

Eladia Alarcón Gallardo

Prevención de reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Lobera Labairu, Teófilo
Sebastián Ariño, Antonio Francisco

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PREVENCIÓN DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A OXALIPLATINO

Autor

Elena Alarcón Gallardo

Director/es

Lobera Labairu, Teófilo
Sebastián Ariño, Antonio Francisco

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015

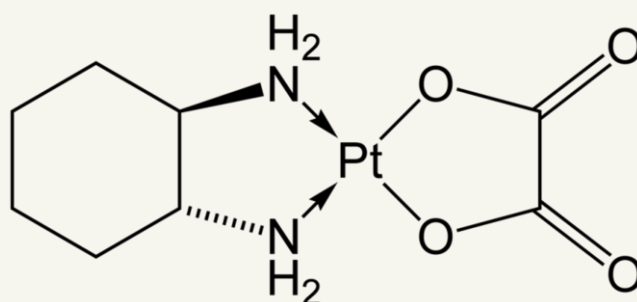
2015



Prevención de reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino

Universidad de Zaragoza

Tesis doctoral
Eladia Alarcón Gallardo



Directores de tesis:
Dr. Teófilo Lobera Labairu
Dr. Antonio Sebastián Ariño



Eladia Alarcón Gallardo

eladia.alarcon@gmail.com

DNI: 75229080-J

Directores de tesis:

Dr. Teófilo Lobera Labairu

Dr. Antonio Sebastián Ariño

DR. D. ANTONIO Francisco, SEBASTIÁN ARIÑO, PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, HAGO CONSTAR:

Que D^a. Eladia Alarcón Gallardo ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Prevención de reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico adecuados para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en,

Zaragoza, a 1 de Julio de 2015.



DR. D. TEÓFILO LOBERA LABAIRU, JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE ALERGOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN PEDRO DE LOGROÑO, HAGO CONSTAR:

Que D^a. Eladía Alarcón Gallardo ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Prevención de reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico adecuados para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en,

Zaragoza, a 1 de Julio de 2015.



Agradecimientos...

Al equipo de farmacia, en especial a la Dra. Ascensión Alfaro, al equipo de oncología, en especial a la Dra. Edelmira Vélez de Mendizábal, y en especial a todo el equipo de hospital de día por su colaboración y esfuerzo para que el trabajo diario saliese adelante, siempre con una sonrisa.

A aquellos pacientes que se prestaron voluntarios pese a toda la carga que ya llevaban encima, sin poner una queja por su parte.

A mis compañeros de especialidad, en especial a Milvia por su ayuda desinteresada y ser además, una gran amiga.

A Antonio por su infinita capacidad de aceptar y acoger doctorandos y mantener el entusiasmo por la medicina.

Y a Teófilo, por su tiempo, su inmensa paciencia, la calma en medio de la tormenta y esa maravillosa organización e ilusión con la que sabe hacer las cosas.

A todos... gracias.

*A mis padres,
mi hermana,
y a Hermo.*

ÍNDICE

I.	Prólogo	4
II.	Introducción	5
	II.1. Reacciones de hipersensibilidad	5
	II.2. Anafilaxia	10
	II.3. Alergia a medicamentos	27
	II.4. Desensibilización	33
	II.5. Oxaliplatino	42
III.	Hipótesis de trabajo	53
IV.	Objetivos	54
V.	Material y métodos	55
	V.1. Muestra	55
	V.2. Recogida de datos	55
	V.3. Pruebas cutáneas	57
	V.4. Desensibilización	58
	V.5. Tratamiento en caso de reacción	58
	V.6. Análisis estadístico	59
VI.	Resultados	61
	VI.1. Datos de la muestra	61
	VI.2. Pruebas cutáneas y desensibilización	65
	VI.3. Pacientes sensibilizados	66
	VI.4. Falsos positivos y falsos negativos	68
	VI.5. Reacciones adversas e infusionales	71
	VI.6. Suspensión o cambio de tratamiento	74
VII.	Discusión	76
VIII.	Conclusiones	87
IX.	Bibliografía	89
X.	Anexos	99



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AEMPS:** Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
- **AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.
- **Amp:** Ampolla.
- **CEICLAR:** Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja.
- **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- **EAACI:** European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
- **FcεRI:** Receptor de alta afinidad de la IgE específica.
- **Fco:** Fármaco.
- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **ID:** Intradermal Test. Intradermorreacción. Intradérmica.
- **IgE:** Inmunoglobulina IgE.
- **IL:** Interleucina.
- **IgM:** Inmunoglobulina IgM.
- **IgG:** Inmunoglobulina IgG.
- **IM:** Intramuscular.
- **IQ:** Intervención quirúrgica.
- **IV/EV:** Intravenoso / endovenoso.
- **Mcg:** Microgramos.
- **Mg:** Miligramos.
- **MI:** Mililitro.
- **NCI:** National Cancer Institute.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PC:** Prueba cutánea / pruebas cutáneas.
- **PEF:** Pico-flujo espiratorio.
- **PG:** Prostaglandina/s.
- **QT:** Quimioterapia.
- **RAM:** Reacción Adversa a Medicamentos.
- **RHS:** Reacción de Hipersensibilidad.
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.



- **SIR:** Standar Infusion Reactions.
- **SPT:** Skin Prick Test.
- **SSF:** Suero Salino Fisiológico.
- **TA:** Tensión arterial.
- **TAB:** Test de activación de basófilos.
- **TEP:** Tromboembolismo pulmonar.
- **TH:** T Helper.



I. PRÓLOGO

El número de enfermedades oncológicas ha aumentado de forma considerable y preocupante en los últimos años. Se ha llegado a hablar incluso de ello en los medios como “la enfermedad del siglo XXI”. Si uno introduce la palabra “cáncer” en Google, se encuentra con hasta 615.000.000 de entradas.

Está claro que es un tema que preocupa a la población general y a los profesionales médicos en especial, más si tenemos en cuenta que una de cada dos personas que nacen hoy en España, será diagnosticada de cáncer a lo largo de su vida, según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), que indican también que en España se diagnosticarán más de 227.000 casos, en 2015, lo que supone un incremento con respecto a años anteriores.

El aumento de este tipo de enfermedades hace necesario además, el uso de fármacos, que conocemos como quimioterápicos, para combatirlos y aumentar nuestra supervivencia y esperanza de vida.

El uso de estos fármacos a su vez conllevará la aparición de otros efectos secundarios y adversos, entre ellos las reacciones de tipo alérgico frente a los mismos. Por tanto, el médico especialista alergólogo ya del presente, debe aprender a conocer este tipo de fármacos y manejar las reacciones de hipersensibilidad, si no, incluso prevenirlas. De ahí el interés que este estudio despertó en nosotros y todo el equipo que participó en él.



II. INTRODUCCIÓN

II.1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

El término hipersensibilidad hace referencia a aquellas alteraciones funcionales del sistema inmunitario frente a ciertos antígenos, que no son agentes patógenos para el organismo, que conduce a una respuesta inadecuada y desproporcionada, lo que conlleva una lesión de los tejidos propios sin proporcionar ningún beneficio ni protección para el hospedador ^[1].

Todas las reacciones de hipersensibilidad requieren una fase de sensibilización o primer contacto con el antígeno, durante la cual se induce la respuesta inmunológica, pero no aparecen síntomas. En una segunda fase, cuando se producen posteriores contactos con el antígeno, se da lugar a la activación del sistema inmune y al desarrollo de la reacción de hipersensibilidad o de alergia referida.

Las enfermedades asociadas a fenómenos de hipersensibilidad constituyen un grupo heterogéneo. Clásicamente se distinguen cuatro grupos (Tabla I), basados en la clasificación de Gell y Coombs (1963), en función al tipo de respuesta inmune implicada y la naturaleza de los mecanismos efectores que causan el daño tisular ^[2].

Tabla I. Tipos de reacciones de hipersensibilidad ^[2] .			
Tipo	Nombre	Mecanismo	Mediadores
I	Inmediata	IgE	Mastocitos y sus mediadores
II	Citotóxica	IgG o IgM	Opsonización y fagocitosis
IIa	Citotóxica	IgG o IgM	Citólisis
IIb	Citotóxica	IgG o IgM	Estimulación indirecta
III	Inmunocomplejos	IgG	Complemento y leucocitos
IVa	Retardada	Linfocitos Th	Citocinas
IVb	Retardada	Linfocitos Tc	Citotoxicidad



Reacciones de hipersensibilidad tipo I o IgE mediadas, o reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato.

En este tipo de reacción, tras un primer contacto con el antígeno se estimula la producción de IgE específica frente al alérgeno. La IgE específica se fija a la membrana de mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad (en adelante FcεRI) [3]. En un segundo contacto o exposición al alérgeno, se produce interacción de la IgE específica con el antígeno, y consecuentemente la agregación de los FcεRI, lo que produce la activación de mastocitos y basófilos; esto conduce a la liberación de mediadores que son los responsables de las manifestaciones clínicas. Existen mediadores mastocitarios preformados o primarios (como la histamina, triptasa, entre otros), almacenados en gránulos, y mediadores secundarios o sintetizados *de novo* (como leucotrienos, prostaglandinas o citocinas) (Tabla II).

Tabla II. Mediadores mastocitarios
Primarios
Histamina
Proteoglicanos (heparina, condroitín sulfato)
Proteasas (triptasa, quimasa)
Secundarios
Naturaleza lipídica
Derivados del ácido araquidónico:
Leucotrienos (LTB ₄ , LTC ₄ , LTE ₄)
Prostaglandinas (PG ₂)
Derivados de la fosfatidilcolina
PAF
Naturaleza proteica
Citocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, TNF, GM-CSF)

Estos mediadores son los que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, agregación plaquetaria, infiltrado inflamatorio de eosinófilos, aumento de la secreción de moco y estímulo de los nervios sensitivos.



Clínicamente esto se traduce, según el órgano diana, en eritema, habones, angioedema y prurito, en el caso de la piel; tos, disnea, sibilancias y expectoración dificultosa debido al broncoespasmo y alteraciones de secreción bronquial de moco, si se trata de los bronquios; prurito naso-ocular, estornudos en salva, hidrorrea, epífora o hiperemia conjuntival, cuando afecta al área naso-ocular; diarrea, vómitos o dolor abdominal, si es en el tracto digestivo; arritmias o incluso dolor precordial a nivel cardiovascular; intenso dolor abdominal si hay contracciones uterinas.

Estas reacciones que llamamos IgE mediadas, se caracterizan por manifestarse de forma inmediata, o bien a los pocos minutos, tras el contacto con el alérgeno, produciéndose vasodilatación y edema, resultado de la activación y liberación de mediadores preformados por parte de los mastocitos. Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio con presencia de eosinófilos, que puede provocar una fase tardía (2-8 horas), en relación con la liberación de mediadores neo formados. Habitualmente las reacciones más graves suelen acompañarse de esta segunda fase.

La afectación sistémica, o anafilaxia, se produce cuando los mediadores actúan de forma generalizada afectando a dos o más órganos. Pero este tema se discutirá en mayor profundidad más adelante.

Reacciones de hipersensibilidad tipo II o citotóxica.

En este caso se producen anticuerpos del tipo IgG o IgM contra antígenos situados en la superficie celular o de la matriz extracelular de los tejidos propios. Los antígenos pueden ser propios o haptenos exógenos (normalmente fármacos) acoplados a proteínas endógenas ^[2].

En algunas revisiones de la clasificación de Coombs y Gell, como las adaptaciones de Janeway o Kay, la hipersensibilidad de tipo II se subdivide en dos subtipos según su mecanismo patogénico.



El tipo IIa: se caracteriza por reacciones citolíticas mediante activación del complemento por la vía clásica; opsonización y fagocitosis tras interaccionar el antígeno recubierto por anticuerpos y el complemento con receptores de las células fagocíticas; o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, donde se produce la lisis de la células recubiertas por Ac IgG por parte de células citotóxicas, como NK o macrófagos. Este tipo de reacciones son las responsables de muchas enfermedades autoinmunes.

Y el tipo IIb: el mecanismo patogénico es la interferencia con la función de los receptores, estimulando o inhibiendo su función. Un ejemplo es la enfermedad de Graves, donde se producen anticuerpos contra el receptor de la TSH, estimulando al receptor y produciendo un hipertiroidismo. En otras ocasiones el anticuerpo actúa como antagonista del receptor, que es lo que ocurre por ejemplo en la miastenia gravis, donde se producen anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina en la placa neuromuscular.

Reacciones de hipersensibilidad tipo III.

Son las mediadas por depósito de inmunocomplejos.

Los antígenos circulantes pueden inducir la unión de anticuerpos IgM, o isotipos de IgG, capaces de activar la vía clásica del complemento y dar lugar a la formación de inmunocomplejos. Los inmunocomplejos se pueden volver nocivos si su producción es excesiva, en exceso de antígeno o en exceso de anticuerpos, o fallan los mecanismos para su eliminación. Entre otras, existen dos variedades clínicas, el fenómeno de Arthus y la variedad tipo enfermedad del suero.

En la primera, al inocular localmente un antígeno en un paciente que posee gran cantidad de anticuerpos frente al mismo, se produce formación de inmunocomplejos que precipitan. Estos dan lugar a la aparición de forma rápida, de inflamación local, en unas 4-6 horas. Un ejemplo de este fenómeno



se puede dar tras la vacunación con toxoide tetánico, o en las alveolitis alérgicas extrínsecas.

Y en la enfermedad del suero, se producen inmunocomplejos circulantes que se depositan a distancia, principalmente en vasos, glomérulo renal y membrana sinovial de articulaciones. Las manifestaciones clínicas varían en función del lugar de depósito, pudiendo ser fiebre, artritis, glomerulonefritis, urticaria o miocarditis, con un periodo de latencia puede ser de horas a días. Siguen este modelo enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis postestreptocócica y muchas vasculitis.

Reacciones de hipersensibilidad tipo IV.

En este tipo las reacciones tardan en desarrollarse más de doce horas tras la exposición al antígeno y están implicados mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T). Estas reacciones se subdividen a su vez en cuatro tipos, según el tipo de células mediadoras. Tipo IVa₁ (mediado por linfocitos Th1 CD4+), como las reacciones de hipersensibilidad retardada tipo dermatitis de contacto alérgicas; tipo IVa₂ (mediado por linfocitos Th2 CD4+), responsable de hipersensibilidad eosinofílica mediada por células, como ocurre en el asma; tipo IVb₁ (mediado por células citotóxicas CD8+), ejemplo el síndrome de Stevens-Johnson; y tipo IVb₂ (mediado por linfocitos T citotóxicos CD8+), en el que se produce IL-5 con hipersensibilidad eosinofílica mediada por células, habitualmente asociada a infecciones víricas en mucosas.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, o IgE mediadas, o reacciones de tipo inmediato, son las más frecuentes, y dentro de este grupo podemos encontrarnos reacciones graves y que pueden llegar a comprometer la vida, como es el caso de la anafilaxia.



