos de desensibilización expuestos en la literatura más reciente a través de una búsqueda bibliográfica; y sus resultados en pacientes.

- Definir un protocolo de manejo de las reacciones de hipersensibilidad por tratamiento con fármacos antineoplásicos.



3. METODOLOGÍA

3.1 Búsqueda bibliográfica

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica previa con el objetivo de conocer las últimas medidas y los protocolos más recientes que se llevan a cabo en los distintos países, a nivel internacional; y en los distintos hospitales, a nivel nacional. Para ello se ha dispuesto de la base de descriptores DeCS/MeSH, y las bases de datos PubMed (Medline) y Embase.

Se han consultado los descriptores en el DeCS/MeSH, eligiéndose los términos: “**Hipersensibilidad**”, “**Quimioterapia**” y “**Desensibilización**”; también se ha buscado el término MeSH con su código asociado. Se han aplicado las ecuaciones de búsqueda que se muestran en el siguiente diagrama, con los resultados obtenidos.

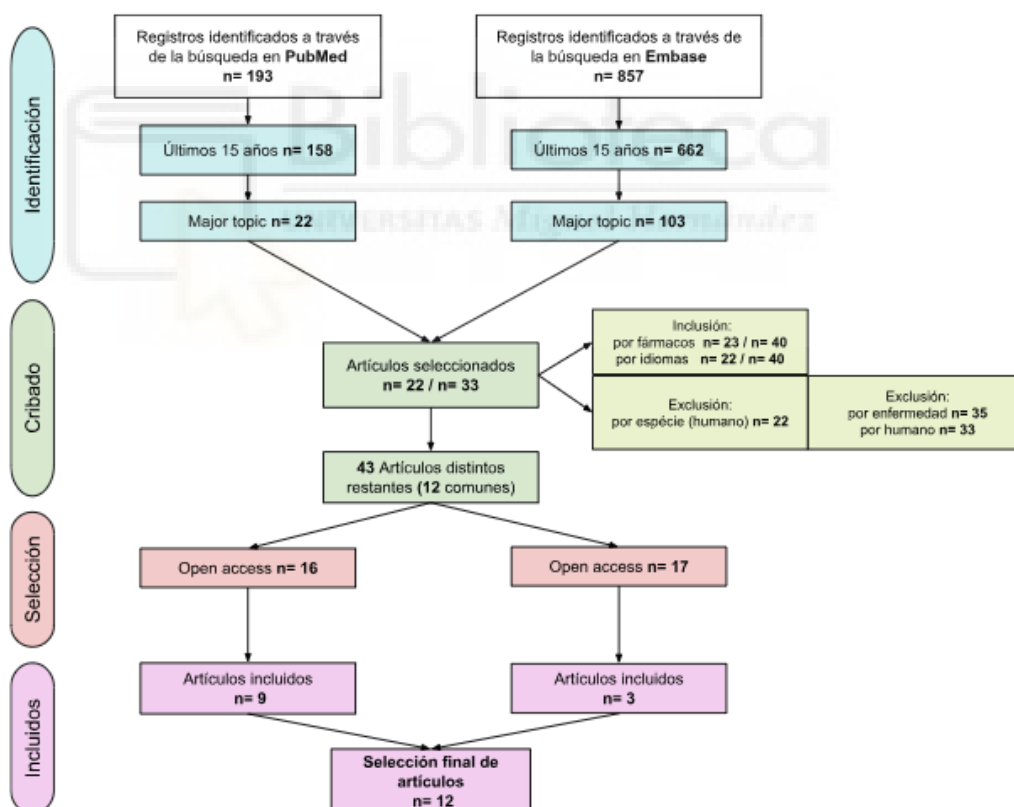


Diagrama 1 Diagrama de flujo de las referencias bibliográficas obtenidas. (Creado con Google Doc).

Los criterios de inclusión, en ambos casos, fueron:

-Años de publicación. Se incluyeron todos aquellos que se publicaron en los últimos 15 años (01/01/2009-20/03/2024).

-Los fármacos pertinentes (Carboplatino, Oxaliplatino, Paclitaxel, y Docetaxel).

-El idioma de la publicación (español, inglés e italiano.)

Los criterios de exclusión, en ambos casos, fueron:

-[Title/Abstract], para el término “Drug Hypersensitivity” (lo que en ambos casos redujo considerablemente los resultados de búsqueda).

-Especie. Sólo se incluyeron aquellos artículos que estaban relacionados con pacientes humanos.

-En el caso de **Embase**, también se limitó la búsqueda por enfermedad (drug hypersensitivity).

-Además se descontaron todos aquellos que sólo incluían información de estudio de anticuerpos monoclonales, u otros tratamientos farmacológicos que no fueran **Sales de Platino** y/o **Taxanos**.

Base de datos	Ecuaciones de búsqueda	Resultados
PubMed	((("Drug Hypersensitivity"[Title/Abstract]) AND ("Desensitization, Immunologic"[Mesh])) AND (("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR (((("Carboplatin"[Mesh]) OR "Oxaliplatin"[Mesh]) AND (("Paclitaxel"[Mesh]) OR "Docetaxel"[Mesh]))))	22
Embase	(((((('drug hypersensitivity':ti,ab,kw) AND ('desensitization, immunologic'/exp OR 'desensitization, immunologic') AND (('antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent') OR (((('carboplatin'/exp OR carboplatin) OR ('oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin)) AND (('paclitaxel'/exp OR paclitaxel) OR ('docetaxel'/exp OR docetaxel)))))) AND ('carboplatin'/dd OR 'docetaxel'/dd OR 'oxaliplatin'/dd OR 'paclitaxel'/dd)) AND 'drug hypersensitivity'/dm) AND 'human'/de) AND (2011:py OR 2012:py OR 2014:py OR 2016:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND ([english]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim)	33

Tabla 1 Ecuaciones de búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase

Tras descartar todos aquellos que finalmente no eran de acceso abierto o que su contenido no estaba relacionado con el objetivo, se reducen los artículos obtenidos a 12, en los que se encuentra incluido la bibliografía base.

Teniendo la metodología de búsqueda realizada, se solicita a la Oficina de Investigación Responsable el COIR de este trabajo.

3.2 Estudios alergológicos

Para lograr un correcto diagnóstico de la RH, se debe revisar el historial clínico del paciente, el modo de presentación de la reacción, y se deben realizar pruebas *in vivo* (prick, intradérmicas y de provocación de reacción), además de pruebas *in vitro*.

Las manifestaciones clínicas de las RH son variadas y pueden afectar: a la piel (ronchas, prurito, urticaria, angioedema, eritema palmar y rubor facial); al aparato respiratorio (broncoespasmo); al tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas y, diarrea); y al aparato cardiovascular (alteraciones en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca). Esto se ve reflejado en la [Figura 4].

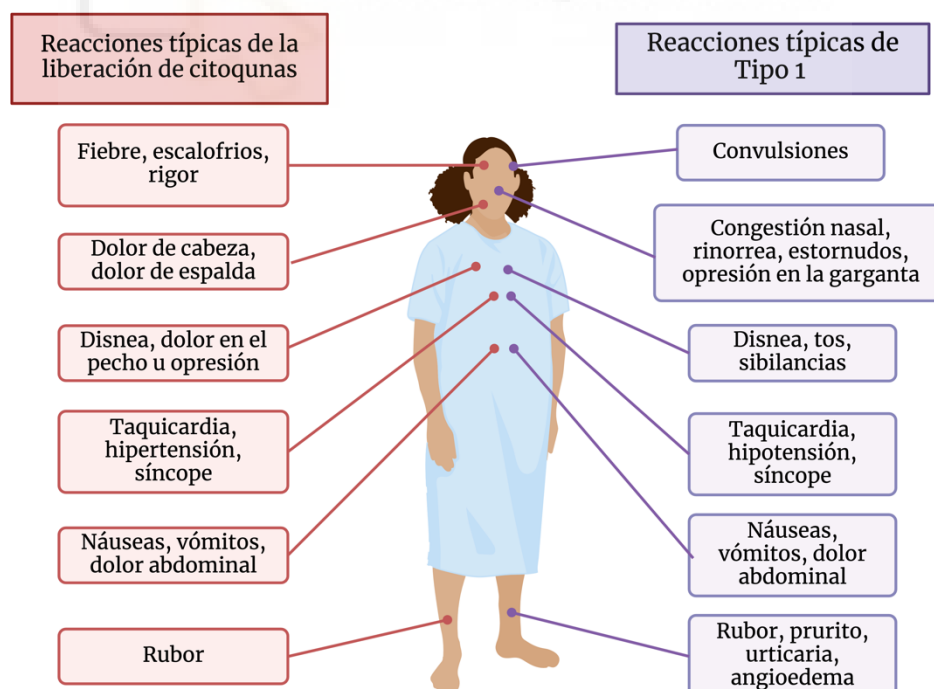


Figura 4. Reacciones típicas de la liberación de citoquinas y de las reacciones de tipo 1. Imagen adaptada de Lee EY, Jakubovic BD. Interleukin-6 and cytokine release syndrome: A new understanding in drug hypersensitivity reactions. 2022; 130 (2): 178-184. Creada con ayuda de BioRender.com

◆ Pruebas cutáneas (*in vivo*)

Ante la sospecha de una RH, se deben solicitar test alérgicos cutáneos.

La prueba prick, es una prueba que se realiza en la cara interna del brazo. Se deposita una gota del fármaco que se está evaluando y, con una lanceta, se perfora la piel a través de la gota. Si el resultado es negativo, se deberá seguir con pruebas intradérmicas, empleando una serie de diluciones, de menor a mayor concentración del fármaco, en la parte superior de la piel se inyecta la dilución correspondiente, formando una pequeña pápula.

El control positivo que se utiliza es la histamina, y el negativo, una solución salina fisiológica. Los resultados de la prueba se deben interpretar pasados 15-20 minutos de la inyección, además de hacerse otro control transcurridas las 48-72h. Un resultado positivo sería la aparición de un habón rodeado de una zona enrojecida que demuestra la presencia de IgE específica.

