

Prevención de la hipersensibilidad a sales de platino

Eladia Alarcón Gallardo.

Servicio Alergología Hospital San Pedro. Logroño (La Rioja).

Contacto: eladia.alarcon@gmail.com

Introducción

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave que puede ocurrir y que potencialmente puede amenazar la vida. Habitualmente, cuando se confirma el diagnóstico de alergia a un fármaco se indica su evitación, pero éste puede ser el único tratamiento válido si no disponemos de una alternativa terapéutica eficaz, o las consecuencias de no hacer nada resulten más graves. De ahí surge el concepto de desensibilización, que consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de un fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica habitual, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo por un tiempo que oscila de horas a días [1]. Por tanto, no es un estado permanente y requiere la presencia continua del fármaco en el organismo.

Existen protocolos de desensibilización ya establecidos para diversos medicamentos, entre ellos agentes quimioterápicos (QT). En el caso de pacientes oncológicos, la **desensibilización** se plantea como la **mejor alternativa** frente a la administración de otros tratamientos que no resultan tan eficaces.

Respecto a las **sales de platino**, las reacciones de hipersensibilidad suelen aparecer tras un periodo de exposición con buena tolerancia. Este tipo de reacciones parecen ser debidas a un verdadero mecanismo inmunológico. Se han descrito varios protocolos, existiendo controversia en cuanto a qué pauta se debe recomendar. Algunos grupos recomiendan pautas lentas, por su buena tolerancia, mientras otros han descrito pautas más rápidas, de 6 horas (en 12 pasos) [2-5], o más breves, de 4 horas [6], o aproximadamente 2 horas [7] (menor casuística), con buenos resultados.

El Cisplatino: Es un compuesto antineoplásico derivado del platino, que inhibe la síntesis de DNA. Se emplea (terapia alternativa) en: ca. mama, testicular, ovario, cabeza y cuello, linfomas, sarcomas, pulmón, vejiga, gástrico, coriocarcinoma, mesotelioma y otros tumores sólidos. En niños en tumores germinales, osteosarcoma, SNC o neuroblastomas.

Entre los efectos adversos descritos destacan su **nefrotoxicidad** dosis-dependiente y acumulativa (28-36%) y **ototoxicidad** (más grave en niños). A nivel hematológico mielosupresión (25-30%) y procesos hemolíticos. Los síntomas **gastrointestinales** son frecuentes (náuseas, vómitos intensos, anorexia...), **alteraciones de electrolitos** (hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotasemia, etc.) y **neuropatía sensorial periférica**. A nivel **cutáneo** es muy irritativo, como todas las sales de platino, pudiendo producir celulitis, fibrosis y necrosis tisular. Se debe evitar su extravasación.

El Carboplatino: Antineoplásico derivado del cisplatino, de similar eficacia y mejor tolerado. Activo frente: ca. cervical y de ovario, ca. de células escamosas, pulmonar microcítico, ca. epidermoide de cabeza y cuello avanzado, adyuvante de ca. vejiga invasivo, esófago, testicular, mesoteliomas. En niños en tumores SNC, germinales, neuroblastomas y sarcomas.

Entre sus efectos adversos destacan los **gastrointestinales** (vómitos 50%, náuseas 25%, dolor 17%, mucositis, diarrea o estreñimiento), **hematológicos** (mielosupresión dosis-limitante, complicaciones hemorrágicas, neutropenia febril o SHU) e **hiperuricemia** (25%). Pero menor **ototoxicidad** y nefrotoxicidad que el cisplatino. A nivel **cutáneo** también muy irritativo.

El oxaliplatino: Es una sal de platino de tercera generación que inhibe la síntesis de DNA, activo frente a diversos tipos de tumores del aparato digestivo, como colorrectal, esófago, gástrico, hepatobiliar o páncreas; y otros como ovario, testicular o linfomas.

En el cáncer colorrectal es uno de los más empleados, habitualmente en combinación con otros citostáticos como fluoruracilo o anticuerpos monoclonales como bevacizumab o cetuximab. Es especialmente empleado por su **seguridad** para administración en régimen ambulatorio en hospital de día y porque sus efectos secundarios son generalmente leves y manejables [8, 9].