II.2. ANAFILAXIA

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave que puede ocurrir, llegando incluso a comprometer la vida, por lo que resulta de vital importancia diagnosticar inmediatamente los casos de anafilaxia en el momento agudo y realizar el mejor tratamiento disponible en la mayor brevedad posible.

Es esencial realizar un diagnóstico etiológico precoz para instaurar el tratamiento adecuado y localizar el agente causal, para evitarlo, así como preciso un seguimiento adecuado y educar al paciente ante la posibilidad de nuevos episodios ^[4].

Definición.

No existe una definición universalmente admitida, ni tampoco criterios claros para su diagnóstico, lo que conduce con frecuencia a confusión en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.

La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) acepta la definición que describe la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que potencialmente puede amenazar la vida ^[5 - 7]. En la guía de actuación en anafilaxia GALAXIA, así como para otros grupos europeos, se considera conceptualmente que la anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal ^[8 - 10], aunque existen discrepancias en el concepto de cómo ha de ser de grave la reacción alérgica para ser considerada anafilaxia.

Desde el punto de vista clínico es un síndrome complejo, en el que pueden intervenir mecanismos inmunológicos o no, dependiendo de la activación directa de basófilos y/o mastocitos o a través de IgE, con aparición de síntomas y signos sugestivos de liberación generalizada de mediadores de



mastocitos y basófilos tanto a nivel de cutáneo (eritema, prurito generalizado, urticaria y/o angioedema) como en otros órganos (gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular), siendo estos los que habitualmente marcan la gravedad de la reacción. Para algunos autores, la presencia de síntomas cutáneos y afectación de otros órganos, pero en ausencia de clínica respiratoria o hipotensión, hace discutible el diagnóstico de anafilaxia ^[11].

Epidemiología.

La prevalencia de la anafilaxia está subestimada como consecuencia de la dificultad para recopilar este tipo de reacciones, además, al ser un proceso de expresividad clínica aguda, la prevalencia no puede expresar su importancia epidemiológica.

Existen pocos datos epidemiológicos sobre su incidencia real en la población general, y además estos son difícilmente comparables dada la amplia variabilidad en cuanto a criterios de selección, poblaciones diana y la falta de una definición universalmente aceptada.

La mayoría de artículos estiman una incidencia entre 3.2 y 30 por 100000 personas/año, con un rango de mortalidad que oscila entre un 0,05 y 2% del total de las reacciones ^[12, 13]. Parece además que EE.UU. y Australia son los de los países donde se registra mayor incidencia de anafilaxias graves ^[14]. En EE.UU. se describen unos 100.000 episodios al año de los que al menos un 1% es mortal ^[15]. Y si nos centramos en las reacciones más graves, las catalogadas como shock anafiláctico, la incidencia varía entre 3,2 y 10 por cada 100.000 personas/año, con una mortalidad que alcanza el 6,5%, porcentaje muy superior al de las reacciones anafilácticas en general ^[8]. En otros estudios más recientes parece estimarse que la incidencia en Europa oscila entre un 1.5 y 7.9 por cada 100000 habitantes/año, y se sugiere que aproximadamente el 0.3 % de la población europea ha experimentado un episodio de anafilaxia a lo largo de su vida ^[16].



De todas formas, hasta que no haya unos códigos estandarizados y universalmente aceptados, la incidencia real de anafilaxia permanecerá desconocida, por lo que muchos grupos siguen trabajando para la elaboración de este tipo de guías que permitan elaborar unos criterios de definición universalmente aceptados que permitan determinar mejor su incidencia y prevalencia, así como el porcentaje de mortalidad asociado, y conocer la frecuencia relativa en cuanto a las diferentes etiologías que pueden producirla.

Igual de importante es el entrenamiento de los profesionales médicos que atenderán de primera mano este tipo de reacciones, para su rápido reconocimiento y un correcto tratamiento, ya que estudios recientes muestran datos preocupantes, por parte del personal sanitario, en cuanto al diagnóstico y adecuado tratamiento de una reacción anafiláctica ^[17].

Causas de anafilaxia.

Los agentes causales más frecuentes de anafilaxia son fármacos, alimentos e himenópteros (Tabla III) ^[8, 11].

Tabla III. Causas de anafilaxia	
Medicamentos y medios diagnósticos	47.6 – 62 %
Alimentos	22.6 – 24.1 %
Picaduras de insectos	8.6 – 13.9 %
Factores físicos	3.4 – 4 %
Otros (incluye látex)	7.26 %
Idiopática	3.4 – 5 %
Guía de anafilaxia Galaxia. Datos referidos a series españolas ^[8, 11].	

La importancia relativa de cada uno de ellos varía en función de la población. Así por ejemplo, los alimentos son la causa más importante en la infancia, mientras que las producidas por picaduras de insectos o fármacos lo



son en la edad adulta. Muchas veces, la muerte sobreviene al sustituir la adrenalina, de uso indispensable en este tipo de reacciones, por corticoides ^[11].

En las últimas revisiones de grupos europeos, con datos acerca de reacciones anafilácticas, obtenidos de 10 países, entre los que está incluida España, durante los meses de junio de 2011 a marzo de 2014, parece que la causa más frecuente en población infantil (menores de 18 años), siguen siendo los alimentos (64.9%), seguido de las secundarias a veneno de insectos (20.2%) y las menos frecuentes las debidas a fármacos (4.8%). Mientras en la edad adulta, la causa más frecuente de anafilaxia es la producida por veneno de insectos (48.2%), seguida de fármacos (22.4%) y alimentos (20.2%) ^[18]. De estos, el agente causal se identificó en el 74.1% de los casos, se sospechaba en el 19.4% y permaneció desconocido en el 6.5%. Y cabe destacar además que más de un tercio de los pacientes (34.2%), refería reacción previa, con el mismo alérgeno, pero de carácter leve ^[18].

Según la edad, los alimentos más frecuentemente implicados son:

- En adultos: frutas, frutos secos, marisco y pescado.
- En niños: huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco.

Los fármacos con los que se han descrito mayor número de reacciones anafilácticas son, por este orden, antibióticos betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos, otros agentes antiinfecciosos no betalactámicos y medios de contraste radiológicos ^[8, 11], (Tabla IV). El látex constituye una causa importante en el medio hospitalario.

Antibióticos betalactámicos	36.1 – 54.7 %
AINE	12.2 – 25.8 %
Resto de antiinfecciosos	6.8 – 15 %
MCR	2.8 – 10 %
IECAS	1.6 – 15 %
Otros	7.5 – 24.8 %



El gran número de anafilaxias en las que todavía la etiología no está identificada, y las diferencias entre los agentes causales en las distintas series publicadas, indican que es necesaria una estrecha colaboración multidisciplinar entre diferentes especialidades y servicios como urgencias, epidemiólogos y alergólogos para mejorar su diagnóstico y manejo.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

El rápido reconocimiento de los signos y síntomas de la anafilaxia es imprescindible para instaurar lo antes posible el tratamiento adecuado y evitar un desenlace fatal. También es importante poder identificar el agente causal para así poder evitar nuevos episodios.

Las manifestaciones clínicas dependerán del órgano implicado. Existen criterios ampliamente aceptados y que se intentan estandarizar y unificar para ayudar a identificarla.

Se debe sospechar ante una reacción de instauración aguda (en minutos o pocas horas) y rápidamente progresiva que afecta a la piel y/o mucosas y que se acompañe de compromiso respiratorio y/o circulatorio (Tabla V). Dado que la mayoría de anafilaxias cursan con síntomas cutáneos [7, 8, 11, 19] (>80%), con este criterio para algunos grupos al menos el 80% de las anafilaxias serían reconocibles [8]. Aún con esto quedaría hasta un 20% de casos en los que no hay afectación cutánea, pudiendo incluso algunos presentarse exclusivamente con manifestaciones digestivas, que en ocasiones, lejos de ser un síntoma aislado leve, implica todavía mayor gravedad de la reacción. Pero son los síntomas respiratorios y cardiovasculares el signo de anafilaxia de riesgo y potencial amenaza para la vida [20], pudiendo presentarse afectación cardiovascular exclusiva hasta en 10 % de los casos [21] o afectación exclusiva cardíaca en forma de angina, como en el Síndrome de Kounis [22], lo que dificulta en ocasiones reconocer el episodio y el correcto manejo. Cuando se



presenta afectación cardiovascular con hipotensión se habla de shock anafiláctico.

En un estudio reciente europeo, con una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con historia de anafilaxia, la afectación cutánea fue la manifestación más frecuente (84%), seguida de síntomas cardiovasculares (72%) y respiratorios (68%) ^[19]. Hay que tener en cuenta también que los síntomas cardiovasculares predominan en población adulta, mientras que en niños son los respiratorios.

La dificultad en el diagnóstico de la anafilaxia radica en que no hay un grupo de signos o síntomas patognomónicos, sin embargo, sí es típico la relación entre la gravedad y la rapidez en la progresión del cuadro. Esto se cumple tanto en adultos como para niños, aunque estos últimos son menos proclives a manifestar compromiso circulatorio.

La gravedad se relaciona además de con la velocidad de instauración y progresión, también con el tipo de antígenos y su vía de entrada, así como con los órganos afectados. Asimismo, la presencia de ciertos factores como una edad avanzada, la presencia de patología cardiovascular o respiratoria (especialmente asma) de base o el hecho de llevar tratamientos como betabloqueantes o IECA, se asocian con reacciones de mayor gravedad y mortalidad ^[7, 8].

Todo esto es lo que ha llevado a los diferentes grupos de trabajo a establecer unos criterios de sospecha, recogidos en la tabla V, con la intención de ayudar a identificar el mayor número posible de anafilaxias.

De acuerdo al grupo español, con estos criterios se espera identificar más del 95% de las anafilaxias ^[8], habiendo demostrado una excelente sensibilidad (96.7%) y buena especificidad (82.4%) ^[7, 23].



Tabla V. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia [7, 8]

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:	
1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (ej. Urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing”, edema de labios, úvula o lengua), junto con uno de los siguientes:	
a. Compromiso respiratorio (ej. Disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia).	
b. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. Hipotonía, síncope, incontinencia)	
2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:	
a. Afectación de piel y/o mucosas.	
b. Compromiso respiratorio.	
c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica.	
d. Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. Dolor abdominal cólico, vómitos).	
3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:	
a. Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30% de la TA sistólica*.	
b. Adultos: TA sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.	

PEF, pico flujo espiratorio; TA, tensión arterial. *TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de [70 mm Hg + (2 x edad)] de uno a 10 años, y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años (D). Adaptado de Sampson HA, Muñoz-Furlog 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; 117:391-7.

Las anafilaxias más graves son aquellas que presentan hipoxia, hipotensión y compromiso neurológico. Por eso, siempre a la hora de evaluar a un paciente debemos seguir los protocolos de resucitación Council ABCDE [24], como en cualquier otro caso, que nos permite establecer una gradación de los síntomas y evaluar la gravedad y así como nuestra pauta de actuación.



Los principales criterios diagnósticos son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas.
2. Dificultad respiratoria alta (A) y/o baja (B) y/o problemas circulatorios (C).
3. Desorientación y/o inquietud y/o gran malestar y/o mareo (D).
4. Concomitancia con signos en piel y/o mucosas (E) (eritema, prurito, edema, máculas).

Otros signos acompañantes muy frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico e incontinencia.

En el caso de niños menores de 2 años de edad, es frecuente el decaimiento y el llanto. En niños mayores, principalmente asmáticos, suele iniciarse con tos persistente que progresa a ronquera y sibilancias.

Las anafilaxias graves son aquellas donde presenciamos cianosis, saturación de O₂ menor o igual al 92% (94% en el caso de población infantil), hipotensión, confusión, hipotonía, pérdida de conciencia o incontinencia. En las anafilaxias moderadas pueden aparecer signos o síntomas de afectación respiratoria (disnea, estridor, sibilancias), cardiovascular (mareo, sudoración, opresión torácica), o gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, sensación de ocupación faríngea...). Las manifestaciones cutáneas (eritema, urticaria, angioedema) no se consideran criterios de gravedad ^[8].

También se debe tener en cuenta la existencia de cofactores que aumentan el riesgo de una reacción alérgica o su gravedad, como son el ejercicio físico, la toma de fármacos tipo AINE o la ingesta de alcohol, especialmente en aquellas reacciones dependientes de alimento ^[7].

Finalmente, no debemos olvidar que existen reacciones anafilácticas bifásicas, en la que existe una segunda fase que puede manifestarse a las 8-12 horas de la reacción inicial ^[11]. Incluso estas se pueden dar hasta en el 20% de



los casos, si bien no existen evidencias claras o de calidad que avalen estos porcentajes ^[7]. Se piensa que el retraso en la administración de adrenalina, una cantidad insuficiente de esta o el hecho de no administrar glucocorticoides puede aumentar el riesgo de este tipo de reacciones ^[7, 11].

Diagnóstico diferencial.

En ocasiones el diagnóstico no resulta tan claro, especialmente en situaciones donde hay ausencia de manifestaciones cutáneas, o se produce un colapso vascular aislado o resulta imposible historiar al paciente. En otros casos, el antecedente inmediato de la administración de un fármaco o la exposición a otro alérgeno, o la presencia de síntomas cutáneos, hace más fácil sospechar una anafilaxia.

En niños deben considerarse situaciones graves como el shock séptico (fiebre, exantema purpúrico, palidez generalizada) u otros sin alto riesgo como la hipotonía tras espasmo del sollozo.

Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en caso de una reacción sugestiva de anafilaxia, quedan recogidos en la Tabla VI, del grupo español, y Tabla VII, del grupo europeo.



Tabla VI. Diagnóstico diferencial de Anafilaxia [8, 11]	
Urticaria / Angioedema	Síndromes neurológicos
Urticaria idiopática Déficit de C1 inhibidor hereditario o adquirido Angioedema por IECA	Epilepsia Accidente cerebrovascular
	Otras causas de shock
Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta	Séptico, cardiogénico, hemorrágico
Reacciones distónicas por Metoclopramida o Proclorperazina o Antihistamínicos Reflujo gastroesofágico agudo	Distrés respiratorio agudo
Síndromes que cursan con eritema o "flushing"	Asma Embolismo pulmonar agudo Crisis de pánico Globo histérico Laringoespasma Disfunción de cuerdas vocales
Carcinoide Post-menopáusico Inducido por alcohol Carcinoma medular de tiroides VIPomas Síndrome del hombre rojo	Miscelánea
	Reacciones vasovagales Escombroidosis Síndrome del restaurante chino Sulfitos Enfermedad del suero Feocromocitoma Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado



Tabla VII. Diagnóstico diferencial de anafilaxia. Guía grupo EAACI ^[7]

Piel o mucosas:		
<ul style="list-style-type: none"> - Urticaria y/o angioedema crónicos, remitentes o físicas - Síndrome polen-alimentos 		
Enfermedades respiratorias:		
<ul style="list-style-type: none"> - Laringotraqueitis aguda - Obstrucción traqueal o bronquial (ej: por cuerpo extraño, disfunción de las cuerdas vocales). - Estatus asmático (sin afectación de otros órganos) 		
Enfermedades cardiovasculares		
- Síncope vasovagal	- Arritmias cardíacas	- Shock cardiogénico
- Embolismo pulmonar	- Crisis hipertensiva	
- Síndrome coronario agudo / infarto de miocardio		
Reacciones farmacológicas o tóxicas		
- Etanol	- Histamina (ej: escombroidosis)	- Opiáceos
Enfermedades neuro-psiquiátricas		
- Síndrome de hiperventilación	- Epilepsia	
- Ansiedad o crisis de pánico	- Psicosis	
- Evento cerebrovascular	- Desórdenes ficticios	
- Desórdenes somatomorfos (ej: disnea psicógena, disfunción cuerdas vocales)		
- Trastornos disociativos o de conversión (ej: globo histérico)		
- Síndrome de Hoigné's	- Coma (ej: metabólico, traumático...)	
Enfermedades del sistema endocrino		
- Hipoglucemia	- Feocromocitoma	
- Crisis tirotóxica	- Tumores vasointestinales	
- Síndrome carcinoide		

Pruebas de laboratorio.