Las pruebas cutáneas deben de realizarse al menos dos semanas tras la aparición de la RH, esto evita resultados falso negativos.

Este tipo de test no está recomendado para todos los tipos de antineoplásicos, ni se recomiendan las mismas concentraciones para cada uno, como se ve reflejado en la Figura 5.

Fármacos	Concentración, mg/mL				[Referencia]
	Prick	TID 1	TID 2	TID 3	
Quimioterápicos					
Platinos					
Cisplatino	1	0,1	1		[3,90]
Carboplatino	10	1	10		[3,90]
Oxaliplatino	5	0,5	5		[3,90]
Taxanos					
Paclitaxel	6	1			[70,142]
Docetaxel	10	1	10		[70,90]
Otros agentes quimioterápicos					
Doxorubicina	NR	NR			[182]
Ciclofosfamida	10	1	10		[5,73]
Gemcitabina	38	3,8	38		[73]
Irinotecan	20	2	20		[73]
Fluorouracilo	0,01	0,001	0,01		[166]
Anticuerpos monoclonales					
Rituximab	10	0,1	1		[14, 52,183]
Cetuximab	5	0,5	5		[14,168]
Trastuzumab	21	2,1			[14, 4852]
Pertuzumab	1,6	0,16	0,016		[92]
Bevacizumab	25	2,5	25		[5]
Brentuximab	25	0,025	0,25	2,5	[94]
Nivolumab	1	0,1			[123]

Abreviaturas:
TID: Test
Intradérmico
NR: No
Recomendado

Figura 5. Concentraciones de fármacos recomendadas para los tests cutáneos con Quimioterápicos. Imagen adaptada de Vega A, Jimenez-Rodríguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84. Creada con ayuda de BioRender.com

En el caso de los platinos, estos test son de gran utilidad para la predicción de una RH, debido a que se ha demostrado que son altamente sensibles en los estudios realizados (Carboplatino 66-100% y Oxaliplatino 26-100%). En cuanto a los taxanos, los test son mucho menos fiable, ya que sus valores predictivos tanto positivos como negativos tienen una gran variabilidad dependiendo del área geográfica³.

◆ Pruebas *in vitro*

Los test *in vitro* hacen alusión al estudio de distintos biomarcadores, que también ayudan a determinar si se ha producido o no una RH. Los biomarcadores que se suelen estudiar son: la triptasa, las citoquinas, la IgE_T y la IgE específica, y la activación de basófilos [Figura 6]. Aunque en la práctica clínica las que resultan realmente útiles y, por tanto, las que se utilizan son las dos primeras.

La triptasa⁴ sérica es un marcador de actividad y degranulación de mastocitos. Se encuentra aumentada en los casos de reacciones anafilácticas, además de en aquellas reacciones en las que se produzca degranulación de los mastocitos. Este biomarcador se suele medir a los 30-120 minutos del comienzo de una RH, y se vuelve a medir a las 2 semanas, como mínimo, de la RH. Aunque el valor de triptasa se encuentre dentro del intervalo considerado normal (<11,4 µg/L), la RH no se descarta. Se considera un valor de triptasa sérica alto cuando su valor es >11,4 µg/mL o $\geq \text{basal} \times 1,2 + 2 \mu\text{g/mL}$.

La interleuquina 6 (IL-6) es una glucoproteína secretada por los macrófagos y células T, entre otros tipos de células, y se ha propuesto como buen biomarcador de la liberación de citoquinas. Se mide a los 30-120 minutos de producirse la RH. Los valores >10 pg/mL se consideran elevados¹⁰.

³ Se ha descrito que pacientes que hayan estado en contacto con el polen del tejo se podrían haber sensibilizado al alérgeno.

⁴ Proteasa mayoritaria liberada durante la activación de mastocitos.

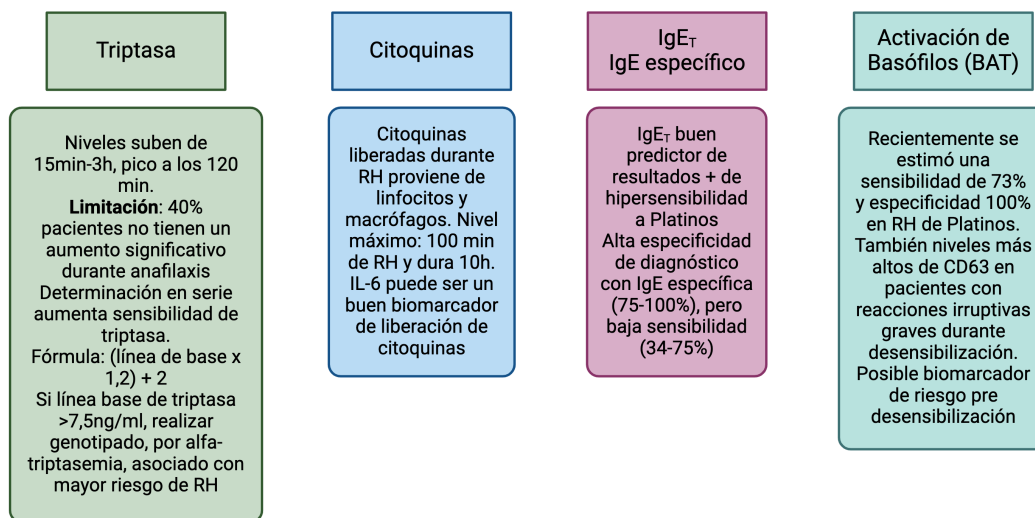


Figura 6. Test *in vitro* de biomarcadores.

Imagen de autoría propia, con información de Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84.

Creada con ayuda de BioRender.com

◆ Test de Provocación (DPT)

Consiste en la administración controlada del fármaco responsable de la RH. Se considera el *Gold Standard* para confirmar/descartar si una reacción es realmente una RH. Esta prueba se hace bajo supervisión, y con mucha precaución. Es el paso previo a la desensibilización, y se ha visto que puede descartar algunos casos de hipersensibilidad y así evitar llevar a cabo desensibilizaciones innecesarias^{7,11,12}.

Se administra el fármaco responsable según las instrucciones del fabricante y de los protocolos ya establecidos por los organismos reguladores, incluyendo la premedicación asociada, que suele incluir corticoides y antihistamínicos. En caso de DPT positivo, se detendría la perfusión, y se tratarían los síntomas según la gravedad de estos. Una vez hayan remitido, se reinicia la perfusión, disminuyendo el ritmo a ¼ del que llevaba al desencadenarse la RH, durante 15 minutos, luego se sube a ½ hasta la administración total. En aquellos casos con DPT negativo, se deberán supervisar cuidadosamente las siguientes administraciones del tratamiento con el fármaco causante de RH.

3.3 Protocolo de Desensibilización

La desensibilización es un método utilizado para inducir tolerancia al fármaco responsable de RH a un paciente que ha tenido este tipo de episodio, de manera segura y controlada, incrementando la dosis de forma progresiva en un intervalo concreto de tiempo (15 minutos), creando un periodo de inmunidad temporal (o periodo ventana), en el cual el paciente puede ser tratado con dicho fármaco sin padecer una RH. Es muy eficaz para ambos tipos de RH, tanto la inmediata como la no inmediata.

El proceso se inicia administrando una dosis subumbral de antígeno⁵ (1/1000 o 1/100), esta dosis se va aumentando paulatinamente a intervalos fijos, doblando el ritmo de perfusión (mL/h) según se avanza de paso. El servicio de farmacia se encarga de preparar 3 bolsas de distinta dilución, y cada una de ellas se administra en 4 pasos, dando un total de 12 (en el protocolo estándar). En el paso 1, se utiliza un ritmo de perfusión de 2,5 mL/h durante 15 minutos, que se duplica en el siguiente paso (5 mL/h), finalizando la primera bolsa con un ritmo de 20 mL/h. El quinto paso (el primero de la segunda bolsa), da comienzo con un ritmo mayor al primero de la bolsa anterior (siendo este el doble), y finaliza con en el paso 8 con un ritmo de 40 mL/h. La última bolsa se empieza a perfundir en el paso 9 con un ritmo de 10 mL/h, y acaba en el paso 12 a 80 mL/h en un intervalo de tiempo de aproximadamente 2h, y una dosis acumulada⁶ de dosis plena. El proceso es largo, y dura aproximadamente 6 horas en total [Figura 7].

Las bolsas 1 y 2 no se llegan a administrar en su totalidad, pero se han hecho cálculos previos, teniendo en cuenta la dosis plena a la que se tiene que llegar, y las concentraciones de cada bolsa, además del ritmo de perfusión, y por tanto la dosis administrada y acumulada en cada paso. Esto asegura que, al terminar la desensibilización, el paciente haya recibido la dosis completa pautada en su esquema.

Cabe mencionar, que también existen protocolos de 16 pasos con 4 bolsas, en los que la concentración de la bolsa inicial es de 1/1000, y su ritmo de perfusión es igual al de la bolsa 1 del protocolo de 12 pasos, y dura en total 7h,

⁵ Cantidad mínima de un alérgeno que puede desencadenar una RH.

⁶ La dosis acumulada es la dosis que se va sumando al finalizar cada paso.

aproximadamente. Este protocolo se utiliza en los casos de RH muy grave, de grado 3, que puede llegar a producir una reacción anafiláctica.

La desensibilización rápida de IgE es antígeno-específica y mantiene intactas las vías de traducción de señales activadoras para un segundo antígeno. La tolerancia temporal, o periodo ventana, se consigue en horas y se mantiene cuando los antígenos del fármaco se administran a intervalos regulares. La exitosa desensibilización ha sido asociada con el aumento de interleuquina 10 (IL-10). Además, se puede administrar a pacientes de cualquier edad, a mujeres embarazadas y a pacientes con mastocitosis. Debe, por tanto, considerarse un tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que lo necesiten ^{8,13}.