Entre sus efectos adversos destacan los **gastrointestinales** (náuseas 74%, diarrea 60.8%, vómitos 49%, mucositis 42%, etc), **hematológicos** (anemia 82%, neutropenia 79%, trombocitopenia 77%), **hepato-biliares** (hipertensión portal, elevación de transaminasas) y en especial **sistema nervioso** con neuropatía sensorial periférica (95%), dosis limitante, acumulativa y pobremente reversible. Otros son fiebre (23%), astenia (52%), disnea (11%), tos (9%), tromboembolismo pulmonar (4-6%), etc. A nivel **cutáneo** muy irritante, como los anteriores, se ha descrito necrosis cutánea. Evitar su extravasación.

Reacciones infusionales

Todos los agentes quimioterápicos tienen riesgo potencial de producir una reacción infusional, que se define como una reacción inesperada que no puede ser explicada por el perfil de toxicidad conocido del fármaco.

Entre los agentes citotóxicos que más frecuentemente las producen encontramos las **sales de platino**, taxanos, L-asparaginasa, doxorubicina liposomal, etopóxido, procarbacin, metotrexate, citarabina y bleomicina.

A menudo, son referidas como RHS (pueden cursar con los mismos síntomas), pero la mayoría no son producidas por un mecanismo inmunológico. El National Cancer Institute (NCI), ha elaborado una escala para graduar la **gravedad** de la **reacción infusional**, diferente de las escalas para graduar las reacciones alérgicas y de anafilaxia [10,11]. Estas escalas pueden ser útiles para su clasificación, pero en la práctica puede no resultar tan obvio si el paciente está teniendo una reacción infusional o de tipo alérgico.

Las “standard infusion reactions” (**SIR**) pueden afectar a cualquier órgano o aparato. La mayoría son leves, pero puede haber graves o fatales. Posibles signos y síntomas: **fiebre y/o escalofríos; dolores musculares** [10], alteraciones en la frecuencia cardiaca y presión arterial; disnea y dolor torácico; dolor abdominal; náuseas, vómitos y/o diarrea; flushing; picor; diversos tipos de rash; opresión en la garganta; hipoxia; convulsiones; mareo y/o síncope. **Muchos síntomas comunes con RHS.**

Más típicos de RHS: **urticaria, tos seca persistente, disnea**, opresión en la garganta o **cambios en el tono de voz** y la hipotensión (liberación de mediadores). Estas son además potencialmente más graves por el riesgo de anafilaxia.

En las SIR leves (grado I o II) el uso de **premedicación** o **enlentecimiento** de la pauta de administración **puede prevenir** la reacción, no así en el caso de las verdaderas RSH [12], precisando una desensibilización controlada. En pacientes con SIR recurrentes o graves (grado III o mayor), la **desensibilización** también puede ser una alternativa efectiva [4].

Hipersensibilidad

Las RHS han aumentado progresivamente, con un rango variable 0,5 y 19 % [13,14,15]. Última actualización: Carboplatino 12%. Cisplatino 5-14%. Oxaliplatino 12-25% [16]. Se confirma mecanismo IgE-mediado de acuerdo al resultado positivo de pruebas cutáneas (80-90 %) [4,17].

Existe reactividad cruzada entre carboplatino y cisplatino, pero parece excepcional con el oxaliplatino [14,17,18]. Conviene siempre registrar antecedente de administración previa de sales de platino, ya que la reactividad cruzada real es desconocida y no debe infravalorarse [19].

La buena tolerancia de los primeros ciclos no predice la ausencia de reacciones en ciclos posteriores. Estas aparecen tras varios ciclos de tratamiento, habitualmente entre el tercer y sexto [20,21,22]. El riesgo además aumenta con el nº de ciclos administrados, pudiendo incluso presentarse en el primer ciclo tras reintroducción del fármaco en una nueva tanda de tratamiento por recaída oncológica.

De confirmarse alergia, la **desensibilización** se plantea como la mejor alternativa. Existen diversos protocolos de desensibilización [2-7], así como la posibilidad de administrar premedicación en el caso de reacciones moderadas a graves [23,24].

Hipótesis de trabajo

Nos planteamos realizar un estudio alergológico prospectivo, en todos aquellos pacientes oncológicos que iniciasen tratamiento con oxaliplatino.

