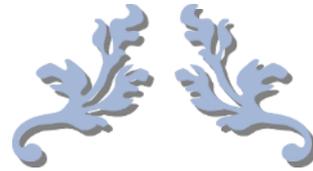




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS ONCOHEMATOLÓGICOS



IVÁN CORRIENTE GORDÓN

CONVOCATORIA: JUNIO 2019

DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS ONCOHEMATOLÓGICOS

TRABAJO DE FIN DE GRADO EXPERIMENTAL

IVÁN CORRIENTE GORDÓN

GRADO EN FARMACIA

AREA DE PRÁCTICAS TUTELADAS

TUTOR: JOSÉ ANTONIO MARCOS RODRÍGUEZ



Especial agradecimiento a la Dra. Amparo Conde Alcañiz.

“Me parece haber sido sólo un niño jugando en la orilla del mar, divirtiéndose y buscando una piedra más lisa o una concha más bonita de lo normal, mientras el gran océano de la verdad yacía ante mis ojos con todo por descubrir”.

-Isaac Newton.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



Sevilla,
Junio de 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Reacciones a anticancerosos.....	3
2.2. Clasificación de la Common Terminology for Adverse Events (CTCAE).....	6
2.3. Pruebas cutáneas y desensibilización	7
2.3.1. Prueba cutánea.....	8
2.3.2. Desensibilización	10
3. OBJETIVO	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
4.1. Metodología.....	13
4.2. Variables recogidas	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
5.1. Generalidades	14
5.2. Fármacos con reacciones de hipersensibilidad más frecuentemente	22
5.2.1. Oxaliplatino.....	22
5.2.1.1 Desensibilización a oxaliplatino.....	23
5.2.2. Carboplatino	24
5.2.2.1. Desensibilización a carboplatino.....	25
5.2.3. Rituximab.....	26
5.2.3.1. Desensibilización a rituximab.....	27
5.2.4. Paclitaxel	28
5.2.4.1. Desensibilización a paclitaxel	29
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFIA	32

1. RESUMEN

Las reacciones adversas a los fármacos antineoplásicos forman parte de la problemática actual en el tratamiento de pacientes con cáncer, ya que suponen un riesgo para la salud del paciente y, además provoca el rechazo de la línea terapéutica, pero también es un problema que afecta socialmente, ya que, a veces el cambio de medicación eleva los gastos del tratamiento. Con la intención de reducir estas reacciones y que sea posible la infusión, se están desarrollando diferentes protocolos de desensibilización a antineoplásicos en todo el mundo.

En este estudio se han incluido todos los pacientes que se han sometido a pruebas de alergología por sufrir reacciones adversas durante la administración de quimioterapia en las áreas de oncología y hematología del Hospital Universitario Virgen Macarena en un periodo de 8 años.

Se han incluido en nuestro estudio 57 pacientes, de los cuales 29 participaron en protocolos de desensibilización, se han estudiado en total 141 desensibilizaciones. El 96,55% de estos últimos, pudieron recibir su tratamiento libre de reacciones que supusieran un riesgo. Una cantidad considerable de pacientes desensibilizados se encontraban en retratamiento (53,3%). La mayor parte se encontraban en tratamiento con sales de platino (60%). Proponemos la realización de un futuro estudio para determinar si es rentable la realización de pruebas cutáneas en pacientes que van a sufrir una reexposición al antineoplásico previamente al retratamiento.

La figura del farmacéutico es muy relevante en el proceso de desensibilización, ya que debe validar los diferentes tratamientos oncológicos, entre ellos, dichos protocolos, además junto con el personal sanitario deben posibilitar la detección y aplicación de los protocolos de desensibilización adecuados cuando sea necesario.

Palabras clave: Desensibilización, eficacia, reacciones de hipersensibilidad, antineoplásicos, pruebas cutáneas.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer se posiciona como la segunda causa de defunción en el mundo, según un estudio realizado en 2015 por la *Organización Mundial de la Salud*. Aunque juegan un papel importante los factores de riesgo, también se convierte en una labor sumamente necesaria el solventar algunos inconvenientes como la detección en estadio avanzado y la falta de diagnóstico o de tratamiento. Por otro lado, es destacable que todo esto supone un gasto enorme para el sistema y más teniendo en cuenta la existencia de algunos antineoplásicos con precios que encarecen el tratamiento. (Organización mundial de la salud, 2018).

Solo en España, se registró una incidencia de cáncer de 49.397.446 personas en el año 2018, de las cuales se produjeron 113.584 muertes. (International Agency for Research on Cancer, 2019).

Una de las razones que con bastante frecuencia dificulta el tratamiento con quimioterapia en un paciente que sufre de cáncer es la reacción adversa al tratamiento antineoplásico. Para combatirlas se desarrollaron a lo largo de las últimas décadas diferentes protocolos de desensibilización. La primera desensibilización intravenosa se desarrolló en un Hospital de Nueva Inglaterra en 1987, ya que debido a las numerosas infecciones secundarias producidas por bacterias resistentes se comenzaron a desarrollar nuevos betalactámicos y se vieron ante la urgente necesidad de desarrollar un método que redujera las innumerables reacciones alérgicas que estas nuevas moléculas producían. Esta desensibilización consistió en la administración de 7 bolsas con diferentes concentraciones del fármaco de manera gradual y a una concentración de infusión también en aumento gradual, sin ningún tipo de premedicación y bajo los efectos de anestésicos. Duró 2 horas y 20 minutos. (Borish et al., 1987).

En la actualidad se realiza esta práctica también en el tratamiento con antineoplásicos y se ha perfeccionado permitiendo reducir su duración, añadiendo premedicación al paciente, lo que evita en muchas situaciones respuestas desagradables al fármaco y suprimiendo la utilización de anestésicos, lo que permite que el paciente sea en todo momento consciente y pueda hacer partícipe al personal sanitario de sus síntomas durante todo el proceso.

Es también destacable que cada individuo posee en su fenotipo una predisposición a sufrir reacciones alérgicas a determinadas sustancias. (Lee and Hong, 2014). El resultado de la influencia de ciertos factores externos sobre dicho fenotipo se denomina atopía. De manera que una persona atópica es aquella que sufre una aberración en su material genético que provoca elevaciones exacerbadas de inmunoglobulina E (IgE) ante la exposición a determinados factores. (Biagioni et al., 2019).

2.1. Reacciones a anticancerosos:

Existen múltiples reacciones adversas (RAM) a los fármacos antineoplásicos, lo que supone un problema a la hora de administrar la quimioterapia de manera segura. Dentro de las reacciones adversas encontramos:

- Reacciones de hipersensibilidad. Son IgE mediadas y pueden ser inmediatas o retardadas.
- Reacciones de infusión. Son no mediadas.

Generalmente las reacciones adversas son predecibles, pero en el caso de las reacciones de hipersensibilidad, no existen en la actualidad estudios que demuestre con total seguridad alguna forma de predicción, esto podría deberse a que la hipersensibilidad a un medicamento anticanceroso no guarda ninguna relación ni con su acción farmacológica, ni con su toxicidad. (Syrigou et al., 2009).

Tampoco se conocen con claridad los mecanismos asociados al desarrollo de estas reacciones, pero se cree que se deben a la activación de mecanismos de defensa humorales, celulares e inmunológicos. Este tipo de respuestas al tratamiento de la quimioterapia generalmente son poco frecuentes y suelen asociarse a algunos tipos de fármacos concretos como los taxanos, las asparaginasa, los anticuerpos monoclonales, derivados de las sales de platino y epipodofilotoxinas, procarbazona, doxorubicina y 6-mercaptopurina. (Sangrador et al., 2013). Pero también pueden deberse a sus metabolitos o disolventes. (Corominas Sánchez et al., 2016).

Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad de la siguiente forma:

- TIPO I. El antígeno entra en contacto con IgE que se encuentra unido a los receptores de membrana de macrófagos y basófilos de la sangre periférica. (VanArsdel, 1994). Se produce la degranulación de los basófilos y mastocitos que provocan la liberación masiva de histamina que junto con otras sustancias proinflamatorias producen la reacción (Sangrador et al., 2013): anafilaxias agudas, urticarias... (Syrigou et al., 2009).
- TIPO II. Interacción entre las inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) con los antígenos de las superficies de las células y otros componentes de los tejidos. (Romero et al., 2007): anemia hemolítica, trombocitopenia, nefritis intersticial... (Syrigou et al., 2009).
- TIPO III. Producido por el depósito tisular de inmunocomplejos circulantes antígeno-anticuerpo que activa a los basófilos causando daño en los tejidos. (Romero et al.,

2007): como la fiebre relacionada con los fármacos o la enfermedad del suero. (Syrigou et al., 2009).

- TIPO IV. Reacción celular causada por los linfocitos T sensibilizados que al unirse al antígeno provocan toxicidad directa o por medio de la liberación de linfocinas. (VanArsdel, 1994): como dermatitis de contacto o erupciones morbiliformes. (Syrigou et al., 2009).

Algunos antineoplásicos que causan reacciones con más frecuencia son:

- **Derivados de las sales de platino:**

Dentro de este grupo nos encontramos fármacos como el cisplatino, oxaliplatino o carboplatino, cuyos mecanismos de acción se basan fundamentalmente en la inhibición de síntesis de ADN por la formación de puentes intra e intercatenarios (CIMA, 2017). Se utilizan en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer como el testicular, ovárico, pulmonar, de mama, cervical, de estómago, de próstata, de colon o rectal. (Syrigou et al., 2009). Así como en tumores neurológicos infantiles. (Corominas Sánchez et al., 2016).

En cuanto al mecanismo relacionado con el desarrollo de la reacción a las sales de platino normalmente es de tipo I.

La incidencia de reacciones a tratamientos con cisplatino o carboplatino que se ha registrado data del 10-27% de pacientes tratados. Estas pueden darse durante la primera sesión de quimioterapia, pero fundamentalmente se han registrado en torno a la sexta u octava sesión. (Markman et al., 1999).

Además, se ha observado una relación entre el tiempo libre de tratamiento en un paciente en reexposición y la reacción adversa. (Schwartz JR et al., 2007).

En casos de que se cambiara el tratamiento de una sal de platino a otra se debe de realizar o bien una prueba cutánea previa o directamente la desensibilización, ya que el 30% de los pacientes alérgicos a una sal también demuestran reacción a las demás. (Corominas Sánchez et al., 2016).

Los síntomas descritos tras reacciones consisten en fiebre, prurito, urticaria, rinorrea, hipertensión, hipotensión, taquicardia, erupción cutánea, eritema, anafilaxia, disnea, broncoespasmos, obstrucción de garganta, inflamación de la lengua, náuseas, cefalea, mareos, debilidad muscular, sensación de ardor... (Syrigou et al., 2009).

