

Protocolos de desensibilización con 3-4 bolsas vs 1- 2 bolsas. Nuestra experiencia.

Dra. Beatriz Rojas Hijazo. *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

Dr. José Luis Cubero Saldaña. *Hospital Universitario San Jorge. Huesca.*

Dra. Lucía Ferrer Clavería. *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

Dra. Susana Monzón Ballarín. *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

Introducción

La desensibilización a quimioterápicos es un procedimiento coste-efectivo que mantiene el pronóstico de supervivencia original del paciente y que ha demostrado ser seguro y eficaz en el manejo de reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos⁽¹⁾.

Hasta hace pocos años los únicos protocolos de desensibilización utilizados para alcanzar la dosis objetivo del citostático eran de 12 o 16 pasos, utilizando 3 o 4 soluciones (bolsas) al 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1 de la concentración estándar⁽²⁾. Recientemente, se han empezado a utilizar protocolos de desensibilización de 9 a 16 pasos utilizando una o dos bolsas a la concentración estándar que reducen el tiempo de administración y simplifican el procedimiento, reduciendo posibles errores en la preparación por parte de farmacia y en la administración por parte de enfermería. Estos protocolos de una o dos bolsas se plantean como una alternativa a los protocolos de varias bolsas si la eficacia y la seguridad demostrara ser igual o no inferior⁽³⁻⁶⁾. Hasta la fecha únicamente hay dos estudios publicados en los que se compara la eficacia y la seguridad de los protocolos de 3 y 4 bolsas con los protocolos de 1 bolsa⁽⁷⁻⁸⁾.

El **objetivo** de este trabajo es comparar la eficacia y la seguridad de los nuevos protocolos de desensibilización utilizados de 1 y 2 bolsas con la de los protocolos clásicos de 3 y 4 bolsas en pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad con platinos, taxanos, anticuerpos monoclonales y otros fármacos antineoplásicos (irinotecan, doxorubicina liposomal [Caelyx®], carfilzomib).

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo donde se incluyeron a todos los pacientes desensibilizados que habían sido derivados a nuestro Servicio después de una

reacción de hipersensibilidad inmediata a quimioterápicos o biológicos desde marzo de 2014 hasta diciembre de 2023. Los pacientes procedían mayoritariamente del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, pero también del Hospital Ernest Lluch de Calatayud, del Hospital de Barbastro, del Hospital Universitario San Jorge de Huesca, del Hospital de Alcañiz, del Hospital Obispo Polanco de Teruel y de centros privados. Se utilizaron los protocolos de 3 y 4 bolsas desde marzo de 2014 hasta diciembre de 2020 y los de 1 y 2 bolsas desde enero de 2020 hasta diciembre de 2023. Las desensibilizaciones se llevaron a cabo en el Hospital de día de onco-hematológico del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital de día de oncología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Para asegurar la seguridad y la eficacia de la desensibilización, es importante que la severidad de la reacción inicial sea categorizada adecuadamente para seleccionar el protocolo de desensibilización más adecuado. Únicamente fueron consideradas para desensibilización las reacciones inmediatas que habían ocurrido durante la infusión o en menos de una hora de la finalización del tratamiento. La severidad de las reacciones iniciales fue clasificada utilizando inicialmente la gradación de la CTCAE (9) hasta diciembre de 2021 (Anexo 1) y a partir de enero de 2022 la gradación de Brown (10) (Anexo 2). Se realizó una estratificación del riesgo en bajo riesgo (CTCAE grado 1 o Brown grado 1), riesgo moderado (CTCAE grado 2 o Brown grado 2) o alto riesgo (CTCAE grados 3-4 o Brown grado 3).

Se requirió una decisión coordinada entre el paciente, el oncólogo y el alergólogo para la indicación de desensibilización, teniendo en cuenta la reacción inicial, las pruebas cutáneas, los resultados de IL-6 y triptasa sérica, así como el riesgo basal del paciente en relación a sus enfermedades y comorbilidades asociadas y si tomaban betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Se realizó desensibilización a pacientes que habían firmado un consentimiento informado y presentaron una reacción de hipersensibilidad inmediata con positividad en las pruebas cutáneas con el fármaco responsable y/o una elevación de la triptasa sérica independientemente de su riesgo basal. También se llevó a cabo en pacientes con pruebas cutáneas negativas que habían tenido una reacción de grado moderado o severo con o sin elevación de IL-6. No se realizaron desensibilizaciones en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS/DiHS, pustulosis exantemática aguda generalizada o eritoderma difusa con descamación, reacciones de hipersensibilidad tipo II o III o trastornos autoinmunes producidos por fármacos.

Antes de iniciar el tratamiento mediante desensibilización, se administró premedicación con los fármacos prescritos por el oncólogo siguiendo las instrucciones del fabricante para cada fármaco y con los medicamentos prescritos por el alergólogo, normalmente montelukast 10 mg y ácido acetilsalicílico (AAS) 300 o 500 mg administrados según síntomas clínicos en la reacción inicial.

Los protocolos de desensibilización se realizaron bajo la supervisión de personal sanitario experimentado (un alergólogo y una enfermera de hospital de día) en reconocer los signos y síntomas de una posible reacción durante el procedimiento. Únicamente en

aquellos pacientes con reacciones extremadamente severas la desensibilización se llevó a cabo en la UCI.

Hasta diciembre de 2020 utilizábamos para las desensibilizaciones los protocolos de 3 y 4 bolsas. En el caso del protocolo de 3 bolsas, la bolsa 1 tenía una dilución al 1/100, la 2 al 1/10 y la 3 al 1/1 de la concentración estándar. En el caso del protocolo de 4 bolsas, la bolsa 1 tenía una dilución al 1/1000, la 2 al 1/100, la 3 al 1/10 y la 4 al 1/1 de la concentración estándar. Los protocolos de 3 bolsas se utilizaban para reacciones leves y los de 4 bolsas para reacciones moderadas-severas. La duración media de la desensibilización con el protocolo de 3 bolsas era de 5h40' para los platinos y una hora más para los taxanos y con el protocolo de 4 bolsas 6h40' para los platinos y una hora más para los taxanos.