Las pruebas disponibles para apoyar el diagnóstico de anafilaxia son los niveles plasmáticos de histamina y de triptasa total, aunque incluso estos pueden estar en valores dentro de la normalidad.



Los niveles de histamina en sangre alcanzan un pico a los 5-10 minutos tras el inicio de la reacción anafiláctica, y disminuye a los 60 minutos, debido a su rápido metabolismo por las enzimas N-metiltransferasa y diamino-oxidasa. Esto hace que su determinación en la práctica clínica habitual no sea muy rentable, aunque su elevación se correlaciona mejor con la clínica de anafilaxia que los de la triptasa sérica. La medición de su metabolito en orina de 24 horas, sí que puede ser de utilidad ^[25].

Actualmente la prueba más útil para apoyar el diagnóstico de anafilaxia es la medición de los niveles de triptasa sérica ^[8]. Es recomendable al menos la extracción de tres muestras seriadas ya que la triptasa alcanza el pico máximo en sangre 1 a 2 horas después de la reacción, manteniéndose elevado durante varias horas, hasta su posterior normalización, se precisaría por ello una toma de sangre al inicio de reacción (en el que el nivel estaría bajo), otra a las dos horas (en las que el nivel estaría elevado) y otra a las 24 horas (en que el nivel habría retornado a la normalidad). Estas determinaciones deberían ser solicitadas de forma rutinaria ante la sospecha de una reacción de tipo anafiláctico. Estas determinaciones deberían ser solicitadas de forma rutinaria ante la sospecha de una reacción de tipo anafiláctico.

Los niveles de triptasa sérica total se determinan mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (UniCAP, Phadia), considerándose normales valores por debajo de 13,5 mcg/L. Se considera sugestivo de anafilaxia una elevación de al menos dos veces el valor basal ^[26]. En caso de cifras de triptasa basal superior a 20 mcg/L, conviene descartar una mastocitosis sistémica asociada ^[27, 28].

En el futuro se habla de otros posibles parámetros, que podrán ser de utilidad para apoyar el diagnóstico de la anafilaxia. Actualmente las líneas de investigación se dirigen hacia la metabolómica, basada en la combinación de técnicas de perfil metabólico (como espectrometría y espectrometría de masas), con análisis estadísticos, que resultan de utilidad para la identificación



temprana de biomarcadores relacionados con errores metabólicos, que nos permiten estudiar fenotipos y cambios fenotípicos causados por factores ambientales, enfermedades o cambios en nuestro genotipo ^[29, 30].

Tratamiento de la reacción anafiláctica.

El paciente que está sufriendo una reacción anafiláctica requiere una asistencia inmediata. El éxito del tratamiento dependerá tanto de la rápida actuación por parte del personal sanitario entrenado, así como del reconocimiento precoz de los signos y síntomas sugestivos de este tipo de reacciones, y de la administración lo antes posible, del correcto tratamiento médico.

El manejo dependerá también del entorno donde el paciente se encuentre. Lo más adecuado será, en todo caso, su traslado a un centro médico lo antes posible. No obstante, es recomendable que cualquier botiquín médico (en escuelas, empresas, centros comerciales y cualquier centro público en general) disponga de la medicación mínima necesaria para tratar una anafilaxia, lo que incluye adrenalina autoinyectable ^[8].

Los requisitos mínimos para la atención de un paciente con sospecha de anafilaxia son ^[7, 8]:

- Reconocimiento de su estado de gravedad.
- Solicitud temprana de ayuda.
- Tratamiento inicial basado en la aproximación ABCDE ^[24].
- Adrenalina cuando esté indicado.
- Estudio y seguimiento posterior por un alergólogo.



Siempre que sepamos sería adecuado colocar al paciente en una posición de seguridad correcta. Además es recomendable, siempre que sea posible, la retirada del alérgeno. En caso de sospecha de un fármaco se debería suspender su administración (si estuviese pasando en ese momento). Si hay una picadura de abeja, retirar el aguijón lo antes posible. En caso de sospecha alimentaria no se recomienda provocar el vómito, sino intentar retirar el alimento de la boca. Si se sospecha alergia al látex, evitar productos que puedan contenerlo (guantes, sondas...). Pero en todo caso, lo que no se debe hacer es retrasar el tratamiento médico si la evitación del alérgeno no es fácil.

El algoritmo de actuación ante una sospecha de anafilaxia se expone a continuación (Imagen 1). En el caso de pacientes en edad pediátrica, el tratamiento difiere un poco (Imagen 2). Ambos sacados de la guía española de actuación en anafilaxia GALAXIA ^[8]. Y los recomendados por la guía del grupo europeo EAACI ^[7].

Parece que los diferentes grupos de expertos y guías de actuación coinciden en recomendar como tratamiento de elección de primera línea, en el caso de una reacción anafiláctica, la administración intramuscular de adrenalina ^[7, 8], ya que es la que ha demostrado mejorar la supervivencia del paciente.

La vía intramuscular parece la de elección ya que se obtienen concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que por vía subcutánea. La dosis recomendada para adultos es de 0.3 a 0.5 mg, pudiendo repetirse cada 5 a 15 minutos según la situación de gravedad y tolerancia del paciente ^[7, 8]. En el caso de lactantes y niños la dosis recomendada es de 0.01 mg/kg de peso, siendo habitualmente en el caso de los auto-inyectores de 0.15 mg, para aquellos con rango de peso de 7.5 – 15 kg, y de 0.3 mg para pesos de 25 – 30 kg ^[7, 8].



Imagen 1. Algoritmo de actuación ante sospecha de anafilaxia [8].

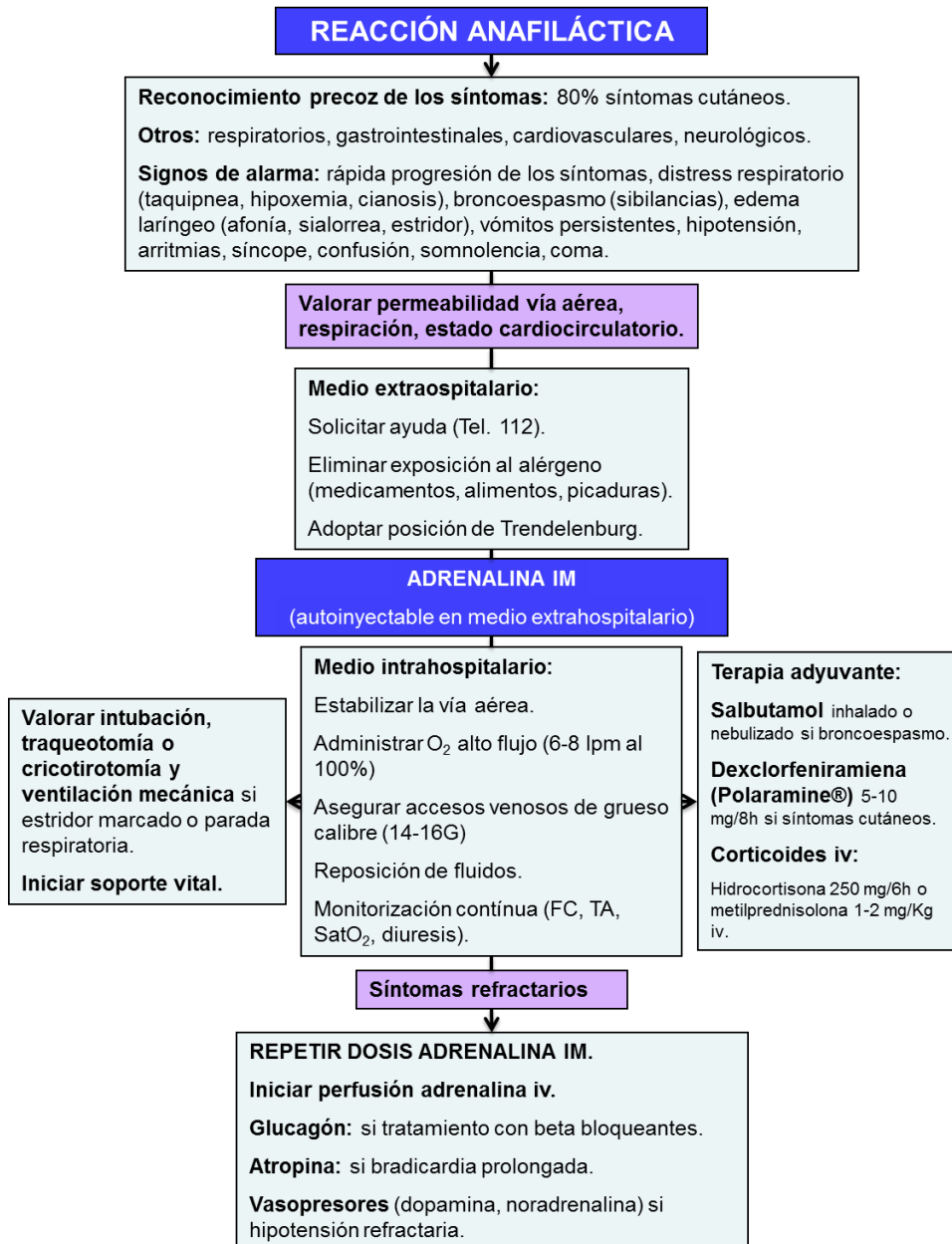
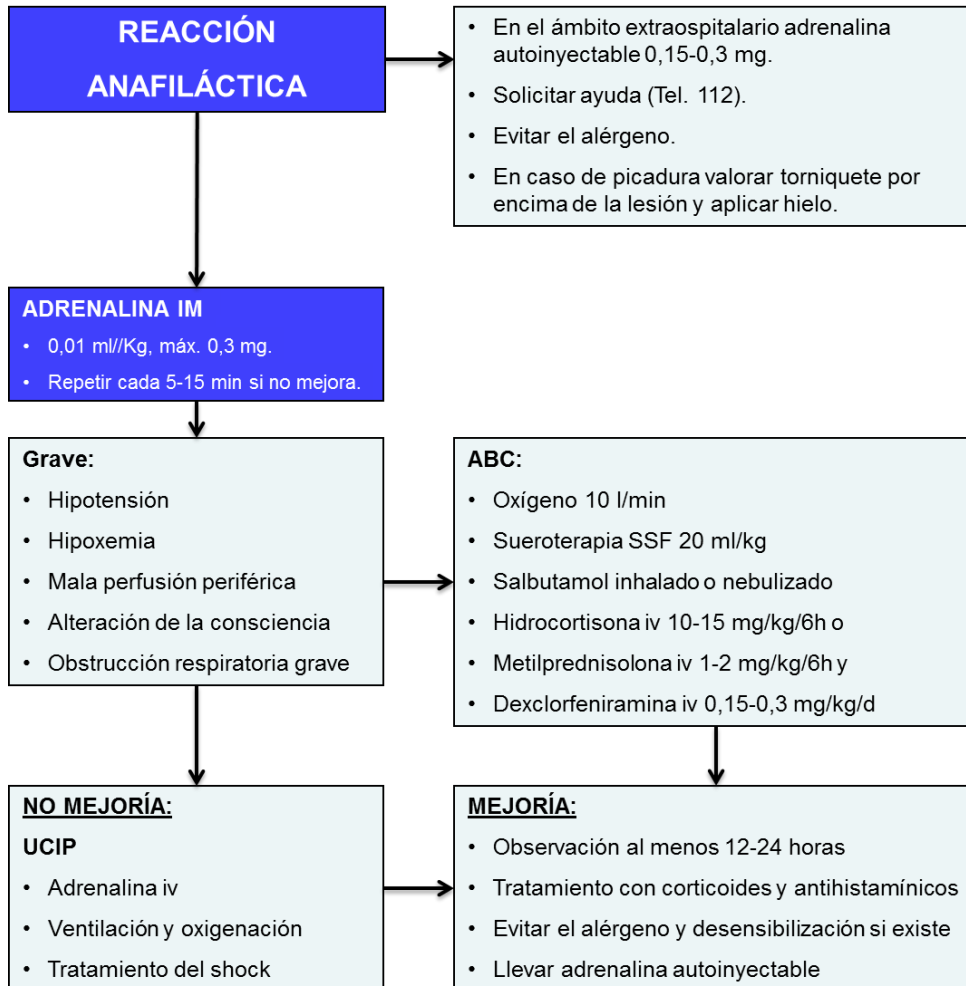


Imagen 2. Algoritmo de actuación en anafilaxia en pediatría [8].

Además del tratamiento de adrenalina, habrá que considerar la utilización de sueroterapia, utilización de glucagón, atropina, dopamina y noradrenalina, de acuerdo a las características de la reacción, tal y como se recoge en las Tablas VIII y IX.



Tabla VIII. Dosis de los fármacos para el manejo de anafilaxia ^[8].

<p>1. Adrenalina IM (muslo) Adultos: 0.01 mg/kg, máx 0.5 mg = 0.3 - 0.5 mg (sol 1/1000). Niños: 0.01 mg/kg Puede repetirse a los 5 - 15 minutos.</p>
<p>2. Sueroterapia En adultos infusión rápida de 1-2 l/h suero fisiológico (SSF) En niños: 20 ml/kg cada 5-10 min</p>
<p>3. Perfusión IV de adrenalina PREPARACIÓN Diluir 1mg adrenalina en 100 ml SSF = 0.01 mg/mL (1/100000) 1 ml/kg/h = 0.01 mg/kg/h (0.17 mcg/kg/min) DOSIS DE INICIO 0.5-1 ml/kg/h (30-100 ml/h) en adultos Dosis máxima recomendada es de 6 ml/kg/h SUSPENSIÓN DE LA PERFUSIÓN De forma progresiva. Vigilar recurrencias.</p>
<p>4. Glucagón: Adultos: 1-2 mg IV/IM en bolo 5min. / Niños: 20-30 mcg/kg (máx 1 mg)</p>
<p>5. Atropina: Adultos: 0.5-1 mg en bolo hasta 3 mg. / Niños: 0.02 mg/kg</p>
<p>6. Dopamina: PREPARACIÓN: 2 amp (200 mcg) en 100 ml de SG5% DOSIS MANTENIMIENTO: <3 ml/h efecto ð; 3-5 ml/h ð1; >5 ml/h efecto ð1.</p>
<p>7. Noradrenalina: PREPARACIÓN: 2 amp (10 mg) en 100 ml de SF5% DOSIS MANTENIMIENTO: Comenzar a 5 ml/h. Subir de 5 en 5 según respuesta.</p>

Tabla IX. Dosis de los fármacos para el manejo de anafilaxia, en edad pediátrica ^[8].