De acuerdo a la alta rentabilidad demostrada en estudios diagnósticos, se planteó validar la realización de pruebas cutáneas (PC) inmediatamente antes de la administración de cada ciclo de tratamiento, con el fin de detectar nuevas sensibilizaciones. Y en el caso de objetivar una PC positiva aplicar un protocolo de desensibilización, para prevenir una potencial RHS sin demorar el tratamiento oncológico hasta realizar el pertinente estudio alergológico en consultas externas.

Objetivos

Analizar la **incidencia** de sensibilización frente a oxaliplatino en la población estudiada.

Observar otros **datos poblacionales** que pudieran tener relevancia.

Valorar la **eficacia y seguridad** del estudio alergológico (pruebas cutáneas y protocolo de desensibilización) previo a cada ciclo de quimioterapia y ver si este protocolo **previene** la aparición de reacciones de hipersensibilidad (adelantarnos).

Observar la **evolución** en las pruebas y tolerancia al tratamiento durante el proceso.

Comparar los datos con los de otros estudios y población oncológica de nuestra unidad hospitalaria en los años previo y posterior.

Material y métodos

Se recogieron **todos** los pacientes oncológicos que iniciaron tratamiento de quimioterapia con **oxaliplatino**, durante el periodo de enero a noviembre de 2011.

El proyecto se presentó en la Universidad de Zaragoza y se solicitaron los pertinentes permisos al hospital implicado (Hospital San Pedro) y al Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR).

Se elaboró un consentimiento informado para entregar a los participantes, y se solicitó la colaboración de las diferentes unidades médicas: oncología médica, hospital de día y farmacia.

Los colaboradores informados se encargaban de avisar al médico alergólogo con cada nuevo caso. Por tanto existían tres fuentes de alerta, el **oncólogo** que prescribía

el tratamiento; el equipo de enfermería de hospital de día, donde se administraba; y la unidad de farmacia, quienes eran los encargados de preparar la medicación, las diluciones para PC y para las desensibilizaciones, en caso de que hubiese.

Se elaboró un **cuaderno de datos** para cumplimentar por el médico investigador donde se recogían: edad y sexo; antecedentes médicos y de alergias previas conocidas; tratamiento previo con quimioterapia (tipo/fecha/nº ciclos); enfermedad oncológica de base; fecha de inicio QT; resultados de PC en cada ciclo; desensibilización (sí/no) y tolerancia a esta; fecha fin de quimioterapia y motivo (cambio de fármaco / evolución de enfermedad de base / cirugía / efectos secundarios: neurotoxicidad, etc.).

El 1^{er} día: se explicaban las bases del estudio al paciente y su carácter voluntario. Se entregaba el consentimiento informado y se rellenaba el cuaderno de datos. Se realizaban las pruebas cutáneas y se administraba la quimioterapia (1^{er} ciclo). El 2^o día y sucesivos se preguntaba por tolerancia al ciclo previo, se realizaban nuevamente las PC y se administraba la quimioterapia (protocolo habitual o el de desensibilización).

Pruebas cutáneas:

Se realizaron skin prick test (SPT) con suero salino fisiológico (SSF) y con oxaliplatino (5 mg/ml); e intradermorreacción (IDT) con SSF y Oxaliplatino (vol. 0.05 ml [25]), en dilución de 1:100,000 y 1:10,000.

La unidad de farmacia preparaba las diluciones para PC sistemáticamente los lunes y miércoles. Las PC se repetían previamente a cada ciclo de QT independientemente del resultado obtenido en el ciclo anterior.

Desensibilización:

En caso de una **PC positiva** se aplicaba un protocolo de **desensibilización rápida**, de 12 pasos de Castells y col [5], ajustado de forma individualizada.

Se avisaba al servicio de farmacia y estos preparaban las diluciones correspondientes en el **momento**. En el ciclo siguiente se realizaban igualmente las PC previas al tratamiento, pero la unidad de farmacia ya tenía preparada con antelación las diluciones para la desensibilización, sin demorar su inicio. En ningún caso se administraba premedicación, salvo la habitual del protocolo oncológico (ondansetron 8mg y dexametasona 12mg).