- **Taxanos:**

Entre los taxanos encontramos fármacos como el paclitaxel o el docetaxel. Son una nueva clase de moléculas derivadas de plantas, que han demostrado eficacia en tumores resistentes a las sales de platino. (Essayan et al., 1996).

El mecanismo de acción llevado a cabo por este tipo de fármacos consiste en la estabilización de los microtúbulos, lo que impide su despolimerización durante la mitosis (CIMA, 2017). El paclitaxel en particular se utiliza en el tratamiento de cáncer de mama, de ovarios, pulmonar, de próstata, de vejiga, esofágico y melanomas.

Los taxanos han sido estudiados con el fin de determinar el tipo de reacción que producen. Se determinaron los niveles de histamina en el plasma en pacientes que habían sufrido reacciones adversas tras recibir tratamiento con docetaxel y comparándolo con un grupo control se concluyó que no parecía mediada por histamina, de manera que se consideró que estas reacciones eran de tipo II, es decir, mediadas por IgM e IgG.

La incidencia de reacciones a taxanos registrada data del 2-5% de pacientes tratados. Suelen aparecer durante la primera o segunda sesión de quimioterapia.

Los síntomas descritos consisten en erupción cutánea, disnea, hipotensión y dolor abdominal. (Syrigou et al., 2009).

- **Anticuerpos monoclonales:**

En el caso de los anticuerpos monoclonales como rituximab, trastuzumab o pertuzumab, el mecanismo de acción consiste en el reconocimiento específico de receptores de células malignas (CIMA, 2017). Son fármacos que se obtienen por la vía biotecnológica. Según el proceso de obtención se distinguen: anticuerpos murinos, anticuerpos quiméricos (como es el caso del rituximab, que posee la fracción constante idéntica a la humana, pero toda la fracción variable de origen murino), anticuerpos humanos y anticuerpos humanizados (como es el caso del trastuzumab y del pertuzumab, que poseen la fracción constante idéntica a la humana y la fracción variable también exceptuando la zona de reconocimiento celular que es de origen murino). (Corominas Sánchez et al., 2016).

Las reacciones son de tipo I, es decir, mecanismo mediado por la activación de los receptores de la IgE.

En cuanto a la incidencia, se han registrado reacciones en el 77% de pacientes tratados con rituximab y 40% de pacientes tratados con trastuzumab. Como en el caso de los taxanos, estas reacciones suelen aparecer durante la primera o segunda sesión de quimioterapia.

Los síntomas descritos consisten en erupción cutánea, dolor de pecho, anafilaxia, broncoespasmo... (Syrigou et al., 2009).

GRUPO FARMACOLÓGICO	<u>SALES DE PLATINO</u>	<u>TAXANOS</u>	<u>ANTICUERPOS MONOCLONALES</u>
FÁRMACOS	Cisplatino, carbaplatino, oxaliplatino	Paclitaxel	Rituximab, trastuzumab, pertuzumab
TIPO DE REACCIÓN	Tipo I	Tipo II	Tipo I
REACCIONES ADVERSAS	Fiebre, prurito, urticaria, rinorrea, hipertensión, hipotensión, taquicardia, erupción cutánea, eritema anafilaxia, disnea, broncoespasmos, obstrucción de garganta, inflamación de la lengua, náuseas, cefalea, mareos, debilidad muscular, sensación de ardor	Erupción cutánea, disnea, hipotensión y dolor abdominal	Erupción cutánea, dolor de pecho, anafilaxia, broncoespasmo
SESIÓN MÁS FRECUENTE DE APARICIÓN	De la sexta a la octava	Primera o segunda	Primera o segunda

Tabla 1. Resumen de algunos antineoplásicos que causan hipersensibilidad con más frecuencia

2.2. Clasificación de la Common Terminology for Adverse Events (CTCAE):

Es un método estandarizado diseñado por el Instituto Nacional del Cáncer y utilizado en tratamientos con antineoplásicos, que permite registrar e informar de los efectos adversos que sufre el paciente. Este permite evaluar nuevos medicamentos contra el cáncer, nuevas indicaciones, tratamientos combinados o, incluso en este caso se utiliza para evaluar un nuevo protocolo de administración, como es la desensibilización. La CTCAE surgió gracias a que el personal clínico obtiene, interpreta e informa de los síntomas de los pacientes, es decir, es una

herramienta cuya creación se ha basado en medidas de factores objetivos, medidas analíticas y experiencias subjetivas de los pacientes (síntomas). El Instituto Nacional del Cáncer ha conseguido mediante la CTCAE ordenar los efectos adversos según las gravedades en una escala gradual del 1 al 5, siendo menos serias aquellas reacciones de grado menor a 2, y más serias aquellas mayores de 3. (Basch et al., 2006).

- Grado 1. Reacciones de enrojecimiento transitorio, erupción y fiebres de menos de 38°C.
- Grado 2. Requiere intervención o interrupción de la infusión y medicación profiláctica durante 24 horas o menos. (Park et al., 2016). Síntomas como: Rash, enrojecimiento, urticaria, disnea, fiebre mayor de 38 °C... (Cortijo-Cascajares et al., 2012).
- Grado 3. Reacciones prolongadas, con recurrencias de síntomas después de una mejora inicial y hospitalización por secuelas clínicas. (Park et al., 2016). Síntomas como: Broncoespasmo sintomático, urticaria, edema/angioedema, hipotensión... (Cortijo-Cascajares et al., 2012).
- Grado 4. Reacciones con consecuencias peligrosas para la vida que requieren de urgente intervención. (Park et al., 2016) Como casos de anafilaxia... (Cortijo-Cascajares et al., 2012).
- Grado 5. Muerte. (Park et al., 2016).

Esta clasificación permite conocer la gravedad de la reacción al fármaco de cada paciente de manera individualizada, debido a que no todos los pacientes responden igual a un mismo tratamiento, sino que en base a factores internos como las características fisiológicas del paciente y a los factores externos a los que el paciente haya sido o sea expuesto la respuesta al fármaco va a variar.

2.3. Pruebas cutáneas y desensibilización:

Una vez que se ha identificado una reacción adversa a un fármaco antineoplásico se debe valorar el protocolo de actuación a llevar a cabo, para ello es necesario conocer el tipo de reacción que se produce y la etiología para posteriormente decidir si se debe llevar a cabo el proceso de desensibilización con dicho medicamento causante. Con este fin se practica una prueba cutánea.

2.3.1. Prueba cutánea a quimioterápicos:

La prueba cutánea a antineoplásicos consiste en dos tipos de test que determinan si la reacción es de tipo I (IgE mediada), además permite conocer el agente causante de la hipersensibilidad. (García Robaina et al., 2016). Se hacen pruebas cutáneas de alergia a los diferentes principios activos, debido a que a menudo al paciente se les administra poliquimioterapia para evitar la aparición de resistencia al antineoplásico y conseguir sinergismo a toxicidad baja, de manera que es difícil determinar sin realizar las pruebas pertinentes qué fármaco es el causante de la reacción. (Corominas Sánchez et al., 2016).

1. *Skin prick test* o *prueba intraepidérmica*: Consiste en realizar diluciones del fármaco en estudio de 1 a 10 o de 1 a 20g/L. (Birch y Pearson-Shaver, 2018). Se utiliza una lanceta para realizar una punción en la superficie del antebrazo comprobando antes que la zona cutánea no presente ni daños tisulares ni tatuajes y que el paciente no sufra enfermedad o reciba tratamiento que pueda interferir con la prueba. Se rotula la parte donde se depositará la gota de cada principio activo separando 2 cm entre punto y punto, posteriormente con ayuda de la lanceta y en un ángulo de 90º respecto a la piel se lleva a cabo la punción. Para evitar que se dé un falso negativo se debe introducir la lanceta lo suficiente en la piel, pero para evitar que se dé un falso positivo se debe evitar el sangrado. Para cada extracto se utilizará una lanceta diferente. Se introduce la dilución del alérgeno en cuestión diluido en albumina o glicerina, lo que confiere estabilidad y viscosidad, además de un control positivo y uno negativo que permiten detectar falsos positivos o negativos. El control positivo suele ser normalmente clorhidrato de histamina 10mg/mL y el control negativo solución salina glicerinada. (García Robaina et al., 2016). Generalmente el resultado es interpretable a los 10 minutos aproximadamente en el caso de los controles y a los 15-20 minutos aproximadamente en el caso de los alérgenos. (Adkinson et al., 2003). Lo que ocurre cuando se da un resultado positivo a este test es que se produce la degranulación de los mastocitos presentes en la piel ligados a las IgE produciendo una liberación masiva de histamina, lo que genera una respuesta al alérgeno en forma de urticaria e hinchazón. (Birch y Pearson-Shaver, 2018). Para la lectura del resultado, se compara con el control negativo y la pápula debe tener un diámetro mayor a 3 mm para que sea positivo. (Adinoff et al., 1990). Aunque si es de 1 o 2 mm y no se da reacción al control negativo ni prurito o eritema también se considera positivo. (Adkinson et al., 2003).
2. *Intradermal test* o *prueba intradérmica*: Se realiza mediante agujas de insulina una inyección intradérmica del fármaco que produce hipersensibilidad con un ángulo de

45º respecto a la piel y sin introducir toda la aguja. (García Robaina et al., 2016). Con el fin de no obtener falsos positivos se debe eliminar previamente el aire de la aguja. (Brasó y Jorro, 2003). Se usan los mismos controles que en el caso de la Skin prick. Pero en este caso el disolvente usado con el alérgeno debe ser una solución salina, ya que la glicerina vía intradérmica resulta irritante (García Robaina et al., 2016). Un resultado positivo para este tipo de prueba es una irritación cutánea de un tamaño mínimo de 5 mm o cualquier reacción mayor a la ocurrida mediante la aplicación del control negativo. (Birch and Pearson-Shaver, 2018). Es una técnica más sensible y reproducible que la intraepidérmica, pero también genera más falsos positivos, debido a que es muy subjetiva. (Lombardero et al., 1986).

Las pruebas descritas suponen un riesgo en la salud del paciente por lo cual, el personal que las realiza debe estar correctamente cualificado además de adecuadamente preparado para enfrentarse a las reacciones que puedan surgir durante su realización. (García Robaina et al., 2016). En ocasiones se ha llegado a producir incluso la muerte del paciente, por lo que es muy importante que se realice la prueba intraepidérmica previamente a la intradérmica. (Adkinson et al., 2003).

