

Desensibilización rápida en pacientes con reacción moderada a severa de hipersensibilidad a oxaliplatino

Rapid desensitization in patients with a moderate to severe hypersensitivity reaction to oxaliplatin

Jorge Luis Soriano García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Masiel González Meisoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Ana Josefa Artilles Morales² <https://orcid.org/0000-0001-9268-8778>

Luis Alberto Fuentes Crespo² <https://orcid.org/0000-0002-3672-0830>

Yolanda Hernández García² <https://orcid.org/0000-0002-8212-7405>

Yorinko Díaz Chacón² <https://orcid.org/0000-0002-5247-2910>

Paula Bárbara Díaz Díaz³ <https://orcid.org/0000-0001-6400-7277>

¹Hospital "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Sección Hospital de Día Onco-Hematológico, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

³Hospital "Hermanos Ameijeiras", Departamento de Farmacia. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: soriano@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La desensibilización rápida a medicamentos induce una tolerancia temporal a los citostáticos que provocan reacciones de hipersensibilidad.

Objetivo: Evaluar las características de pacientes que presentaron hipersensibilidad moderada y severa a oxaliplatino, y los resultados obtenidos con el uso de un protocolo de desensibilización rápido.

Métodos: Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, de 20 pacientes con cáncer colorrectal que desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino entre 2016 y 2018, en el hospital de día onco-hematológico del

“Hospital Ameijeiras”. Se clasificaron según su intensidad, y se analizaron variables demográficas, características clínicas, y síntomas presentados. Se utilizó un protocolo en doce etapas basado en tres diluciones del fármaco. Se administró premedicación en todos los casos. Se realizó estadística descriptiva, y para la asociación entre variables, se utilizó la prueba estadística Chi-cuadrado.

Resultados: La mediana de edad fue 60 años (37-77), y predominaron los hombres; antecedentes de alergia; las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión, de intensidad moderada, y en escenario adyuvante. Fueron más frecuentes los síntomas cutáneos, gastrointestinales, y respiratorios. Con la aplicación del protocolo se completó la quimioterapia planificada a los 20 pacientes (90 ciclos adicionales). El 91,1 % de las desensibilizaciones no presentaron reacción. Solo se presentaron ocho desensibilizaciones con reacciones leves de tipo cutáneas.

Conclusiones: La aplicación de un protocolo de desensibilización rápida a oxaliplatino demostró ser eficaz y seguro en el escenario ambulatorio, con un manejo multidisciplinario.

Palabras clave: hipersensibilidad; oxaliplatino; desensibilización.

ABSTRACT

Introduction: Rapid desensitization to drugs induces temporary tolerance to cytostatics producing hypersensitivity reactions.

Objective: Evaluate the characteristics of patients with moderate and severe hypersensitivity to oxaliplatin and the results obtained with the use of a rapid desensitization protocol.

Methods: An observational retrospective study was conducted of 20 colorectal cancer patients who developed a hypersensitivity reaction to oxaliplatin between 2016 and 2018 at the oncology and hematology day unit of Ameijeiras Hospital. Reactions were classified according to their intensity, and an analysis was performed of demographic variables, clinical characteristics and symptoms. A twelve-stage protocol was used which was based on three dilutions of the drug. Premedication was administered in all cases. Data analysis was based on

descriptive statistics, and use was made of the chi-square statistical test for association between variables.

Results: Mean age was 60 years (37-77), with a predominance of the male sex, allergy antecedents, hypersensitivity reactions during infusion, moderate intensity, and a coadjuvant scenario. Cutaneous, gastrointestinal and respiratory symptoms were more common. Application of the protocol completed the chemotherapy planned for the 20 patients (90 additional cycles). 91.1% of the desensitizations did not have any reaction. Mild cutaneous reactions presented in only eight desensitizations.

Conclusions: The application of a rapid desensitization protocol for oxaliplatin was found to be effective and safe in an outpatient setting with multidisciplinary management.

Key words: hypersensitivity, oxaliplatin, desensitization.

Recibido: 16/08/2020

Aceptado: 07/09/2020

Introducción

Los resultados de los pacientes con cáncer colorrectal han mejorado drásticamente durante las últimas dos décadas. La supervivencia general del enfermo metastásico ha aumentado de 14,2 meses con la monoterapia basada en 5-fluorouracilo a cerca de treinta meses con combinaciones de agentes dirigidos con quimioterapia basada en FOLFOX o FOLFIRI.⁽¹⁾ El oxaliplatino [trans-L-dach (1R, 2R-diaminociclohexano) oxalatoplatino, L-OHP] es un tratamiento farmacológico de primera línea para el cáncer colorrectal. Sin embargo, el 12 % de los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad (RHS) inmediata a este fármaco, con un uno por ciento que puede ser limitante para la vida y/o letal. La prevalencia de reacciones está aumentando a un ritmo paralelo al uso de oxaliplatino. Dado que las RHS suelen aparecer tras la re-exposición,

numerosos pacientes interrumpen la quimioterapia, y el reemplazo de oxaliplatino por otro fármaco puede afectar negativamente la supervivencia.^(2,3) Las RHS se clasifican según el momento de inicio como inmediato (menos de una hora de administración del medicamento) o retardado (desde una hora a una semana, luego de la administración del medicamento), y al mecanismo involucrado: alérgico o no alérgico. Las RHS de inicio inmediato incluyen reacciones agudas relacionadas con la perfusión, como el síndrome de liberación de citoquinas, y de reacciones mediadas por IgE. Pueden ser clínicamente indistinguibles una de la otra, y se pueden observar reacciones de tipo mixto. Por su parte, las reacciones de tipo retardada, pueden incluir: erupción cutánea, vasculitis, y se han reportado, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis tóxica epidérmica.^(4,5)