<p>1. Adrenalina IM (muslo): Niños: 0.01 mg/kg (Puede repetirse a los 5 - 15 minutos).</p>
<p>2. Sueroterapia: En niños: 20 ml/kg cada 5-10 min</p>
<p>3. Perfusión IV de adrenalina: dosis pediátrica es de 0.1 a 1 mcg/kg/min Preparación: Diluir 1mg adrenalina en 100 ml SSF = 0.01 mg/mL (1/100000) Suspensión de la perfusión: De forma progresiva. Vigilar recurrencias.</p>
<p>4. Glucagón: Niños: 20-30 mcg/kg (máx 1 mg)</p>
<p>5. Atropina: Niños: 0.02 mg/kg</p>
<p>6. Dopamina: Dosis 5-20 mcg/kg/min. Administración: 1 ml/hora = 1 mcg/kg/min. Preparación perfusión: 3 mg x peso en kg = mg de dopamina a diluir en 50 ml de suero.</p>
<p>7. Noradrenalina: Dosis 0.05 - 1 mcg/kg/min. Diluir 1mg en 100 ml de suero glucosado 0.01 mg/ml.</p>



II.3. ALERGIA A MEDICAMENTOS

Como se ha dicho anteriormente, entre los agentes causales conocidos de reacciones de tipo alérgico, encontramos diversos grupos como alimentos, medicamentos o el veneno de himenópteros.

En el ámbito de las consultas de Alergología, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen unos de los motivos más frecuentes de consulta, alcanzando en algunos servicios de la red pública española hasta el 30% de los casos ^[31].

La gran cantidad y variedad de fármacos que se administran a diario en todo el mundo conlleva un número importante de reacciones adversas, que no siempre se diagnostican adecuadamente y que, en muchas ocasiones, llevan a evitar la administración de fármacos que son de elección.

En primer lugar lo indicado sería establecer un correcto diagnóstico de reacción de hipersensibilidad, que en muchas ocasiones se confunde con otros términos referidos a reacciones adversas a medicamentos.

Según la OMS, una RAM se puede definir como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...” ^[32]. Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos que se producen durante su uso adecuado, y difieren de la dosificación excesiva, accidental o intencionada, o de la mala administración del mismo ^[32]. Las RAM pueden estar relacionadas directamente con las propiedades del fármaco administrado, las también denominadas reacciones de tipo "A" (un ejemplo es la hipoglucemia inducida por un antidiabético), o pueden no estar relacionadas con el efecto farmacológico conocido del medicamento, las reacciones de tipo "B", como los efectos alérgicos (por ejemplo la anafilaxia por penicilinas o quimioterápicos, etc.) ^[32].



La clasificación de las RAM es la siguiente:

Las reacciones adversas por medicamentos se dividen en A, B y C.

Reacciones de tipo A (augmented) o predecibles y, en muchos casos, inevitables.

Guardan relación con las acciones farmacológicas de los medicamentos, y suelen ser dosis-dependiente. Se calcula que recogen el 80% de las RAM ^[29]. Habitualmente son descritas antes de la comercialización del fármaco, y ello lleva a sopesar las ventajas e inconvenientes de instaurar su uso. Se clasifican como sobredosis, toxicidad, efectos colaterales inmediatos, teratogenicidad, cancerogénesis y efectos secundarios o indirectos.

Las reacciones tipo B (bizarre) o impredecibles.

Este tipo a menudo, no siempre, es dosis-dependiente. Pueden estar en relación con mecanismos inmunológicos del propio individuo (hipersensibilidad), o con diferencias genéticas en personas susceptibles (idiosincrasia o intolerancia) ^[31].

En la idiosincrasia se produce una respuesta cualitativamente anormal al fármaco, donde pueden estar implicados mecanismos genéticos relacionados con déficits enzimáticos o metabólicos. En el caso de la intolerancia dosis mínimas del fármaco pueden producir una respuesta exagerada, consecuencia de un bajo umbral para la acción farmacológica. Y en la hipersensibilidad existe un mecanismo inmunológico que justifica la respuesta anormal al fármaco y que requiere de un contacto previo con el alérgeno (sensibilización) para presentar el cuadro típico tras tomar una nueva dosis con posterioridad ^[31].

Reacciones tipo C

Incremento estadístico en la incidencia de enfermedades en pacientes expuestos a medicación, si se compara con la frecuencia basal en individuos no expuestos ^[31].



Prevalencia

Hay estudios que estiman que alrededor del 6,7% de los pacientes hospitalizados sufren reacciones adversas a los medicamentos, siendo de un 6 al 10% reacciones de tipo inmunológico ^[33]. A esto hay que añadir además el elevado número de pacientes tratados de forma ambulatoria, de los cuales es más difícil llevar un control de posibles reacciones alérgicas.

En el estudio Alergológica 2005 (descriptivo, transversal, prospectivo, observacional), se evaluaron 4991 pacientes (3916 adultos y 917 niños) atendidos por primera vez en los Servicios de Alergología de España. De estos, 732 pacientes (media de edad $41,9 \pm 19,4$ años) consultaron por sospecha de alergia a medicamentos (62% mujeres y 38% hombres). El diagnóstico se confirmó en el 26,6% de los casos y se descartó en el 37,2%. El 75% de los pacientes refería solo síntomas cutáneos, mientras un 10% debutó como anafilaxia ^[34]. Respecto a los fármacos responsables, el 47% de las reacciones fueron causadas por antibióticos betalactámicos, el 29% por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el 10% por pirazonas (Tabla X). Hubo 69 niños que consultaron por sospecha de medicamentos, confirmándose el diagnóstico de alergia tan solo en 8 (5 por betalactámicos, 2 por AINE y 1 por pirazonas) ^[34]. Con los datos de este estudio se concluye que el estudio de alergia a medicamentos constituye el tercer motivo de visita a las consultas de alergia, después del asma bronquial y la rinitis ^[34].

Como se ha comentado anteriormente, parece además estimarse que las reacciones alérgicas a fármacos y medios diagnósticos, constituyen hasta un 46,7 a 62% de reacciones de anafilaxia ^[8, 11].

Sin embargo en términos generales, hay una falta de información general sobre la prevalencia real del número de reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Lo que sí parece claro es que existen tres grupos de fármacos predominantemente responsables, (Tabla X), aunque hay otros grupos a tener en cuenta para el futuro, como los agentes quimioterápicos, debido al aumento



del uso de este tipo de fármacos, lo que también conllevará un aumento en las reacciones de hipersensibilidad a los mismos.

Betalactámico	47 %	Macrólidos	3 %
Penicilina	13 %	Aminoglucósidos	2 %
Amoxicilina	29 %	Contrastes yodados	2 %
Otros derivados de penicilina	3 %	Tetraciclinas	1 %
Cefalosporinas	2 %	Vitaminas	1 %
AINE	29 %	Hormonas	1 %
Pirazonas	10 %	Otros derivados sanguíneos	1 %
Anestésicos locales	6 %	Anestésicos generales	1 %
Quinolonas	3 %	Otros	11 %
Sulfonamidas	3 %		

Factores de riesgo

Se han identificado factores tanto dependientes del fármaco, como del paciente, que pueden influir en la expresión de las respuestas inmunitarias y reacciones a clínicas a medicamentos ^[33].

Por parte del fármaco dependerá de su capacidad de unión a proteínas, de la dosis y posologías, y de la vía de administración. Por parte del paciente, de factores genéticos (metabolismo, susceptibilidades individuales de su sistema inmune), antecedente de reacciones alérgicas previas, y como se ha comentado anteriormente, de enfermedades concurrentes, la edad, sexo u otros tratamientos concomitantes ^[33].

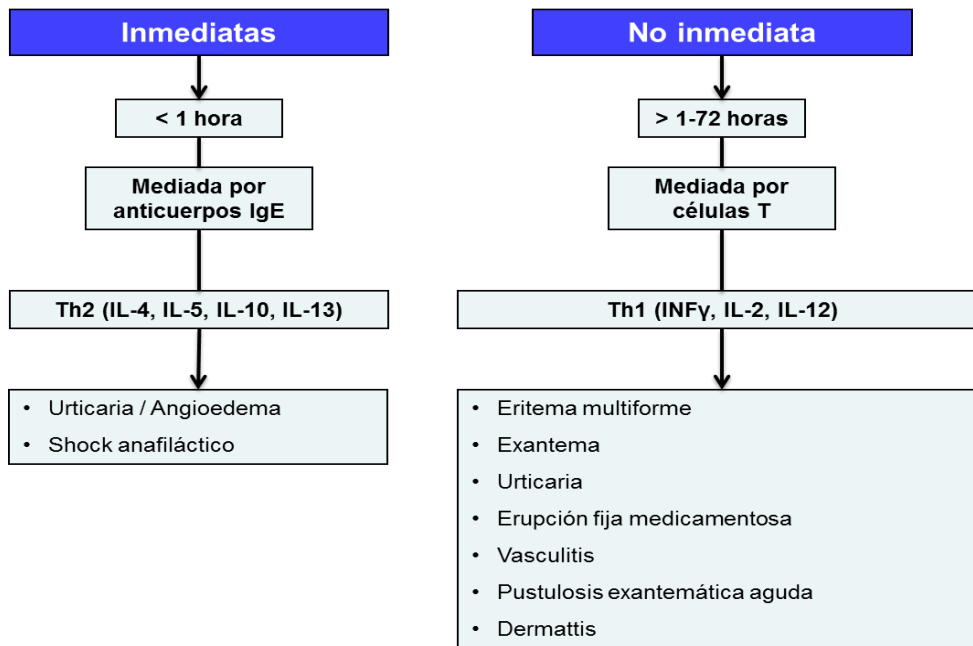
Clasificación y características

En la actualidad, las reacciones alérgicas mediadas por fármacos tienden a dividirse en dos grandes grupos: aquella que se presenta en la primera hora de exposición al fármaco y aquella que se presentan pasada la primera hora.



En el primer grupo estarían incluidas las reacciones inmediatas, mediadas por anticuerpos IgE (corresponde al tipo I de la clasificación de Gell y Coombs) y en el segundo, las no inmediatas (corresponden al resto) ^[2], ya descritas anteriormente (Imagen 3).

Imagen 3. Clasificación de reacciones adversas a fármacos.



No hay un patrón clínico característico de presentación de las reacciones alérgicas a medicamentos, siendo sus manifestaciones clínicas amplias y variadas, pudiendo afectar a cualquier órgano o sistema del organismo. Cuadros similares también pueden estar producidos por otros alérgenos o por enfermedades no inmunológicas. En ocasiones, pueden atribuirse síntomas de la propia enfermedad a la administración de un fármaco o, por el contrario, síntomas de la reacción alérgica al fármaco pueden pasar inadvertidos.

La verdadera alergia a medicamentos se produce en aquellos individuos que responden frente al fármaco mediante una reacción de hipersensibilidad del sistema inmunológico.



En una primera fase, el organismo se sensibiliza tras un primer contacto con el medicamento durante la cual no se desarrolla clínica. En una posterior exposición se desencadenará una reacción alérgica debido a la producción previa de anticuerpos, activación celular y liberación de mediadores celulares preformados y *de novo*, con la consiguiente aparición de signos y síntomas propios de las enfermedades alérgicas.

Para el correcto diagnóstico de una alergia a fármacos es esencial elaborar una buena historia clínica, donde se recojan datos de todos los fármacos implicados, la dosis y vía de administración, el cuadro clínico que motivó su uso, el tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición de los síntomas, los síntomas durante la reacción alérgica, el tratamiento administrado durante dicha reacción, datos sobre la completa resolución, antecedentes de tolerancia previa al fármaco, fármacos tolerados con posterioridad, antecedentes de reacciones a medicamentos e intervalo de tiempo entre la reacción alérgica y el estudio alergológico ^[35].

Todo ello se acompañará además de unas exploraciones complementarias, bajo consentimiento informado, que incluyen pruebas cutáneas (prick e intradérmicas), estudios *in vitro* para aquellos fármacos en que estuvieran disponibles, pruebas epicutáneas en parche y fotoparche, si hay indicación, como en el caso de las dermatitis de contacto, y finalmente la prueba gold estándar que sería la exposición controlada. La prueba de exposición controlada con un medicamento consiste en la administración, de forma controlada, de un fármaco conocido, ya sea el medicamento sospechoso u otras alternativas terapéuticas, para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia. En todos estos pasos es necesario valorar la gravedad de la reacción previa, la necesidad terapéutica del fármaco, el estado del paciente y la preparación del equipo que va a realizar el estudio diagnóstico.

En el caso de una reacción alérgica por medicamentos es importante identificar el agente responsable y decidir sobre la continuación o el cese de su administración.



En ocasiones la evitación supone la búsqueda de alternativas terapéuticas que pueden no ser igual de eficaces que el fármaco de elección, tener más efectos adversos o resultar alternativas más caras, de ahí la necesidad de elaborar una detallada historia clínica, realizar un minucioso estudio alergológico y si fuese preciso realizar una desensibilización.

II.4. DESENSIBILIZACIÓN

Puede que desde el punto de vista ético y médico-legal no parezca correcto el exponer a un paciente a un fármaco al que se sabe es alérgico, pero en ocasiones el procedimiento de desensibilización puede ser el único tratamiento posible si no disponemos de una alternativa terapéutica válida, o las consecuencias de no hacer nada resulten más graves.

Se define como desensibilización el proceso consistente en la administración de dosis progresivamente crecientes de un fármaco, inicialmente en concentraciones muy bajas, hasta alcanzar la dosis terapéutica habitual, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo, en un tiempo que oscila de varias horas a días ^[33].

La desensibilización es un estado que no es permanente y la tolerancia al fármaco va ligada a la presencia continua de este en el organismo; así, la desensibilización pierde su efectividad al suspender la administración del fármaco por un periodo superior a 48 horas.

Es un proceso activo en el que influyen diversos factores, además del tiempo, como es la dosis administrada del fármaco (un incremento considerable de la dosis puede dar lugar a una reacción anafiláctica), por lo que no está exenta de riesgos y requiere siempre supervisión médica.



Es prudente realizarla siempre en un centro hospitalario, bajo estricto control de personal médico y de enfermería entrenado, disponer de la medicación necesaria para tratar una posible reacción así como un carro de paradas o fácil acceso a un servicio de cuidados intensivos. El paciente también debe ser correctamente preparado para el procedimiento; debe conocer los riesgos y los posibles síntomas subjetivos o pródromos para avisar al personal sanitario en caso de una reacción; y por su puesto debe haber entendido el proceso y firmado previamente un consentimiento informado.