Durante la valoración de las pruebas cutáneas se pueden dar varias situaciones:

- Que el resultado sea positivo en el principio activo del fármaco, en cuyo caso se entraría en un conflicto a estudiar y resolver de la manera más adecuada para el paciente, ya que el usuario está en tratamiento con un fármaco que supone una esperanza de mejora de su situación clínica, por lo cual, rechazar directamente el tratamiento y proporcionarle otro que no le cause reacciones adversas supondría la reducción de sus posibles líneas de tratamiento, así como la implantación de un tratamiento que al no ser el de primera línea puede resultar menos efectivo. En este caso, se puede realizar la desensibilización al fármaco, aunque actualmente no todos los hospitales lo llevan a cabo, ya que requiere coordinación entre servicios de enfermería, farmacia, alergia y medicina oncohematológica con personal capacitado.
- Que el resultado sea negativo para todas las pruebas realizadas, entonces se debe de valorar varias posibilidades:
 - Que se dé una reacción de infusión o no alérgica, es decir, no IgE mediada.
 - Que no se haya tenido en cuenta algún fármaco administrado. Por ejemplo, durante la premedicación. Normalmente, antes de llevar a cabo la infusión de un fármaco antineoplásico, se le administra al paciente una serie de antieméticos, que

consisten frecuentemente en antihistamínicos, antiserotoninérgicos, esteroides, antipiréticos... Con el fin de evitar precisamente las reacciones adversas. Esta premedicación, a veces puede producir reacciones que se pueden confundir con las producidas por algunos antineoplásicos. Una correcta revisión de la historia clínica del paciente contribuirá a la identificación del agente causante.

- Que se realice la prueba durante el periodo ventana. Cuando se da una reacción de hipersensibilidad a un fármaco, se produce una liberación descontrolada de IgE y un posterior agotamiento de esta, de manera que si se realiza la prueba cutánea durante el periodo de tiempo utilizado por el organismo para la producción de nueva IgE (periodo ventana), se obtendrá un falso negativo.
- Podría ocurrir que el resultado fuera positivo en algún excipiente o disolvente presente en la formulación que se le administra al paciente, en este caso la forma de actuación más favorable será la sustitución, si fuera posible, de la forma farmacéutica por otra que no presente dicho componente y que permita la administración del principio activo prescrito al paciente de manera segura. Sin embargo, no es habitual que los antineoplásicos se puedan sustituir por otros.
- Que se haya cometido algún error durante el proceso de administración del fármaco al paciente y no fuera necesaria la realización de la prueba de alergia. Cada fármaco presenta en su ficha técnica una velocidad de infusión a la que se debe llevar a cabo su administración, de manera que si la velocidad practicada durante la infusión es mayor que la velocidad detallada para dicho fármaco es probable que surjan reacciones adversas.

2.3.2. Desensibilización:

Una vez localizado el principio activo causante de la reacción, se puede llevar a cabo el proceso de la desensibilización del fármaco. Este es un proceso consistente en la administración del medicamento de manera gradual en cuanto a concentración y a velocidad de infusión en orden creciente. Es un proceso que se lleva a cabo con el objetivo de inducir una tolerancia temporal al fármaco por parte del paciente, permitiendo así su administración de manera segura. (Sangrador et al., 2013).

Se debe de tomar individualizadamente la decisión de readministrar al paciente el antineoplásico al que ha sufrido la reacción valorando los riesgos frente a los beneficios

aportados por el tratamiento, además de realizar protocolos personalizados. (Cortijo-Cascajares et al., 2012).

Las desensibilizaciones se deben llevar a cabo ante reacciones IgE mediadas y ante aquellas no mediadas que sean graves e inmediatas.

Para llevar a cabo la desensibilización a un fármaco se realizan varias diluciones del medicamento en cuestión. De manera que habrá un número concreto de diluciones a administrar al paciente que se recoge en el protocolo de desensibilización y la infusión será de manera creciente en concentración, siendo la más alta la que correspondería con la concentración terapéutica. (Audicana Berasategui et al., 2016).

Se establece un número de fases en las que se divide cada protocolo de administración. El número de fases en general es mayor que el número de diluciones del medicamento efectuadas. De manera que en cada una de estas fases que tienen una duración concreta y determinada en el protocolo se efectuará la infusión a una velocidad también determinada. Dicha velocidad de infusión variará también en gradiente creciente, de forma que la primera fase se efectuará a la velocidad de infusión mínima que irá aumentando hasta alcanzar la velocidad de infusión adecuada de dicho fármaco correctamente registrada en la ficha técnica de este. Una vez alcanzada la velocidad de infusión del fármaco, esta se mantiene constante hasta que se termine el ciclo de desensibilización (figura 1).

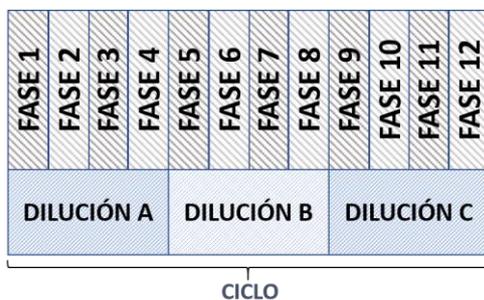


Figura 1. Esquema de un proceso de desensibilización con 3 diluciones y 12 fases.

El esquema del procedimiento a llevar a cabo durante las desensibilizaciones se detalla en la figura 2.

Los mecanismos por los que la desensibilización consigue una tolerancia temporal al antineoplásico no se conocen con exactitud, pero sí que los mastocitos son la diana, debido a que después de este proceso se disminuye el tamaño o se negativiza la prueba cutánea. (Stark et al., 1987). Podría explicarse teniendo en cuenta que una mínima exposición al antígeno

puede unirse a los receptores de IgE, se internalizara el complejo antígeno-receptor y no se diera activación celular. (Oka et al., 2013).

Normalmente las reacciones que se dan durante las desensibilizaciones suelen ser menos graves que las iniciales. Suelen aparecer en las últimas etapas de desensibilización y, aunque lo más frecuente es que se den en las primeras desensibilizaciones, pueden ocurrir en desensibilizaciones posteriores. (Castells et al., 2008).

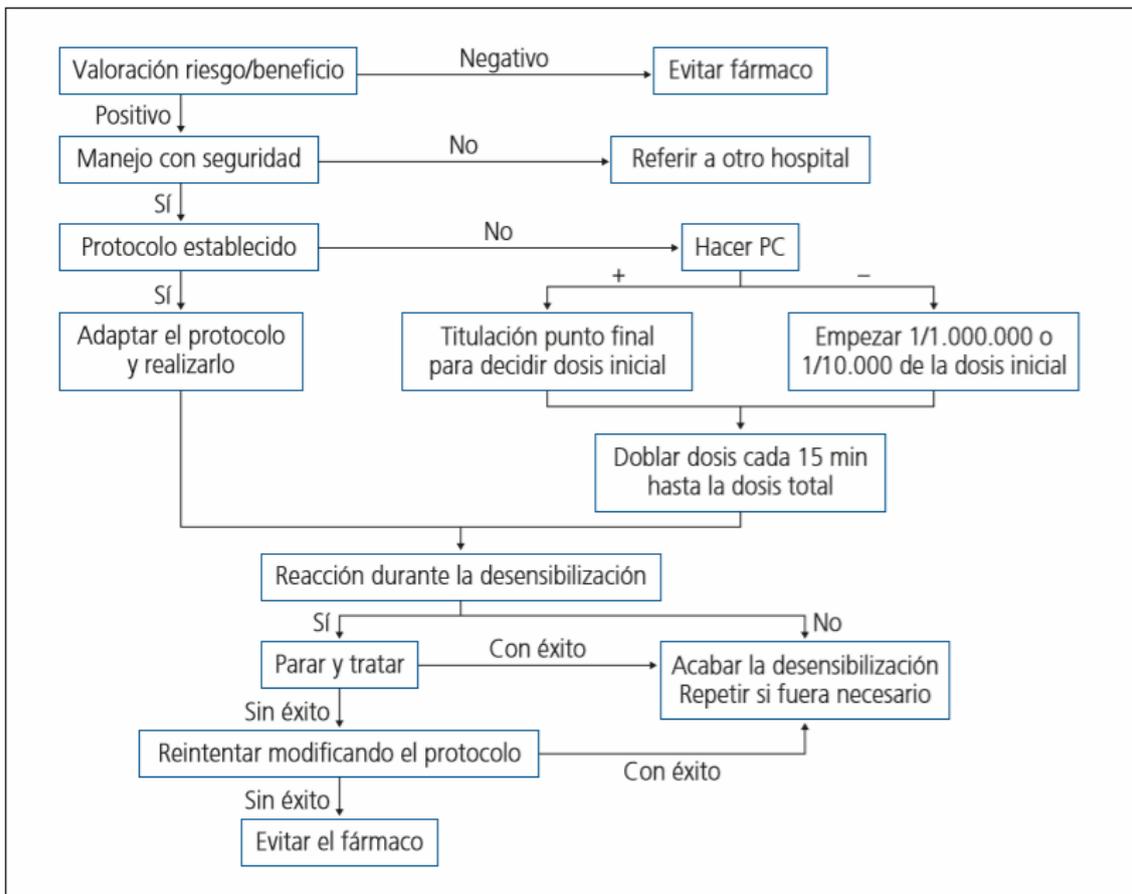


Figura 2. Algoritmo de decisión durante la desensibilización. (Cernadas y Cols, 2010).

3. OBJETIVO:

El objetivo principal de este trabajo es describir los protocolos de desensibilización, compararlo con los datos obtenidos en la bibliografía científica y evaluar su efectividad, permitiendo la administración del fármaco que ha provocado reacción en el momento de su administración y evitar, de esta manera, agotar una línea terapéutica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Metodología

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes oncohematológicos con reacciones adversas a fármacos antineoplásicos y que han sido tratado con protocolos de desensibilización en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes oncohematológicos que habían iniciado algún tipo de protocolo de desensibilización y/o prueba de alergia, desde el 2010 hasta el 2018, en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Se consultó la base de datos tipo Access® de la Unidad y las historias clínicas electrónicas (Diraya).

El estudio estadístico de los datos recogidos en la base de datos de Excel® se realizó mediante el programa SPSS®.

4.2. Variables recogidas

- Sexo.
- Edad.
- Diagnostico.
- Tratamiento.
- Unidad hospitalaria.
 - Oncología.
 - Hematología.
- Ciclo quimioterápico en el que apareció la reacción.
- Tipo de reacción.
 - Mediada por IgE.
 - No mediada por IgE.
- Decisión. Ésta se basa en el tipo de reacción que presenta el paciente, de manera que cuando presenta una reacción mediada por IgE, se suele proceder a desensibilización. Si la reacción es no mediada, se realiza administración cautelosa.
 - Desensibilización.
 - Administración cautelosa.