Desde enero de 2021, se comenzaron a realizar en el Sº de Alergología dos procedimientos diferentes de desensibilización según el tipo de reacción presentada por el paciente. Estos son:

- Protocolo de 1 bolsa y 12 pasos para las reacciones leves-moderadas (Anexo 3)
- Protocolo de 2 bolsas y 16 pasos para las reacciones moderadas-severas (Anexo 4)

Gracias a las bombas de perfusión de alta precisión utilizadas en la actualidad, podemos programar multipasos (hasta 10 pasos) y comenzar a infundir pequeñas cantidades de citostático a velocidades de 0,1 ml/h a la concentración estándar, sin necesidad de hacer diluciones.

Ambos protocolos de una y dos bolsas reintroducen el fármaco a un ritmo lento, comenzando con una concentración de 1/1 para el protocolo de 1 bolsa o 1 de 1/100 para el protocolo de 2 bolsas) en relación con la dosis objetivo y alcanzando la dosis completa en unas 4h 30 minutos para el protocolo de 1 bolsa con platinos, 5h 20 minutos para el protocolo de 1 bolsa con taxanos y de 5h y 30 minutos para el protocolo de dos bolsas con platinos y de 6h 20 minutos con taxanos. Se va duplicando x2 o 2,5 la cantidad de fármaco administrado cada 15 minutos. Se desarrollan mediante la administración de 12-16 pasos consecutivos, a velocidades de infusión crecientes. Junto con la infusión del fármaco se administra fluidoterapia de empuje en "Y" normalmente a la velocidad de 200 ml/h, por la misma vía que la quimioterapia. Esto asegura la infusión de pequeñas cantidades del fármaco. Sobre todo esto es importante en los primeros pasos, cuando las velocidades son tan bajas. El sistema de infusión es purgado con el fármaco por el Servicio de Farmacia en la campana de preparación de fármacos citostáticos hasta el final de la vía para mantener un control preciso de la dosis administrada desde el principio. También desde farmacia suben el equipo con un conector de seguridad o válvula antirreflujo conectada al sistema para que no gotee cuando estamos desensibilizando con 2 bolsas y enfermería cambia de la bolsa 1 a la bolsa 2 porque se desecha la mayor parte. Al garantizar la estanqueidad del sistema evita el contacto o la aerosolización del citostático.

Cuando se producía una reacción durante la desensibilización, el manejo incluía la interrupción de la infusión y la administración del tratamiento indicado (Anexo 5). Las reacciones que ocurrieron durante la desensibilización fueron clasificadas acorde a la clasificación de CTCAE (hasta diciembre de 2021) o Brown (a partir de enero de 2022) en leves

(CTCAE grado 1 o Brown grado 1) cuando había únicamente implicación cutánea o subcutánea, moderadas (CTCAE grado 2 y Brown grado 2) cuando estaban presentes síntomas cardiovasculares, respiratorios o gastrointestinales y severas (CTCAE grados 3-4 o Brown grado 3) cuando había desaturación, hipotensión o compromiso neurológico (Anexos 1 y 2). Cuando había una reacción, en futuras desensibilizaciones, se modificaba el protocolo o se introducían pasos intermedios.

Por último, además de valorar la tasa de reacciones y el grado de gravedad de las mismas también se valoró la tasa de éxito obtenida, entendida como los pacientes que completaron el tratamiento con desensibilización.

Para el **análisis estadístico**, la base de datos fue recogida con el programa informático Microsoft Office Excel 97 – 2003 (Redmond, Washington, EE.UU.). Se utilizó el programa informático SPSS versión 15.0 (Chicago, Illinois, EE.UU.).

En el análisis descriptivo de la muestra se emplearon porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (media y/o mediana cuando existía asimetría o dispersión grande) y de dispersión (desviación estándar), así como los valores mínimos y máximos.

Para el análisis bivalente de las variables categóricas se emplearon las pruebas de chi2 y OR (*odds ratio*, razón de posibilidades) con los correspondientes intervalos de confianza. Se aplicaron las pruebas exactas de Fisher y Pearson. En el caso de variables ordinales se utilizó el test de Kruskal Wallis.

Se ha considerado un valor de p menor de 0,05 estadísticamente significativo.

Resultados

Entre enero de 2014 y diciembre de 2023, se realizaron un total de 1.376 desensibilizaciones en 220 pacientes (tabla 1, figura 1).

Se realizaron 592 (43%) desensibilizaciones utilizando el protocolo de 3-4 bolsas a 91 pacientes (media 6,5; mediana 5; mínimo 1; máximo 36). Se utilizó el protocolo de 3 bolsas en 482 desensibilizaciones (35% del total) y el de 4 bolsas en 110 desensibilizaciones (8% del total).

n pacientes:	220
n desensibilizaciones:	1376
Media:	6,25
Desviación estándar:	6,03
Mediana:	5
Moda:	2
Mínimo:	1
Máximo:	41