En caso de una reacción adversa, la primera valoración la realizaba el equipo de enfermería. Éste a su vez avisaba al médico oncólogo y/o alergólogo. Y se disponía de la medicación necesaria (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, etc.) para tratar una reacción así como carro de paradas y la disponibilidad de la unidad de Cuidados Intensivos y Reanimación.

Resultados

Población: 71 pacientes (enero - noviembre 2011). 53 varones y 18 mujeres. Rango de edad de 43 a 81 años. Edad media muestral de 62,44 años, y mediana de 62 años.

De los 71 pacientes a los que se les explicó y propuso la participación en el estudio, 70 aceptaron, firmando el correspondiente consentimiento informado. **Índice de participación del 98.6%.**

Referían antecedente de alergias previas 6 pacientes (8,57%), la mayoría antibióticos y AINEs.

La enfermedad oncológica por la que recibían tratamiento fue en el 76% un cáncer colo-rectal, 11% gástrico, 7% páncreas y 6% otros. Hasta 22 pacientes habían recibido QT previa (31.4%), de ellos 15 con sales de platino, 12 con oxaliplatino y 3 con cisplatino.

52 pacientes (74.3%) recibieron 5 o más ciclos de QT; y 18 pacientes (25.7%) recibieron 4 o menos ciclos. Hubo 8 pérdidas: 6 por fallecimiento (todos había recibido 4 o menos ciclos de QT) y 2 abandonos (uno tras el primer ciclo y otro tras el sexto).

A cada paciente se le realizaron 3 pruebas cutáneas (1 SPT y 2 IDT) con oxaliplatino, lo que suma 460 SPT y 460 IDT para cada dilución (total 920 IDT). Se obtuvieron resultados positivos en 3 SPT, correspondientes a la misma paciente; y 51 IDT, correspondientes a los mismos 4 pacientes. Las PC se mantuvieron positivas en todos los pacientes a lo largo de los sucesivos ciclos de desensibilización (exceptuando dos casos donde la IDT de mayor dilución fue negativa en los últimos ciclos, no así la de mayor concentración).

En total se realizaron **27 desensibilizaciones** (correspondientes a 4 pacientes). Hubo un caso con pruebas cutáneas negativas al que se aplicaron en total 3 desensibilizaciones.

De todos los casos estudiados, las pruebas cutáneas resultaron positivas en 4 pacientes (5.71%).

| Pacientes con pruebas cutáneas positivas | | | | | | | |
|--|------|------|--------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| Paciente | Edad | Sexo | Nº total ciclos QT | Ciclo con PC + | Nº total de desensibiliz | Tolerancia desensibiliz | Negativización PC |
| 1 | 56 | M | 9 | 1º | 9 | Buena | |
| 2 | 53 | M | 10 | 3º | 8 | Buena | Si (10º) |
| 3 | 55 | H | 8 | 3º | 6 | Buena | |
| 4 | 56 | M | 9 | 6º | 4 | Buena | Si (8º y 9º) |

Hay que comentar que la paciente nº 1, que presentó PC positivas desde el primer ciclo, había recibido quimioterapia previamente con oxaliplatino, 7 ciclos, finalizados 14 meses antes. Precisaba nueva tanda por recaída de su enfermedad oncológica.

Hubo otro caso, un varón 61 años, con PC positiva en el 3º ciclo. Se aplicó el protocolo desensibilización, sin problemas. En el 4º ciclo las PC fueron negativas, pero ante el riesgo de una RHS se aplicó la desensibilización. En el 5º ciclo las PC fueron nuevamente negativas. Tras dos resultados consecutivos negativos se decidió seguir la pauta habitual de QT, con buena tolerancia. En el resto de ciclos administrados (en total 7 más), las PC fueron siempre negativas y no hubo reacciones sugestivas de mecanismo de hipersensibilidad. Este caso puede considerarse un **falso positivo**.