- No administración.
- Número de desensibilizaciones.
- Gravedad de la reacción de hipersensibilidad (clasificación según la CTCAE).
- Presencia de alergia previa a cualquier sustancia o atopía (Sí/No).
- Tratamiento previo con el medicamento causante de hipersensibilización o retratamiento (Sí/No).
- Motivo de suspensión.
 - No suspensión. En casos en los que el paciente continúa con el tratamiento.
 - Por decisión del paciente.
 - Por progresión de la enfermedad.
 - Por reacción de hipersensibilidad durante el protocolo aplicado.
 - Por toxicidad al fármaco.
 - Por final programado del tratamiento.
- Éxito de la desensibilización (Sí/No).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Generalidades

En este estudio se incluyó un total de 57 pacientes. La mediana de edad estudiada es de 61,5 años (36-85) y, en cuanto al sexo, un 28,6% se trataban de hombres, y un 72,4% mujeres.

Los servicios implicados fueron: 26,8% de hematología y 74,2% de oncología.

En el área de oncología, los diagnósticos más representativos son cáncer de colon (19,6%), de ovario (16,1%) y de mama (14,3%), lo que coincide con los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2019). Mientras que, en el área de hematología, los diagnósticos que predominaron fueron linfoma no Hodgkin (16,1%) y leucemia linfática crónica (5,4%).

Otros diagnósticos recogidos fueron: cáncer de recto, de páncreas, de cavum, de cérvix, de endometrio, de pulmón, urotelial, de vejiga, mesotelioma, leucemia aguda mieloblástica, linfoma Hodgkin, mieloma múltiple y pseudomixoma peritoneal.

Del total de pacientes estudiados un 50,88% fue sometido a proceso de desensibilización, debido fundamentalmente a que las pruebas de alergología demostraron que las reacciones eran IgE mediadas (reacciones de hipersensibilidad) o bien se trataban de reacciones no alérgicas sumamente graves, un 38,6% a una administración cautelosa, ya que el paciente no mostraba reacciones IgE mediadas en los test de alergia y además carecían de gravedad, un 12,28% a la no administración del fármaco, puesto que se optó por otro tratamiento que no le produjera reacción adversa.

La mediana del tiempo que tardó en aparecer las reacciones en los pacientes es de 21,5 días (0-233). Dato que indica que normalmente aparecen poco tiempo después de la administración. Un 32,1% de pacientes presentaron reacción en el mismo día de la administración. Aparecieron en el ciclo 1 (41,1%), en el 2 (28,6%) y en el 3 (16,1%) con mayor frecuencia. En los demás casos se dio la reacción en los ciclos 4, 5, 7 y 11.

En cuanto a la gravedad de las reacciones, del total de pacientes un 53,6% presentaron reacciones de grado 2 según la clasificación de la CTCAE. Un 44,6% presentaron reacciones de grado 1 y un solo paciente (1,8%) presentó reacción de grado 3. Por lo cual la mayoría de los pacientes tuvieron reacciones adversas moderadamente graves.

El 60,7% de los pacientes presentó una reacción no mediada por IgE, mientras que un 39,3% presentó una reacción mediada por IgE.

Teniendo en cuenta la atopía, se observa que el 75% de los pacientes que presentaron reacciones adversas no eran atópicos, mientras que el 25% de los pacientes ya eran alérgicos a cualquier otra sustancia, por lo cual se entiende que la reacción a antineoplásicos no guarda mucha relación con la atopía previa del sujeto.

Por otro lado, no existieron resultados suficientes que establecieran una relación directa entre la administración previa del fármaco al paciente y la manifestación de reacción adversa a este, ya que el 60,7% de los pacientes que presentaron reacciones adversas no estaban en retratamiento, mientras que un 39,3% sí.

La duración del tratamiento después de la toma de la decisión de administrar cautelosamente el fármaco y/o proceder a desensibilización tuvo una mediana de 1,86 meses (0-128,6). En el 25% de los pacientes no se administró el fármaco.

- Desensibilizaciones a antineoplásicos:

Se han tenido en cuenta un total de 141 desensibilizaciones en 29 pacientes. Uno de los pacientes ha sido sometido a la desensibilización de dos antineoplásicos diferentes. De éstos, el 75,9% eran mujeres, mientras que el 24,1% eran hombres. Siendo la mediana de edades de 61 años (42-85).

El 89,7% de los pacientes pertenecían al área de oncología y el 10,3% al de hematología.

La mayoría de las desensibilizaciones se llevaron a cabo en pacientes diagnosticados con los tipos de cáncer más frecuentes anteriormente analizados: cáncer de colon (26,7%), ovario (26,7%), mama (23,3%), linfoma no Hodgkin (10%) (gráfico 1).

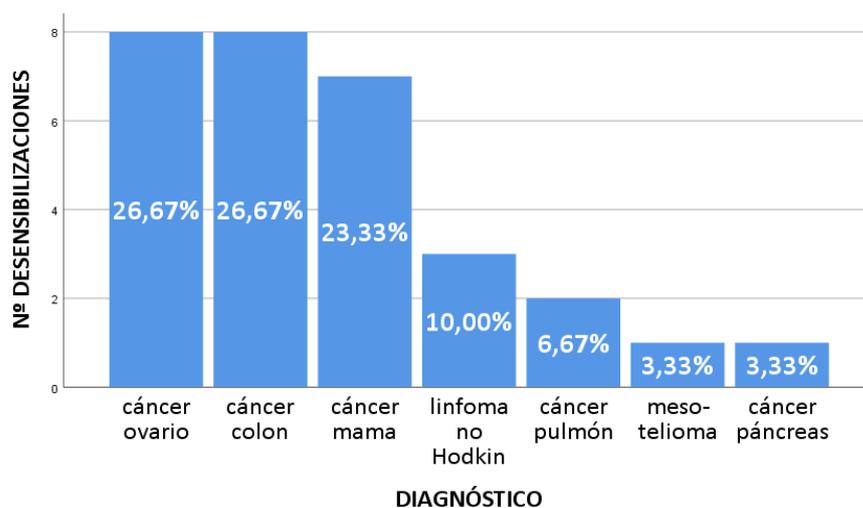


Gráfico 1. Porcentaje de desensibilizaciones realizadas por diagnósticos

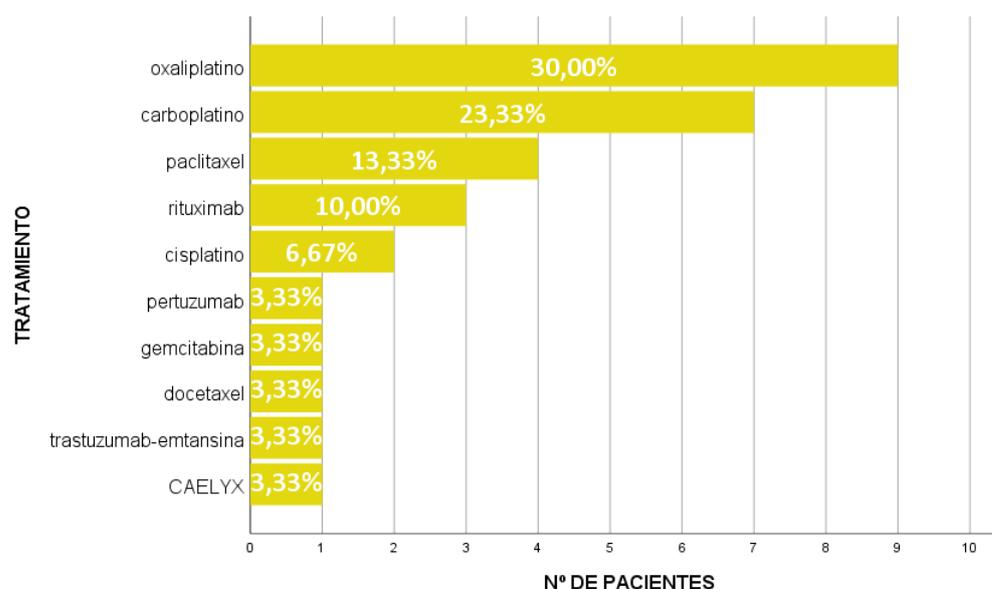


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes que fueron sometidos a protocolo de desensibilización según el fármaco

Por otro lado, como se observa en el gráfico 2, los fármacos que más frecuentemente han causado reacciones adversas en pacientes en los que posteriormente se realizó un protocolo de desensibilización se encuentran las sales de platino (60%), como oxaliplatino (30%), carboplatino (23,33%), o cisplatino (6,67%); el paclitaxel (13,33%), y el rituximab (10%).

Los protocolos de desensibilización han sido en general de duración prolongada, ya que la mediana de los días de duración es de 1,86 meses (0-29,23). Analizando los datos correspondientes al número de ciclos llevados a término durante las 30 desensibilizaciones se determina que la mediana es de 3 ciclos (1-16).

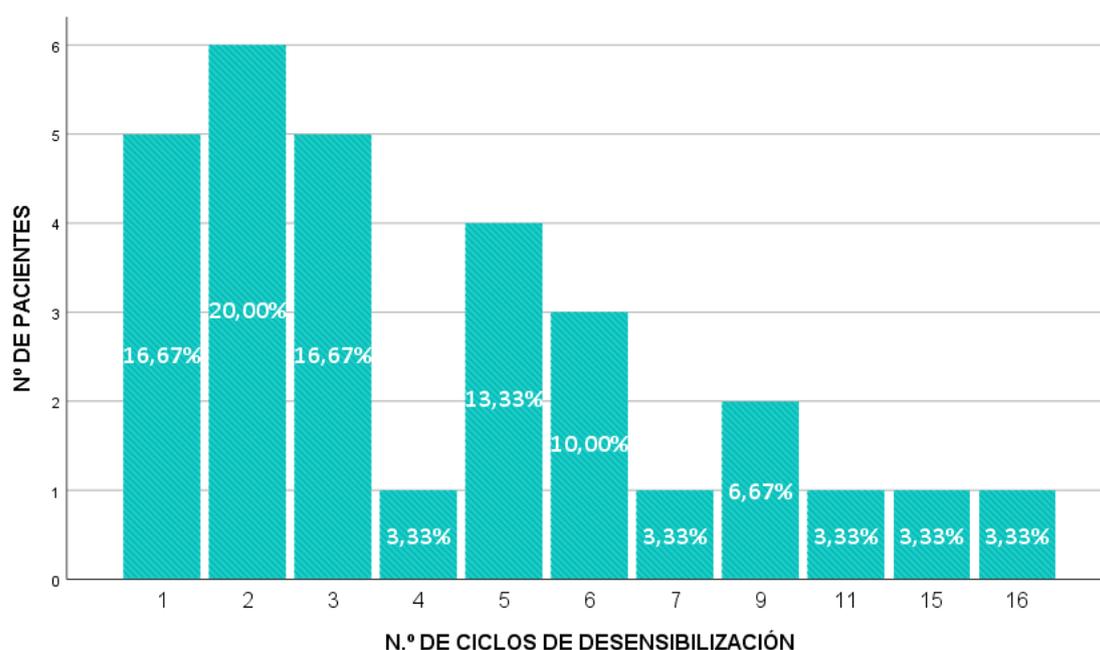


Gráfico 3. Porcentaje del número de ciclos de desensibilizaciones llevadas a cabo en total

La duración más frecuente en los procesos de desensibilización estudiados es de 1 día (13,33%), 28 días (6,67%), 56 días (6,67%) y 112 días (6,67%). Si se realiza una comparación del número de días con respecto al número de ciclos llevados a cabo en cada proceso, según el gráfico 3 se observa que en un 20% de los casos realizaron 2 ciclos de desensibilización, mientras que en el 16,67% de los casos, fue tan solo 1 ciclo. En un 16,67% de los casos también, se llevaron a cabo 3 ciclos y en un 10% de los casos 6 ciclos. A menudo, ciertos pacientes presentan neutropenia y, por tanto, no se les puede suministrar la quimioterapia en el día que le corresponde su determinado ciclo, sino que se debe prorrogar.