En la práctica clínica, muchos médicos continúan usando regímenes que contienen oxaliplatino en pacientes que han experimentado reacciones. Sin embargo, en lugar de intentar la desensibilización, utilizan una estrategia de premedicación que consiste en corticosteroides y/o antihistamínicos.⁽⁶⁾ El paciente permanece en riesgo de una RHS, que puede causar urticaria, angioedema, anafilaxia, e incluso, la muerte. Aunque muchos estudios han evaluado los factores predictivos de RHS inducidas por oxaliplatino, los hallazgos permanecen controversiales. Hasta la fecha, el número de administraciones de oxaliplatino constituye el único predictor aceptado unánimemente. El mayor número de RHS a oxaliplatino ocurre entre el séptimo y el noveno ciclo de quimioterapia con el fármaco.^(7,8)

Varias instituciones líderes a nivel mundial, han propuesto la realización de protocolos de desensibilización para garantizar la administración segura de regímenes de oxaliplatino, y casi todos los estudios, muestran una alta tasa de éxito.⁽⁹⁾ Lee y otros, desde 2002 a 2004, desensibilizaron con éxito a diez pacientes, utilizando un protocolo en el que la quimioterapia se administró en doce pasos, utilizando tres soluciones separadas de concentraciones variables de carboplatino.⁽¹⁰⁾ El programa de desensibilización a los medicamentos de quimioterapia se amplió y, en 2008, *Castells* y otros, publicaron una serie de casos de 98 pacientes que se sometieron a 413 desensibilizaciones, con un protocolo de desensibilización rápida (PDR). Noventa y cuatro por ciento de las

desensibilizaciones realizadas, no tuvieron reacciones o reacciones estrictamente cutáneas muy leves, que respondieron rápidamente a dosis adicionales de antihistamínicos. La lista de fármacos exitosamente desensibilizados se expandió para incluir otros medicamentos como paclitaxel, cisplatino, oxaliplatino y doxorubicina.⁽¹¹⁾

En el Servicio de Oncología Clínica del Hospital "Hermanos Ameijeiras", se introdujo este PDR, en enero de 2016. Por esta razón, se realiza esta investigación, cuyo objetivo fue evaluar las características de los pacientes que presentaron una RHS a oxaliplatino en el hospital de día onco-hematológico, y los resultados obtenidos con el uso de este protocolo.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de colon, atendidos en el Hospital de Día Onco-Hematológico del Servicio de Oncología Clínica del Hospital "Hermanos Ameijeiras", en el período de enero 2016 hasta diciembre de 2018, que cumplieran los criterios de selección más abajo expuestos.

El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon, que presentaron una reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino (n = 81), en los esquemas de quimioterapia administrados en el Hospital de Día Onco-Hematológico. La muestra quedó constituida por 20 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años; capacidad para firmar consentimiento informado; haber tenido una RHS a un fármaco quimioterapéutico que haya ocurrido durante (inmediata), o retardada (hasta 48 horas) de haber realizado la infusión del fármaco. Esta reacción debió haberse clasificado como moderado-estándar o severo, según la clasificación de la Universidad Estatal de Ohio (*OSU*, siglas en inglés) o grado 3 por la del Instituto Nacional de Cáncer-Criterios Comunes de Toxicidad (*NCI-CTC*, siglas en inglés) versión 5.0 (ver en el acápite de clasificaciones).^(12,13) Se excluyeron 38 pacientes por presentar reacciones agudas de tipo leve o moderado-bajo y 23 pacientes con reacciones tardías (> 48 horas). Estos 61 pacientes no manifestaron otra RHS,

modificando solo las condiciones de administración del oxaliplatino, ya sea incrementando el tiempo infusional a seis horas y/o administración de antihistamínicos treinta minutos previo a la administración del mismo.

Definición y operacionalización de las variables

Las clasificaciones utilizadas para el estudio fueron las siguientes:

- Clasificación de RHS de la OSU.⁽¹²⁾
- Leve: prurito, enrojecimiento facial, erupción cutánea (localizada, particularmente en palmas de manos y plantas de los pies), fiebre relacionada con fármacos ($< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Moderado-bajo: eritema difuso o urticaria, náuseas/vómitos, dolor/hinchazón abdominal, estornudos, congestión nasal, disnea sin hipoxia, garganta apretada sin hipoxia, tos/sibilancias, fiebre relacionada con fármacos ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Moderado-estándar: hipo/hipertensión transitoria, taquicardia/bradicardia transitorias, dolor torácico transitorio, hipoxia transitoria, trastornos de la visión, zumbidos en los oídos, angioedema sin anafilaxia.
- Severo: hipo/hipertensión sostenida, taquicardia/bradicardia sostenida, hipoxia sostenida a pesar del uso de oxígeno, estado mental alterado, alucinaciones, desorientación, pre-síncope, síncope, anafilaxia.
- Clasificación del *NCI-CTC* versión 5.0⁽¹³⁾ - Reacción relacionada con la infusión:
 - Grado 1: reacción transitoria leve; interrupción de la infusión no indicada; intervención no indicada.
 - Grado 2: la terapia o la interrupción de la infusión están indicadas, pero responden rápidamente al tratamiento sintomático (Ej. antihistamínicos, AINES, narcóticos, y/o líquidos por vía intravenosa); medicamentos profilácticos indicados por ≤ 24 horas.
 - Grado 3: No responde rápidamente a la medicación sintomática y/o breve interrupción de la infusión; recurrencia de síntomas después

de una mejoría inicial; u hospitalización indicada para secuelas clínicas.

- Grado 4: consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
- Grado 5: Muerte.

Variables analizadas

Edad: ≤ 60 años y > 60 años; Sexo: masculino y femenino; Antecedentes de alergia: Sí o No; Antecedentes de reacción a fármacos: Sí o No; Escenario de quimioterapia: adyuvante o metastásico; Número de ciclo en que desarrolló la RHS; Tipo de reacción: durante la infusión (inmediata) o retardada (menos de 48 horas); intensidad de la reacción: moderado-estándar o severo; Síntomas cutáneos (prurito, enrojecimiento, urticaria); Síntomas respiratorios (tos, disnea, broncoespasmo); Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal); Síntomas cardiovasculares (hipertensión, hipotensión, dolor torácico); Síntomas Neurológico/musculares: dolor de espalda, manifestaciones neurológicas; Sistémico/idiosincrásico (fiebre, diaforesis, escalofríos); Número de ciclos realizados con PDR.

Plan de tratamiento

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y que consintieron en realizar el protocolo de desensibilización, se les realizó al tiempo de la administración del ciclo de quimioterapia subsecuente al que realizó la RHS.

Premedicación

Se administró de quince a veinte minutos antes del comienzo del PDR, y consistió en: difenhidramina (20 mg), ranitidina (50 mg) y dexametasona (20 mg), administrados por vía intravenosa (IV).

Protocolo de desensibilización rápida (PDR) de doce pasos⁽¹¹⁾

El PDR consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco. El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco. Se prepararon tres soluciones de las siguientes diluciones: 1 %, 10 %, y 89 % de la dosis total del fármaco, con un

volumen total de 100 mL, 100 mL, y 200 mL, de las bolsas A-C de dextrosa al 5 %, respectivamente. La primera solución se utilizó en los cuatro primeros pasos, la segunda en los cuatro siguientes, y la tercera solución en los últimos cuatro pasos. La velocidad de infusión se incrementó cada quince minutos, de forma que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso, se mantuvo la velocidad constante hasta acabar de administrar la dosis total. La administración se realizó en el hospital de día onco-hematológico bajo estrecha monitorización y supervisión médica (Tabla 1).

Tabla 1- Protocolo de Desensibilización Rápida (Modificado de *M. Castell*). Ejemplo en paciente que requiere 200 mg de oxaliplatino

| Protocolo de Desensibilización Rápida (Protocolo de Castells Modificado) | | | |
|---|----------|------------------------------|----------------------------------|
| Dosis total | 200 mg | concentración de la Dilución | Dosis total encada dilución (mg) |
| Dilución A (1 % de la dosis total) | 100 mL | 0,02 mg/mL | 2,0* |
| Dilución B (10 % de la dosis total) | 100 mL | 0,20 mg/mL | 20* |
| Dilución C (89 % de la dosis total) | 200 mL | 0,89 mg/mL | 178* |
| Pasos | Dilución | Ritmo (ml/h) | Tiempo (min) |
| 1 | A | 2 | 15** |
| 2 | A | 5 | 15** |
| 3 | A | 10 | 15** |
| 4 | A | 20 | 15** |
| 5 | B | 5 | 15** |
| 6 | B | 10 | 15** |
| 7 | B | 20 | 15** |
| 8 | B | 40 | 15** |
| 9 | C | 10 | 15** |
| 10 | C | 20 | 15** |
| 11 | C | 40 | 15** |
| 12 | C | 60 | 150 aprox. |
| *La suma de las dosis de las disoluciones A, B y C es aproximadamente 200,0 mg. **Al finalizar el paso de 15 minutos, cambiar la velocidad de infusión cada 15 minutos, tal y como se indica en la tabla; en el paso de A a B, de B a C. El tiempo total es de aproximadamente 5 horas, 45 minutos a seis horas. | | | |

Tratamiento de reacciones durante la desensibilización, acorde a procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Oncología Clínica

En caso de presentar algún tipo de RHS, en alguna de las etapas del PDR se procedió deteniendo inmediatamente la infusión del medicamento, la administración de difenhidramina (20 mg), oxígeno por catéter nasal, e incrementar el ritmo de infusión de la solución electrolítica. En caso de reacciones graves, se añadió succinato de metilprednisolona sódica (0,5 mg/kg), ranitidina (50 mg). Todos los fármacos, en caso de ser necesario, fueron administrados por vía intravenosa. La epinefrina, 0,3 mL, (1 mg/mL), estuvo disponible, según necesidad (si no remitió con las medidas anteriores y/o hipotensión severa). Una vez que la reacción envió, el protocolo se reinició desde el paso en el que se había detenido. Si los pacientes experimentaron reacciones y requirieron desensibilizaciones repetidas con el mismo fármaco, se modificó el protocolo al prolongar el paso anterior cuando la reacción ocurrió, agregándose un paso adicional y/o administrando medicación profiláctica antes del paso en el que el paciente tuvo la reacción.