Por otro lado, hubo otro caso que podríamos considerar un **falso negativo**. Se trata de un varón de 63 años con PC negativas. En 4º ciclo, tras iniciar infusión de oxaliplatino, refiere prurito cutáneo y presenta dos habones aislados en cabeza y cuello que remitieron con dexclorfeniramina. Se aplicó la pauta de desensibilización, con buena tolerancia. Se derivó al paciente a consultas de Alergología para ampliar estudio y se realizaron PC con **oxaliplatino** en diferentes concentraciones, hasta 1 mg/ml, todas negativas. Se realizaron también PC con el resto de fármacos administrados (ondansetrón y dexametasona), negativas. En el 5º ciclo se hicieron PC previas, que fueron negativas y se inició la infusión de oxaliplatino. A los pocos minutos presentó episodio similar que cedió con antihistamínico. Se aplicó nuevamente pauta de desensibilización, con buena tolerancia. En el ciclo siguiente (6º), pese a PC negativas se aplicó directamente pauta de desensibilización, presentando durante la administración de la última bolsa (dilución C), dos habones aislados que remitieron sin precisar medicación. Tras el sexto ciclo el oncólogo, decidió suspender la QT por escasa respuesta de su enfermedad de base.

Si consideramos a estos dos últimos pacientes como un falso positivo y un falso negativo, tendríamos: **Especificidad y VPN de 98.5%** y **Sensibilidad y VPP de 80%**.

A lo largo del estudio avisan en diversas ocasiones por “reacción adversa” a la medicación. La mayoría de éstas, tras valoración del médico alergólogo y oncólogo, no eran sugestivas de una RSH, sino compatibles con efectos secundarios propios de la QT. En tres casos se trató de una reacción infusional (4.3%). En estos, con enlentecimiento de la velocidad de infusión, así como la premedicación habitual, fue suficiente para prevenir reacciones en los ciclos sucesivos.

La decisión de suspender el tratamiento con oxaliplatino fue siempre tomada por el **médico oncólogo**, pero no tuvo relación con RHS o sensibilización al fármaco. En 11 casos, se suspendió el tratamiento para intervención quirúrgica. Hubo **8 pacientes** en los que posteriormente se reinició la quimioterapia semanas después (algunos hasta 4 meses), sin que en ningún caso se detectase sensibilización frente al oxaliplatino.

Discusión

Se recogen datos de 70 pacientes en tratamiento con oxaliplatino a lo largo de 11 meses. Se detecta un 5.7% de sensibilizaciones mediante PC, lo que supone niveles de más bajos que otras series [5,15,26,27] (10 - 19%), aunque encontramos otros grupos que recogen porcentajes menores [28-30]. Si añadimos el caso “falso negativo”, el porcentaje ascendería a un 7.1%. Esta frecuencia podría ser motivada por características genéticas de la población o por el tamaño de la muestra (18 casos habían recibido ≤ 4 ciclos).

Respecto a la concentración utilizada para las PC seleccionamos una similar a otros grupos [4] para SPT, pero notablemente inferior para IDT. En la literatura se ha descrito al menos un caso en el que con la realización de IDT (0.5 mg/ml), el paciente sufrió nuevo episodio de anafilaxia [24]. En el momento de diseñar el estudio, se decidió utilizar las concentraciones mencionadas, para evitar reacciones irritativas o falsos positivos.

Actualmente las recomendaciones de la EAACI para concentraciones de PC a fármacos [31], proponen para oxaliplatino y cisplatino una dilución de 1 mg/ml SPT y 0.1 mg/ml IDT, y para carboplatino de 10 mg/ml SPT y 1 mg/ml IDT, (actualización posterior a nuestro estudio).

En nuestra muestra no hubo ninguna reacción adversa con la concentración utilizada en SPT o IDT, obteniéndose resultados positivos en pocos casos, por lo que se pueden considerar seguras y suficientes para detectar una sensibilización, con un alto VPN.

En la literatura se objetiva que las reacciones aparecen entre el tercer y sexto ciclo. Hubo una paciente con PC positivas desde el primer ciclo (QT previa 14 meses antes). Hay descritos casos de reacción grave en el primer ciclo de reintroducción del fármaco [32]. En los otros tres casos, la positividad en pruebas se obtuvo en el 3º ciclo, en dos de ellos, y en el 6º en el último caso. Hay que recordar que 52 pacientes recibieron 5 o más ciclos, y hasta 65 recibieron al menos 3 o más ciclos.

Para el caso catalogado como “falso positivo”, no encontramos ninguna justificación. En el caso del “falso negativo”, creemos que forma parte de ese grupo en que los estudios resultan negativos (positividad PC 80-90%), ya que además se amplió estudio en la unidad de alergología con PC hasta dilución 1mg/ml, siendo todas negativas.