En aquellos casos en los que aún con premedicación y protocolos de desensibilización han continuado manifestando RH, se ha visto que asociar el anticuerpo monoclonal Omalizumab ayuda a inducir esa tolerancia buscada ^{5-7,14}.

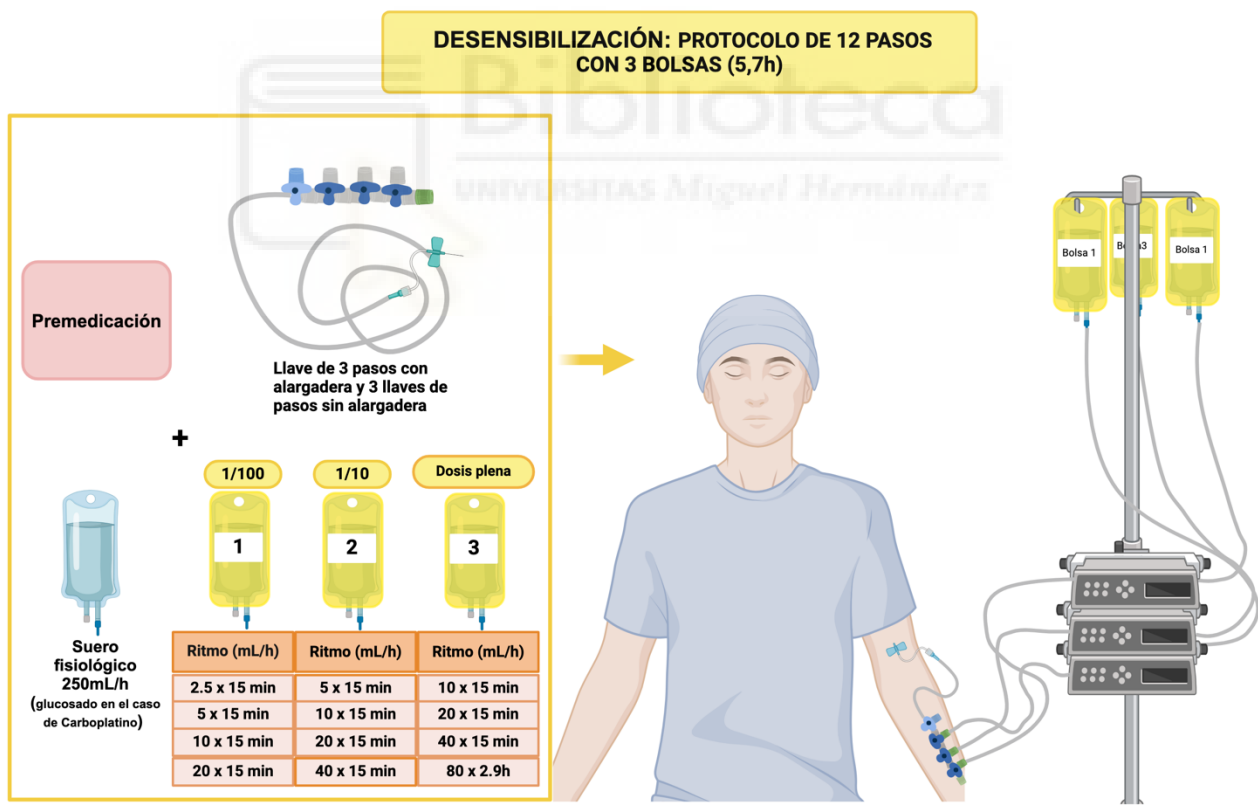


Figura 7. Descripción gráfica de un protocolo de desensibilización de 12 pasos con 3 bolsas. Imagen de autoría propia, creada con ayuda de BioRender.com

4. RESULTADOS

Artículo	Demografía	Reacciones (síntomas)	Biomarcadores (Test in vitro)	Tests in vivo	Resultados de Test Cutáneos Positivos
Jimenez-Rodríguez et al.	Cbpt: 97% Mujeres, 55 años, 94% cáncer ginecológico, 54% en estadio I-III. 42% RH Grado 2. Oxpt: 48% Mujeres, 62 años, 61% cáncer colon, 74% en estadio IV. 46% RH Grado 3.	Clasificación Brown	Triptasa y IL-6 a los 30 y 120 min desde la RH. Triptasa: 11.4 µg/L (elevados) IL-6: 10 pg/mL (elevados)	Cutáneos 2 semanas post RH Prick: - Oxpt: 5 mg/mL - Cbpt: 10 mg/mL Diluciones: 1:100; 1:10; 1:1 Controles: (-) Salino (+) Histamina	Cbpt: 24 (75%) Oxpt: 40 (91%)
Esenboga et al.	Adolescentes y niños (8,1 años), 39,6% Mujeres, 41,7% Leucemia, 62,1% RH Grado 2 (86,2% cutáneas)	Clasificación de Brown.	(No especificado)	Cutáneos Se les hizo a 41/58 RH en 35 pacientes. 1 paciente con RH severa (con Cspt) Se le administró Adrenalina (IM) en tres ocasiones. Su test cutáneo fue negativo.	34,50%
Lee et al.	1 Bolsa (n=24) 83,3% Mujeres, 57 ± 10,6 años, 54,17% cáncer de ovario, 4,17% cérvix, 12,5% mama. 3 Bolsas (n=25) 80% Mujeres, 43,7 ± 15,9 años, 44% cáncer de ovario, 16% cérvix, 16% mama.	3 Bolsas: Generales y de sitio de administración: 48% Mayor incidencia de RH en 1º Ds (48%), no se reduce según pasan los ciclos 1 Bolsa: Cutánea (60%) Alta incidencia de RH en la 1º Ds (37,5%), decrece según continúan los ciclos.	(No especificado)	(No se hicieron)	(No hay dato porque no se hicieron)
Chung et al.	75% Mujeres, 60,83 ± 8,98 años Oxpt: 63,89% de las RH (56,5% Grado 2), 78,26% cáncer colorrectal. Previo tratamiento QT, 39,1% Cbpt: 25% de las RH (77,8% Grado 2), 66,67% cáncer de ovario. Previo tratamiento QT, 88,9% Cspt: 11,11% de las RH (50% Grado 1 y 2), 25% cáncer de cérvix. Previo tratamiento QT, 50%	Oxpt: n=23 RH Cbpt: n=9 RH Cspt: n=4 RH 69,4% Cutáneas (urticaria o angioedema) 19,4% Cardiovasculares (hipotensión, síncope y mareos) 61,1% Respiratorias (disnea o edema laríngeo) 13,9% Gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea) Clasificación de Brown	(No especificado)	Cutáneos: Solución de platino sin diluir, se evaluaron a los 15 min. >3 mm pápula = positivo Control (-): suero salino Control (+): Histamina 47,2% (Prick)	0% Positivos (Prick) 47,1% Positivos totales 50% Positivo (Oxpt) 50% Positivo (Cbpt) 0% Positivo (Cspt)
Giavina-Bianchi et al.	RH: 100% mujeres, 58 ± 12,6 años, 73,3% cáncer de ovario	Todos habían tenido reacción anafiláctica previa. Clasificación de Brown	Test de Activación de Basófilos (relacionado con severidad de RH y con desarrollo de Tolerancia): mide la expresión las proteínas de la activación basófila (CD63 y CD203c) Positivo en 11/15 (73%), con expresión aumentada CD63 (40%) y CD203c (73%) No se midieron ni la triptasa ni la presencia de la mutación BRCA 1/2 en todos los pacientes. 44% con BRCA 1/2 mutado (de 9 estudiados) Triptasa (3/15) 4,9-39,2 µg/L. Se midió en 7/13 Ds con RH y el 71% lo tenía elevado	Intradérmico (n=17) Cutáneos: Prueba Prick: Cbpt (10 mg/mL) o Oxpt (5 mg/mL) Intradérmica 0,03 mL Cbpt (1 y 10 mg/mL) o Oxpt (0,5-5 mg/mL) >3mm pápula = positivo	60% 83% (RH con Cbpt) a 1 mg/mL, 2 y 3. 67% (RH con Oxpt)
Sloane et al.	91% Mujeres, 63,8% > 65 años (25,4% entre 45-65 años) 63,2% cáncer de ovario (76,9% Cbpt; 24,3% Pctx; 1,7% Cspt; 1,7% Dctx); 77,78% estadio >I. 8% cáncer de mama (10% Cbpt; 36,67% Pctx; 10% Cspt; 16,67% Dctx) 66,67% en estadio I. 5,4% cáncer de endometrio (45% Cbpt; 45% Pctx; 10% Cspt) 60% en estadio >I.	RHI: Grado 1 (leve): piel Grado 2 (moderada): cuple los criterios de anafilaxis (2+ órganos sistémicos y piel) Grado 3 (severa): reacción anafiláctica de 1 órganos o más, con cambios en los signos vitales (hipo/hipertensión, desaturación de O2, síntomas en la garganta, o colapso cardiovascular) Clasificación de Brown	(No especificado)	Cutáneos: 2 semanas tras RH n=256 Cbpt n= 197 Intradérmicos (max concentración de 10 mg/mL): n= 38	Total: 94% Cspt IV: 90% Cbpt 98%
Banerji et al.	Cbpt (n= 45) 96% Mujeres; 56,6 ± 10,2 años. 76% cáncer de ovario; 11% cáncer de pulmón; 2% cáncer de mama. 53% RH Grado 2 (30% en los >10º ciclo) Taxol (n=107) 69% Mujeres; 55,7 ± 12,2 años. 18% cáncer de ovario; 32% cáncer de pulmón; 23% cáncer de mama. 73% RH Grado 2 (60% en el 1º ciclo)	Clasificación de Brown	(No especificado)	(No especificado) Cutáneos: Útiles para identificar el riesgo de RH recurrente.	(No especificado)
Hong and Dioun	(No hay información demográfica específica)	Clasificación de Brown	Triptasa, está elevada si >11 ng/mL	Cutáneos: 2 semanas tras la RH 92-99% de valor predictivo negativo para platinos (prick e Intradérmico) Test de provocación (BWH): 1/10 de la dosis final se administra en intervalos rápidos a ritmo de perfusión 80 mL/h. Luego se le administra la pauta completa, si no refiere RH. Test de provocación (BCH): 1/100 de la dosis terapéutica, seguido de 1/10, y terminando con 9/10 en intervalos de 30 min. Luego se observa al paciente por 1h.	30,4% positivos (mayor probabilidad de que desarrollen una RH Grado 3, anafilaxis)

Tabla 2. Tabla resumen de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica. Demografía y pruebas de diagnóstico realizados a pacientes. Cbpt: Carboplatino; Cspt: Cisplatino; Oxpt: Oxaliplato; Pctx: Paclitaxel; Dctx: Docetaxel; Ds: Desensibilización; RHI: Reacción de Hipersensibilidad Inmediata; RHI: Reacción de Hipersensibilidad inicial; QT: Quimioterapia.