Procedimientos para la recogida de la información

Los datos primarios se obtuvieron del registro de enfermería de las extravasaciones y reacciones de hipersensibilidad. Se revisaron las historias clínicas y planillas de tratamiento ambulatorio, para completar los datos de pacientes que desarrollaron algún grado de hipersensibilidad. Luego, se obtuvo la información para la confección de la base de datos.

Procedimientos para el análisis de la información

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel que se procesó con la ayuda del paquete estadístico SPSS- v.20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en por cientos, además de la prueba estadística chi-cuadrado de *Pearson* (X^2) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05.

Aspectos éticos

Para la realización del PDR, se solicitó consentimiento informado específico. Se utilizó información de historias clínicas, y se respetó la confidencialidad. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos.

Resultados

La muestra quedó constituida por 20 pacientes que desarrollaron RHS. En la tabla 2, se observó que predominaron los pacientes masculinos, antecedentes de alergia, y sin antecedentes de reacción a fármacos. Acorde a la clasificación de la OSU, el tipo de reacción más frecuentemente observado en cuanto a la intensidad, fue la moderada-estándar, durante la infusión de los fármacos, y estos administrados en escenario adyuvante.

Tabla 2- Características basales de los pacientes con RHS a oxaliplatino que se les realizó el PDR (n = 20)

| Características | | N | % |
|---|---------------------|------------|------|
| Sexo | Masculino | 11 | 55,0 |
| | Femenino | 9 | 45,0 |
| Edad | ≤ 60 años | 10 | 50,0 |
| | > 60 años | 10 | 50,0 |
| Mediana Edad (mínimo; máximo) | | 60 (37;77) | |
| Antecedentes de alergia | Sí | 11 | 55,0 |
| | No | 9 | 45,0 |
| Antecedentes de reacción a fármacos | Sí | 7 | 35,0 |
| | No | 13 | 65,0 |
| Escenario de quimioterapia | Adyuvante | 13 | 65,0 |
| | Metastásico | 7 | 35,0 |
| Tipo de reacción | Durante la infusión | 13 | 65,0 |
| | Retardada* | 7 | 35,0 |
| Intensidad de la RHS | Moderado-estándar | 15 | 75,0 |
| | Severo | 5 | 15,0 |
| Mediana de ciclos recibidos antes de PDR (mínimo; máximo) | | 8 (4;11) | |

Leyenda:

RHS: reacción de hipersensibilidad; PDR: protocolo de desensibilización rápida; *menos de 48 horas.

Los síntomas más frecuentemente observados durante la RHS fueron las náuseas y vómitos, enrojecimiento facial, tos y disnea. Cuando agrupamos estos síntomas por órganos o sistemas, más del 60 % de los pacientes desarrollaron manifestaciones cutáneas, gastrointestinales, y respiratorias (Fig. 1).