En el caso de desensibilizaciones de riesgo (historia de reacción previa grave), o de urgencia (en la que no dé tiempo a un estudio alergológico completo/exhaustivo), o en las que se desconoce el mecanismo implicado (por otro lado la mayoría), puede ser recomendable su realización en una unidad de cuidados intensivos.

Tabla XI. Premisas iniciales previas a una desensibilización.

1. Comprobar que el tratamiento a instaurar es necesario y no existe medicación alternativa adecuada.
2. Obtener un consentimiento informado del paciente, o sus familiares, asumiendo los riesgos del procedimiento.
3. Canalizar una vía intravenosa eficaz tanto para la administración del fármaco (en caso de desensibilización endovenosa) como para el tratamiento de una posible reacción adversa grave.
4. Revisar el procedimiento a seguir con el personal médico y de enfermería a cargo del paciente, tanto para la desensibilización como ante una posible reacción adversa y/o anafilaxia. Asegurar la presencia física del personal en la cercanía del paciente.
5. Disponer de la medicación y material necesarios para el tratamiento de una posible reacción / anafilaxia.
6. Instruir al paciente y al personal que lo atiende sobre las posibles manifestaciones precoces de anafilaxia (prurito palmo-plantar, taquicardia, sensación de mareo, calor, disnea, tos irritativa...) y vigilancia estricta de la aparición de eritema, urticaria, angioedema, disnea, etc., en cuyo caso se tomarán las constantes vitales y se permanecerá atendiendo al paciente hasta que contactar con el médico responsable.
7. Monitorizar al paciente o al menos registrar: coloración de piel y mucosas, valor del flujo respiratorio máximo, tensión arterial y pulso antes de cada nueva administración del fármaco.



En todo caso, el paciente siempre debe estar correctamente monitorizado y observado (medir constantes vitales antes y después de cada incremento de dosis) y se deben tomar todas las precauciones posibles (Tabla XI) [33].

La vía empleada para la administración del medicamento puede ser tanto oral como vía parenteral, siendo ambas igual de efectivas para alcanzar la tolerancia y mantenerla. Algunos autores recomiendan la vía parenteral, sin embargo, ya que la consideran más rápida y segura, y permite tener control de la dosis y concentración del fármaco administrado, así como en caso de una reacción interrumpir su administración en ese preciso momento [33].

Cálculo de la dosis de inicio y pauta

El proceso de desensibilización se debe iniciar con dosis extremadamente bajas que no sean capaces de generar una respuesta alérgica. La dosis de inicio dependerá del tipo de reacción, peso del paciente y de experiencias o pautas previas ya establecidas como seguras para ese fármaco en concreto.

De existir protocolos ya establecidos, se puede calcular la dosis inicial en función del grado de sensibilidad del paciente, recurriendo a una titulación de las pruebas cutáneas. La titulación requiere pruebas intradérmicas, aunque se puede comenzar con intraepidérmicas (SPT) a concentraciones altas. Las concentraciones se tomarán de las utilizadas para pruebas cutáneas en diluciones a 1:10, 1:100 y 1:1000, probándolas por duplicado y en sentido inverso.

En caso de obtener una prueba positiva, se puede realizar el cálculo de la dosis inicial de tres formas posibles:



- La concentración 100 veces menor que la que indujo una prueba claramente positiva, (entendemos por positiva in ID cuando la pápula ha crecido respecto a la inducida por SSF más de 4mm en dos ejes, y además hay eritema e induce prurito).
- La concentración 10 veces menor que la que indujo una pápula entre 3 y 4 mm mayor (en dos ejes) a la inducida por el SSF en ID, por tanto una prueba en el límite de positividad,
- O la concentración de pápula de 3 mm en la prueba de punción.

En caso de que se obtengan pruebas negativas o exista imposibilidad de realizarlas, se suele comenzar, por ejemplo en el caso de las penicilinas, por la administración de una dosis que suponga el 1:10000 de la dosis terapéutica ^[33].

El volumen administrado generalmente es de 30 ml por dosis en vías orales, para intradérmicas 0.02 ml; para la subcutánea, de 0.2 a 0.6 ml y para la intramuscular (IM) o endovenosa (EV), de 0,6 ml a 1 ml ^[33].

Los incrementos pueden ser variables: multiplicando dos por dos (duplicados), por tres (triplicados) o por diez, en los casos en los cuales se comienza por dosis muy bajas ^[33]. Y la velocidad suele ser a intervalos de 20-30 minutos cuando es por vía oral, o de 15-20 minutos para la parenteral.

En el caso de presentar el paciente una reacción durante el proceso de desensibilización, se debe cambiar la pauta de actuación. O bien se puede repetir la dosis, en caso de reacciones leves; retroceder a una dilución 1:10 de la dosis previamente tolerada, en caso de reacciones moderadas; o suspender la administración del fármaco si hay una reacción grave con compromiso hemodinámico.



Seguimiento

En caso de desensibilizaciones por vía parenteral es preferible una infusión continua del medicamento, mientras que en la vía oral se debe mantener la dosis al menos cada 24 horas, si bien en algunos casos (como por ejemplo los AINE), han seguido un régimen de días alternos.

Debe evitarse la interrupción en la administración del tratamiento por el riesgo de perder la tolerancia. También se deben tener en cuenta otras circunstancias como gastroenteritis o la toma de otros fármacos que puedan interactuar en la absorción de la medicación, metabolización o su excreción, en el sentido de disminuir los niveles plasmáticos.

En casos de interrupción en la administración del fármaco, que persista 48 horas o más, se volverá a la desensibilización desde el punto inicial de partida.

Contraindicaciones y complicaciones

La desensibilización se desaconseja o estará contraindicada en el caso de reacciones graves tipo dermatitis exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell, o si hay antecedentes de afectación sistémica grave como una hepatitis, miocarditis, nefritis, anemia o una trombocitopenia grave inducida por fármacos.

Es un proceso de riesgo no exento de morbimortalidad. Por esto, como se ha dicho, se debe llevar a cabo por personal entrenado.

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo inmediato, y pueden ir desde síntomas cutáneos hasta reacciones de anafilaxia. Los efectos secundarios tardíos son menos frecuentes, pero estos también pueden ir desde una urticaria hasta patologías más graves ya comentadas como la enfermedad



del suero, anemias hemolíticas, como síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativas, neutropenias graves, estatus asmáticos o shock anafiláctico de inicio tardío ^[33].

Protocolos de desensibilización

Existen protocolos bien establecidos para desensibilizaciones con fármacos habituales, como es el caso de los betalactámicos, sulfamidas, tuberculostáticos, otros antimicrobianos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, clindamicina, metronidazol, fluconazol, etcétera), AINE, así como heparinas, insulinas, antirretrovirales o anticuerpos monoclonales, etcétera ^[33, 36].

La decisión de realizar una desensibilización siempre debe ser individualizada a cada paciente y situación.

En el caso de pacientes oncológicos la desensibilización puede ser una herramienta útil, pese a no estar exenta de riesgos, y en muchos casos imprescindible, cuya finalidad es poder continuar administrando tratamientos que son esenciales en estos para su supervivencia. De hecho se plantea como la mejor alternativa frente a la administración de otros tratamientos que no resultan tan eficaces.

En el caso de 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, habiéndose demostrado gran valor predictivo negativo en las pruebas cutáneas en pacientes que requieren sucesivas dosis de sales de platino.

Se han descrito protocolos de desensibilización para agentes quimioterápicos con resultados variables, existiendo controversia en cuanto a la pauta que se debe recomendar. Algunos autores recomiendan pautas lentas,



por su buena tolerancia, mientras que otros grupos han descrito pautas más rápidas, de aproximadamente 6 horas, en 12 pasos, con buenos resultados [37-40] (Imagen 4), o incluso todavía más breves, de 4 horas [41] (Imagen 5), o de 5 pasos, en aproximadamente 2 horas [42] (Imagen 6).

Imagen 4. Protocolo estandarizado de desensibilización de Castells y col. [40]
(Utilizando una dosis total de 500 mg, como ejemplo).

Dosis total	500mg	Concentración de la dilución	Dosis total en cada dilución (mg)	
Dilución A	250 ml	0.02 mg/ml	5*	
Dilución B	250 ml	0.20 mg/ml	50*	
Dilución C	250 ml	2.00 mg/ml	500*	
Pasos	Dilución	Ritmo (ml/h)	Tiempo (min)	Dosis administrada
1	A	2	15	0,010
2	A	5	15	0,025
3	A	10	15	0,050
4	A	20	15	0,100
5	B	5	15	0,250
6	B	10	15	0,500
7	B	20	15	1,000
8	B	40	15	2,000
9	C	10	15	5,000
10	C	20	15	10,000
11	C	40	15	20,000
12	C	75	184.4	461,065
Tiempo total: 5.82 h				
* La suma de las dosis de las disoluciones A, B y C es 555mg. La dosis total administrada es 500mg.				

Actualmente uno de los protocolos más ampliamente empleados es este del grupo de Castells y colaboradores [40] (Imagen 4), que fue el que se utilizó en el presente estudio con nuestro grupo de pacientes.



Imagen 5. Protocolo estandarizado de desensibilización de Madrigal-Burgaleta y col. [41]

Protocolo de desensibilización del Hospital Universitario Ramón y Cajal, para una dosis total de 200mg de oxaliplatino (diluidos en 250 ml de suero glucosado 5%)

Dosis total	200mg	Concentración de la dilución	Dosis total en cada dilución (mg)	Fármaco
Dilución A	250 ml	0.016 mg/ml	4	Oxaliplatino
Dilución B	250 ml	0.160 mg/ml	40	Oxaliplatino
Dilución C	250 ml	0.667 mg/ml	169.2	Oxaliplatino

Pasos	Dilución	Ritmo (ml/h)	Tiempo (min)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	A	88	15	0,0	0,0
2	A	100	15	0,4	0,4
3	A	200	15	0,8	1,2
4	A	400	15	1,6	2,8
5	B	88	15	0,0	2,8
6	B	100	15	4,0	6,8
7	B	200	15	8,0	14,8
8	B	400	15	16,0	30,8
9	C	88	15	169,2	200,0
10	C	125	120		

Tiempo total: 255 min (4,25 h)

No todo el volumen de las diluciones A y B es infundido. La dilución C es administrada por completo. La dosis de la dilución C se calcula restando la dosis acumulada administrada en los pasos 1-8, de la dosis total a administrar.

El paso 10 se puede adaptar para conseguir la infusión media final deseada de acuerdo al protocolo oncológico (se pueden añadir pasos adicionales para alcanzar infusiones más altas, mientras se mantenga un aumento de dosis de 2 a 2.5 ml en cada paso).

Cuando sea necesario, por positividad en las pruebas cutáneas, se pueden añadir diluciones con concentración más baja que la dilución A, como paso previo, para asegurarse empezar con una dosis determinada en una titulación a punto final.



Imagen 6. Protocolo desensibilización de Gastaminza y col. ^[42]					
	Volumen (ml)	Tiempo de infusión (min)	Tiempo acumulado (min)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada (mg)
Solución A 1/10000	50	15	15	0.03	0.03
Solución B 1/1000	50	15	30	0.30	0.33
Solución C 1/100	50	15	45	3.00	3.33
Solución D 1/10	50	15	60	30.00	33.33
Solución E 1/1	280	60	120	266.67	300.00

El tiempo total de duración de la desensibilización dependerá en todos los casos de la dosis de medicación que le corresponda al paciente, calculada en función de su peso, y en base a los protocolos oncológicos de cada agente quimioterápico.

Habitualmente la mayor parte de la dosis del fármaco se administra en el último paso (aproximadamente el 90% de la dosis total), siendo en este donde existe mayor riesgo para la aparición de una reacción de hipersensibilidad, por lo que es aquí donde se debe realizar una vigilancia más estrecha del paciente.

La administración previa o no de premedicación, es un tema controvertido. Algunos autores recomiendan evitar esta ^[43] en el sentido de que se puedan reconocer de forma precoz los síntomas iniciales de una reacción anafiláctica, para su correcto manejo y tratamiento. Otros grupos en cambio, la recomiendan ya que puede prevenir síntomas leves ^[37, 42], que en otro caso podrían interferir con el procedimiento de desensibilización y aumentar además la ansiedad y preocupación del paciente; si bien reconocen que no parece prevenir reacciones alérgicas graves ^[42].



Hay grupos que emplean además, cuando ya ha habido historia de reacción de hipersensibilidad durante el proceso de desensibilización, premedicación con ácido acetil salicílico (AAS) 325 mg, y montelukast 10 mg, ambos por vía oral, desde dos días antes de la desensibilización y el mismo ^[44], o dosis similares, AAS 250 mg ^[45] o 500 mg ^[41], y montelukast 10 mg ^[41, 45], confirmándose buena tolerancia en las desensibilizaciones consecutivas.

En todo caso, el disponer de diversos protocolos de actuación y de desensibilización nos ayudará a la hora de elegir la pauta que mejor se adapte a cada paciente de forma individualizada y del medio o condiciones hospitalarias en las que nos encontremos.

II.5. OXALIPLATINO

En la actualidad, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) por antineoplásicos han alcanzado gran relevancia en el ámbito médico y en especial en el de la alergología, debido al aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades oncológicas que hacen necesario el uso de este tipo de fármacos. Además, el incremento de las RHS con algunos antineoplásicos de primera línea, hace plantear la desensibilización como la mejor alternativa frente a la administración de otros fármacos menos eficaces ^[39, 46, 47].

El oxaliplatino, es una sal de platino de tercera generación que inhibe la síntesis de DNA.



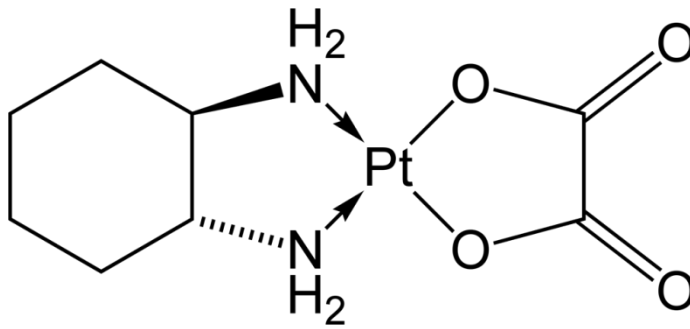


Imagen 7. Estructura molecular oxaliplatino.

Es activo frente a diversos tipos de tumores. Principalmente se usa para los de aparato digestivo, como cáncer colorrectal ^[48], de esófago ^[49], gástrico ^[50], hepatobiliar ^[51] o páncreas ^[52]; pero también se emplea en otros como cáncer de ovario ^[53], testicular ^[54] o linfomas ^[55].

En el cáncer colorrectal es uno de los quimioterápicos más utilizados, habitualmente en combinación con otros citostáticos como el fluoruracilo o también con anticuerpos monoclonales como bevacizumab (antiangiogénico) o cetuximab (anti factor de crecimiento epidérmico).

Es especialmente empleado en oncología por la seguridad para su administración en pacientes no hospitalizados, pudiendo realizarse esta en hospital de día en régimen ambulatorio, y porque los efectos secundarios que presenta son en general leves y manejables ^[56, 57].