Artículo	Protocolo (Bolsa/Pasos)	Intervalo de tiempo entre pasos	n° Desensibilizaciones (Ds)	Aumento de Dosis	Reacción (severidad)	Premedicación	Fármacos
Jimenez-Rodriguez et al.	4/16 (1/1000) 3/12 (1/100) 2/8 (1/10)	15 min	Cbpt: 90 Completadas sin reacción: 84% Oxpt: 177 Completadas sin reacción: 68% Desensibilizaciones completadas: 263/267	2-2,5	Cbpt: 12 (36%) severo Oxpt: 21 (46%) severo	(30 min antes) Cetirizine 10mg Ranitidina 50mg (IV) + ASA 300mg; Montelukast 10mg; Ibuprofeno 600mg; Paracetamol 1g (IV); Fluidos; Opioides (Tramadol 100mg IV); Alprazolam 0,5mg	Carboplatino (Cbpt): n=33 Oxaliplatino (Oxpt): n=46
Esenboga et al.	3/12 Pasos 1-4: (1/100) Pasos 5-8: (1/10)	(No especificado)	GLOBAL: 269 Dss totales (18 fármacos distintos; 48 pacientes) Completas sin reacción: 90% Completas con reacción leve: 3,7% Completas con reacción moderada: 5,6% Cspt: 5/6 Oxpt: 4/5 Dctx: 3/3 Pctx: 5/5 PLATINOS: 9/10 (81%) Completadas con éxito	(No especificado)	5,7% severo. 58 RHi 62,1% RH moderados Cutáneas (86,2%) Respiratoria (53,4%) Gastrointestinal (24,1%) 80% de RH en las 3 primeras exposiciones al fármaco.	(4h antes) Metilprednisolona (1mg/kg max 60mg) Hidrocina (1mg/kg max 25mg) Si RHi severa (1,7,13h antes): Metilprednisolona	Cisplatino (Cspt): n=3 Oxaliplatino (Oxpt): n=2 Docetaxel (Dctx): n=2 Paclitaxel (Pctx): n=1 (Entre otros quimioterápicos, antibióticos y anticuerpos monoclonales. Platinos, tercer grupo en índice de incidencia de RH)
Lee et al.	3/12 (empieza 2 mL/h) (100/1; 10/1; 1/1) 1/13 (0,1 mL/h) (+ 5% solución de dextrosa a Ritmo 10 mL/h)	15 min Tiempo total 3 bolsas: 338 min Tiempo total 1 bolsa: 203 min	Ds 3 bolsas: 87 (98,9% completadas con éxito) Ds 1 bolsa: 124 (97,6% completadas con éxito) Total Dss completadas con éxito: 207/211 (98,1%)	2-2,5 2	1°-2° ciclo (98% RHi) 3 Bolsas: Grado 1 (4,0%) Grado 2 (60%) Grado 3 (36%) 1 Bolsa: Grado 1 (4,2%) Grado 2 (58,3%) Grado 3 (37,5%) 1 caso Grado 3 (1 Bolsa) Se paró el tratamiento	Fexofenadine 180 mg Famotidina 20 mg Montelukast 10 mg +Corticosteroides	Paclitaxel (200mg) n=49 3 bolsas, n=25 1 bolsa, n=24
Chung et al.	1/12 (0,1 mL/h-150 mL) Oxpt, Cbpt 1/13 (0,1 mL/h-450 mL/h) Cspt (+ 5% solución de dextrosa a Ritmo 10 mL/h)	15 min Tiempo total: 3,9h (estimado, 4,2 h (real))	Total Dss completadas con éxito: 146/175 Total Dss 1/12: 175 56,6% Oxpt 36% Cbpt 7,4% Cspt	2 2	Grado 2 (61,1%) Grado 3 (25%) 47,2% pacientes sin exposición previa a Platinos (76,5% de estos, 1° RH tras 6° ciclo) 52,8% pacientes con exposición previa (73,7% de estos RHs antes de 3° ciclo)	Fexofenadine 180 mg o Ketotifeno 1,38 mg Famotidina 20 mg Montelukast 10 mg +Corticosteroides	Dosis dependiente de superficie corporal: (Oxpt 85 mg/m ² ; Cspt 60-100 mg/m ²) + 150-200 mL (200 mL solución de dextrosa para Oxpt y Cbpt; 150 mL solución salina para Cspt) n=36
Giavina-Bianchi et al.	(No especificado)	(No especificado)	n=15 Ds completadas con éxito: 74% Con reacción leve: 19%	(No especificado)	Grado 3 (60%)	(No especificado)	(No especificado)
Sloane et al.	3/12 4/16	15 min	Total Ds: 2177	2-2,5	7% (severa) Pctx: 15% RHs Cbpt: 32% RHs	Antihistamínicos (H1 y H2) Montelukast AAS	Cspt IV (n=12) Cspt IP (n=1) Dctx (n=13) Pctx
Banerji et al.	(No especificado)	(No especificado)	(No especificado)	(No especificado)	Cbpt: 64% RHs 36% leve 53% moderada 11% severa Taxol: 86% RHs 14% leve 73% moderada 13% severa	Glucocorticoides, Antihistamínicos (H1 y H2) Fluidos IV Terapia con oxígeno Inhaladores agonistas β	Cbpt (n=45) Taxol (n=107) n=152
Hong and Dioun	3/12 (1/1000)	15 min	(No especificado)	2-2,5	(No especificado)	20 minutos antes de la Ds Difenhidramina (25 mg oral o IV en adultos y 1 mg/kg en niños). Famotidina (20 mg IV) y/o Ranitidina (50 mg IV adultos, 1,5 mg/kg niños) Antieméticos Montelukast (10 mg oral adultos) y/o AAS (325 mg en adultos, 10-15 mg/kg en niños durante 1h). Acetaminofen (500mg adultos, 15 mg/kg niños) Antihistamínicos (profiláctico)	(No especificado)

Tabla 3. Tabla resumen de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica. Comparando los distintos protocolos, su tasa de éxito, incidencia de reacciones durante el protocolo, la premedicación, y los fármacos empleados. Cbpt: Carboplatino; Cspt: Cisplatino; Oxpt: Oxaliplatino; Pctx: Paclitaxel; Dctx: Docetaxel; Ds: Desensibilización; RHi: Reacción de Hipersensibilidad Inmediata; RH: Reacción de Hipersensibilidad inicial; AAS: ácido acetilsalicílico.

4.1 Resultados de Búsqueda bibliográfica

El proceso de diagnóstico de la RH implica el estudio de la sintomatología del paciente expuesto al fármaco, los biomarcadores implicados, además del estudio mediante test cutáneos y de provocación, previo a la realización del protocolo de desensibilización. Como todos los artículos usan la clasificación de Brown [Figura 2], para determinar el Grado de la RH, se prestará más atención al resto de datos a estudio.

a. Biomarcadores y test cutáneos.

Los biomarcadores que se suelen estudiar en estos casos son los niveles de triptasa, IL-6, además del test de activación de basófilos. En el caso de *Jimenez-Rodriguez et al*, se les dio más importancia a los dos primeros, y fueron los que se midieron, a los 30 y 120 minutos desde que se produjo la RH, con unos niveles de triptasa de $11,2 \pm 7,6 \mu\text{g/L}$ y $7,8 \pm 2,9 \mu\text{g/L}$ en los realizados para carboplatino y oxaliplatino respectivamente, y unos niveles de IL-6 de $35,6 \pm 47,8 \text{ pg/mL}$ y $1225,8 \pm 3919,9 \text{ pg/mL}$.

En el caso de *Giavina-Bianchi et al*. aunque se consideró importante la concentración de triptasa, no se le midió a todos los pacientes, de los que sí llegaron a medirse se vio un rango de $4,9\text{-}39,2 \mu\text{g/L}$ (un 71% de los pacientes a los que se le midió lo tenían elevado), además se les hizo un test de activación de basófilos, que salió positivo en el 73%, lo que indica una activación de los mastocitos durante la RH a sales de platino.