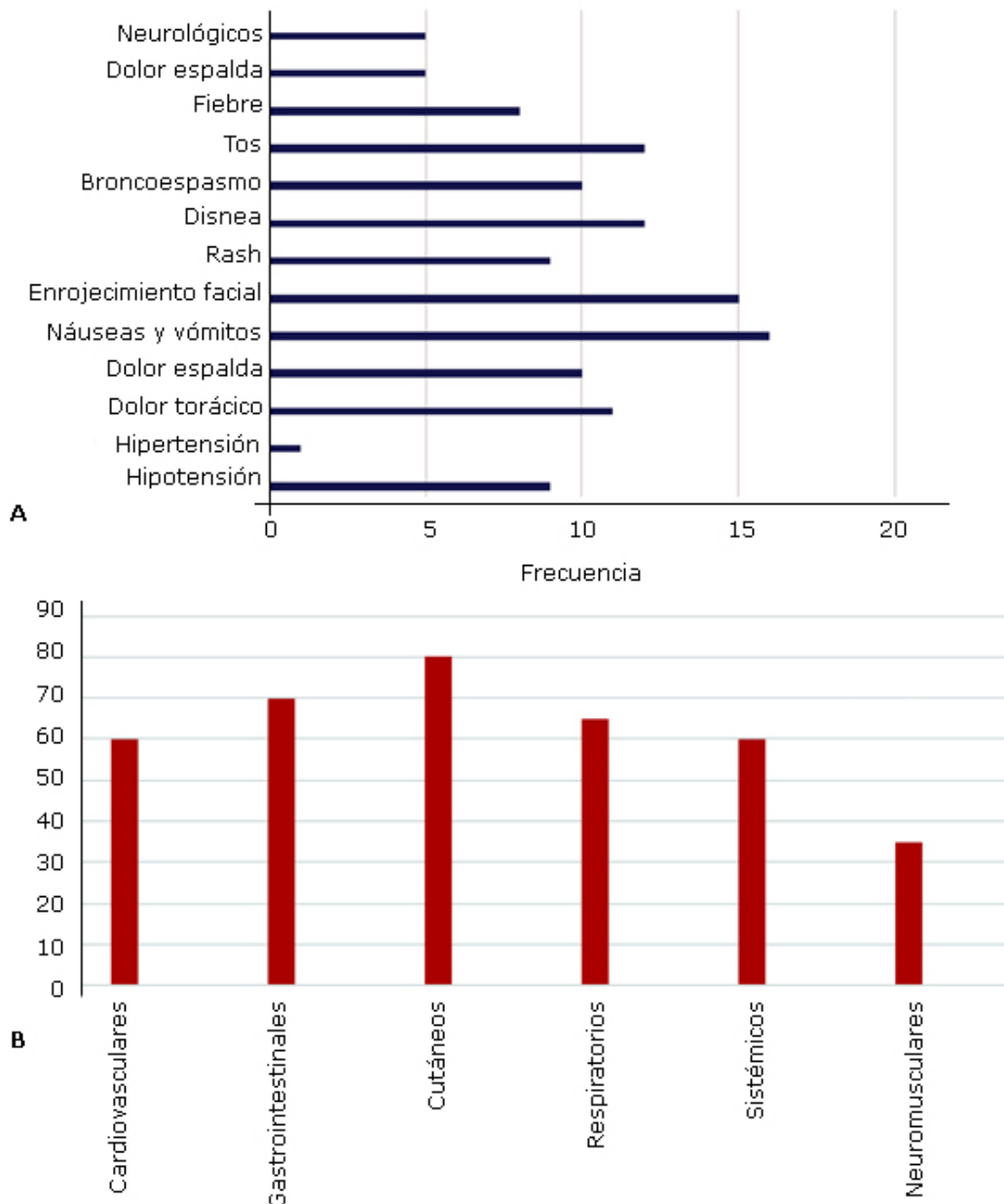


Fig. 1- Signos y síntomas durante la RHS. **A).** Frecuencia de síntomas; **B).** Distribución porcentual agrupado por órganos y sistemas.

Solo cuatro pacientes compartieron la condición de antecedentes de alergia y de reacción a fármacos (20,0 %), que corresponde al 57,1 % de los que presentaron

alguna reacción a fármacos y el 36,4 % de los que refieren alguna atopia. Las características de los pacientes con RHS, acorde a antecedentes de alergia y reacción a fármacos se presentan en la tabla 3. Llama la atención que todos los pacientes metastásicos que desarrollaron una RHS al oxaliplatino tenían antecedentes de reacción a algún fármaco ($p < 0,01$), mientras que cinco de los ocho pacientes que desarrollaron esta reacción antes del sexto ciclo del fármaco, tenían antecedentes de reacción a fármacos antes de ser diagnosticados y comenzar con el tratamiento de quimioterapia, aunque este último no fue estadísticamente significativo. No hubo una asociación entre los signos y síntomas, ni la intensidad de estos, que presentaron los pacientes cuando desarrollaron la RHS y los antecedentes de alergia o reacción a fármacos.

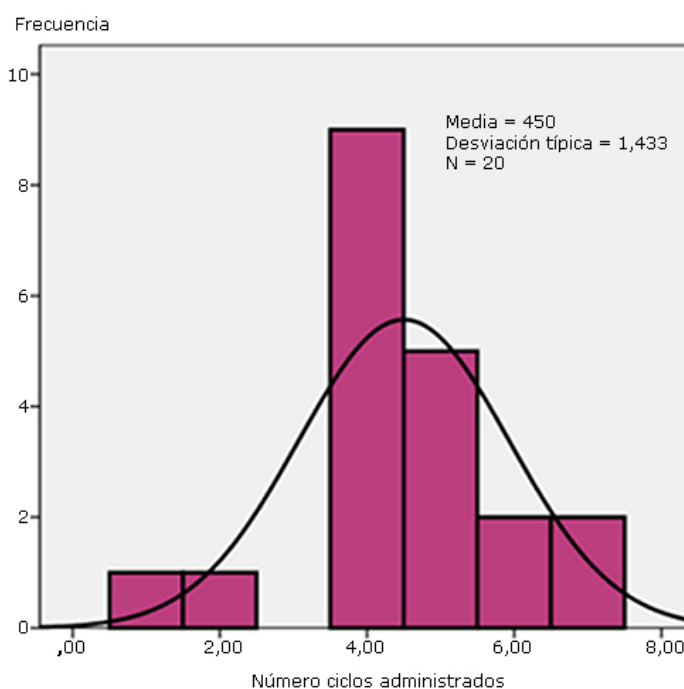
Tabla 3- Características de pacientes con RHS que realizaron PDR acorde a antecedentes de alergia y reacción a fármacos (n = 20)