Su preparación, como la de otras soluciones inyectables de agentes citotóxicos, debe realizarse por personal especializado en esta clase de fármacos, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección medioambiental y en particular la protección del personal que manipula estos fármacos, según los procedimientos establecidos en el hospital. Se requerirá un área preparada y reservada para este propósito, y el personal deberá proveerse con materiales apropiados para la manipulación, manguitos,



maskarilla, gorro, gafas, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas para recoger los residuos.

Efectos adversos:

Los efectos adversos conocidos del medicamento se pueden consultar en las guías como la US Food and Drug Administration ^[58] o en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ^[59].

Nivel gastrointestinal.

Entre los posibles efectos adversos conocidos del fármaco, los más habituales se dan a nivel gastrointestinal, como náuseas (69.9-74%), diarrea (56-60.8%), vómitos (41-49%), mucositis o estomatitis (38-42%), estreñimiento (22%) o anorexia (13%) ^[58, 59].

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo, y en casos particulares se informó de pancreatitis ^[59].

Nivel hepato-biliar.

Se han comunicado síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad veno-oclusiva del hígado, o las manifestaciones patológicas relacionadas con ese trastorno hepático, incluyendo peliosis (púrpura) hepática, hiperplasia nodular regenerativa y la fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser la hipertensión portal y/o el aumento de las transaminasas ^[59]. En ocasiones esta hepatotoxicidad puede ser motivo para retrasar el tratamiento o incluso suspenderlo.



Sistema nervioso

La toxicidad dosis-limitante del oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y /o parestesias de las extremidades, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados ^[59]. La duración de estos síntomas, los cuales habitualmente remiten entre ciclo y ciclo de tratamiento, aumenta con el número de ciclos administrados. La neuropatía periférica puede ser aguda o persistente, con diversos grados de afectación.

La aparición de dolores y/o deterioro funcional conlleva, según la duración de los síntomas, un ajuste de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento ^[59]. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos). En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento.

Se han comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas, que pueden empezar horas después de la administración del fármaco, y a menudo desencadenadas tras exposición al frío. Pueden ser parestesias, disestesias e hipoestesias transitorias o un síndrome agudo de disestesia faringo-laríngea. Este síndrome agudo, cuya incidencia estimada es del 1-2%, se caracteriza por la sensación subjetiva de disfagia o disnea / sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia), laringoespasma o broncoespasmo (sin estridor o sibilancias); aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La ralentización en la administración de la perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome.



Nivel hematológico.

Hasta un 76-82.2% de los pacientes puede presentar anemia (grado 3-4 un 1%), un 71.4-79% neutropenia (grado 3-4 un 14-41%) o 71.6-77% trombocitopenia (grado 3-4 un 1-2%) [58, 59]. Esto también puede ser causa para, en ocasiones, retrasar el tratamiento hasta la recuperación del paciente, “si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores hematológicos aceptable” [59]; pudiendo incluso ser necesarios otros tratamientos, como hemotransfusión o eritropoyetina, o factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Siempre debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento [59]. Y se debe vigilar estrechamente la incidencia de neutropenia febril y sepsis neutropénica por el riesgo potencial de estas circunstancias [58].

Nivel cutáneo.

El oxaliplatino es también un agente muy irritante, habiéndose descrito incluso necrosis cutánea [58], por lo que se debe evitar su extravasación, existiendo disponible para el equipo de enfermería (que son las que se encargan de administrar el fármaco al paciente en el hospital de día) un protocolo [60] de actuación para estos casos, al igual que con otros agentes quimioterápicos.

Otros efectos secundarios.

También puede haber otros efectos secundarios como fiebre (hasta un 23%), afectación musculo-esquelética (astenia 52%, dolor de espalda un 11%), a nivel pulmonar (disnea 11%, tos 9%, tromboembolismo pulmonar 4-6%), artralgias (10%), o afectación renal (aumento de creatinina 5-10%), así como otros mucho menos frecuentes [58, 59].



Pese a la amplia posibilidad de diversos efectos secundarios, la mayoría suelen ser moderados y controlables [56, 57].

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) frente a oxaliplatino han aumentado de forma progresiva desde finales de los noventa. El rango de sensibilización es variable, según los diferentes autores, entre el 0,5 y 19 % de los pacientes que reciben este tratamiento [46, 47, 61].

En el caso de reacciones por sales de platino, se confirma que corresponden a mecanismos IgE-mediados de acuerdo al resultado positivo de las pruebas cutáneas, que aparece hasta en el 80-90 % de los pacientes diagnosticados [39, 62].

No parece detectarse reactividad cruzada entre oxaliplatino y otras sales de platino (carboplatino o cisplatino), quizás por diferencias en su estructura molecular [47, 62, 63]. No obstante conviene tener registrado si en los antecedentes del paciente consta la administración previa de otro tipo de sal de platino, dado que la reactividad cruzada real entre las distintas sales es desconocida, y no debe infravalorarse [64], aunque sí que parece ser menor en el caso del oxaliplatino.

La buena tolerancia de los primeros ciclos de tratamiento no predice la ausencia de reacciones en ciclos posteriores. Es habitual que, en el caso del oxaliplatino, estas reacciones aparezcan después de varios ciclos de quimioterapia, normalmente entre el tercer y sexto ciclo [43, 65, 66].

En caso de confirmarse alergia al oxaliplatino, la dificultad de encontrar alternativas válidas en este tipo de pacientes, han hecho desarrollar las técnicas de desensibilización para prevenir este tipo de reacciones. Como se ha descrito anteriormente, en el caso del oxaliplatino hay disponibles varios protocolos de desensibilización [37 - 42], así como la posibilidad además de



administrar premedicación, especialmente en el caso de reacciones de hipersensibilidad moderadas a graves ^[44, 45].

El proceso de desensibilización debe ser considerado siempre como una técnica no exenta de riesgos y que entraña la presencia de reacciones a lo largo del desarrollo de la misma. Por ejemplo, en el grupo de Castells y col con desensibilizaciones realizadas en una muestra de 413 pacientes, hasta 24 de ellos (un 5.8%), presentó una reacción grave durante el proceso de desensibilización ^[39].

Por esto, el proceso de desensibilización debe ser realizado siempre por personal entrenado, bajo supervisión médica y con los medios disponibles para atender las posibles reacciones adversas. Es imprescindible una colaboración y coordinación multidisciplinar de diferentes servicios como alergología, oncología y farmacia.

Reacciones infusionales

Como se ha dicho anteriormente las posibles reacciones adversas y efectos secundarios que pueden presentar los pacientes que reciben tratamiento con esta sal de platino son variables y muchos de ellos frecuentes, no así tanto las verdaderas reacciones de hipersensibilidad. Por tanto se debe saber interpretar los signos y síntomas para reconocer cuando estamos ante un tipo de reacción u otro.

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

Los agentes citotóxicos que más se relacionan con este tipo de reacciones son las sales de platino, los taxanos, doxorubicina liposomal, L-asparaginasa, etopóxido, procarbina, metotrexate, citarabina y bleomicina.



A menudo, este tipo de reacciones son referidas como reacciones de hipersensibilidad, ya que pueden cursar con los mismos síntomas que las reacciones alérgicas, pero la mayoría de ellas no son producidas por un mecanismo inmunológico.

La versión más reciente del National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE), ha elaborado una escala para graduar la gravedad de la reacción infusional, diferente de las escalas para graduar las reacciones alérgicas y de anafilaxia ^[67, 91] (Tabla XII y XIII).

Tabla XII. NCI CTCAE* v4.0 Reacciones infusionales ^[67]					
Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Reacción infusional	Reacción leve; no está indicado interrupción de la infusión; no está indicado intervención	Indicado interrumpir la infusión, hay rápida respuesta a tratamiento sintomático (ej: antihistamínicos AINE**, narcóticos, fluidos intravenosos); indicado premedicación profiláctica para las siguientes horas o hasta 24h.	Prolongada (ej: no hay rápida respuesta al tratamiento sintomático y/o a la interrupción de la infusión; recurrencia de los síntomas tras mejoría inicial; indicado hospitalización.	Amenaza para la vida; indicada intervención urgente.	Muerte
Las reacciones infusionales se caracterizan por un reacción adversa debidas a la infusión de un fármaco o sustancia biológica.					
*NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; **AINE: antiinflamatorios no esteroideos.					



Tabla XIII. Alta sospecha de anafilaxia cuando se da cualquiera de los siguientes tres criterios:

<p>1. Rápida aparición (minutos o algunas horas) con afectación de la piel, mucosas, tejidos o ambos (ej, urticaria generalizada, prurito o flushing, edema de labios-lengua-úvula).</p> <p>Y AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES:</p>
A. Compromiso respiratorio (ej, disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia)
B. Hipotensión o síntomas de disfunción orgánica (ej, hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
<p>2. DOS O MÁS DE LOS SIGUIENTES de rápida aparición, tras exposición a un ALÉRGENO POTENCIAL-CONOCIDO (minutos o varias horas):</p>
A. Afectación de la piel o tejido mucoso (ej, urticaria generalizada, prurito-flushing, edema de labios-lengua-úvula)
B. Compromiso respiratorio (ej, disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia)
C. Hipotensión o síntomas relacionados (ej, hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
D. Síntomas gastrointestinales persistentes (ej, dolor abdominal cólico, vómitos)
<p>3. Hipotensión tras exposición a un ALÉRGENO DESCONOCIDO (minutos a varias horas):</p>
A. Niños o población infantil: TA* sistólica por debajo de la específica para la edad** o descenso mayor al 30% de la presión sistólica
B. Adultos: TA sistólica por debajo de 90 mmHg o descenso mayor al 30% de la basal
<p>*TA: tensión arterial.</p> <p>**Presión sistólica baja para niños se define como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - menos de 70 mmHg de un mes a un año de edad - menos de 70 mmHg + (2 x edad), de 1 a 10 años y - menos de 90 mmHg de 11 a 17 años.

Aunque estas escalas de graduación puedan resultar útiles para clasificar la naturaleza o el grado de la reacción, en la práctica clínica puede no resultar tan obvio si el paciente está teniendo una reacción infusional o de tipo alérgico.

Las reacciones infusionales pueden afectar a cualquier órgano o aparato. La mayoría son leves, aunque puede haber graves incluso fatales. Los signos y síntomas más frecuentes son flushing; picor; alteraciones en la frecuencia cardíaca y presión arterial; disnea y dolor torácico; dolor abdominal o en la espalda; náuseas, vómitos y/o diarrea; fiebre y/o escalofríos; diversos tipos de rash cutáneo; opresión en la garganta; hipoxia; convulsiones; mareo y/o síncope.



Las reacciones infusionales que recogen este tipo de síntomas son referidas como “reacciones infusionales estándar” (standard infusion reactions: en adelante SIR), y representan la mayoría de reacciones sistémicas a agentes quimioterápicos.

Como se puede ver muchos síntomas son también comunes con las reacciones de hipersensibilidad, aunque hay algunos que son más típicos de estas, como la presencia en la reacción de urticaria, tos seca persistente, disnea, opresión en la garganta o cambios en el tono de voz y la hipotensión, debido a la liberación de mediadores por parte de los mastocitos y basófilos ^[5]. Sin embargo la fiebre, escalofríos, o dolores musculares son más típicos de una SIR ^[67], aunque hay recogido un caso de cuadro de fiebre con mecanismo de hipersensibilidad confirmado mediante test de activación de basófilos (TAB) y que responde exclusivamente a la desensibilización ^[68].

El uso de premedicación o enlentecimiento de la pauta de administración puede prevenir la aparición de una reacción infusional, mientras que en el caso de las verdaderas reacciones de hipersensibilidad, estas medidas pueden no ser suficientes, y pueden de hecho comprometer la vida del paciente ^[69], siendo necesaria una pauta de desensibilización controlada.

De acuerdo a las recomendaciones sobre reacciones infusionales, las SIR grado 1 y 2, que son las más habituales, se pueden manejar exitosamente con la interrupción temporal de la infusión y tratamiento específico de los síntomas ^[39].

En los casos de una reacción anafiláctica o SIR graves (grado 3 o mayor), se requiere la suspensión inmediata de la infusión y tratamiento específico con adrenalina, antihistamínicos y resto de medicación anteriormente comentada. En cualquier caso el médico siempre debe estar preparado para la posibilidad de una reacción ^[70]. Y en estos casos se recomienda además la derivación al especialista alergólogo para valoración y protocolos de desensibilización específica ^[71].



En una serie de 272 pacientes que recibieron tratamiento con oxaliplatino, pese al uso de prevención primaria con pretratamiento con famotidina y dexametasona (8mg) previo a cada ciclo de quimioterapia, además de difenhidramina tras el 4^o ciclo, presentaron reacciones infusionales unos 48 pacientes (18%) [72].

En aquellos pacientes también con SIR recurrentes, pese al uso de premedicación, el uso del protocolo de desensibilización también puede ser una alternativa efectiva [39].



III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Por todo lo expuesto anteriormente, nos planteamos realizar un estudio prospectivo alergológico, en todos aquellos pacientes oncológicos que iniciasen tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino. De acuerdo a la alta rentabilidad demostrada de esta sal de platino en estudios diagnósticos, (el 80-90% de pacientes con reacciones de hipersensibilidad oxaliplatino presentan pruebas cutáneas positivas), se planteó como objetivo del estudio validar la realización de pruebas cutáneas inmediatamente antes de la administración de cada ciclo de tratamiento, con el fin de detectar sensibilizaciones a Oxaliplatino de forma precoz antes que apareciera una reacción.

Puesto que las reacciones aparecen cuando ha habido contactos previos, en los que el paciente se sensibiliza, y que en este tipo de pacientes correspondería a los ciclos de tratamiento que se repiten cada 14 a 21 días, se decidió realizar estudio de pruebas cutáneas en todos los ciclos, desde el inicial, independiente del resultado previo, para detectar posibles nuevas sensibilizaciones.

En el caso de detectarse pruebas cutáneas con resultado positivo o viraje de pruebas negativas en estudio previo a pruebas positivas en el actual, se decidió aplicar el protocolo de desensibilización en todos esos casos, sin esperar al desarrollo del cuadro clínico, que en algunos puede ser grave, y en todos supone un nuevo estrés adicional para el paciente que lo sufre e, incluso, retraso en la instauración de ciclos posteriores.

Esto además supondría otra ventaja que es no demorar el tratamiento oncológico de estos pacientes, en los que en condiciones normales, ante la sospecha de una reacción o mecanismo de hipersensibilidad, se tendría que posponer la quimioterapia hasta realizar el pertinente estudio alergológico en consultas externas.