En el caso de los test cutáneos, se realizan transcurrido un tiempo mínimo de 2 semanas, y son los que más se recogieron. En *Jimenez-Rodriguez et al*, se ve un alto porcentaje de positivos para carboplatino y oxaliplatino (71% y 91% respectivamente). En *Esenboga et. al*, al hacer este test en personas con alergia a platinos se vio que 4/6 pacientes que desarrollaron una RH dieron positivo en las pruebas cutáneas. En *Chung et al*. de los test prick que se hicieron, 47,1% fueron positivos, repartiéndose al 50% entre positivos de carboplatino y oxaliplatino, y con resultados negativos todos los que se hicieron para cisplatino. En *Giavina-Bianchi et al*. el 83% de los pacientes con RH a carboplatino dieron positivo en el test intradérmico, y de los RH a oxaliplatino el 67% dieron positivo

en la prueba prick. En *Sloane et al.*, de los 197 test cutáneos que se hicieron para carboplatino, el 98% salió positivo, y el 19,3% de estos se hicieron a concentración de 10 mg/mL, con dos de los pacientes desarrollando lesiones cutáneas en la zona de inyección. *Hong and Dioun* resaltan la importancia de este test para la evaluación de reacciones a compuestos de platino, además de tener un alto valor predictivo negativo (92-99%); en este caso, solo el 30,4% de los pacientes testados dieron positivo en el test, aunque todos ellos tenían mayor riesgo de padecer una RH de Grado 3. Además de este, *Hong and Dioun*, también describe los test de provocación, aunque sin llegar a comentar datos estadísticos concretos.

b. Premedicación

En la bibliografía consultada se observa que los protocolos de desensibilización están muy personalizados. En el caso de la premedicación, ésta dependerá del grado de RH inicial del paciente, además del tratamiento con el que se encuentre, y del protocolo de desensibilización que se haya pautado.

Jimenez-Rodriguez et al., resalta el uso esencial de los antihistamínicos (cetirizina 10mg, ranitidina 50mg IV⁷), además de aspirina 300mg, montelukast 10mg (en lo que también concuerda *Sloane et al.*), ibuprofeno 600mg, paracetamol 1g (IV), administrado al menos 30 minutos antes, contando también con fármacos a administrar en caso de que se produzca cualquier RH durante la desensibilización, como fluidoterapia, el uso de opioides (tramadol 100mg IV), y benzodiacepinas (alprazolam 0,5mg para la ansiedad). Otros autores como *Esenboga et al.*, recomiendan administrar la premedicación con 4 horas de antelación, y administrar metilprednisolona 1 mg/kg (corticoides) e hidroxicina 1mg/kg (antihistamínico), y en caso de que la RH sea severa, se administra metilprednisolona 1, 7, y 13h antes de la desensibilización. *Lee et al.*, *Chung et al.*, *Benerji et al.* y *Hong and Dioun* también recomiendan como premedicación de base los antihistamínicos (fexofenadina 180 mg y famotidina 20 mg *Lee et al.*, *Chung et al.*; ranitidina 50 mg IV y Famotidina, *Benerji et al.*), montelukast 10 mg,

⁷ IV: Intravenoso

y corticoesteroides. *Benerji et al.* también recomienda fluidoterapia, como *Jimenez-Rodriguez et al.*, además de terapia de oxígeno e inhaladores β -adrenérgicos.

c. Protocolos de desensibilización

Existen distintos protocolos de desensibilización dependiendo de las bolsas y sus diluciones, y los pasos de cada una. Generalmente lo que determina el uso de un protocolo u otro, es el grado de la RH inicial, en aquellos casos en los que la respuesta inicial ha sido de Grado 3, se suele optar por protocolos iniciales de concentración 1/1000, esto se consigue añadiendo una bolsa más al protocolo standard explicando con anterioridad. Aparte de estos dos mencionados, 3 bolsas 12 pasos (*Jimenez-Rodriguez et al.*; *Esenboga et al.*; *Lee et al.*; *Sloane et al.*; y *Hong and Dioun*), y 4 bolsas 16 pasos (*Jimenez-Rodriguez et al.* y *Sloane et al.*), también se utiliza el protocolo de 2 bolsas 8 pasos (*Jimenez-Rodriguez et al.*), 1 bolsa 13 pasos (*Lee et al.* y *Chung et al.*) y la de 1 bolsa 12 pasos (*Chung et al.*).

Todas las pautas consultadas concuerdan con un intervalo de tiempo entre pasos de 15 minutos, a excepción del que menciona *Hong and Dioun*, que tiene intervalos de 30 minutos. La diferencia de tiempo que presentan hace referencia al tiempo total de administración del protocolo, pudiendo durar desde 3,38 horas el protocolo de 1 bolsa 13 pasos, hasta 6,7h el de 4 bolsas 16 pasos.

Además, también concuerdan en el aumento de ritmo de perfusión (mL/h) que se hace al cambiar de paso, que es de $\times 2-2,5$ [Tabla 3].

Demografía recogida.

A excepción de uno de los artículos que se centra en el estudio de población pediátrica de edad media de 8,1 años, en el que se describe una población mayoritariamente masculina (60,4%)¹⁵, el resto de los artículos muestra que la población mayoritaria a la que se le administran estos protocolos son mujeres con un rango de edad 40-65 años^{7,16-20}, en el caso de *Sloane et al* se ve que la mayoría de las pacientes (63,8%) son mayores de 65. También se refleja que el cáncer de estas pacientes es mayoritariamente de tipo ginecológico (ovario, mama, cérvix, endometrio) [Tabla 2]^{7,12,16-23}.

4.2 Casos prácticos de protocolos de desensibilización

Para explicar de forma práctica el proceso desde el diagnóstico de la RH hasta el protocolo de desensibilización, se solicitó a la Unidad de Farmacia Oncohematológica del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General de Alicante (HGUA) el desarrollo de dos pacientes modelo según la estadística interna que tienen de los pacientes que acaban necesitando este tipo de protocolo. Los datos estadísticos de los ejemplos que han proporcionado concuerdan, a grandes rasgos, con los datos reflejados en los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica. Es por ello que, encontramos un caso de paciente que ha desarrollado una RH al tratamiento con Carboplatino, y otro con Paclitaxel. Esto concuerda con los resultados principales, en los que se ve que los grupos que mayor incidencia de RH, y de mayor gravedad son estos dos mencionados.

Caso de Carboplatino

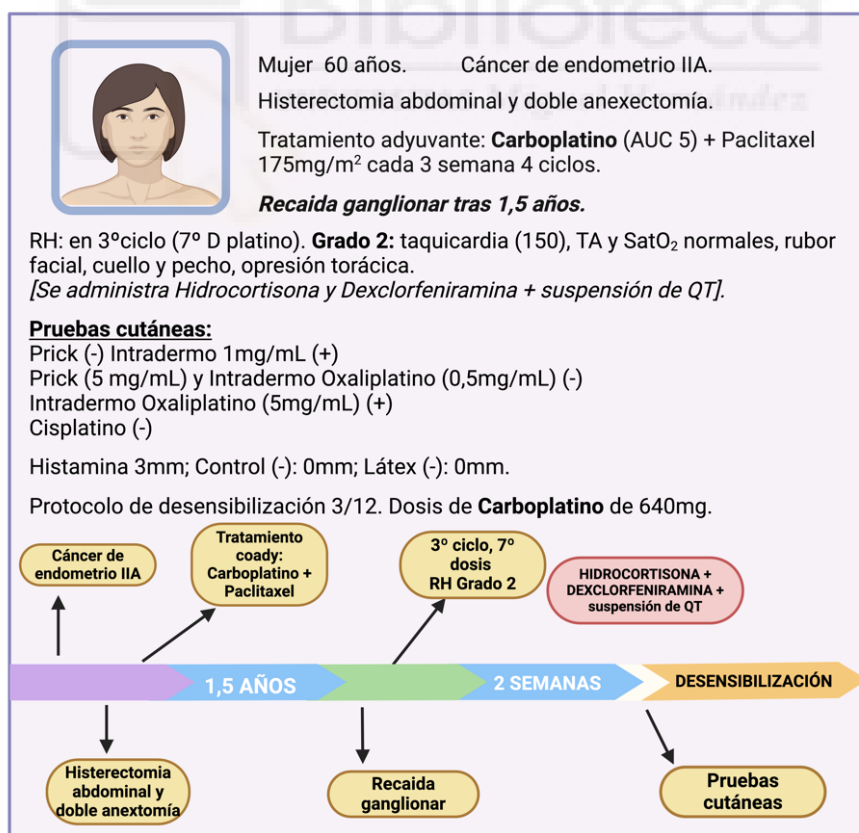


Figura 8. Presentación del paciente modelo en tratamiento con Carboplatino. Imagen de autoría propia, creada con ayuda de BioRender.com

La primera paciente modelo es una mujer de 60 años diagnosticada de cáncer de endometrio en estadio IIA, a la que se le intervino quirúrgicamente, realizándole una histerectomía abdominal y una doble anexectomía, y que recibió tratamiento adyuvante con **Carboplatino** (AUC 5) y Paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Esta paciente, tras año y medio de finalizar el tratamiento exitosamente, sufre una recaída ganglionar, y el oncólogo plantea el mismo esquema de tratamiento, con las mismas dosis que llevó anteriormente. En el tercer ciclo de administración, en la séptima dosis de carboplatino, la paciente presenta efectos adversos a la medicación: taquicardia (150 lpm); con tensión arterial (TA), y saturación de oxígeno (SatO₂) normales; rubor en cara, cuello y pecho; y opresión torácica. Ante esta reacción, se le administró hidrocortisona y dexclorfeniramina, además de suspenderle la quimioterapia.

Las sales de platino son de los fármacos que mayor potencial tienen de desencadenar RH. Su incidencia está directamente relacionada con el número de exposiciones, siendo de un 46% en aquellos pacientes que han recibido, al menos, 15 ciclos, y menos de un 1% en aquellos que han recibido ≤ 5 ciclos de carboplatino ^{7,16,18-20}.

Las RH provocadas por los platinos están, mayormente, mediadas por IgE, aunque también se han reportado casos de RH no mediados por IgE, y de reacciones mixtas ^{7,16,18-21,24}.

Tras la aparición del efecto adverso, consecuencia de la administración de carboplatino, el siguiente paso a tomar sería el de consultar al servicio de alergología del hospital, que será el que realizará las pruebas cutáneas con el agente sospechoso (sales de platino). Estas pruebas se solicitan al servicio de farmacia mediante un impreso en el que se especifican las diluciones correspondientes a los test que se emplearán [ver Anexo].