Tabla 1. N° pacientes y n° desensibilizaciones total

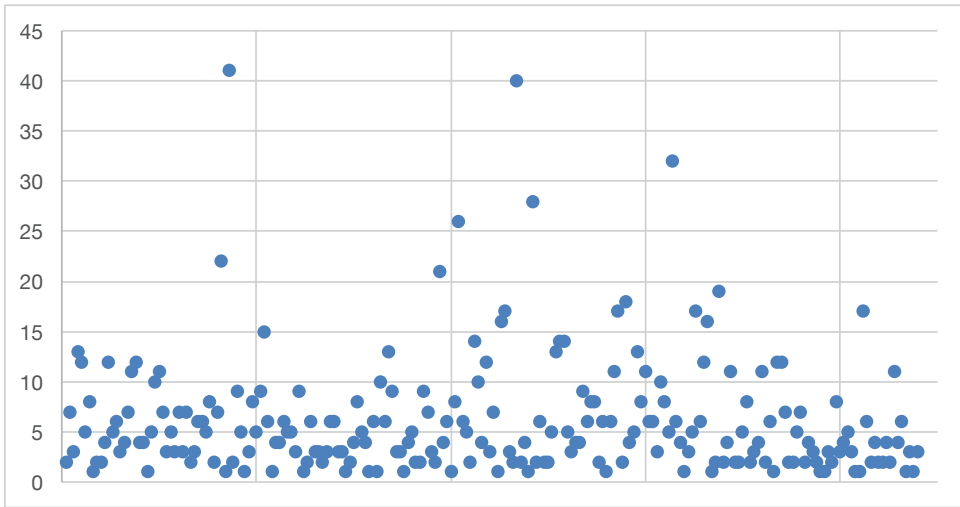


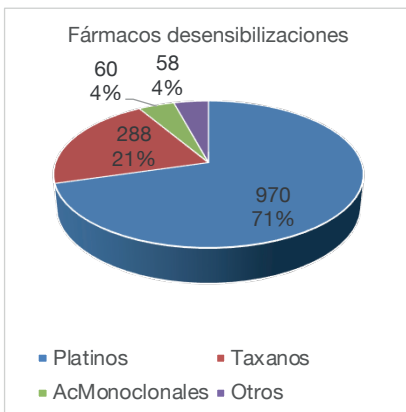
Figura 1. n° desensibilizaciones por paciente TOTAL

Se realizaron 784 (57%) desensibilizaciones utilizando el protocolo de 1-2 bolsas a 151 pacientes (media 5,2; mediana 4; mínimo 1; máximo 32). Se utilizó el protocolo de 1 bolsa en 653 desensibilizaciones (47,5% del total) y el de 2 bolsas en 131 desensibilizaciones (9,5% del total).

A 22 de los pacientes se les comenzó realizando un protocolo de 3-4 bolsas (total 155 desensibilizaciones; media 7; mediana 5; mínimo 1; máximo 36) y posteriormente se les realizó el equivalente de 1-2 bolsas (total 140 desensibilizaciones; media 6,4; mediana 5; mínimo 1; máximo 18) cuando se instauró el nuevo protocolo en ambos hospitales.

Se realizaron 970 desensibilizaciones a platinos (70,5%), 288 a taxanos (20,9%), 60 a anticuerpos monoclonales (4,4%) y 58 a otros fármacos (4,2%). Ver tabla 2 y figura 2.

La premedicación utilizada podemos verla en el anexo 6.



La mayoría de las desensibilizaciones (1.094, 79,5%) no presentaron ninguna sintomatología durante la misma y de las 282 (20,5%) en las que sí que presentaron reacción esta fue leve en 126 (44,7%), moderada en 103 (36,5%) y grave en 53 (18,8%) (figura 4).

Figura 2. Desensibilizaciones realizadas con cada fármaco

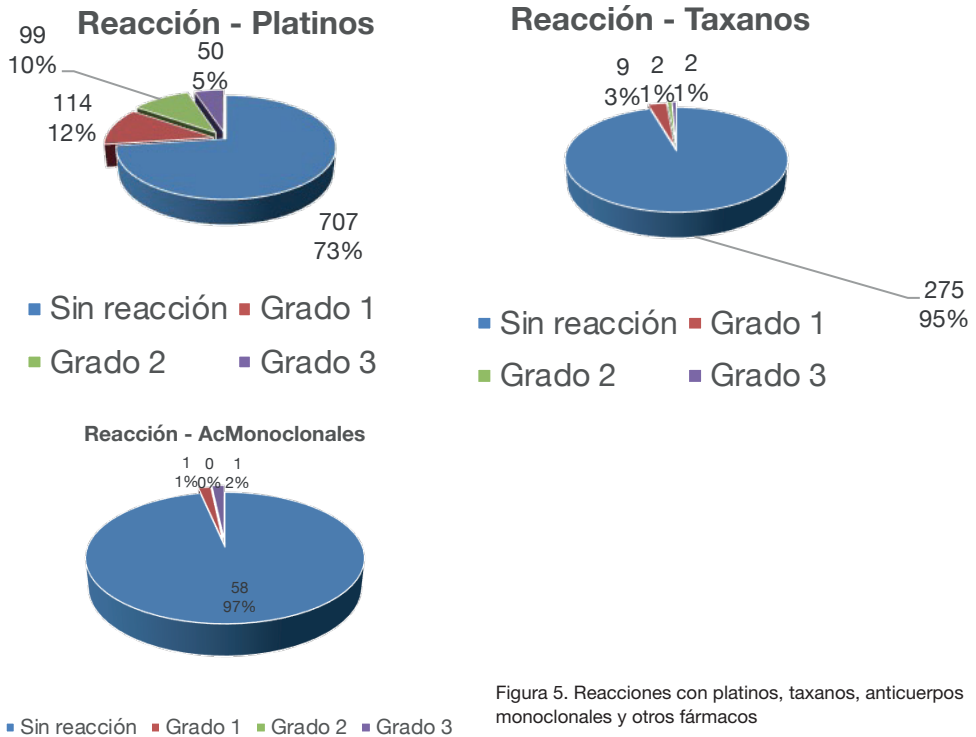
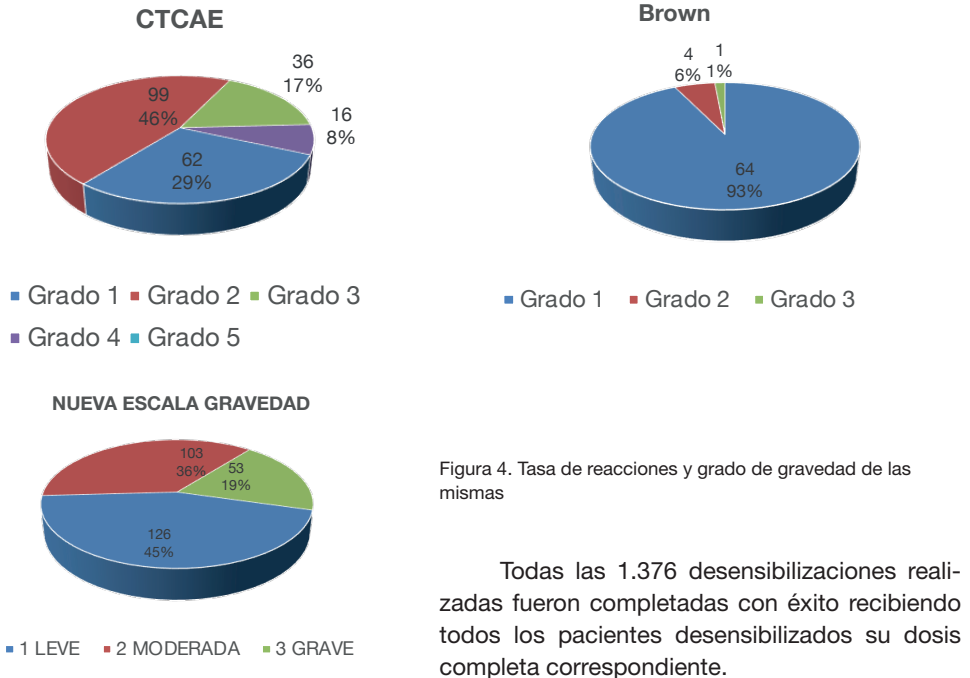
El grupo de fármacos en el que se han presentado con mayor frecuencia reacciones son los platinos (263 de 970, 27,1%), seguido del grupo de otros fármacos (4 de 54, 6,9%), taxanos (13 de 275, 4,5%) y anticuerpos monoclonales (2 de 58, 3,3%), con diferencias estadísticamente significativas (Chi2 $p<0,0001$) (figura 5). Estas diferencias significativas se mantienen al analizar los grupos de 3-4 bolsas y 1-2 bolsas por separado (Chi2 $p<0,0001$ en ambos grupos).