| Características | | N | Antecedentes Alergia | | X ² | Antecedentes Reacción a Fármacos | | X ² |
|--|---------------------|----|----------------------|------|----------------|----------------------------------|-------|----------------|
| | | | N | % | | N | % | |
| Sexo | Masculino | 11 | 6 | 54,5 | ,658 | 3 | 27,3 | ,370 |
| Edad | ≤ 60 años | 10 | 5 | 50,0 | ,500 | 3 | 30,0 | ,500 |
| Número ciclos recibidos | ≤ 6 | 8 | 5 | 62,5 | ,465 | 5 | 62,5 | ,052 |
| Escenario | Metastásico | 7 | 4 | 57,1 | ,630 | 7 | 100,0 | < 0.01 |
| Tipo de reacción | Durante la infusión | 13 | 7 | 53,8 | ,630 | 3 | 23,1 | ,151 |
| Intensidad de la RHS | Severo | 5 | 3 | 60,0 | ,604 | 2 | 40,0 | ,594 |
| Signos y Síntomas agrupados por sistemas y órganos | | | | | | | | |
| Cutáneos | Sí | 16 | 8 | 50,0 | ,375 | 5 | 31,2 | ,439 |
| Resp | Sí | 13 | 8 | 61,5 | ,370 | 4 | 30,8 | ,474 |
| Gastro | Sí | 14 | 9 | 64,3 | ,217 | 5 | 35,7 | ,664 |
| Cardiov | Sí | 12 | 8 | 66,7 | ,205 | 4 | 33,3 | ,608 |
| NeuroM | Sí | 7 | 5 | 71,4 | ,272 | 3 | 42,9 | ,474 |
| Sistémico | Sí | 12 | 8 | 66,7 | ,205 | 4 | 33,3 | ,608 |

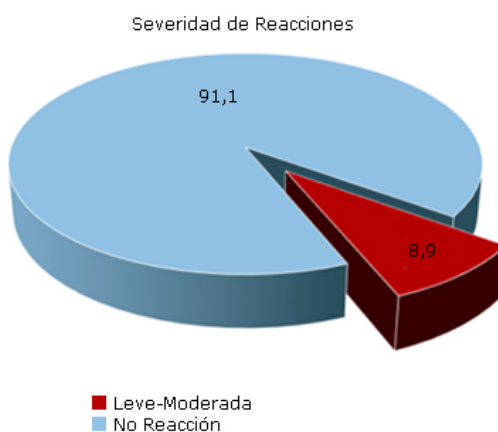
Leyenda:

RHS: reacción de hipersensibilidad; Resp: respiratorios; Gastro: gastrointestinales; Cardiov: cardiovasculares; Orof: orofaríngeos; NeuroM: neuromusculares; PDR: protocolo de desensibilización rápida.

Con la aplicación del PDR, se pudieron administrar 90 ciclos adicionales a los 20 pacientes incluidos en la serie. En la figura 2A, se puede observar que por paciente pudo aplicarse 4,5 ciclos de fármaco adicionales [mediana: 4 (1;7)]. En solo ocho desensibilizaciones se presentaron reacciones leves a moderadas, que representaron el 8,9 % del total (Fig. 2B). No hubo necesidad de utilización de agentes simpático-miméticos para el tratamiento de las reacciones antes mencionadas.



A



B

Fig. 2. Desensibilización a fármacos. **A).** Número de ciclos administrados luego de la aplicación del PDR; **B).** Severidad de reacciones durante la aplicación del PDR.

Discusión

Las RHS son definidas como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica, ni por el perfil de toxicidad del medicamento, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular.⁽⁴⁾ Casi todos los quimioterápicos tienen potencial para causar las mismas, pero determinados grupos han sido asociados con un mayor riesgo. Las reacciones alérgicas a los compuestos de platino están asociados a formación de anticuerpos IgE sensibles al platino, luego de la exposición a las sales de platino, caracterizado generalmente por urticaria y disnea. Puede haber un incremento subsecuente de factor de necrosis tumoral e interleuquina durante el episodio alérgico, y que alcanza valores normales, cuando la alergia remite. Las reacciones alérgicas inducidas por oxaliplatino se clasifican como efectos adversos de hipersensibilidad o reacciones idiosincrásicas infusionales. Las RHS a oxaliplatino son debidas a reacciones antígeno-anticuerpo (IgE unido a mastocitos) que causan contracciones del músculo liso con dilatación capilar, debido a la liberación de mediadores inflamatorios secundarias a la ruptura de los mastocitos.^(14,15)

En el trabajo, reportamos nuestra experiencia con 90 desensibilizaciones exitosamente tratadas en 20 pacientes que experimentaron algún grado de RHS de tipo inmediato a oxaliplatino, a pesar de la premedicación con antihistamínicos H1, y corticosteroides, y/o enlentecimiento de los ritmos infusionales, como protocolos estandarizados de oncología. Este tipo de premedicación, generalmente revierte reacciones leves y/o moderadas, pero no logran prevenir las reacciones graves mediadas por la IgE.^(6,16,17)