Una vez obtenidos los resultados se observa:

Prick Carboplatino 10 mg/mL	Negativo	Intradérmica Carboplatino 1mg/mL	Positivo
Prick Oxaliplatino 5 mg/mL	Negativo	Intradérmica Oxaliplatino 0,5mg/mL	Negativo
Intradérmica Oxaliplatino 5mg/mL	Positivo	Prick Cisplatino 5 mg/mL	Negativo

Tabla 4. Resultados de pruebas cutáneas

Control positivo	Histamina	> 3 mm
Control negativo	Suero salino	0 mm
Látex negativo		0 mm

Tabla 5 Controles de pruebas cutáneas.

La razón por la que se realizan test cutáneos de los otros fármacos de la familia de las sales de platino es por la reactividad cruzada⁸ que se ha visto que existe entre el carboplatino y el oxaliplatino, que se encuentra entre 37-45%, la que hay con el cisplatino es mucho más baja^{7,16,24}.

Según los signos y síntomas descritos de la reacción inicial que experimentó la paciente, y el resultado de las pruebas cutáneas, que demuestra sensibilización IgE mediada, el servicio de alergología concluye que la paciente experimenta una RH fenotipo I, Grado 2 [Figura 1 y 3]^{7,16-20,24}.

Llegados a este punto, se determina que las siguientes dosis de carboplatino se deberán de administrar, por tanto, utilizando un protocolo de desensibilización estándar, de 3 bolsas en 12 pasos. La dosis de carboplatino a administrar es de 640 mg, que se dividirá en 3 bolsas a concentraciones crecientes 1/100, 1/10, y concentración restante [ver Anexo].

Además de esto, la paciente también llevará pautada una premedicación específica determinada, en parte, por los síntomas y grado de RH presentado, que se administrará con al menos media hora de antelación a la desensibilización. En este caso, a la paciente se le prescribirían antihistamínicos (dexclorfeniramina), antagonista de los receptores de leucotrienos (montelukast), y ácido acetilsalicílico. Además de esta premedicación, se suele tener preparada otra medicación para usar, si precisa, en caso de que el paciente sufra alguna reacción durante el tratamiento de desensibilización (otros antihistamínicos, benzodiazepinas, agonistas β_2 adrenérgicos, corticoides, y epinefrina)^{7,16,18}.

⁸ Reacción alérgica que se da cuando el organismo identifica a un alérgeno distinto como sustancia similar contra el que tiene anticuerpos.

En caso de que la paciente aún reaccionase durante la desensibilización, se le añadiría el anticuerpo monoclonal Omalizumab⁹, 2 semanas previas al tratamiento, y 24 h antes, lo que ayuda al éxito de la desensibilización.

El tratamiento del paciente continuará, siguiendo el protocolo de desensibilización, hasta el fin de los ciclos pautados por el oncólogo.

Caso de Paclitaxel

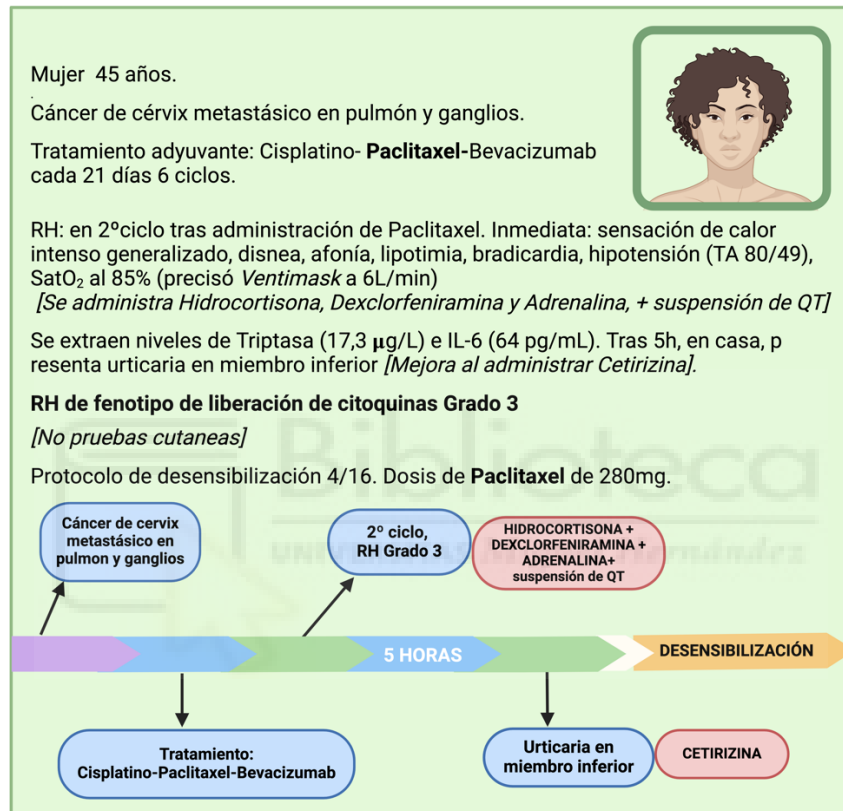


Figura 9. Presentación del paciente modelo en tratamiento con Paclitaxel. Imagen de autoría propia, creada con ayuda de BioRender.com

La segunda paciente es una mujer de 43 años diagnosticada de cáncer de cérvix metastásico en pulmón y ganglios que se encuentra empezando tratamiento con el esquema Cisplatino-**Paclitaxel**-Bevacizumab, cada 21 días durante 6 ciclos.

Durante su segundo ciclo de tratamiento, tras la administración de Paclitaxel, presenta una reacción inmediata de sensación de calor intenso

⁹ Anticuerpo monoclonal que, al unirse a las IgE, forma un complejo y reduce la IgE libre disponible, impidiendo la degranulación de basófilos y mastocitos junto con la liberación de aminas vasoactivas que producen la inflamación y broncoconstricción características de la reacción alérgica.

generalizado, disnea, afonía, lipotimia, bradicardia, hipotensión (TA: 80/40) y desaturación (SatO₂ al 85%), precisando de Ventimask (oxígeno) a 6 L/min. Para tratar esta reacción, se le administró Hidrocortisona, Dexclorfeniramina y Adrenalina, además de suspenderle la administración del tratamiento quimioterápico, por el momento.

Tras esta reacción, se le extraen niveles de triptasa e IL-6, obteniéndose unos niveles de triptasa= 17,3 µg/L e IL-6= 64 pg/mL, que superan los rangos normales (<11,4 µg/L y <10 pg/mL)^{7,16,22-24}.

Transcurridas 5 horas desde la reacción, la paciente, ya en su domicilio, presenta urticaria en miembros inferiores que mejora tras la administración de cetirizina^{7,12,20,23}.

La incidencia de RHI es de 10% para paclitaxel, alrededor del 5% para docetaxel y cabazitaxel y <4% para nab-paclitaxel^{7,22,23}. Generalmente, los síntomas de la RH aparecen en los primeros ciclos, a los pocos minutos de haberse administrado el taxano. Una de las incógnitas que aparecen ante las reacciones con taxanos, es si el inductor de la RH es el propio taxano o el excipiente que este tiene asociado, en este caso el Cremophor EL, que se ha asociado con el desarrollo de RH^{7,20,22,23}. El nab-paclitaxel, una variante del paclitaxel asociado a albúmina, no suele dar RH al no llevar el excipiente inductor mencionado.

Tras la aparición del efecto adverso, consecuencia de la administración de paclitaxel, el siguiente paso a tomar sería el de consultar al servicio de alergología del hospital, que concluye que la paciente ha experimentado una RH fenotipo liberación de citoquina de Grado 3 [Figura 3]. Debido al tipo de cáncer, es necesario administrar el tratamiento lo antes posible, por lo que se procede a administrar el paclitaxel en protocolo de desensibilización, sin realizar pruebas cutáneas previas^{17,18,24}.

Según la evidencia, la reactividad cruzada entre paclitaxel y docetaxel puede llegar a ser de hasta el 50%. Y aunque muchos de los pacientes que han desarrollado una RH tras la administración de paclitaxel o docetaxel han tolerado bien la administración de nab-paclitaxel (por razones cómo la anteriormente mencionada), este último también tiene cierta incidencia de RH descritos^{7,23}.

En el caso de esta paciente, no se optó por cambiar el tratamiento a nab-paclitaxel, ya que no tiene indicación para tumores de origen ginecológicos, como el que presenta a paciente.

Teniendo en cuenta el fenotipo y tipo de reacción (Grado 3) que tuvo la paciente, se opta por el protocolo de desensibilización de 4 bolsas en 16 pasos [ver Anexo].

Se solicita al servicio de farmacia que prepare 4 bolsas de, 0,28 mg, 2,8 mg, 28 mg y 277,78 mg de Paclitaxel, junto con el resto de los fármacos de su esquema de tratamiento, Cisplatino y Bevacizumab, cada 3 semanas durante un total de 5 ciclos hasta completar el tratamiento, previsto por el oncólogo, para la paciente, con una tolerancia total perfecta.

A este protocolo, además, se le añadiría la premedicación correspondiente (antihistamínico, montelukast, ácido acetilsalicílico, y corticoesteroides si precisa), además de tener preparada la medicación pertinente en caso de que desarrolle alguna reacción durante la administración del protocolo.

Si tras los siguientes 2 ciclos, se observa que la paciente tiene total tolerancia, y no ha desarrollado ninguna reacción durante los tratamientos en desensibilización, se plantea hacer un cambio en el protocolo de 4 bolsas en 16 pasos, por el estándar de 3 bolsas en 12 pasos [ver Anexo] hasta terminar los ciclos pautados.

5. DISCUSIÓN

En los estudios consultados y los casos clínicos tipo presentados, se observa que existen distintos protocolos de desensibilización (Ds) disponibles. El mayor inconveniente que presentan los protocolos de desensibilización son las posibles RH que el paciente pueda desarrollar durante la administración del protocolo seleccionado.