Si comparamos la tasa de reacciones entre el protocolo de 3-4 bolsas y el de 1-2 bolsas observamos diferencias estadísticamente significativas (Chi2 $p<0,0001$): el grupo de 3-4 bolsas presentaron reacción en 158 de 592 desensibilizaciones (26,7%) y el de 1-2 bolsas en 124 de 784 desensibilizaciones (15,8%). La OR es 1,687 (IC95% 1,368-2,081).

Además, las reacciones fueron más graves (Chi2 $p<0,0001$ y Kruskal Wallis $p<0,0001$): en el grupo de 3-4 bolsas hubo 45 reacciones leves (28,5%), 72 moderadas (45,6%) y 41 graves (25,9%) y en el grupo de 1-2 bolsas hubo 81 reacciones leves (65,3%), 31 moderadas (25,0%) y 12 graves (9,7%) (Figuras 6 y 7).

FÁRMACOS		
oxaliplatino	726 (52,8%)	Platinos 970 (70,5%)
carboplatino	226 (16,4%)	
cisplatino	18 (1,3%)	
paclitaxel	245 (17,8%)	Taxanos 288 (20,9%)
docetaxel	42 (3,1%)	
Abraxane®	1 (0,1%)	
rituximab	29 (2,1%)	AcMonoclonales 60 (4,4%)
trastuzumab	11 (0,8%)	
bevacizumab	5 (0,4%)	
cetuximab	11 (0,8%)	
pembrolizumab	2 (0,1%)	
atezolizumab	2 (0,1%)	
irinotecan	36 (2,6%)	Otros 58 (4,2%)
Caelyx®	12 (0,9%)	
carfilzomib	10 (0,7%)	

Tabla 2. Número de desensibilizaciones realizadas a cada fármaco.



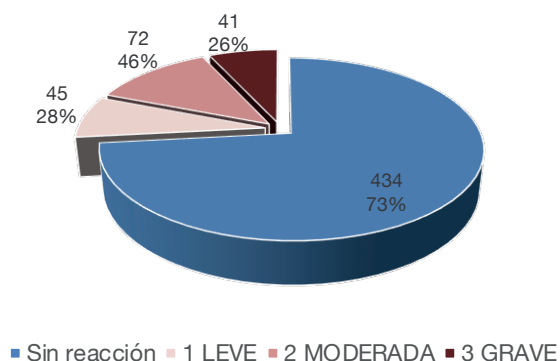


Figura 6. Reacciones y gravedad de las mismas en el grupo de 3-4 bolsas.

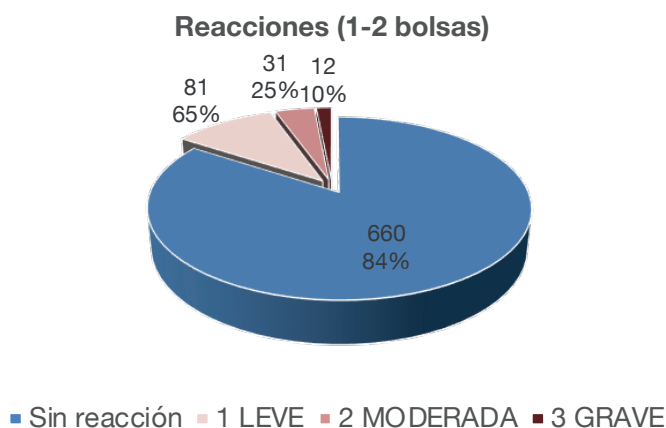


Figura 7. Reacciones y gravedad de las mismas en el grupo de 1-2 bolsas.