Las reacciones adversas que observamos son consistentes con lo hallado por otros autores.^(18,19,20) En un interesante trabajo realizado por *Parel* y otros, tres parámetros clínico-patológicos surgieron como posibles factores de riesgo para la RHS mediado por oxaliplatino: edades más jóvenes; sexo femenino, y exposición previa a las sales de platino. La dosis media de oxaliplatino y la presencia de antecedentes atópicos no se asocian significativamente con la RHS. Sin embargo, en el análisis multivariante, el sexo fue la única covariable significativa restante ($p < 0,05$).⁽²¹⁾ En la serie, el sexo masculino fue más frecuentemente observado,

y no hubo predominio de los estratos de edades más jóvenes. Una de las posibles explicaciones pudiera estar relacionada con la selección de la muestra realizada, donde se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron solo reacciones leves. Resultados muy similares al nuestro, en cuanto al sexo, edad, y al número de ciclos recibidos previo a la RHS, fueron reportados por *Okayama* y otros.⁽⁸⁾ Al igual que lo reportado por otros autores,^(9,22) se encontró que había dos picos en la incidencia de las RHS asociadas a oxaliplatino: el primero, alrededor del tercer ciclo y el segundo, después del sexto ciclo. En nuestra serie, el primer pico se halló en el cuarto ciclo, y el segundo, en el octavo. El 55 % de los pacientes tuvieron antecedentes de atopia o alergia. No obstante, este es más frecuentemente observado en pacientes con RHS secundarios al uso de carboplatino o paclitaxel. Esta situación ha sido planteada desde hace muchos años.⁽²³⁾

Los signos y síntomas durante la RHS varían de paciente a paciente. No obstante, se describe un patrón secundario al oxaliplatino, donde predominan los síntomas mucocutáneos, respiratorio, cardiovasculares, y gastrointestinales.⁽²⁴⁾ Los resultados presentados en el estudio así lo han corroborado.

En la investigación, no se realizaron pruebas cutáneas. Algunos estudios conducidos en Europa demuestran que ni las características clínicas, ni los resultados de los test de piel pronostican de forma certera, la posibilidad de una RHS. Un resultado de test cutáneo negativo o equívoco, no altera la decisión de realizar o no, la desensibilización, si el historial del paciente es sugestivo de hipersensibilidad de tipo inmediato al agente quimioterapéutico en cuestión.^(25,26)

Las pruebas cutáneas para carboplatino tienen un 98-99 % de valor predictivo negativo, mientras que una prueba cutánea positiva es fuertemente indicativa de una alta probabilidad de reacción con la administración continuada de este fármaco. Sin embargo, esto no ha sido válido para la hipersensibilidad al oxaliplatino, en las que la mayoría de los estudios publicados cuentan con tamaños muestrales muy pequeños y resultados controversiales, que carecen de significación estadística y no han realizado estudios de validación.^(25,26) Las pruebas cutáneas negativas para oxaliplatino, no excluyen la posibilidad de una RHS, cuyo mecanismo sea mediado por IgE.⁽²⁷⁾

La clasificación de la OSU⁽¹²⁾ que se ha utilizado en la investigación nos ha proporcionado la posibilidad de establecer un algoritmo de diagnóstico y tratamiento más objetivo en la definición de la RHS, y su manejo más óptimo, por encima de otras clasificaciones, como la de criterios comunes de toxicidad para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer, (CTCAE-NCI), donde utilizan los términos "reacción alérgica", "reacción relacionada con la infusión", y "anafilaxia" para clasificar la RHS,⁽¹³⁾ mientras que la guía de la red nacional de centros integrales de cáncer (NCCN) para el cáncer de ovario, enfatiza el tratamiento de las RHS en lugar de la clasificación de estas.⁽²⁸⁾ Ambos criterios incluyen reacciones definidas, usando síntomas subjetivos, en lugar de usar signos clínicos claramente definidos.

La desensibilización es la técnica que induce una tolerancia temporal de un fármaco al que el paciente es alérgico mediante la administración gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica.⁽²⁹⁾ Esta es altamente efectiva en el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, independientemente de si la reacción es o no mediado por IgE. Cuando se ejecuta correctamente, es altamente exitoso independientemente del grado inicial de anafilaxia. Por lo general, no hay disminución en la eficacia del fármaco cuando se administra por desensibilización, independientemente de que los tiempos de infusión se incrementan, y el pico de concentración del fármaco, difiere de la concentración estándar.⁽¹¹⁾ Al mantener a los pacientes en terapia de primera línea, se obtienen mejores resultados clínicos, y menos complicaciones del tratamiento, lo que reduce la mortalidad, la morbilidad, y el gasto sanitario.⁽¹⁸⁾

Sloane y otros, publicaron el trabajo que mayor número de desensibilizaciones ha realizado, y muestra que la mayoría de las desensibilizaciones podían realizarse en el ámbito ambulatorio, incluso para reacciones anafilácticas grado 3. De esta forma, se podrían realizar más desensibilizaciones iniciales en el entorno ambulatorio, lo que reduce la demanda global de recursos y costos de atención médica para pacientes que requieren desensibilización. En su análisis, estos pacientes tienen aproximadamente costos generales equivalentes de atención médica que aquellos que no requirieron desensibilización, y por otra parte, no existen diferencias en los análisis de mortalidad

de estos en comparación a quienes recibieron la misma quimioterapia por infusión regular.⁽³⁰⁾

Los resultados presentados aquí tienen limitaciones dadas por la muestra pequeña de pacientes, y que se restringe solo a la desensibilización de pacientes que hayan tenido una RHS a la quimioterapia con oxaliplatino. El protocolo general y su aplicación a otros fármacos están pendiente de su publicación en otra revista nacional.