En cada uno de los artículos, se comenta la seguridad que poseen, basado en la evidencia de casos estudiados, teniendo en cuenta el porcentaje de Ds exitosas, y la incidencia de RH durante las mismas, haciendo hincapié en el grado de severidad de aquellas RH que se registraron.

Si bien cabe destacar que no se registró ningún caso de muerte, y la mayoría de las RH registradas durante las desensibilizaciones se encuentran en los Grados 1 y 2, sí que se registraron algunas RH de Grado 3. La tasa de éxito total más baja recogida en los procesos de Ds se encuentra en el 87,4%²¹, incluso teniendo en cuenta los efectos adversos descritos. En el resto de artículos se recogen diferentes tasas de éxito, contando las globales, y las completadas sin ninguna reacción desarrollada, en este último caso, la más baja sería la que se refleja en el artículo de *Giavina-Bianchi et al*, que describe un 51,8% de desensibilizaciones exitosas sin ninguna reacción desarrollada durante el procedimiento, aunque también refleja que su población se basa 100% en pacientes que habían tenido reacciones anafilácticas ante el contacto con el fármaco, y que de las reacciones que se habían producido durante el protocolo de desensibilización, sólo uno de los pacientes había tenido una RH Grado 3, mientras que en su mayoría habían sido de Grado 1 (10/13).

Diferenciando entre los grupos, el fármaco que mayores reacciones de Grado 3 causa es el de los platinos^{15,16,18,21}, aunque esto también se debe a que es de los fármacos más empleados en esquemas de tratamiento de tumores ginecológicos (entre otros). Los taxanos también se pautan en gran medida, y en alguno de los artículos, al comparar concretamente carboplatino y paclitaxel, se ha observado que en este caso específico la incidencia en cuanto a RH durante la desensibilización ha sido mayor en el caso del taxano (con el 86% de incidencia de RH desarrolladas, el 73% eran de Grado 2 y el 13% eran de Grado

3), que en el del platino (con incidencia de RH desarrolladas del 64%, de las cuales el 53% eran Grado 2 y el 11% de Grado 3). Cabe destacar que en este estudio el 70,4% estaban tratados con paclitaxel, y el 29,6% con carboplatino. Se ha observado que, en términos generales, ambos pueden llegar a producir reacciones durante su administración dentro de los protocolos de desensibilización, y que la mayoría han podido contrarrestarse con fármacos específicos para tratarlas antes de reanudar el tratamiento, y por lo general, esto se ha conseguido con éxito.

De lo anteriormente expuesto se concluye que es importante destacar la incidencia con la que causan RH, el grado de dichas reacciones, y tener a mano el arsenal terapéutico necesario para tratarlas, y el personal especializado para reaccionar rápidamente. A los pacientes que en su reacción inicial han tenido una RH de Grado 3, se les suele aplicar protocolos de 4 bolsas en 16 pasos, que se administran en la UCI, por si se diese alguna de estas reacciones durante el tratamiento, ya que, aunque la probabilidad de que vuelvan a desarrollar una reacción tan severa es menor, ésta sigue siendo de un 9%²¹.

Como se ha expuesto, hay diferentes protocolos de desensibilización disponibles, aunque los descritos suelen ser de 4 bolsas en 16 pasos, de 3 bolsas en 12 pasos y de 1 bolsa en 13 pasos. Dada la importancia de las condiciones específicas de cada paciente, se pueden encontrar modificaciones, en la pauta, tanto hechas antes del comienzo de la aplicación del protocolo, como durante el mismo, modificándose, según las circunstancias como, por ejemplo, los ritmos de infusión (aumentando o disminuyéndolo), el tiempo de infusión entre pasos, el número de pasos o el número de bolsas^{7,16,18,20,21,23}.

La eficacia de cada protocolo ha sido probada con datos con pacientes, teniendo en todos los casos altos porcentajes de éxito. Cabe destacar que, aunque el considerado como protocolo “estándar” es el de 3 bolsas y 12 pasos (3/12), que ha sido la descrito en 8 de los 12 artículos seleccionados, no es sólo el que mayor porcentaje de éxito tiene^{16,17}, sino que también es el que menor presenta^{19,21}. Esto último puede deberse a las características específicas de los pacientes estudiados, o al año en que se realizó el estudio, ya que el de *Lee J et al* (2015-2018) y *Jimenez-Rodriguez T et al* (2018-2020), son más recientes,

que el de *Sloane et al* (2007-2010), quien, en el mismo artículo, destaca que la incidencia de casos de reacciones fue disminuyendo de un año a otro, a la vez que la tasa de éxito fue aumentando.

Esta evolución se podría explicar por la optimización de los protocolos, la premedicación asociada, o la mejora de las medidas a tomar, según se daban más casos que necesitasen desensibilizaciones.

La preferencia de un tipo de protocolo sobre otro se ha visto que recae más sobre las necesidades del paciente, y lo que las pruebas realizadas a éste detallan sobre su tipo de RH. Esto se ha visto reflejado no sólo en los datos recogidos de los artículos [Tabla 2-3], sino también en los casos prácticos descritos. Es por esto que se han planteado los casos de dos pacientes tipo, en tratamientos diferentes, y con distintos grados de gravedad, para exponer cuál sería, teóricamente, la mejor estrategia de manejo a seguir para conseguir finalizar el tratamiento de forma exitosa.

Se ha expuesto, para cada caso planteado, tanto una forma distinta de diagnóstico, como de tipo de protocolo. En cuanto al diagnóstico, se ha podido comprobar que el grado de reacción es proporcional al resultado de los test cutáneos, siendo más leve en los casos que inicialmente daban negativo, y más severa en aquellos que daban positivo al fármaco inductor y a otros de la misma familia, en el caso de los platinos. En el caso de los taxanos, los test cutáneos no son tan certeros, ya que se ha visto una diferencia geográfica en cuanto a los resultados, como se ha comentado anteriormente, al provenir este fármaco del tejo; en las zonas de donde son autóctonos estos árboles, se ha planteado que los pacientes puedan haberse sensibilizado al alérgeno^{7,22}. Aunque su valor predictivo es destacable, no en todos los artículos se les ha hecho mención o se han realizado dichos test en los pacientes en estudio^{17,20}.

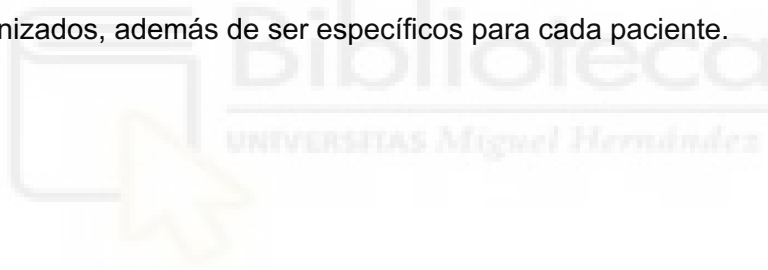
En cuanto al estudio de los biomarcadores, como la triptasa e IL-6, se observa un caso similar. Aunque esta prueba podría aportar valiosa información, y ser de gran utilidad, en la mayoría de los artículos de la búsqueda no se ha visto reflejado, aunque autores como *Jimenez-Rodriguez et al*, *Giavina-Bianchi et al*, *Hong and Dioun*, *Castells Guitart MC*, y *Bonamichi-Santos R et al* sí los recogen y comentan sobre los resultados de dichos test, presentando

indicadores elevados en todos los casos, y sirviendo por tanto como parte del diagnóstico.



6. CONCLUSIONES

- Con el aumento del número de pacientes en tratamiento para el cáncer, la incidencia de casos de RH producidas por fármacos antineoplásicos ha aumentado.
- Es importante conocer los mecanismos por los que estas RH se originan, y los signos y síntomas que las caracterizan.
- Las RH provocadas por sales de platino y por taxanos cursan con distinta sintomatología y por tanto requieren de distinto manejo.
- Los test *in vivo*, como los cutáneos, tienen un papel importante a la hora de conocer la reactividad que presentará el paciente ante el fármaco inductor, y fármacos de su misma familia.
- Los test *in vitro* ayudan, junto a los anteriores y a la sintomatología del paciente, a categorizar el fenotipo y por tanto la vía por la que se origina la RH.
- Los protocolos de desensibilización son variados, complejos y altamente exitosos, aunque tienen sus riesgos, por lo que han de estar bien supervisados y organizados, además de ser específicos para cada paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología (España) Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2005.
2. E S P A Ñ A Perfiles nacionales de cáncer 2023 European Cancer Inequalities Registry [Internet]. Disponible en: <https://www.oecd.org/termsand->
3. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA.
4. Las cifras del cáncer en España. 2024.
5. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 24 de febrero de 2021.
6. Bumbacea RS, Ali S, Corcea SL, Spuru L, Nitipir C, Strambu V, et al. Omalizumab for successful chemotherapy desensitisation: What we know so far. Vol. 11, Clinical and Translational Allergy. John Wiley and Sons Inc; 2021.
7. Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84.
8. Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Vol. 4, Clinical and Translational Immunology. Nature Publishing Group; 2015.
9. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros De Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. Vol. 36, Farmacia Hospitalaria. Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria; 2012. p. 148-58.
10. Prieto DA, De Alergia S. DESENSIBILIZACIÓN ESTABLECIENDO MODELOS UNIVERSALES Estratificación de riesgo, pautas y protocolos.
11. 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 1 de febrero de 2019;7(2):618-32.
12. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. julio de 2013;68(7):853-61.
13. Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84.