Discusión

Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de los protocolos de desensibilización de una y dos bolsas con la de los protocolos de tres y cuatro bolsas en pacientes con hipersensibilidad a platinos, taxanos, anticuerpos monoclonales y otros fármacos (irinotecan, doxorubicina liposomal [Caelyx®], carfilzomib). Todas las desensibilizaciones realizadas finalizaron con éxito, tanto las realizadas con los protocolos de una y dos bolsas como las de tres y cuatro bolsas, lo cual demuestra que la eficacia de ambos protocolos es igual. Obtuvimos una menor tasa de reacciones con los protocolos de una y dos bolsas, la mayoría de ellas leves. Hubo mayor tasa de reacciones moderadas y severas con los protocolos de tres y cuatro bolsas que con los de una y dos bolsas.

Las ventajas de estos protocolos de una y dos bolsas son la menor duración del procedimiento (anexos 7 y 8), la simplificación del trabajo de farmacia y enfermería disminuyendo así la posibilidad de error y la garantía de la estabilidad de los fármacos utilizados. Todas estas ventajas hacen que sean una alternativa válida y atractiva a los protocolos multi-bolsa.

Otros estudios han evaluado previamente el empleo de una única bolsa en sus protocolos de desensibilización. Todos ellos coinciden en que el empleo de una única bolsa tiene las ventajas antes comentadas.

En 2016, Vidal et al.(3) publican un estudio de 58 desensibilizaciones en 12 pacientes que habían presentado reacciones de hipersensibilidad carboplatino y taxanos, que fueron desensibilizados con un protocolo de una bolsa 16 pasos. Estos autores se plantean realizar desensibilizaciones con protocolos de 1 bolsa porque la estabilidad del fármaco en las soluciones diluidas no estaba garantizada. Únicamente un paciente tuvo síntomas leves (prurito). El resto de los pacientes no presentaron ninguna reacción, concluyendo los autores que este protocolo era seguro, efectivo, más corto que los utilizados hasta entonces de 3 bolsas y garantizaba la estabilidad de la solución. Posteriormente en 2018, Vázquez-Sánchez et al.(11) también publicaron un estudio donde se analiza la estabilidad de carboplatino en las soluciones diluidas de los protocolos, resultando que la dilución de 0,2 mg/ml es estable durante 24 horas, pero no se pudo garantizar la estabilidad del fármaco más de 3h para diluciones de 0,02 mg/ml.

En 2017, Pérez Rodríguez et al.(5), publican un estudio prospectivo, observacional, de 3 años de duración (de enero de 2013 a diciembre de 2016) con 490 desensibilizaciones a platinos, taxanos, anticuerpos monoclonales (rituximab, cetuximab) y otros (irinotecan, doxorubicina, pemetrexed, folinato cálcico) en 90 pacientes. Utilizaron un protocolo de 1 bolsa 9 pasos, comenzando la infusión a una velocidad de 5 ml/h. 16 pacientes (17,77%) tuvieron 26 reacciones (5%), de las cuales 14 (3%) fueron de grado I y 12 (2%) de grado II de Brown. Ninguna de grado III. En un 95% del total de las desensibilizaciones no hubo reacciones. La mayoría de las reacciones que tuvieron lugar durante las desensibilizaciones ocurrieron con las sales de platino, la mayoría fueron de grado 1. Se completaron todos los tratamientos excepto 3 ciclos (99%), 2 de ellos a petición del paciente. Los autores concluyen que este protocolo es seguro y eficaz especialmente para reacciones iniciales leves o moderadas y para fármacos antineoplásicos diferentes a los platinos.

Chung et al.(4) en 2018 publican un estudio observacional, retrospectivo, desde noviembre 2015 a marzo 2017. Realizaron 175 desensibilizaciones con sales de platino a 36 pacientes donde utilizaron un protocolo de una bolsa con 12 pasos. Modificaron el protocolo a 16 pasos si los pacientes presentaban reacciones de repetición durante la desensibilización. 29 desensibilizaciones de las 175 (16,6%) tuvieron reacciones. 15 (9%) tuvieron reacciones leves, 13 (7%) moderadas y 1 (1%) severas. Todas las desensibilizaciones realizadas en este estudio fueron completadas con éxito. La proporción de reacciones severas durante la desensibilización fue significativamente inferior a la proporción de reacciones severas sufridas inicialmente. Los autores concluyeron que el protocolo era seguro y eficaz en pacientes con reacciones de hipersensibilidad frente a sales de platino y lo proponen como alternativa a los protocolos existentes de varias diluciones.

En 2022 Kim HH et al.(12) publican un estudio observacional retrospectivo de 3 años de duración (enero de 2018 a diciembre de 2020) con 1.143 desensibilizaciones con platinos, taxanos y anticuerpos monoclonales en 228 pacientes. Utilizaron un protocolo de 1 bolsa con 12 pasos. Obtuvieron reacciones en 292 de 1.143 desensibilizaciones (26%). No tuvieron reacciones en un 74% de las desensibilizaciones. Los fármacos que más reacciones obtuvieron fueron los platinos (34%), la mayoría de grado 1. Con anticuerpos monoclonales hubo un 18% de reacciones, la mayoría de grado 2 (11%) y con taxanos hubo un 12% de reacciones, la mayoría de grado 2 (8%). Los autores concluyeron que el protocolo utilizado era seguro y eficaz.