El hecho de que las PC se mantuvieran positivas pese a pauta de desensibilización, subraya que la **sensibilización no se pierde de un ciclo a otro**. Hay que mantener esta pauta de actuación en cada nuevo ciclo de tratamiento. Únicamente en 2 casos se objetivó negativización IDT de menor concentración, si bien las de mayor dosis, se mantuvieron positivas en todos los ciclos.

En el caso de las reacciones infusionales (3 casos), simplemente ralentizando la perfusión de oxaliplatino, además de la premedicación habitual, fue suficiente para prevenir nuevas reacciones.

El hecho de que a lo largo del año de estudio no haya habido **ninguna reacción anafiláctica**, en comparación con los datos recogidos otros años, así como el dato de **número de casos con PC positivas**, que coincide con otras publicaciones, refrenda que mediante esta pauta **detectamos los nuevos casos y nos adelantamos a la aparición de una reacción** realizando una pauta de desensibilización, aunque esto pueda resultar en la incomodidad del paciente en cuanto al tiempo total que se precisa para la administración del tratamiento.

No hemos observado que los pacientes con **antecedentes de alergia** a otros **medicamentos**, el avanzado estado o **gravedad** de la **enfermedad oncológica** de base, o la interrumpieron el tratamiento para **intervención quirúrgica**, hayan supuesto un riesgo para sensibilización al fármaco. Pero para valorar si estos datos tienen relevancia sería necesario mayor tamaño muestral.

Hasta 15 pacientes habían recibido tratamiento previamente con sales de platino (13 con oxaliplatino y 2 con cisplatino), objetivándose PC positivas en un caso (1/15) 6,67%.

En la literatura se ha descrito mayor prevalencia de HSR en pacientes de menor edad y mujeres [30], con datos estadísticamente significativos. En un estudio retrospectivo, de Parel y col, con **191 pacientes** que recibieron oxaliplatino, el porcentaje de sensibilización fue 8.9%, con una edad media de **56.2 años** y donde el **94%** de los casos de HSR fueron **mujeres**. En nuestra muestra la edad media de los pacientes sensibilizados era **56.6 años**. En cuanto a género, partiendo de una población del 74.65% hombres y 25.35% mujeres, 3 de 5 sensibilizados (**60%**) fueron **mujeres**, lo que supone un porcentaje de sensibilización del 16.67% de las mujeres y del 3.77% de los hombres.

En la literatura hay amplias series de estudios retrospectivos sobre RHS a oxaliplatino, pero solo encontramos un estudio prospectivo de Pagani y col. [29], realizado durante 2009–2011, con datos y conclusiones similares a las nuestras. Recogen **101 pacientes** y realizaron **836 PC** (SPT e IDT) previas al tratamiento, con **positividad en 2 casos** en IDT (uno previo al 6º ciclo y otro previo al 7º), a los que se aplicó protocolo de desensibilización rápido de 12 pasos. Evaluaron otras variables sin poder sacar conclusiones. De los 99 pacientes con PC negativas, **5 desarrollaron posteriormente RHS**, lo que supone un 5.05% de falsos negativos (media de ciclos recibidos: 5-8) y eleva porcentaje de **sensibilización al 7%**. Nuestro porcentaje de sensibilización fue el mismo (7.1%), pero con un 1.5% de falsos negativos. La concentración empleada por ellos para SPT fue más baja (1 mg/ml) que la nuestra, sin embargo la utilizada para IDT fue mayor (0.1 mg/ml).

Conclusiones

Objetivamos un porcentaje de **sensibilización** similar a otros grupos de trabajo (7.1%), mayor en **mujeres (16.67%)** que en hombres (3.77%).

Las pruebas cutáneas demuestran buena especificidad y sensibilidad, pudiendo prevenir las RHS. Las concentraciones empleadas para PC han sido suficientes para detectar esta sensibilización, suponiendo menor riesgo de cara a desencadenar una reacción adversa con su administración.

Esta pauta de actuación ha permitido en caso de una PC positiva, aplicar directamente un protocolo de desensibilización el mismo día que el paciente tenía programada la quimioterapia sin demoras y ha resultado eficaz para prevenir reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves.