14. Autora NM, María Pérez Rodríguez E, Hardisson De La Torre A. EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AGENTES QUIMIOTERÁPICOS Y ANTICUERPOS MONOCLONALES EN.
15. Esenboga S, Akarsu A, Ocak M, Gur Cetinkaya P, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Safety and efficacy of rapid drug desensitization in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1 de marzo de 2022;33(3).
16. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de marzo de 2024;79(3):679-89.
17. Lee JH, Moon M, Kim YC, Chung SJ, Oh J, Kang DY, et al. A One-Bag Rapid Desensitization Protocol for Paclitaxel Hypersensitivity: A Noninferior Alternative to a Multi-Bag Rapid Desensitization Protocol. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 de febrero de 2020;8(2):696-703.
18. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY, et al. A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 de noviembre de 2018;82(5):777-85.
19. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 de mayo de 2017;5(3):728-36.
20. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(4):428-33.
21. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 de mayo de 2016;4(3):497-504.
22. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies. Vol. 54, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 375-85.
23. Castells Guitart M. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):72-9.
24. Hong DI, Dioun AF. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(1):13-9.

ANEXO 1. SOLICITUD DE PRUEBAS DE ALÉRGIA CUTÁNEAS CON FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

Hospital General Universitario de Alicante
Sección de Alergología



SOLICITUD DE PRUEBAS DE ALERGI A CUTÁNEAS CON FÁRMACOS CITOSTÁTICOS AL SERVICIO DE FARMACIA:

ETIQUETA PACIENTE ó N^ºH^º+NOMBRE

FECHA ADMINISTRACIÓN:

Para solicitar la elaboración de pruebas cutáneas de hipersensibilidad a fármacos Citostáticos al S^º de Farmacia es necesario **marcar la casilla correspondiente y firmar la petición por parte del médico y firmar la solicitud.** Si el fármaco no está en la tabla, hablar con el 933428 para confirmar concentraciones y añadirlo en la parte de texto libre de la tabla.

PLATINOS	ANTICUERPOS MONOCLONALES
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS CARBOPLATINO <ul style="list-style-type: none"> • Prick 10 mg/ml • Intradérmica 1 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS ADALIMUMAB: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 50 mg/ml • Intradérmica 5 mg/ml • Intradérmica 0,5 mg/ml • Intradérmica 0,05 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS CISPLATINO <ul style="list-style-type: none"> • Prick 1 mg/ml • Intradérmica 0,1 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS CETUXIMAB <ul style="list-style-type: none"> • Prick 5 mg/ml • Intradérmica 0,5 mg/ml • Intradérmica 0,05 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS OXALIPLATINO <ul style="list-style-type: none"> • Prick 5 mg/ml • Intradérmica 0,5 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS ETANERCEPT <ul style="list-style-type: none"> • Prick 25 mg/ml • Intradérmica 2,5 mg/ml • Intradérmica 0,25 mg/ml
TAXANOS	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS INFLIXIMAB <ul style="list-style-type: none"> • Prick 10 mg/ml • Intradérmica 1 mg/ml • Intradérmica 0,1 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS DOCETAXEL <ul style="list-style-type: none"> • Prick 20 mg/ml • Intradérmica 2 mg/ml • Intradérmica 0,2 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS RITUXIMAB IV: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 10 mg/ml • Intradérmica 1 mg/ml • Intradérmica 0,1 mg/ml • Intradérmica 0,01 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS PACLITAXEL <ul style="list-style-type: none"> • Prick 6 mg/ml • Intradérmica 0,06 mg/ml • Intradérmica 0,006 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS BEVACIZUMAB: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 25 mg/ml • Intradérmica 2,5 mg/ml • Intradérmica 0,25 mg/ml • Intradérmica 0,025 mg/ml

Hospital General Universitario de Alicante
Sección de Alergología



Añadir fármaco que no aparece en el listado indicando **nombre y concentración:**

<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS IRINOTECAN <ul style="list-style-type: none"> • Prick 20 mg/ml • Intradérmica 2 mg/ml • Intradérmica 0,2 mg/ml • Intradérmica 0,02 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS 5-FLUOROURACILO <ul style="list-style-type: none"> • Prick 50 mg/ml • Intradérmica 5 mg/ml • Intradérmica 0,5 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS OCTREOTIDE: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 10 mcg/ml • Intradérmica 1 mcg/ml • Intradérmica 0,1 mcg/ml • Intradérmica 0,01 mcg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS GEMCITABINA: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 40 mg/ml • Intradérmica 4 mg/ml • Intradérmica 0,4 mg/ml • Intradérmica 0,04 mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS BRENTUXIMAB: <ul style="list-style-type: none"> • Prick 5 mg/ml • Intradérmica 0,5 mg/ml • Intradérmica 0,05 mg/ml • Intradérmica 0,005 mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS _____: <ul style="list-style-type: none"> • Prick ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS _____: <ul style="list-style-type: none"> • Prick ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS _____: <ul style="list-style-type: none"> • Prick ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml
<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS _____: <ul style="list-style-type: none"> • Prick ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml 	<input type="checkbox"/> PRUEBAS CUTÁNEAS _____: <ul style="list-style-type: none"> • Prick ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml • Intradérmica ____ mg/ml

Firmado:

Nombre:

Servicio de Alergología

**ANEXO 2. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A CARBOPLATINO.
CASO MODELO 1. PROTOCOLO 3/12**

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A CARBOPLATINO

Nombre del medicamento:	CARBOPLATINO
Dosis (mg)	640
Volumen standard por bolsa (mL)	250
Velocidad final de infusión (mL/h)	80
Concentración diana calculada (mg/mL)	2,56
Tiempo de infusión estandar (min)	187,5

LAS BOLSAS 1 Y 2 NO SE ADMINISTRAN COMPLETAS , SÓLO UNA PEQUEÑA PARTE DE CADA UNA

				Total mg por bolsa por bolsa	Total infundido por bolsa (mL)
Solución 1	250	mL of	0,0256 mg/mL	6,4	9,25
Solución 2	250	mL of	0,256 mg/mL	64	18,75
Solución 3	250	mL of	2,5398528 mg/mL	634,9632	250

Paso	Bolsa	Velocidad (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido en cada paso (mL)	Dosis administrada en este paso (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2	15	0,5	0,0128	0,0128
2	1	5	15	1,25	0,032	0,0448
3	1	10	15	2,5	0,064	0,1088
4	1	20	15	5	0,128	0,2368
5	2	5	15	1,25	0,32	0,5568
6	2	10	15	2,5	0,64	1,1968
7	2	20	15	5	1,28	2,4768
8	2	40	15	10	2,56	5,0368
9	3	10	15	2,5	6,349632	11,386432
10	3	20	15	5	12,699264	24,085696
11	3	40	15	10	25,398528	49,484224
12	3	80	174,375	232,5	590,515776	640
Total (min) =			339,375	5,65625		

ANEXO 3. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL. CASO MODELO 2. PROTOCOLO 4/16

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL

Nombre del medicamento: **PACLITAXEL**

Dosis (mg)	280
Volumen standard por bolsa (mL)	250
Velocidad final de infusión (mL/h)	80

Concentración diana calculada (mg/mL) 1,12
 Tiempo de infusión estandar (min) 187,5

LAS BOLSAS 1 Y 2 NO SE ADMINISTRAN COMPLETAS , SÓLO UNA PEQUEÑA PARTE DE CADA UNA

				Total mg por bolsa por bolsa	Total infundido por bolsa (mL)
Solución 1	250	mL of	0,00112 mg/mL	0,28	9,25
Solución 2	250	mL of	0,0112 mg/mL	2,8	9,25
Solución 3	250	mL of	0,112 mg/mL	28	18,75
Solución 4	250	mL of	1,1114416 mg/mL	277,78604	250

Paso	Bolsa	Velocidad (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido en cada paso (mL)	Dosis administrada en este paso (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2	15	0,5	0,00056	0,00056
2	1	5	15	1,25	0,0014	0,00196
3	1	10	15	2,5	0,0028	0,00476
4	1	20	15	5	0,0056	0,01036
5	2	2	15	0,5	0,0056	0,01596
6	2	5	15	1,25	0,014	0,02996
7	2	10	15	2,5	0,028	0,05796
8	2	20	15	5	0,056	0,11396
9	3	5	15	1,25	0,14	0,25396
10	3	10	15	2,5	0,28	0,53396
11	3	20	15	5	0,56	1,09396
12	3	40	15	10	1,12	2,21396
13	4	10	15	2,5	2,7778604	4,9918204
14	4	20	15	5	5,5557208	10,5475412
15	4	40	15	10	11,1114416	21,6589828
16	4	80	174,375	232,5	258,3410172	280
Total (min) =			399,375	6,65625		

ANEXO 4. PROTOCOLO PERSONALIZADO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL. CASO MODELO 2. PROTOCOLO 3/12

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A PACLITAXEL

Nombre del medicamento: **PACLITAXEL**

Dosis (mg)	280
Volumen standard por bolsa (mL)	250
Velocidad final de infusión (mL/h)	80

Concentración diana calculada (mg/mL) 1,12
 Tiempo de infusión estandar (min) 187,5

LAS BOLSAS 1 Y 2 NO SE ADMINISTRAN COMPLETAS , SÓLO UNA PEQUEÑA PARTE DE CADA UNA

				Total mg por bolsa por bolsa	Total infundido por bolsa (mL)
Solución 1	250	mL of	0,0112 mg/mL	2,8	9,25
Solución 2	250	mL of	0,112 mg/mL	28	18,75
Solución 3	250	mL of	1,1111856 mg/mL	277,7964	250

Paso	Bolsa	Velocidad (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido en cada paso (mL)	Dosis administrada en este paso (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2	15	0,5	0,0056	0,0056
2	1	5	15	1,25	0,014	0,0196
3	1	10	15	2,5	0,028	0,0476
4	1	20	15	5	0,056	0,1036
5	2	5	15	1,25	0,14	0,2436
6	2	10	15	2,5	0,28	0,5236
7	2	20	15	5	0,56	1,0836
8	2	40	15	10	1,12	2,2036
9	3	10	15	2,5	2,777964	4,981564
10	3	20	15	5	5,555928	10,537492
11	3	40	15	10	11,111856	21,649348
12	3	80	174,375	232,5	258,350652	280
		Total (min) =	339,375	5,65625		