Las reacciones adversas experimentadas por los pacientes que posteriormente entraron en protocolo de desensibilización fueron de grado 1 (51,7%), 2 (44,8%) y 3 (3,4%). Por lo que gran parte de los pacientes (48,2%) sufrieron reacciones de gravedad moderada a grave.

Por otro lado, un 66% de las desensibilizaciones se realizaron en pacientes cuyas pruebas de alergia determinaba que tenían reacciones mediadas por IgE al fármaco en cuestión, mientras que un 34% en pacientes cuyas pruebas no demostraban reacción mediada por inmunoglobulinas, esto refuerza el dato de que las desensibilizaciones se llevan a cabo sobre todo en pacientes con reacciones de hipersensibilidad (mediadas por IgE), pero también en pacientes con reacciones no alérgicas, pero de importante gravedad.

El 57,4% de las desensibilizaciones se habían llevado a cabo en pacientes que estaban en retratamiento con el mismo antineoplásico, frente al 42,6% de los procesos que se realizaron en pacientes que no estaban en retratamiento. Es decir, sí que podemos relacionar el proceso de desensibilización con pacientes que se encuentran en retratamiento.

En un 80% de los casos no se observó reacción durante la desensibilización y, aunque en un 20% de los casos sí que apareció en mayor o menor medida, solo en el 3,33%, como se puede observar en el gráfico 5, se recurrió a la suspensión del protocolo de desensibilización debido a estas reacciones, mientras que en el resto de los casos no fueron tan graves.

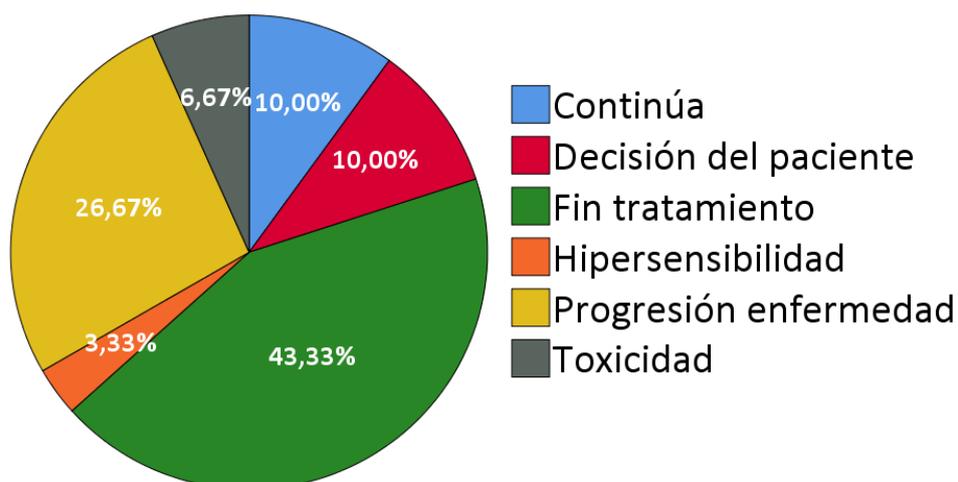


Gráfico 4. Proporción de los motivos que condujeron a la suspensión de los procesos de desensibilización.

En el gráfico 4 se puede observar que el motivo más frecuente por el que se recurrió a la suspensión del protocolo de desensibilización en la mayoría de los casos se debió al fin del tratamiento programado con un determinado fármaco (43,33%), progresión de la enfermedad (26,67%) que conllevó un cambio en el tratamiento del paciente, decisión del paciente (10%), hipersensibilidad (6,67%) y toxicidad (6,67%). Otro 10% de los casos corresponde con procesos de desensibilización que continúan llevándose a cabo en la actualidad.

Se ha registrado que solo en un paciente de un total de 30 se tuvo que llevar a cabo la suspensión del protocolo de desensibilización debido a reacción de hipersensibilidad (tabla 2).

Cabe destacar que la decisión de suspender esta desensibilización, aunque en primera instancia pretendía eliminar las reacciones que el paciente pudiera estar sufriendo, tuvo su fundamento en cambiar el tratamiento con paclitaxel por nab-paclitaxel, que posee el mismo principio activo, pero en esta presentación las moléculas del taxol están envueltas por nanocapas de albumina, lo que conlleva la reducción de las reacciones, debido a que no requieren del disolvente Cremophor® presente en el paclitaxel y docetaxel que es el que frecuentemente produce la reacción de hipersensibilidad. (Corominas Sánchez, 2016). Este caso coincide con el de un paciente descrito en un estudio llevado a cabo en el pasado, en el que se consigue reducir el tumor gracias a la sustitución de paclitaxel por nab-paclitaxel, debido a reacciones de hipersensibilidad. (de Leon et al., 2013). Además, se comprueba en otro estudio también que es muy frecuente la sustitución de taxanos por nab-paclitaxel para evitar reacciones. (Fader y Rose, 2009).

	Nº pacientes
Fin tratamiento	13
Progresión enfermedad	8
Continúa	3
Decisión del paciente	3
Hipersensibilidad	1
Toxicidad	2
Total	30

Tabla 2. Motivos de suspensión de las desensibilizaciones.

Las reacciones de toxicidad no reducen el éxito de la desensibilización, ya que son reacciones intrínsecas de los antineoplásicos en general y no dependen de la sensibilidad del paciente, por lo cual son reacciones que el protocolo de desensibilización no evitará que ocurran.

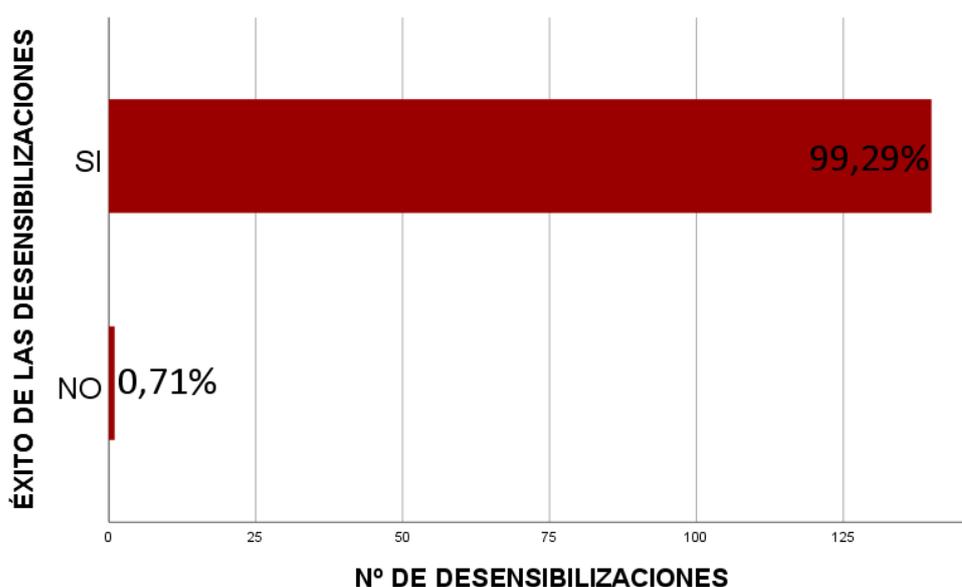


Gráfico 5. Éxito del proceso de desensibilización.

En definitiva, como podemos observar en el gráfico 5, un 99,29% de las desensibilizaciones fueron exitosas y los pacientes recibieron su tratamiento sin manifestar ninguna reacción adversa que obligaran a suspender el proceso, mientras que tan solo se registró una desensibilización no exitosa en el caso descrito anteriormente. Se alcanzó un éxito similar en un estudio realizado por *Dana-Farber Cancer Institute* y *Brigham and Women's Hospital* que comprobó el número de desensibilizaciones llevadas a cabo en un periodo de 3 años, en el que se completaron el 93% de las desensibilizaciones sin reacciones de hipersensibilidad. (Hong, 2019).

- Administraciones cautelosas de antineoplásicos:

Se han tenido en cuenta 22 pacientes con administraciones cautelosas cuya mediana de edad ha sido de 65 años (36-80). De estos pacientes, el 22,7% eran hombres, mientras que el 77,3% eran mujeres.

Un 54,5% de los pacientes pertenecían al área de oncología, y un 45,5% al de hematología.

En cuanto a los días que tardaron en aparecer las reacciones después de la primera exposición al fármaco tuvieron una mediana de 4 días (0-70). La mayoría de estas surgieron en el primer ciclo del quimioterápico (60%), en el ciclo 2 (33,3%), en el 3 (3,3%) y en el 4 (3,3%).

La duración de estas administraciones tuvo una mediana de 2,66 meses (0-116,9).