IV. OBJETIVOS

1. Describir y analizar la incidencia de casos de sensibilización a quimioterápicos, centrándonos concretamente en la incidencia de sensibilización frente a oxaliplatino.
2. Describir datos poblacionales que puedan resultar de interés para tener en cuenta en el futuro ante circunstancias similares de tratamiento, antecedentes o tipo de enfermedad oncológica.
3. Valorar la eficacia y seguridad de realizar un estudio alérgico previo a la administración de cada ciclo de quimioterapia, mediante la realización de pruebas cutáneas con oxaliplatino en diferentes concentraciones.
4. Aplicar directamente un protocolo de desensibilización en caso de una prueba cutánea positiva, sin demorar el tiempo de espera para la administración del tratamiento al paciente.
5. Valorar si con el protocolo de actuación se previene la aparición de reacciones de hipersensibilidad, potencialmente peligrosas, adelantándonos a su instauración en caso de detectar sensibilización a dicha sal de platino.
6. Repetir el protocolo de desensibilización en cada nuevo ciclo con el fin de ver la evolución en las pruebas y tolerancia a cada ciclo de la quimioterapia y proceso de desensibilización.
7. Comparar los datos obtenidos con los observados en otros estudios y la población de pacientes oncológicos de la misma unidad hospitalaria en el año previo y posterior.



V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. MUESTRA

La muestra está compuesta por todos los pacientes oncológicos que iniciaron tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino, previa autorización tras la firma del correspondiente consentimiento informado (Anexo 1), durante el periodo de tiempo correspondiente a los meses de enero a noviembre de 2011.

El proyecto para tesis doctoral fue presentado en la Universidad de Zaragoza y aprobado. Igualmente se solicitaron y obtuvieron los pertinentes permisos del hospital implicado, Hospital San Pedro de Logroño (La Rioja), así como del Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR) (Anexo 2), y la colaboración de las diferentes unidades médicas que formaría parte del estudio, como el departamento de Oncología Médica, Hospital de Día y la unidad de Farmacia.

Para el correcto funcionamiento de todo el estudio, se explicó e instruyó tanto a médicos como equipo de enfermería, sobre las características del mismo, para su conocimiento y adecuada participación. Todo esto sin que ello supusiese o implicase un incremento o entorpecimiento en sus actividades diarias o ejercicio profesional.

V.2. RECOGIDA DE DATOS

Dado que tanto el servicio médico de Oncología, como el equipo de enfermería de Hospital de día y farmacia, estaban informados sobre el estudio y las características de este, eran ellos quienes que se encargaban de avisar al



médico alergólogo con cada nuevo caso o tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino que surgía. Con esto lo que se pretendía era recoger todos los casos de pacientes que iniciasen tratamiento con oxaliplatino en el periodo citado. Por lo tanto, existían tres fuentes de alerta:

1.- El médico oncólogo.

2.- En caso de que a este se le pasase desapercibido, estaba después el equipo de Hospital de día, donde llegaban posteriormente los pacientes.

3.- Finalmente, el equipo de farmacia, donde llegaba la orden con el nuevo tratamiento.

Se preparó para el estudio un cuestionario médico, que debía ser completado por el médico investigador, con los datos del paciente (Anexo 3). Previamente se le explicaba al paciente la finalidad y metodología del estudio y su carácter voluntario, de modo que en cualquier momento podía renunciar a seguir con el mismo sin tener que justificar causa alguna. Se entregaba el correspondiente consentimiento informado, según criterios actuales ^[35] (Anexo 1), para su firma y tras esto se procedía a rellenar la hoja de datos.

En el cuestionario se recogían antecedentes médicos de interés del paciente, como alergias previas conocidas, en especial alergia a fármacos, si habían recibido tratamiento previo con quimioterapia, y en tal caso el tipo de fármaco, el número de ciclos previos y el tiempo transcurrido desde entonces. Y datos como edad, sexo, antecedentes de tabaquismo y si recibían algún otro tipo de medicación.

En el cuaderno de datos para el estudio se incluía otra hoja correspondiente a los resultados de las pruebas cutáneas. En esta se anotaba la dosis de quimioterapia administrada, el día que se recibía el tratamiento, el número de ciclo al que correspondía, el resultado de las pruebas cutáneas (tanto prick como intradermorreacción) y la evolución o tolerancia al tratamiento.



Se recogía, igualmente, si se aplicaba protocolo de desensibilización o no, y la tolerancia a este. Se anotaba además cualquier tipo de incidencia, en el caso de que las hubiese. Se recogía también información de cuando finalizaba el tratamiento el paciente (el que correspondía al último ciclo de quimioterapia) y el motivo de finalización, bien porque se hubieran completado todos los ciclos programados, bien por mala tolerancia a la quimioterapia o evolución de su enfermedad oncológica, o se interrumpiese para intervención quirúrgica así como cualquier otro caso (Anexo 3).

V.3 PRUEBAS CUTÁNEAS

Se realizaron pruebas cutáneas en skin prick test (SPT) con suero salino fisiológico y con Oxaliplatino (5 mg/ml), con lectura a los 15 minutos. Posteriormente, en caso de resultado negativo en la lectura de la prueba, se realizaba la prueba de intradermorreacción también con suero salino fisiológico y con oxaliplatino, volumen de 0.05 ml ^[35], en dos diferentes concentraciones (1:100,000 y 1:10,000), con lectura a los 15 minutos, siguiendo las indicaciones para este tipo de pruebas ^[35]. Los resultados se interpretaban también de acuerdo a las recomendaciones de las guías ^[35, 72 - 74].

En nuestro hospital no había posibilidad para la determinación en el momento del estudio de niveles de IgE específicos frente a oxaliplatino, ni para ninguna otra sal de platino, a diferencia de otros centros hospitalarios ^[41].

De esta forma se realizaban cinco pruebas cutáneas antes de cada ciclo de quimioterapia, y en función de si se obtenían resultados positivos en estas, se aplicaba el protocolo de desensibilización de Castells y col ^[40].

Las pruebas se realizaron de forma rutinaria, siempre previamente a la administración de cada ciclo de quimioterapia, independientemente del resultado obtenido en el ciclo anterior.



V.4 DESENSIBILIZACIÓN

Si se objetivaba un resultado positivo en las pruebas cutáneas con oxaliplatino, se aplicaba directamente el protocolo de desensibilización rápida, de 12 pasos, citado anteriormente, de Castells y col ^[40] (Anexo 4), ajustado y modificado de forma individualizada en cada caso. Para ello se avisaba, en ese mismo instante, al servicio de Farmacia, que ya estaban preparados antes esta posibilidad, donde preparaban en el momento las diluciones correspondientes y necesarias para llevar a cabo la desensibilización.

Si un paciente presentaba una prueba positiva y se realizaba la desensibilización, en el ciclo siguiente se realizaban igualmente las pruebas cutáneas previas al tratamiento, para control y seguimiento. No obstante, en la unidad de Farmacia ya se tenían preparadas las diluciones para el protocolo de desensibilización, para no demorar el inicio de la misma.

En ningún caso se administraba premedicación para prevenir posibles reacciones de hipersensibilidad, salvo la correspondiente al protocolo oncológico habitual de quimioterapia, que correspondía a ondansetron 8 mg y dexametasona 12 mg (Anexos 5 - 11).

V.5. TRATAMIENTO EN CASO DE REACCIÓN

La primera valoración siempre ante cualquier aviso por parte del paciente lo realizaba el equipo de enfermería. Este a su vez era el que inmediatamente avisaba al correspondiente médico oncólogo y/o alergólogo, para su valoración.



Se disponía siempre de la medicación necesaria para administrar en el caso de una reacción de hipersensibilidad. Esto es antihistamínicos anti-H1 (dexclorfeniramina) y anti-H2 (ranitidina), corticoides (metilprednisolona, hidrocortisona), adrenalina, oxigenoterapia, broncodilatador (salbutamol) y corticoide para nebulización u otros (budesonida, bromuro de ipratropio), así como los medios pertinentes para su administración (todos los pacientes tenían canalizada vía para administración endovenosa), toma de oxígeno, dispositivo para nebulización y carro de paradas.

Además se contaba con la inmediata cercanía y disponibilidad del equipo, en caso de necesidad, de la unidad de Cuidados Intensivos y Reanimación. Aunque nunca fue necesaria su intervención.

V.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, descriptivo, prospectivo.

Se pretendía evaluar, la relación entre la exposición al fármaco oxaliplatino, administrado de forma intermitente en intervalos de 15-21 días, y la posibilidad de sensibilización frente al mismo, su incidencia y si existía relación entre esta probabilidad de sensibilización y otras variables cualitativas o cuantitativas.

La muestra la formaba el subconjunto de pacientes oncológicos, de la población de La Rioja, que recibía quimioterapia con oxaliplatino, durante el periodo de enero a noviembre de 2011.



Variables.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Género: hombre / mujer.
- Edad.
- Antecedente alergia previa a fármacos: sí / no. Cual.
- Enfermedad oncológica de base: carcinoma de colorrectal, gástrico, de esófago, páncreas, ovario u otros.
- Tratamiento previo de quimioterapia: sí /no. Fármaco administrado (oxaliplatino / cisplatino / carboplatino). Fecha del mismo.
- Tratamiento administrado y frecuencia: protocolo de quimioterapia (Anexos 5-11), cada 2 ó 3 semanas.
- Pruebas cutáneas oxaliplatino: positivas / negativas.
- Desensibilización: sí o no.
- Tolerancia a desensibilización: buena tolerancia / mala tolerancia.

Todas ellas quedaron recogidas a continuación en distintas tablas y diagramas en el apartado de resultados.

Medidas de centralización.

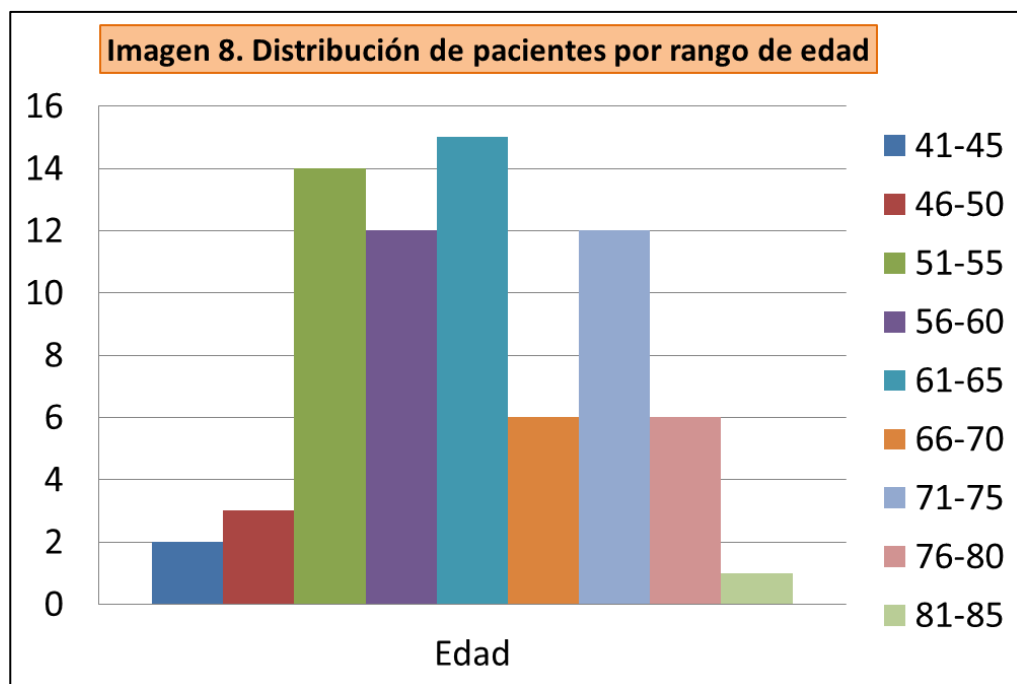
Se emplearon medidas de tendencia central como la media y mediana, para variables cuantitativas, y porcentajes para variables cualitativas categorizadas. Todos los análisis fueron realizados usando la versión de SPSS software 15 (© IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago IL).



VI. RESULTADOS

VI.1. DATOS DE LA MUESTRA

Los datos se obtuvieron de 71 pacientes, que iniciaron tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino entre los meses de febrero a noviembre de 2011. La muestra la componen 53 varones y 18 mujeres, con edades comprendidas entre los 43 y 81 años (Imagen 8). La edad media muestral es de 62,44 años, y la mediana de 62 años.

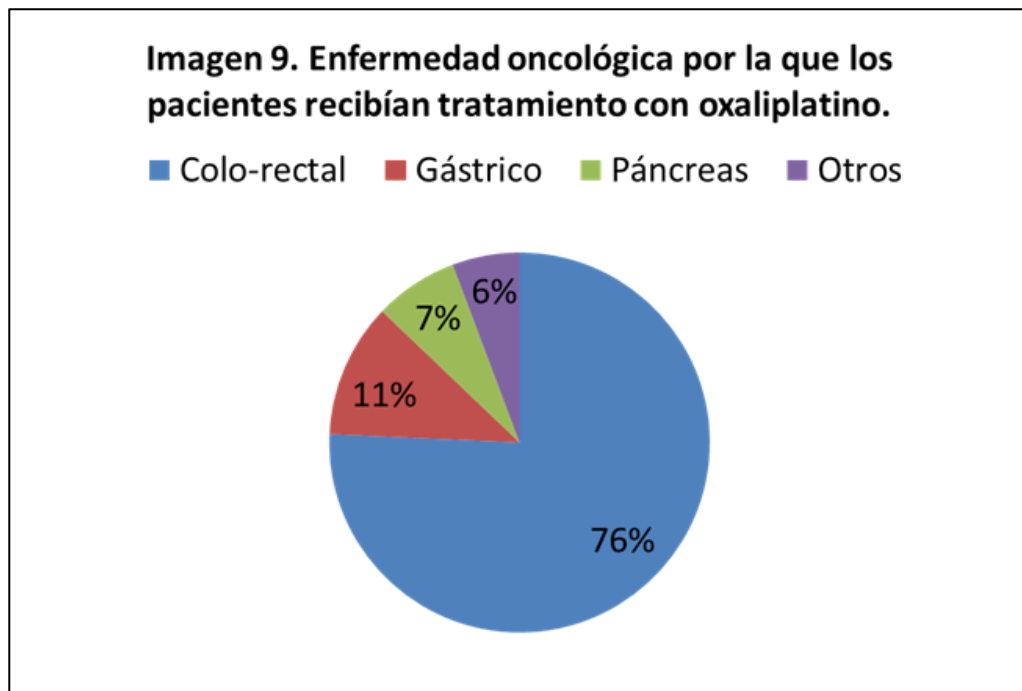


De los 71 pacientes a los que se les explicó y propuso la participación en el estudio, 70 aceptaron, firmando el correspondiente consentimiento informado. Sólo hubo un paciente que rechazó desde el inicio el entrar a formar parte del estudio, sin ningún motivo, únicamente desinterés por participar en



ningún estudio, lo que supone un índice de participación del 98.6%. Por tanto los datos de la muestra y resultados que se comentan en lo sucesivo, son referidos a estos 70 pacientes que aceptaron entrar en el estudio.

Las enfermedades oncológicas por las que recibían quimioterapia eran cáncer colorrectal (que incluyen colon transverso, sigma, recto y/o colorrectal) en 53 pacientes (75,71%), gástrico en 8 pacientes (11.43%), pancreático en 5 casos (7.12%) y otros (esofágico, hepatobiliar, carcinomatosis peritoneal con tumor de origen desconocido y pseudomixoma peritoneal) en los 4 restantes (5.71%) (Imagen 9).