Su repetición en cada ciclo ha permitido detectar a los pacientes que se han ido sensibilizando y confirmar que las PC se mantienen positivas pese a realizar desensibilización. La pauta de desensibilización ha sido exitosa ya que no ha habido ninguna reacción grave, confirmándose buena tolerancia a la misma, pero es una técnica no exenta de riesgos, por lo que debe ser realizada siempre bajo supervisión médica por personal entrenado y con los medios disponibles para atender las posibles reacciones adversas.

Esta metodología se podría incorporar a la rutina de los pacientes oncológicos, pero es **imprescindible** una **colaboración** y adecuada coordinación multidisciplinar entre diferentes servicios como oncología, hospital de día, farmacia y alergología.

Bibliografía

1. Audicana Berasategui MT, Ortega Rodríguez NR, García Ortega P, Uriel Villate O. Prevención y tratamiento de la alergia a los fármacos. Desensibilización. En: Peláez Hernández A, Dávila González JJ, editores. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1369-94.
2. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol.* 2004 Nov;95(2):370-6.
3. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;99(2):393-9.
4. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI et al. Hypersensitivity reaction to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):574-80.
5. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to drugs: Pathophysiology. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 3:63-5.
6. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Ángel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy.* 2013 Jul;68(7):853-61.

7. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Antón J, Espinós J et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):108-12.
8. Cassidy J and Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29(5 Suppl 15):11-20.
9. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jun;21(11):2059-69.
10. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Consultado el 14 de enero, de 2015.
11. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Feb;117(2):391-7.
12. A fatal anaphylactic reaction to paclitaxel is described, which was preceded by a possible delayed reaction to the initial infusion. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Jan-Feb;32(1):79.
13. Pagani M, Bonadonna P, Senna GE, Antico A. Standardization of skin tests for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):54-7.
14. Meyer L, Zuberbier T, Worm M, Oettle H, Riese H. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: cross-reactivity to carboplatin and the introduction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol*. 2002 Feb;20(4):1146-7.
15. Maindrault-Goebel F, André T, Tournigand C, Louvet C, Pere-Staub N, Zeghib N et al. Allergy-type reactions to oxaliplatin: Retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer*. 2005 Oct;42(15):2262-7.
16. Castells MC, Matulonis UA. Section Editors Drews RE, Adkinson NF Jr, Deputy Editoros Savarese DMF, Feldweg MA. Infusion reactions to systemic chemotherapy. [Monografía en internet]. Upto-Date; 2015 [acceso 31 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
17. Garufi C, Cristaudo A, Vanni B, Bria E, Aschelter AM, Santucci B et al. Skin testings and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol*. 2003 Mar;14(3):497-8.
18. González-Mahave I, Lobera Labairu T, Blasco Sarramián A, del Pozo Gil MD, Zorrilla M, Vélez de Mendizábal E. Anaphylaxis produced by Oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15(1):75-7.
19. Leguy-Seguín V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):726-30.
20. Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sánchez MN, De Barrio M et al. Diagnosis and Management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16(5):327-30.
21. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer*. 2003 Aug;89(3):477-81.
22. Syrigou EI, Karapanagiotou EM, Alamara cv, Boura PG, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a retrospective study and the development of a desensitization protocol. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Apr;8(2):106-9.

23. Breslow RB, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Feb;102(2):155-60.
24. Martin-Lázaro J, Firvida JL, Berges-Gimeno P. Anaphylaxis after oxaliplatin allergy skin testing. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):267-285.
25. García Avilés MC, Sanz Larruga ML, Lobera Labairu T, Gracia Bara MT, Quiralte Enríquez J. Diagnóstico de la alergia a los fármacos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. *Tratado de alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1349-67.
26. Hewitt MR, Sun W. Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management. *Clin colorectal Cancer*. 2006 Jul;6(2):114-7.
27. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):259-61.
28. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer*. 2007 Jan;15(1):89-93.
29. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Research*. 2014 Jan;34(1):537-40.
30. 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 Jan;15:1.
31. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Baarbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702-12.
32. Katayose Y, Nakagawas K, Onogawa T, Yoshida H, Motoi F, Naitoh T et al. A case of hypersensitivity reaction to reintroduced-oxaliplatin at the second course of oxaliplatin-based chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy for liver metastasis from colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Dec;38(13):2651-3.