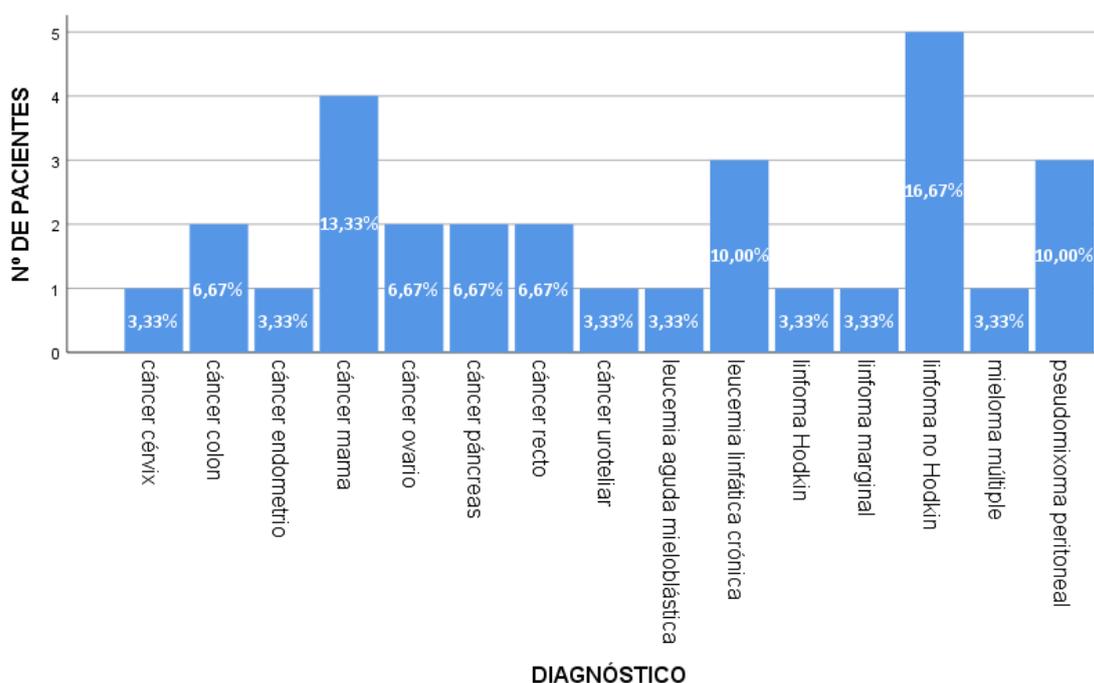


Gráfico 6. Porcentaje de diagnósticos y número de pacientes sometidos a administraciones cautelosas.

Como en el caso de las desensibilizaciones, las administraciones cautelosas estudiadas se realizaron sobre todo en pacientes diagnosticados con cáncer de mama y linfoma no Hodgkin, además de cáncer colorrectal. Sin embargo, en este caso también juega un papel importante las administraciones cautelosas en pacientes con leucemia linfática crónica y pseudomixoma peritoneal (gráfico 6).

También se observa que entre los fármacos suministrados cautelosamente con más frecuencia se encuentran el rituximab (23,33%), el oxaliplatino (13,33%) y el paclitaxel (10%) (gráfico 7).

Por otro lado, se ha comprobado que en un 80% de los casos no había existido ningún tratamiento previo con el mismo fármaco, mientras que en un 20% de los casos sí. Estos datos muestran gran interés si los confrontamos con los obtenidos tras estudiar los casos de desensibilización, en el que más de la mitad de los efectos adversos se habían desarrollado en pacientes que habían tenido una recidiva de la enfermedad y habían sido retratados con el mismo fármaco utilizado con anterioridad.

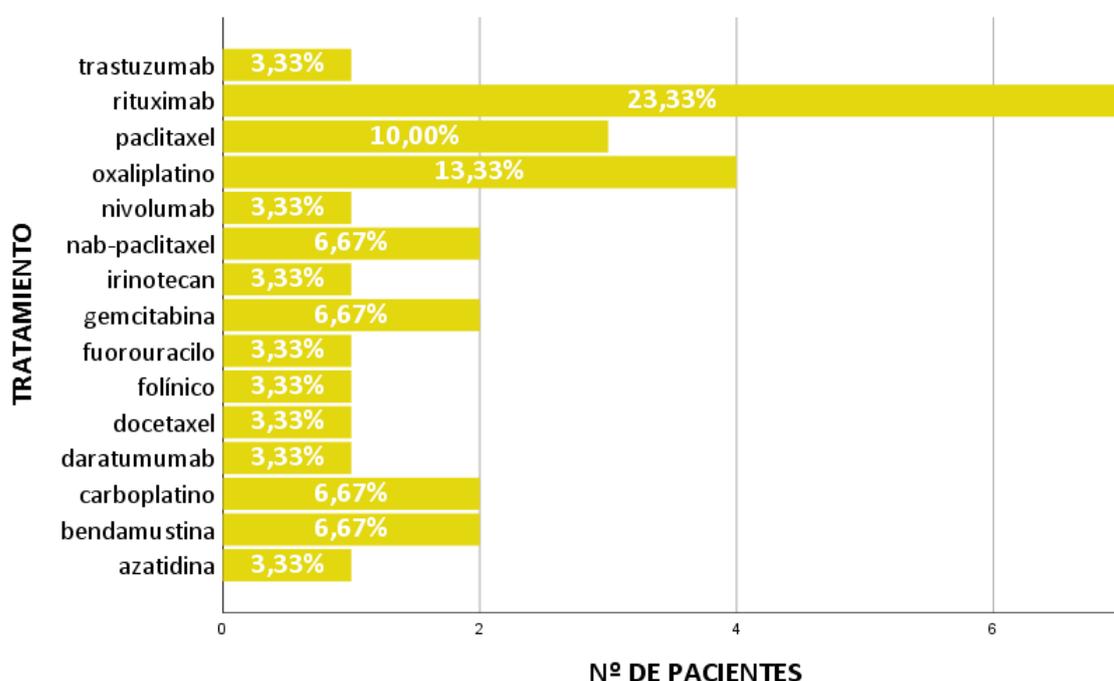


Gráfico 7. Porcentaje de pacientes sometidos a administraciones cautelosas según el fármaco.

Durante las administraciones cautelosas solo se dieron reacciones adversas en el 10% de los casos, aunque solo el 3,3% de los casos se suspendieron por dichas reacciones. El motivo por el cual se suspendió la administración con mayor frecuencia fue por final programado del tratamiento (53,3%), progresión de la enfermedad (20%), toxicidad (3.3%). Otro 20% de los casos corresponde a pacientes que continúan en tratamiento en la actualidad.

- No administraciones:

Únicamente en 8 de los casos estudiados en 7 pacientes, se optó por no administrar ningún fármaco. De estos 7 pacientes, uno de ellos decidió abandonar el tratamiento por voluntad propia, mientras que el resto de los pacientes vieron suspendidos su tratamiento bajo la decisión de personal cualificado.

En cuanto a los fármacos presentes en el tratamiento de estos pacientes, 4 eran sales de platino, en 2 a oxaliplatino y en otros 2 a carboplatino, mientras que el resto fueron a bendamustina, fluorouracilo, irinotecán y rituximab.

5.2. Fármacos con reacciones de hipersensibilidad más frecuentemente.

5.2.1. Oxaliplatino

Se estudiaron un total de 15 pacientes en tratamiento con oxaliplatino, de los cuales el 60% fueron mujeres y el 40% hombres. La mediana de las edades fue de 69 años (54-80).

El 73,3% habían sido diagnosticados con cáncer de colon, 13,3% con cáncer de recto, 6,7% con cáncer de páncreas y otro 6,7% con pseudomixoma peritoneal.

Se observó que las reacciones aparecieron con una frecuencia mediana de 14 días (0-162). Es decir, el oxaliplatino tardó en general relativamente poco tiempo en causar reacciones adversas. En la mayoría de los casos (33,3%) aparecían en el mismo día. También se comprobó que la reacción aparecía con mayor frecuencia en el ciclo 1 (33,3%) y en el ciclo 2 (26,7%) (gráfico 8).

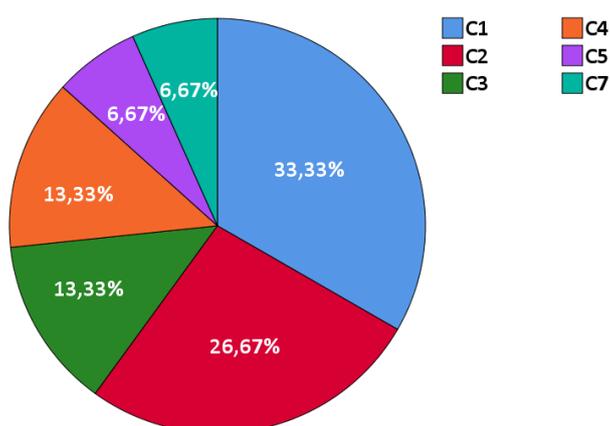


Gráfico 8. Número de ciclo en el que ha aparecido la reacción adversa con mayor frecuencia.

De los pacientes tratados con oxaliplatino, el 60% se sometió a protocolo de desensibilización, mientras que al 26,7% le fue administrado el fármaco cautelosamente y solo en 2 del total de pacientes (13,3%) se tomó la decisión de no administrar el fármaco.

Se estudió la gravedad de las reacciones y un 53,3% de los pacientes presentaron reacciones de grado 2 según la CTCAE, mientras que un 46,7% de grado 1. Por lo que aproximadamente la mitad de la muestra mostró una gravedad moderada.

De igual modo, un 53,3% de los pacientes presentaban reacciones mediadas por IgE, mientras que un 46,7% de los pacientes no. De los pacientes que presentaron reacciones mediadas por IgE, un 62,5% presentaron reacciones de grado 1, mientras que un 37,5% presentaron reacciones de grado 2. De los pacientes que presentaron reacciones no mediadas, un 28,6% presentaron reacciones de grado leve, mientras que un 71,4% presentaron reacciones de grado moderado. Esto demuestra que en los casos en los que la reacción era no mediada por IgE, las reacciones fueron más graves.

Por otro lado, se contrastó que el 53,3% de los pacientes que habían sufrido reacción por exposición a oxaliplatino se encontraban en retratamiento.

5.2.1.1 Desensibilización a oxaliplatino

Fueron un total de 31, realizadas a 5 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre 58 y 78 años, siendo la mediana de 67 años.

Los protocolos han tenido una duración mediana de 46 días (14-112). Se llevaron a cabo 2 ciclos de desensibilización (44,4%), 3 ciclos (22,2%), 5 ciclos (22,2%) y 7 ciclos (11,1%).

El 77,8% de los pacientes presentaba una reacción de grado 1, mientras que el 22,2% presentaba una reacción de grado 2. Las desensibilizaciones a oxaliplatino se llevaron a cabo en pacientes que mostraban mayormente reacciones leves.

De igual forma, el 77,8% de los pacientes presentaron reacción mediada por IgE, mientras que el 22,2% restante presentaba reacción no alérgica.

Por otro lado, un 88,9% de los pacientes sometidos a protocolo de desensibilización al oxaliplatino no eran atópicos, según sus historiales clínicos, frente a un 11,1% de los pacientes que sí que lo eran. Se ha demostrado una atopía similar en otro estudio realizado en 101 pacientes en desensibilización a oxaliplatino, en el que se determinó que el 12% eran atópicos. (Pagani and Bonadonna, 2014).

El 66,7% habían estado previamente en tratamiento con oxaliplatino, mientras que el 33,3% no. Por lo cual la mayoría de los pacientes que han requerido de desensibilización estaban en retratamiento.