La realización de un PDR en pacientes con reacciones de hipersensibilidad moderada o severa a oxaliplatino en el escenario ambulatorio del Hospital de Día, en vez de un ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), hace que los gastos hospitalarios se reduzcan considerablemente. Para la generalización de este proceder en otros Servicios de Oncología del país, enfatizamos en la necesidad de contar con adecuada infraestructura de soporte en las instalaciones ambulatorias, una coordinación estrecha del equipo multidisciplinario, y con la UCI, por cualquier complicación durante el procedimiento.

Referencias bibliográficas

1. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Goldberg RM. Promising new agents for colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(6):29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0543-z>.
2. Aroldi F, Prochilo T, Bertocchi P, Zaniboni A. Oxaliplatin induced hypersensitivity reaction: underlying mechanisms and management. *J Chemother.* 2015;27:63-66. DOI: <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000204>.
3. Ohta H, Hayashi T, Murai S, Shiouchi H, Ando Y, Kumazawa S, et al. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer. *Cancer ChemotherPharmacol.* 2017;79(5):1021-1029. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3294-9>.
4. 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. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):375-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8556-5>.
5. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions from bedside to bench and back. *ClinTransl Allergy*. 2015;5:31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0073-8>.
 6. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita, S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J ClinOncol*. 2011;16:244-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0170-6>.
 7. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology*. 2009;76(4):231-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000205263>.
 8. Okayama T, Ishikawa T, Sugatani K, Yoshida N, Kokura S, Matsuda K, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: identifying the risk factors and judging the efficacy of a desensitization protocol. *ClinTher*. 2015;37(6):1259-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.012>.
 9. 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 InvestigAllergolClinImmunol*. 2016;26(3):168-76. DOI: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0038>.
 10. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *GynecolOncol*. 2004;95:370-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.08.002>
 11. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy ClinImmunol*. 2008;122:574-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.044>.
 12. O'Malley DM, Vetter MH, Cohn DE, Khan A, Hays JL. Outpatient desensitization in selected patients with platinum hypersensitivity reactions. *GynecolOncol*. 2017;145(3):603-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.015>.

13. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).Version 5.0.Washington. 2017 [acceso 15/07/2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
14. Bano N, Najam R, Qazi F, Mateen A. Clinical features of oxaliplatin induced hypersensitivity reactions and therapeutic approaches. AsianPac J Cancer Prev. 2016;17(4):1637-41. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1637>
15. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1316. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061316>.
16. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, Hunter RJ, Burns KA, Parker C, et al. Adjunct histamine blockers as premedications to prevent carboplatin hypersensitivity reactions. Pharmacotherapy. 2016;36(5):482-487. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1739>.
17. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, Maganti M, McCuaig JM, Bulter M, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(2):83-90. DOI: <https://doi.org/10.1177/1078155216679028>.
18. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin AC, Follana P, Duquesne J, et al. Allergy evaluation of hypersensitivity to platinum salts and taxanes: a six-year experience. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(5):1658-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.032>.
19. Muallaoglu S, Disel U, Mertsoylu H, Besen A, Karadeniz C, Sumbul AT, et al. Acute infusion reaction to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. J BUON. 2013;18:261-7.
20. Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(4):15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0515-3>.
21. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-1>.

22. Rogers BB, Cuddahy T, Briscella C, Ross N, Olszanski AJ, Denlinger CS, et al. Oxaliplatin: detection and management of hypersensitivity reactions. Clin J OncolNurs. 2019;23(1):68-75. DOI: <https://doi.org/10.1188/19.CJON.68-75>.
23. Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Markman M. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. GynecolOncol. 2003;89(3):514-516. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00155-0).
24. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2017;1(28):100-118. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>.
25. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and desensitization outcomes among platinum-sensitive oncology patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120:437-439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.008>.
26. Brault F, Waton J, Poreaux C, Schmutz JL, Barbaud A. Hypersensibilité aux sels de platineet aux taxanes: intérêt des tests cutanés et desinductions de tolerance. Ann DermatolVenereol. 2017;144 (11):685-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.05.016>.
27. Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. Postgrad Med J. 2015;91:145-50. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132686>.
28. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer (version 2.2020). Pennsylvania: NCCN. 2020 [acceso 15/07/2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
29. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations. Front Immunol. 2017;8:1472. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01472>.
30. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:497-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.12.019>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Mayté Lima Pérez: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Masiel González Meisozo: Curación de datos, análisis formal, investigación, redacción, revisión y edición.

Ana Josefa Artiles Morales: Curación de datos, investigación, supervisión de enfermería, redacción, revisión y edición.

Luis Alberto Fuentes Crespo: supervisión de enfermería, redacción, revisión y edición.

Yolanda Hernández García: Curación de datos, investigación, supervisión de enfermería, redacción, revisión y edición.

Yorinko Díaz Chacón: Curación de datos, investigación, supervisión de enfermería, redacción, revisión y edición.

Paula Bárbara Díaz Díaz: Curación de datos, investigación, supervisión de farmacia, redacción, revisión y edición.