Los dos únicos estudios publicados que comparan la eficacia y la seguridad de los protocolos de 3 bolsas con los protocolos de 1 bolsa son los de Lee et al. (8) en 2019 y Sala-Cunill et al.(7) en 2020. El primero en realizar esta comparación fue el grupo de Lee que en 2019 lleva a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de 2011 a 2018. Se realizaron 211 desensibilizaciones con paclitaxel a 49 pacientes, 124 con un protocolo de 1 bolsa con 13 pasos y 87 con un protocolo de 3 bolsas. En 24 pacientes se utilizó el protocolo de 1 bolsa y en 25 el protocolo de 3 bolsas. Aunque la proporción de pacientes que tuvieron una reacción al menos una vez no fue diferente en ambos grupos (58,3% vs 52%, $p=0,656$), la tasa de reacciones fue más baja con el protocolo de 1 bolsa (16% vs 27%, $p<0,05$). El porcentaje de reacciones de grado 1 fue igual con ambos protocolos, pero el porcentaje de reacciones de grado 2 y 3 fue mayor con el protocolo de 3 bolsas con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$). Se completaron un 98,1% de los tratamientos sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (3 pacientes del protocolo de 1 bolsa y 1 de 3 bolsas no completaron el tratamiento). La distribución de la severidad de las reacciones iniciales no se comparó entre los pacientes que recibieron una desensibilización con 1 bolsa vs 3 bolsas por lo que no se pudo concluir que el protocolo de 1 bolsa fuese verdaderamente no inferior al protocolo de 3 bolsas en el estudio. Los autores concluyen que el protocolo de 1 bolsa no fue inferior al protocolo de 3 bolsas en términos de porcentaje y severidad de las reacciones y tuvo una tasa de éxito comparable. Las limitaciones de su estudio fueron que se trataba de un estudio retrospectivo, no randomizado donde no se habían realizado pruebas cutáneas ni provocaciones, lo cual podría haber llevado a incurrir en un sesgo de selección, ya que un porcentaje de pacientes podrían no ser alérgicos y haber tenido una reacción por liberación de citoquinas o mixta, lo cual podría hacer que los resultados variaran.

El otro estudio publicado que compara la eficacia y seguridad de un protocolo de 3 bolsas con uno de 1 bolsa de 11 pasos es el del grupo de Sala-Cunill et al.(7) que llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo entre 2014 y 2019 con platinos, taxanos, anticuerpos monoclonales y otros fármacos (doxorubicina, etopósido, irinotecan). La estratificación del riesgo y la valoración de las reacciones durante la desensibilización siempre las realizaron los mismos alergólogos para evitar variabilidad en los criterios de clasificación de los pacientes. Se llevaron a cabo 639 desensibilizaciones en 157 pacientes. Con 48 pacientes utilizaron el protocolo de 3 bolsas y con 109 el de 1 bolsa. Hubo reacciones en aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos protocolos, la mayoría leves, sin diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la severidad ($p=0,8$). Se obtuvieron un 31% de reacciones leves, 17% moderadas y ninguna severa con

el protocolo de 3 bolsas y 40% de reacciones leves, 7% moderadas y 2% severas con el protocolo de 1 bolsa.

Las sales de platino tuvieron la tasa más elevada de reacciones (57%) durante la desensibilización en relación con los taxanos que tuvieron la más baja (18%). Con biológicos y otros fármacos (irinotecan, doxorrubicina y etopósido) hay menor número de pacientes desensibilizados. Con biológicos también reaccionaron la mitad de los pacientes con ambos protocolos aunque la mayor parte de las reacciones fueron leves.

Estos autores concluyen que el protocolo de 1 bolsa no es inferior en términos de eficacia y seguridad al protocolo convencional de 3 bolsas.

Hasta la fecha de publicación de este artículo del grupo de Sala-Cunill (2020) éste es el estudio más extenso realizado en un único centro que compara los protocolos de desensibilización con tres bolsas (48 pacientes) y con una bolsa (109 pacientes) a lo largo de un período de 6 años (2014-2019).

El estudio que hemos realizado nuestro grupo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa tiene una duración superior, de 9 años (2014-2023), e incluye un mayor número de pacientes (220) y desensibilizaciones (1.376) con 3-4 bolsas (592) y con 1-2 bolsas (784) que los estudios de los grupos de Sala-Cunill y Lee.

Encontramos varias limitaciones en nuestro estudio. La primera es que ha sido un estudio llevado a cabo retrospectivamente en dos centros. Por tanto, la generalización de los resultados es limitada. A pesar de eso, el número de pacientes tratados con estos protocolos es alto. La segunda es que el estudio alergológico no está completado en algunos pacientes, ya que no se realizaron provocaciones a los pacientes que tuvieron pruebas negativas y reacciones iniciales de grado leve y quizá hubieran tolerado el fármaco pudiendo incurrir por tanto en un sesgo de selección. La tercera es que los protocolos han sido efectivos para fármacos con diferentes estructuras químicas y que causan reacciones de hipersensibilidad por diferentes mecanismos. La cuarta es que la estratificación y valoración de las reacciones de hipersensibilidad durante las desensibilizaciones no fueron siempre llevadas a cabo por los mismos alergólogos a lo largo de los años de trabajo, por lo que podría haber variabilidad en los criterios de clasificación de los pacientes provocando de nuevo un sesgo de selección. Una última limitación es que se incluyen las desensibilizaciones realizadas desde el principio, habiendo ido mejorando a lo largo de estos casi 10 años la técnica con la experiencia de otros centros y del nuestro propio introduciendo purgado de las bolsas, utilización de suero de empuje en "Y", introducción de escalones intermedios con premedicación, modificación de protocolos, mejora en la estratificación de los pacientes, etc.

Conclusiones

Los protocolos de desensibilización de una y dos bolsas con 12 y 16 pasos respectivamente parecen seguros, efectivos y bien tolerados. Además, reducen el tiempo requerido para la administración y simplifican la logística.