En 4 de los pacientes participantes en el protocolo de desensibilización a oxaliplatino se decidió suspender el tratamiento por progresión de la enfermedad, en 2 por final programado

de tratamiento, otros 2 de los pacientes aún continúan en tratamiento y en el paciente restante se produjo la suspensión del tratamiento por decisión voluntaria. Esto quiere decir que se obtuvo un éxito del proceso en el 100% de los pacientes, ya que ninguno sufrió reacciones adversas que lo obligaran a suspender el tratamiento. El porcentaje de éxito es elevado, como se ha evidenciado en un estudio realizado en el *Hospital Carlo Poma* de Mantua, en Italia, en el que se obtuvo un 83% de éxito en las desensibilizaciones realizadas a oxaliplatino. (Pagani and Bonadonna, 2014).

5.2.2. Carboplatino

Se han tenido en cuenta un total de 11 pacientes en tratamiento con carboplatino para la realización del estudio, de los cuales el 90,9% eran mujeres y el 9,1% hombres. La mediana de la edad fue de 64 años (48-82).

Fueron diagnosticados con cáncer de ovario (63.6%), mama (18,2%), vejiga (9,1%) y cavum (9,1%).

Las reacciones surgieron transcurridos una mediana de 42 días (0-233), por lo que en la mayoría de los casos los síntomas no se apreciaron hasta transcurridos varios ciclos. Los ciclos quimioterápicos donde surgieron reacciones a carboplatino con más frecuencia fueron en el ciclo 3 y en el ciclo 4, cada uno con un 23,7% de incidencia sobre el total (gráfico 9).

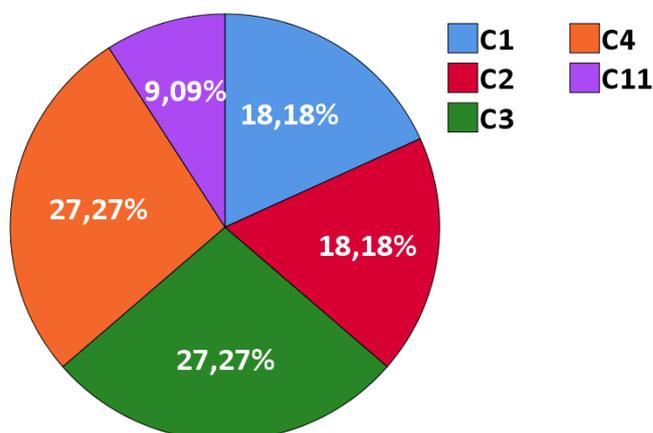


Gráfico 9. Número de ciclo en el que ha aparecido la reacción adversa con mayor frecuencia.

Del total de la muestra, el 63,6% se sometió a protocolo de desensibilización, el 18,2% a administración cautelosa y solo 2 pacientes (18,2%) vieron suspendido sus tratamientos bajo la decisión de personal cualificado.

El 54,5% de los pacientes manifestaron reacciones de grado 2 según la CTCAE, mientras que el 45,5% reacciones de grado 1. Las reacciones a carboplatino por tanto fueron de gravedad moderada.

Por otro lado, un 72,7% de la muestra presentaba reacciones mediadas por IgE, frente a un 27,3% que presentaba reacciones no mediadas. De los pacientes cuyas pruebas de alergia fueron positivas para reacciones mediadas por IgE, el 50% presentaron reacciones de grado 1 y el 50% restante de grado 2. Mientras que los que evidenciaron no sufrir reacciones mediadas poseían en un 33,3% reacciones de grado 1 y en un 66,7% reacciones de grado 2. Como ocurre con el oxaliplatino, las reacciones no mediadas fueron más graves.

También se determinó que el 72,7% de los pacientes habían estado previamente en tratamiento con carboplatino. Por lo que la mayoría de los efectos adversos se dieron en pacientes en retratamiento.

5.2.2.1. Desensibilización a carboplatino

Se han estudiado un total de 43 desensibilizaciones, la totalidad en población femenina, siendo la mediana de la edad de 63 años (48-66).

Han tenido una duración en general prolongada, con una mediana de 112 días (1-776). Se llevaron a cabo 1 ciclo de desensibilización (28,6%), 6 ciclos (28,6%), 5 (14,3%), 9 (14,3%) y 15 (14,3%).

El 57,1% de los pacientes presentaron reacciones de grado 2, frente a un 42,9% que presentaron reacciones de grado 1 y el 100% de la muestra presentaba reacciones mediadas por IgE. Aproximadamente la mitad de las desensibilizaciones realizadas con carboplatino se llevaron a cabo en pacientes que mostraban reacciones de moderada gravedad.

Por otro lado, un 71,4% de los pacientes que presentaron reacción al carboplatino no eran atópicos, mientras que en un 28,6% de los casos sí.

Además, se ha comprobado que el 100% de los pacientes sufrían recidivas de la enfermedad y habían estado en tratamiento previo con carboplatino. Parece darse una relación directa entre requerir protocolo de desensibilización y haber estado en contacto previo con carboplatino.

De los pacientes en protocolo de desensibilización tan solo 2 de ellos sufrieron reacción durante la inyección del fármaco, ambos habían sufrido reacciones de grado 2 durante la infusión inicial del fármaco sin protocolo de desensibilización. Durante la posterior práctica de la desensibilización sí que se manifestaron efectos adversos, pero en ambos casos de menor gravedad a los sufridos anteriormente. Ninguno de ellos vio suspendido el tratamiento con

motivo de las reacciones sufridas, sino que uno de ellos decidió voluntariamente abandonar el tratamiento y otro finalizó el tratamiento por decisión médica. Del total de esta muestra, 2 pacientes decidieron voluntariamente poner fin al tratamiento, otros 2 debido a que el personal sanitario cualificado determinó un final programado del tratamiento, otros 2 suspendieron el tratamiento por progresión de la enfermedad y 1 de ellos por toxicidad al fármaco. Es decir, el éxito de las desensibilizaciones a carboplatino fue del 100%. Porcentaje similar a los datos obtenidos en un estudio realizado durante las desensibilizaciones llevadas a cabo en la unidad de ginecología oncológica del *Meir General Hospital* de Kfar-Saba, en Israel, en el que de 81 desensibilizaciones, 80 fueron toleradas con éxito. (Confino-Cohen et al., 2005).

5.2.3. Rituximab

Han participado un total de 11 pacientes en tratamiento con rituximab en este estudio, de los cuales el 54,5% fueron hombres, mientras que 45,5% mujeres. La mediana de la edad de éstos fue de 64 años (54-85).

Fueron diagnosticados con linfoma no Hodgkin (72,7%), leucemia linfática crónica (18,2%) y linfoma marginal (9,1%).

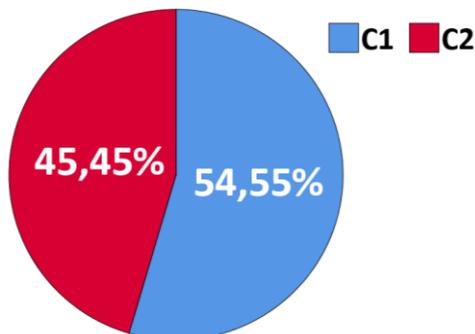


Gráfico 10. Número de ciclo en los que aparecieron las reacciones adversas con mayor frecuencia.

Las reacciones adversas surgieron transcurridos una mediana de 21 días (0-127). Es decir, los síntomas alérgicos aparecieron después de varias semanas de la primera infusión. Como se puede observar en el gráfico 10, en un 54,5% de las ocasiones la reacción apareció en el ciclo 1, mientras que en un 45% en el ciclo 2.

Del total de la muestra el 63,6% se sometieron a una administración cautelosa del fármaco, el 27,3% a una desensibilización y en 1 de los pacientes (9,1%) se tomó la decisión de no administrar el antineoplásico.

Se ha determinado tras el estudio de la gravedad de las reacciones que el 63,6% de los pacientes sufrieron reacciones de grado 2, mientras que el 36,4% reacciones de grado 1, por tanto, las reacciones en la mayoría de los pacientes fueron moderadas.

En cuanto al tipo de reacciones, el 90,9% de los pacientes obtuvieron resultados negativos en las pruebas de alergia para reacciones mediadas por IgE, tan solo 1 paciente obtuvo resultado positivo y, dicho paciente había sufrido una reacción de grado 1. Por tanto, se evidencia de nuevo que las reacciones no mediadas son de una gravedad mayor.

Solo el 18,2% de la muestra estudiada se trataron de pacientes en retratamiento. Esta cifra parece indicar que no existe relación entre sufrir reacción adversa y haber estado en contacto previamente con rituximab.

5.2.3.1. Desensibilización a rituximab

Se llevaron a cabo 16 desensibilizaciones a rituximab en 2 hombres y 1 mujer. La edad mediana fue de 64 años (59-76).

Tuvieron una duración mediana de 1,16 meses (0-29,2). Es decir, en general fueron de duración prolongada. Una constó de 1 ciclo, otra de 6 y la otra de 9.

En cuanto a la gravedad de las reacciones, 2 pacientes (66,7%) sufrieron reacciones de grado 2 y 1 paciente sufrió reacción de grado 1. Por lo que la mayoría de las desensibilizaciones realizadas para rituximab fueron ante reacciones de gravedad moderada.

De igual modo, 2 pacientes (66,7%) obtuvieron resultados negativos en las pruebas de alergia a reacciones mediadas por IgE, mientras que tan solo 1 paciente obtuvo resultado positivo. Además, este último paciente era el mismo que había sufrido reacción de grado 1, es decir, vemos también que en el rituximab las reacciones no mediadas fueron más graves.

En cuanto al retratamiento, solo 1 paciente estaba en retratamiento. Por lo que, aunque el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande ni como para establecer relaciones, sí que se puede entrever que no existe una tendencia en los pacientes en retratamiento con rituximab a ser sometidos a protocolo de desensibilización.

Ninguno de los 3 pacientes que formaron parte del estudio sufrió reacción adversa durante la infusión del fármaco en el proceso de desensibilización y todos vieron suspendido su tratamiento por decisión médica. De nuevo un éxito del protocolo en el 100% de los pacientes. Otros estudios también muestran un éxito considerable, como el realizado por *Dana-Farber Cancer Institute* y *Brigham and Women's Hospital*, en el que se demuestra un éxito del 74% de

las desensibilizaciones realizadas desde el año 2000 en tratamientos con rituximab. (Hong, 2019).

5.2.4. Paclitaxel

Para realizar el estudio se han tenido en cuenta 7 pacientes en tratamiento con paclitaxel, la totalidad de sexo femenino. Tuvieron una mediana de 57 años (42-71).