Bibliografía

1. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. Reply. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1483–4.
2. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1575–84.
3. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisen M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep;4(5):1003–5.
4. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY, et al. A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Nov 13;82(5):777–85.
5. Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, et al. Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep;6(5):1621–1627.e6.
6. Tsao LR, Otani IM. One-Bag Desensitization Protocols in the Management of Chemotherapy Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):4055–9.
7. Sala-Cunill A, Molina-Molina GJ, Verdesoto JT, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Galvan-Blasco P, et al. One-Dilution Rapid Desensitization Protocol to Chemotherapeutic and Biological Agents: A Five-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):4045–54.
8. Lee JH, Moon M, Kim YC, Chung SJ, Oh J, Kang DY, et al. A One-Bag Rapid Desensitization Protocol for Paclitaxel Hypersensitivity: A Noninferior Alternative to a Multi-Bag Rapid Desensitization Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):696–703.
9. Freitas-Martínez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2021 Jan;112(1):90–2.
10. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):371–6.
11. Vázquez-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Córdoba-Díaz D, Córdoba-Díaz M, Molina-García T. Stability of carboplatin infusion solutions used in desensitization protocol. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019 Jul 10;25(5):1076–81.
12. Kim HH, Seo J, Ahn YH, Kim H, Yoon JE, Suh JH, et al. Analysis of Breakthrough Reactions in 1,143 Desensitization Procedures in a Single Tertiary Hospital Using a One-Bag Desensitization Protocol. *Frontiers in allergy*. 2022;3:786822.

ANEXOS


Anexo 1. Grados de Severidad de las RHS según la clasificación de CTCAE

GRADOS DE SEVERIDAD DE LAS RHS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN CTCAE (utilizada hasta 31/12/2021)	
GRADO	SÍNTOMAS
1	Sofoco o rash transitorio Fiebre por fármaco <38°C
2	Rash, sofocos, urticaria, disnea Fiebre por fármaco >38°C
3	Broncoespasmo sintomático con o sin urticaria Indicada mediación parenteral Edema relacionado con la alergia/angioedema Hipotensión
4	Anafilaxia
5	Muerte

Anexo 1. Grados de Severidad de las RHS según la clasificación de CTCAE

GRADOS DE SEVERIDAD DE LAS RHS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE BROWN (utilizada desde 1/1/2022)			
GRADO	ALTERACIÓN SIGNOS VITALES	Nº SISTEMAS	AFECTACIÓN SISTEMAS / SIGNOS VITALES
1	NO	1	Piel
2	NO	>2	Respiratorio Cardiovascular Gastrointestinal
3	SI	>2	Hipoxia: cianosis o Sat O2 <92% Hipotensión: TAS<90 Síncope/Shock/Paro cardíaco Incontinencia/Convulsiones

Anexo 4. Protocolo de desensibilización 2 bolsas y 16 pasos



HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESÁ"
SERVICIO DE ALERGOLOGÍA

NHC:
PRIMER APELLIDO: apellido 1
SEGUNDO APELLIDO: apellido 2
NOMBRE: nombre

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN

Fecha:
Fármaco: **OXALIPLATINO**
Concentración comercial (mg/ml): **5**
Dosis deseada (mg): **100**
Tiempo administración standard (h): **2**
Velocidad máxima t.standard: **250,00**

	Volumen bolsa	Concentración bolsa	mg totales en bolsa	Volumen usado bolsa
Bolsa 1	250,00 mL	0,004 mg/mL	1 mg	23,925 mL
Bolsa 2	500,00 mL	0,200 mg/mL	99,9 mg	500,00 mL

** Debe prepararse y purgarse 2 equipos de la bomba desde SªFarmacia con el contenido de la Bolsa 1 y Bolsa 2 hasta el extremo distal y colocar conectores de seguridad 46875 ADAPTADOR DE JERINGA FARMACOS BIOPELIGR*

Escalón	Bolsa	Vel (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	Bolsa 1	0,4	15	0,1	0,0004	0,0004
2	Bolsa 1	0,8	15	0,2	0,0008	0,0012
3	Bolsa 1	1,5	15	0,375	0,0015	0,0027
4	Bolsa 1	3	15	0,75	0,0030	0,0057
5	Bolsa 1	6	15	1,5	0,0060	0,0117
6	Bolsa 1	12	15	3	0,0120	0,0237
7	Bolsa 1	24	15	6	0,0240	0,0477
8	Bolsa 1	48	15	12	0,0480	0,0957
9	Bolsa 2	2,0	15	0,5	0,0999	0,1956
10	Bolsa 2	4,0	15	1	0,1998	0,3954
11	Bolsa 2	8,0	15	2	0,3996	0,7950
12	Bolsa 2	16,0	15	4	0,7992	1,5943
13	Bolsa 2	32,0	15	8	1,5985	3,1927
14	Bolsa 2	64,0	15	16	3,1969	6,3897
15	Bolsa 2	128,0	15	32	6,3939	12,7835
16*	Bolsa 2	250,0	104,8	436,50	87,2165	100,0000
Tiempo total (min):			329,8			
Tiempo total (horas):			5:29			

Anexo 5. Tratamiento de las reacciones según el grado de severidad de Brown

A) Reacciones de hipersensibilidad grado 1:

Estas reacciones grado 1 dada la falta de gravedad existente, pueden tratarse con antihistamínicos +/- corticoides:

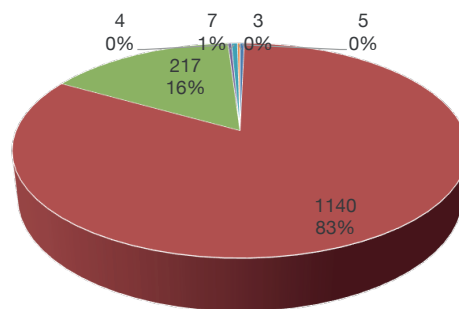
- Antihistamínicos:
 - anti-H1 como dexclorfeniramina (Polaramine®) 2-6 mg/8-12 horas por vía oral o 5-25 mg vía IV o

- Corticoides:
 - hidrocortisona 100-1000 mg vía IV
 - metilprednisolona (Solumoderin®/Urbason®) 125 mg vía intravenosa (o
 - pauta descendente de corticoides por vía oral)

B) Reacciones de hipersensibilidad grado 2,3:

- Interrumpir la infusión del citostático o fármaco antineoplásico
- Toma de constantes (TA, FC, SatO2, Temperatura) y monitorización si es posible
- Soporte respiratorio y hemodinámico si es preciso
- Adrenalina 1:1000 (0.3-0.5 mg vía IM) cada 15-20 minutos, hasta 6 dosis en caso de sospecha de reacción anafiláctica
- Antihistamínicos:
 - anti-H1 como dexclorfeniramina (Polaramine®) 5-25 mg vía IV
- Corticoides (aunque no han demostrado ser eficaces en las reacciones anafilácticas iniciales, pueden administrarse para bloquear los síntomas tardíos y prevenir posteriores recurrencias):
 - hidrocortisona 100-1000 mg o metilprednisolona (Solumoderin®/Urbason®) 125 mg vía IV
- Salbutamol inhalado
- Paracetamol 1 gr IV si fiebre, cefalea o dolor lumbar o torácico

Anexo 6. Premedicación utilizada



- ninguna
- AAS y montelukast
- AAS, montelukast y antihistamínicos
- AAS, montelukast, antihistamínicos y corticoides
- montelukast
- antihistamínicos y corticoides



Anexo 7. Comparación 4 bolsas vs 2 bolsas (p.e. Oxaliplatino 100 mg)

Escalón	Bolsa	Vel (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	Bolsa 1	3	15	0,75	0,0003	0,0003
2	Bolsa 1	6	15	1,5	0,0006	0,0009
3	Bolsa 1	11	15	2,75	0,0011	0,0020
4	Bolsa 1	23	15	5,75	0,0023	0,0043
5	Bolsa 2	3	15	0,75	0,0030	0,0073
6	Bolsa 2	6	15	1,5	0,0060	0,0133
7	Bolsa 2	11	15	2,75	0,0110	0,0243
8	Bolsa 2	23	15	5,75	0,0230	0,0473
9	Bolsa 3	6	15	1,5	0,0595	0,1068
10	Bolsa 3	11	15	2,75	0,1091	0,2159
11	Bolsa 3	23	15	5,75	0,2282	0,4441
12	Bolsa 3	45	15	11,25	0,4464	0,8905
13	Bolsa 4	11	15	2,75	1,0100	1,9005
14	Bolsa 4	23	15	5,75	2,1119	4,0124
15	Bolsa 4	45	15	11,25	4,1319	8,1443
16	Bolsa 4	90	166,7	250,07	91,8557	100,0000
Tiempo total (min):			391,7			
Tiempo total (horas):			6:31			

Escalón	Bolsa	Vel (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	Bolsa 1	0,4	15	0,1	0,0004	0,0004
2	Bolsa 1	0,8	15	0,2	0,0008	0,0012
3	Bolsa 1	1,5	15	0,375	0,0015	0,0027
4	Bolsa 1	3	15	0,75	0,0030	0,0057
5	Bolsa 1	6	15	1,5	0,0060	0,0117
6	Bolsa 1	12	15	3	0,0120	0,0237
7	Bolsa 1	24	15	6	0,0240	0,0477
8	Bolsa 1	48	15	12	0,0480	0,0957
9	Bolsa 2	2,0	15	0,5	0,0999	0,1996
10	Bolsa 2	4,0	15	1	0,1998	0,3994
11	Bolsa 2	8,0	15	2	0,3996	0,7990
12	Bolsa 2	16,0	15	4	0,7992	1,5943
13	Bolsa 2	32,0	15	8	1,5985	3,1927
14	Bolsa 2	64,0	15	16	3,1969	6,3897
15	Bolsa 2	128,0	15	32	6,3939	12,7835
16*	Bolsa 2	250,0	104,8	436,50	87,2165	100,0000
Tiempo total (min):			329,8			
Tiempo total (horas):			5:29			

Anexo 8. Comparación 3 bolsas vs 1 bolsa (p.e. Oxaliplatino 100 mg)

Escalón	Bolsa	Vel (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	Bolsa 1	3	15	0,75	0,0030	0,0030
2	Bolsa 1	6	15	1,5	0,0060	0,0090
3	Bolsa 1	11	15	2,75	0,0110	0,0200
4	Bolsa 1	23	15	5,75	0,0230	0,0430
5	Bolsa 2	6	15	1,5	0,0595	0,1025
6	Bolsa 2	11	15	2,75	0,1091	0,2116
7	Bolsa 2	23	15	5,75	0,2282	0,4398
8	Bolsa 2	45	15	11,25	0,4464	0,8862
9	Bolsa 3	11	15	2,75	1,0100	1,8962
10	Bolsa 3	23	15	5,75	2,1119	4,0081
11	Bolsa 3	45	15	11,25	4,1319	8,1400
12	Bolsa 3	90	166,7	250,07	91,8600	100,0000
Tiempo total (min):			331,7			
Tiempo total (horas):			5:31			

Escalón	Bolsa	Vel (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	Bolsa 1	0,1	15	0,025	0,0050	0,0050
2	Bolsa 1	0,2	15	0,05	0,0100	0,0150
3	Bolsa 1	0,4	15	0,1	0,0200	0,0350
4	Bolsa 1	0,8	15	0,2	0,0400	0,0750
5	Bolsa 1	2,0	15	0,5	0,1000	0,1750
6	Bolsa 1	4,0	15	1	0,2000	0,3750
7	Bolsa 1	8,0	15	2	0,4000	0,7750
8	Bolsa 1	16,0	15	4	0,8000	1,5750
9	Bolsa 1	32,0	15	8	1,6000	3,1750
10	Bolsa 1	64,0	15	16	3,2000	6,3750
11	Bolsa 1	128,0	15	32	6,4000	12,7750
12*	Bolsa 1	250,0	104,7	436,13	87,2250	100,0000
Tiempo total (min):			269,7			
Tiempo total (horas):			4:29			