Los diagnósticos fueron: cáncer de ovario (42,9%), mama (28,6%), cérvix (14,3%) y endometrio (14,3%).

La mediana del intervalo de tiempo que transcurrió entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción es de 2 días (0-94). Los ciclos en los que aparecieron las reacciones adversas con mayor frecuencia fueron en el ciclo 1 (42,9%), 2 (28,6%) y 3 (28,6%), por lo que la aparición fue generalmente temprana (gráfico 11).

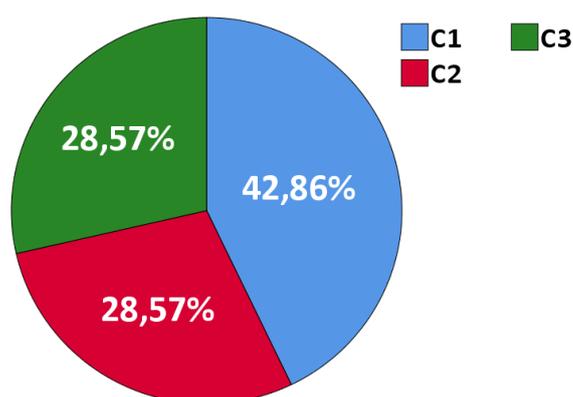


Gráfico 11. Número de ciclo en los que aparecieron las reacciones adversas con mayor frecuencia.

De estos 7 pacientes, el 57,1% fue sometido a protocolo de desensibilización, mientras que en un 43,9% se administró el fármaco cautelosamente.

El 57,1% de los pacientes sufrieron reacciones de grado 1 y que el 43,9% de grado 2. Es decir, la gravedad de las reacciones fue mayormente leve.

De igual forma el 57,1% obtuvo resultados negativos en las pruebas de alergia a reacciones mediadas por IgE, mientras que el 43,9% presentaron resultados positivos.

Tan solo el 28,6% de los pacientes estaban en retratamiento. Por lo que, como en el caso del rituximab, aunque la muestra de estudio no es determinante, no se observa una tendencia clara en pacientes en retratamiento a participar en protocolos de desensibilización.

5.2.4.1. Desensibilización a paclitaxel

Se han estudiado un total de 13 desensibilizaciones para este fármaco, la totalidad en una población femenina con una mediana de 52 años (42-61).

Han tenido una duración mediana de 1,46 meses (0-12,93). La duración ha sido generalmente prolongada. Una (25%) ha constado de 1 ciclo, otra de 3, otra de 4 y otra de 5.

En cuanto a la gravedad de las reacciones 2 pacientes (50%) sufrieron reacciones de grado 1 y otros 2 de grado 2. Es decir, las reacciones fueron moderadas y leves en igual proporción.

Tres pacientes (75%) sufrieron reacciones mediadas por IgE, de los cuales 2 sufrieron reacciones de grado 1 y el paciente restante de grado 2, mientras que solo 1 paciente sufrió reacción no mediada y de grado 2. Por lo que de nuevo se comprueba que las reacciones no mediadas fueron más graves.

Tan solo 1 de estos pacientes sufrió reacción durante la desensibilización, pero como en el caso del carboplatino se trataba de un paciente que en su exposición inicial al fármaco sin protocolo de desensibilización había experimentado una reacción de grado 2, mientras que la gravedad de la reacción sufrida durante la desensibilización era menor. Sin embargo, se procedió a la suspensión del tratamiento por hipersensibilidad y el cambio de tratamiento por nab-paclitaxel. Del resto de pacientes, 2 suspendieron su tratamiento por decisión médica y el paciente restante con motivo del desarrollo de toxicidad al fármaco. En este caso el éxito de las desensibilizaciones fue del 92,3%, dato muy parecido al de un estudio anterior en el que se llevaron a cabo con éxito 72 de las 77 desensibilizaciones realizadas con taxanos. (Feldweg et al., 2005).

		Oxaliplatino	Carboplatino	Rituximab	Paclitaxel
Sexo	Femenino	60%	90,9%	45,5	100%
	Masculino	40%	9,1%	54,5	0%
Decisión	Desensibilización	60%	63,6%	27,3%	57,1%
	Admon. Cautelosa	26,7%	18,2%	63,6%	43,9%
	No admon.	13,3%	18,2%	9,1%	0%
Grado de RH	Grado 1	46,7%	45,5%	36,4%	57,1%
	Grado 2	56,3%	54,5%	63,6%	43,9%
RH IgE mediadas		53,3%	72,7%	9,1%	43,9%
Pacientes atópicos		13,3%	36,7%	9,1%	14,3%
Pacientes en retratamiento		53,3%	72,7%	18,2%	28,6%
Aparición de reacción (nº Ciclo)		C1 (33,33%)	C3 (27,27%) C4 (27,27%)	C1 (54,55%)	C1 (42,86%)
Desensibilizaciones exitosas		100%	100%	100%	92,3%

Tabla 3. Resumen del estudio individualizado de los fármacos que provocan reacciones de hipersensibilidad con mayor frecuencia.

6. CONCLUSIONES

Un 99,29% de las desensibilizaciones se pudieron realizar de manera completas y sin que las reacciones adversas que anteriormente había desarrollado el paciente y que en gran parte se habían tratado de reacciones de grado 2 y 3 (48,4%), supusieran un riesgo, por lo tanto, la aplicación de este proceso podría significar no recurrir a alternativas terapéuticas posiblemente más caras y no agotar la línea terapéutica ofrecida por el fármaco utilizado en protocolo de desensibilización.

Un 53,3% de los pacientes en protocolo de desensibilización habían sido expuestos previamente al medicamento, por lo que, sería recomendable extremar las precauciones

durante la administración de un antineoplásico que supone un retratamiento para el paciente, el cual es posible sujeto de estudio de inclusión en futuras desensibilizaciones. Asimismo, a la mayoría de los pacientes que se encontraban en retratamiento se les estaba administrando sales de platino, por tanto, podrían también ser susceptibles de inclusión al protocolo aquellos pacientes en tratamiento con sales de platino, debido además a que el 60% de los pacientes en desensibilización se encontraban en tratamiento con oxaliplatino, carboplatino o cisplatino. Como posible extensión de este trabajo se propone la realización de un estudio de rentabilidad, con el objetivo de conocer si se mejoraría la calidad de vida del paciente, se reduciría el riesgo a su salud y se abaratarían los costes si en aquellos pacientes en los que se llevaran a cabo retratamiento se realizara directamente pruebas cutáneas sin llevar a cabo previamente más ciclos quimioterápicos que pudieran acarrear reacciones adversas.

En cuanto a los registros de atopía, no parecen establecer una relación entre sufrir una reacción de hipersensibilidad y haber desarrollado previamente una reacción alérgica a cualquier otra sustancia.

Por otro lado, es importante destacar que la aparición de las reacciones se dio con mayor porcentaje en el primer ciclo de quimioterapia, por lo que sería recomendable que el personal sanitario llevara a cabo los primeros ciclos con especial atención, con el propósito de detectar las posibles señales inmunológicas lo antes posible.

El papel del farmacéutico dentro de una correcta colaboración multidisciplinar (con las áreas de enfermería, alergología y medicina oncohematológica) es de vital importancia, ya que en su función destaca la validación del tratamiento oncohematológico, proceso que pretende controlar las posibles incidencias terapéuticas.

7. BIBLIOGRAFIA

Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86(5): 766-74.

Adkinson NF Jr, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST. *Middlenton's Allergy Principles & Practice.* 6ª ed. Philadelphia: Simons FER; 2003.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <http://cima.aemps.es/>

Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(11): 903–9.

Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, Tarrini D, Lombardi C, Rossi O, et al. Migrants and allergy: a new view of the atopic march. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 51(3): 100-14.

Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(11): 903–9.

Birch K, Pearson-Shaver AL. Allergy Testing. *StatPearls Publ.* 2018 [en línea]. [consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537020/>

Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80(3): 314–9.

Brasó JV, Jorro G. *Manual de Alergia Clínica.* Barcelona: Masson; 2003.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6): 394–424.

Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barret NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 574-80.

Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity- a consensus statement. *Allergy.* 2010; 65: 1357-66.

Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer.* 2005; 104(3): 640–3.

Corominas Sánchez M, Gastaminza Lasarte G, Tornero Molina P, Barasona Villarejo MJ. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos y biológicos. En: Dávila González IJ,

editor. Tratado de alergología. 2ª ed. Barcelona: Ergon; 2016. p.1590-610.

Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo M, Herreiros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2012; 36(3): 148-58.

Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RF, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97(1): 42–6.

Fader AN, Rose PG. Abraxane for the treatment of gynecologic cancer patients with severe hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1281-3.

Feldweg AM, Lee C-W, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(3): 824–9.

García Robaina JC, Rodríguez Plata E, Hernández Santana G, Díaz Perera E. Técnicas diagnósticas *in vivo*. En: Dávila González IJ, editor. Tratado de alergología. 2ª ed. Barcelona: Ergon; 2016. p.151-60.

Hong DI-C. Desensitization for Allergic Reactions to Chemotherapy. *Yonsei Med J.* 2019; 60(2): 119-25.

Lee E, Hong S-J. Phenotypes of allergic diseases in children. *Food Addit Contam Part A.* 2014; 31(3): 396–401.

de Leon MCB, Bolla S, Greene B, Hutchinson L, Del Priore G. Successful treatment with nab-paclitaxel after hypersensitivity reaction to paclitaxel and docetaxel. *Gynecol Oncol Case Reports.* 2013; 5: 70–1.

Lombardero M, González R, Duffort O, Juan F, Ayuso R, Ventas P, et al. Evaluation of the total biological activity and allergenic composition of allergenic extracts. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1986; 14: 189-98.

Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplati. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1141-5.

Oka T, Ríos EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 922-32.

Organización mundial de la salud. Cáncer. 2018. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res.* 2014; 34(1): 537–40.

Park HJ, Lee JH, Kim SR, Kim SH, Park KH, Lee CK, et al. A new practical desensitization protocol for oxaliplatin-induced immediate hypersensitivity reactions: A necessary and useful approach. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(3): 168–76.

Romero JG, Pereira Q, Atilio R, Canteros GE. Reacciones de Hipersensibilidad. *Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina.* 2007; 167: 11-6.

Sangrador C, Martínez M, Pérez-Serrano MD, Soler E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp.* 2013; 37(3): 260–2.

Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: 81-3.

Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España. 2019. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>

Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan EJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79: 523-32.

Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: An overview. *Anticancer Drugs.* 2009; 20(1): 1–6.

VanArsdel PP Jr. Trastornos por hipersensibilidad. En: Berkow R, ed. *El Manual Merck.* 9ª Ed. España: Doyma libros, SA; 1994. 351-82.