Referían antecedente de alergias previas conocidas a otros fármacos únicamente 6 pacientes (8,57%), las cuales eran la mayoría a antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (Tabla XIV).

Tabla XIV. Alergias previas a medicamentos, conocidas.		
ANTIBIÓTICOS	Betalactámicos	1
	Quinolonas	1*
AINE	Intolerancia a AINE	1
	Pirazonas	2*
OTROS	Contrastes	1
	Canamicina	1
*Un paciente era alérgico a quinolonas y pirazonas. La suma total de pacientes con antecedentes de alergias previas a medicamentos son 6 casos.		

Del total de los 70 pacientes que se estudiaban, 22 habían recibido quimioterapia previa (31.4%), de las cuales 15 fueron con sales de platino (13 pacientes oxaliplatino, un 18.6%; y 2 con cisplatino, un 2.86%). En los 7 casos restantes se habían empleado otros agentes diferentes a sales de platino, tal y como queda recogido en la tabla XV.

Tabla XV. Pacientes que habían recibido quimioterapia previa.		
Sales de Platino	Oxaliplatino	13
	Cisplatino	2
	Total	15
Otros agentes	Anticuerpos Monoclonales	2
	Gemcitabina o Capecitabina	3
	Otros	2
	Total	7



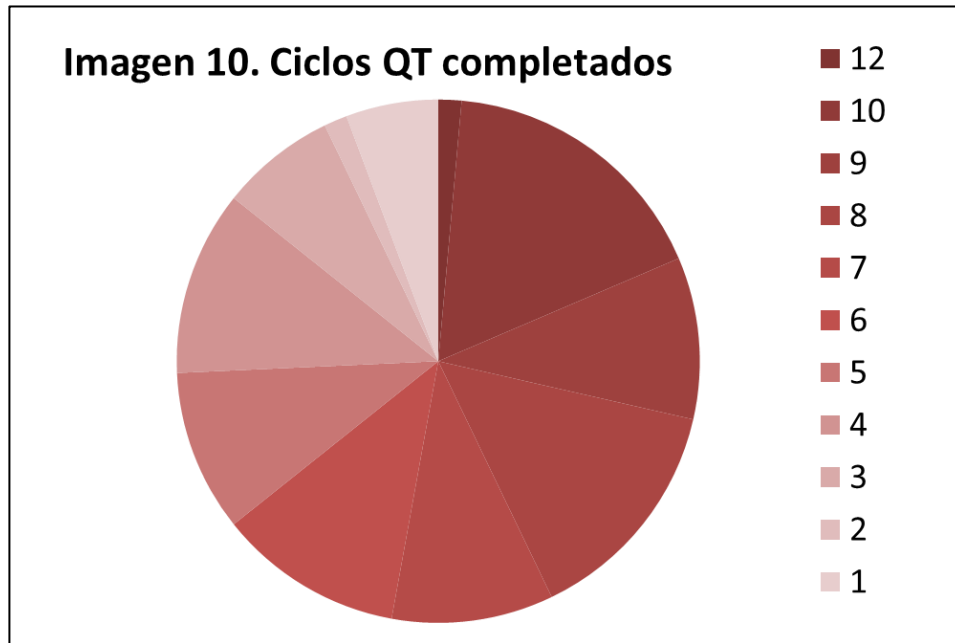
De los 70 pacientes que iniciaron el estudio, hubo 6 pérdidas por fallecimiento y otros 2 pacientes lo dejaron (Tabla XVI). Las razones dadas por estos últimos fue el tiempo de espera que les suponía el hacer los test cutáneos antes del inicio de la quimioterapia (aproximadamente unos 30 minutos) además de no querer recibir más punciones. Uno de ellos rechazó el estudio tras el primer ciclo, y el otro tras el sexto. Respecto a los 6 pacientes fallecidos, todos por causas referentes a su enfermedad de base, 2 de ellos habían recibido 4 ciclos de tratamiento, un paciente 3 ciclos, otros dos casos 2 ciclos y un único paciente sólo con un ciclo de oxaliplatino (Tabla XVI).

Hubo 52 pacientes que recibieron 5 o más ciclos de quimioterapia antes de terminar el tratamiento: 13 pacientes recibieron hasta un máximo de 10 a 12 ciclos, 24 pacientes hasta un máximo de 7 a 9 ciclos y 15 pacientes entre 5 y 6 ciclos. 18 pacientes recibieron menos de 5 ciclos: 13 pacientes de 3 a 4 ciclos y otros 5 pacientes únicamente 1 o 2 ciclos de quimioterapia (Imagen 10).

Tabla XVI. Ciclos de quimioterapia completados.			
Nº CICLOS	Nº PACIENTES QUE COMPLETARON CADA CICLO	EXITUS	PACIENTES QUE ABANDONAN
12	1	-	-
10	12	-	-
9	7	-	-
8	10	-	-
7	7	-	-
6	8	-	1
5	7	-	-
4	8	1	-
3	5	2	-
2	1	2	-
1	4	1	1
TOTAL	70	6	2

Como resumen final, 37 pacientes recibieron 7 o más ciclos y 52 recibieron 5 o más ciclos.





VI.2. PRUEBAS CUTÁNEAS Y DESENSIBILIZACIÓN

En todos los pacientes se realizaron 3 pruebas cutáneas (un prick y dos intradérmicas), a diferente concentración, con oxaliplatino, lo que supone un total de 460 prick y 460 intradermorreacción para cada dilución de 1/10000 y 1/100000 (en total 920 intradérmicas).

Se obtuvieron resultados positivos únicamente en 3 prick, de los 460 realizados, y todos correspondientes a la misma paciente. Respecto a las pruebas intradérmicas, se obtuvieron resultados positivos en 51 pruebas, todas ellas correspondientes a los mismos 4 pacientes. Las pruebas se mantuvieron positivas en todos los pacientes a lo largo de los sucesivos ciclos de desensibilización, salvo en dos de ellos, donde se obtuvo resultado negativo en las pruebas intradérmicas de menor concentración (1/100000). En un caso fue en el último ciclo de tratamiento administrado, que correspondían al ciclo 10 (8º ciclo de desensibilización); y en el otro en los dos últimos ciclos, que



correspondían al número 8 y 9 respectivamente (3º y 4º ciclo de desensibilización), haciendo un total de 51 ID positivas sobre 960 realizadas.

Una vez se detectaba una prueba cutánea positiva, como se ha dicho, se aplicaba el protocolo de desensibilización. En total se realizaron 27 desensibilizaciones en estos 4 pacientes con pruebas positivas. Además hubo un caso especial, que se comenta en el apartado siguiente, con pruebas cutáneas negativas pero que presentó reacción del tipo urticaria tras iniciar la infusión del cuarto ciclo de oxaliplatino. En este paciente, que podría considerarse un falso negativo, se aplicaron en total 3 desensibilizaciones.

VI.3. PACIENTES SENSIBILIZADOS

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

El primero corresponde a una mujer de 56 años de edad, con pruebas cutáneas positivas desde el primer ciclo. Hay que destacar como antecedente importante que esta paciente había recibido tratamiento previo de 7 ciclos de quimioterapia con oxaliplatino, finalizados 14 meses antes, y que precisaba nueva tanda de quimioterapia por recaída de su enfermedad oncológica. Se aplicó el protocolo de actuación correspondiente a pruebas positivas, iniciando pauta de desensibilización, que se administró en los ciclos sucesivos, 9 en total (Tabla XVII). Todas las desensibilizaciones fueron bien toleradas, sin objetivar síntomas que sugiriesen reacción de hipersensibilidad. Las pruebas cutáneas intradérmicas se mantuvieron positivas en todos los ciclos, si bien en los últimos el tamaño de la pápula y eritema fue menor, especialmente con la dilución de 1/100000. Los prick test fueron positivos en los 3 primeros ciclos, y negativos en el resto.



El segundo caso con pruebas positivas corresponde a una mujer de 53 años. No refería antecedentes previos de tratamiento con quimioterapia. Las pruebas intradérmicas se positivaron en el tercer ciclo. Se aplicó la pauta de desensibilización en ese ciclo, con buena tolerancia, y así de forma sucesiva hasta completar 10 ciclos de tratamiento (en total unas 8 desensibilizaciones) (Tabla XVII). En ninguno de ellos se objetivó reacción alguna. Las pruebas cutáneas intradérmicas se mantuvieron positivas a lo largo del tratamiento, exceptuando la correspondiente a la dilución de menor concentración en el último ciclo de quimioterapia (10º ciclo de tratamiento y 8º de desensibilización).

El tercer caso fue un varón de 55 años, sin antecedentes previos de tratamiento con quimioterapia. Se detectan pruebas positivas en el tercer ciclo. Se instauro protocolo de desensibilización desde ese momento, que se repite en los 5 ciclos siguientes (en total 6 desensibilizaciones), todos ellos con buena tolerancia, sin objetivar reacciones adversas (Tabla XVII). Las pruebas cutáneas intradérmicas se mantuvieron positivas en los sucesivos ciclos de tratamiento, si bien fueron disminuyendo de tamaño, especialmente las correspondientes a las de menor concentración.

Finalmente, el cuarto caso corresponde a una mujer de 56 años de edad, que tampoco había recibido tratamiento con quimioterapia previamente. Las pruebas se hicieron positivas en el sexto ciclo de tratamiento. El protocolo de desensibilización se aplicó en este y mantuvo por tres ciclos más (en total 4 desensibilizaciones), con buena tolerancia y sin presencia de reacciones adversas (Tabla XVII). En este caso las pruebas cutáneas intradérmicas también fueron disminuyendo de tamaño en los últimos ciclos, especialmente la de menor concentración, pasando a ser negativa en los dos últimos ciclos de tratamiento, 8 y 9 respectivamente (correspondientes al 3º y 4º ciclo de desensibilización).



Tabla XVII. Pacientes con pruebas cutáneas positivas						
Paciente	Edad	Sexo	Nº total ciclos QT	Ciclo con PC +	Nº total de desensibiliz.	Tolerancia desensibiliz.
1	56	M	9	1º	9	Buena
2	53	M	10	3º	8	Buena
3	55	H	8	3º	6	Buena
4	56	M	9	6º	4	Buena

VI.4. FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS

Hubo un quinto caso que merece mención. Se trata de un paciente con prueba cutánea positiva en el tercer ciclo, incluso con aparición de pseudópodo, por lo que se aplicó el protocolo con desensibilización en ese ciclo de tratamiento. En la siguiente visita, correspondiente al cuarto ciclo, las pruebas cutáneas fueron negativas. Ante el riesgo que implicaría una posible reacción de hipersensibilidad, el oxaliplatino fue administrado en pauta de desensibilización. En el quinto ciclo, las pruebas fueron nuevamente negativas. Ante dos resultados consecutivos en test cutáneos negativos, se decidió en esa ocasión seguir la pauta habitual de tratamiento, sin realizar desensibilización puesto que dicha pauta alarga la estancia de pacientes en la Unidad Hospitalaria, con buena tolerancia por parte del paciente y sin objetivar reacciones adversas. Posteriormente, en el resto de ciclos administrados, un total de 8 más, las pruebas fueron siempre negativas y no hubo reacciones que hiciesen pensar en un mecanismo de hipersensibilidad.

Este caso quizás se pueda considerar como un falso positivo inicial y aislado, ya que después el resto de pruebas fueron negativas.



Por otro lado, nos encontramos con otro paciente que podríamos considerar un falso negativo. Se trata de un varón de 63 años, con test cutáneos negativos, pero que en el cuarto ciclo de quimioterapia, tras iniciar infusión de oxaliplatino, refiere prurito cutáneo, objetivándose dos habones aislados en cabeza y cuello; se administraron 6mg endovenosos de dexclorfeniramina, con remisión. Dada la clínica se aplicó en ese ciclo la pauta de administración correspondiente a desensibilización, con buena tolerancia.

Posteriormente se derivó a este paciente al servicio de Alergología para ampliar estudio alergológico. Allí se realizaron test cutáneos con oxaliplatino en diferentes concentraciones, progresivamente crecientes, hasta dilución en intradermorreacción de 1 mg/ml, siempre con resultados negativos. Se decidió realizar igualmente tests cutáneos con el resto de fármacos previos administrados, siendo estos ondansetron y dexametasona, también con resultados negativos.

Dados los resultados negativos, se decidió en el quinto ciclo seguir el protocolo habitual. Se realizaron los test cutáneos previos correspondientes al estudio, que fueron negativos, y se inició la infusión de medicación. Nuevamente, a los pocos minutos tras la administración del oxaliplatino, presenta episodio similar, con prurito cutáneo y algún habón aislado, que también cedió con la administración de antihistamínico. Ante esta situación se decidió aplicar protocolo de desensibilización, que el paciente toleró sin problemas. En el ciclo siguiente, el sexto, pese a pruebas negativas se aplica directamente el protocolo de desensibilización, presentando durante la administración de la última bolsa/dilución de oxaliplatino (dilución C), dos habones aislados, que remiten en pocos minutos sin precisar medicación.

Posteriormente, tras el sexto ciclo de tratamiento, se decide suspender quimioterapia con oxaliplatino, por parte del médico oncólogo correspondiente, por escasa respuesta de la enfermedad de base.



Como resumen, en la Tabla XVIII, quedan recogidos los datos sobre la evolución de los casos con resultado positivo en pruebas cutáneas o con reacción sugestiva de hipersensibilidad, así como todos los ciclos de desensibilización realizados.

Tabla XVIII. Resumen de los datos relativos a pacientes con resultados positivos en PC o sugestivos de sensibilización.								
Nº PAC.	EDAD	SEXO	CICLO con PC +	RHS* (ciclo)	Nº TOTAL DES.	Nº CICLOS ADMINIS.	NEGATIVIZACIÓN P.C.**	
							Nº CICL	Nº DES.
1	56	M	1º	NO	9	9	NO	--
2	53	M	3º	NO	8	10	10º	7
3	55	H	3º	NO	6	8	NO	--
4	56	M	6º	NO	4	9	8º	2
5	61	H	3º	NO	2	12	4º	1
6	63	H	NING	4º	2	6	TODOS NEGATIVOS	

* RHS: hace referencia al número de ciclo en que el paciente presentó reacción sugestiva de hipersensibilidad.

**Negativización P.C. hace referencia al ciclo en el que las pruebas se negativizaron (correspondiente a dilución 1/100000), y al nº de desensibilizaciones previo administrado que llevaba el paciente hasta ese momento.

Si consideramos a estos dos últimos pacientes que hemos comentado en líneas anteriores como un falso positivo y un falso negativo, podríamos hablar de una especificidad del 98.5%, de los test cutáneos, una sensibilidad del 80%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 98.5% (Tabla XIX) para nuestra muestra. Si bien ese falso positivo fue aislado en un único ciclo, siendo el resto de pruebas negativas.



Tabla XIX. Resultados de pruebas cutáneas y sensibilización vs no sensibilización.

	Pruebas cutáneas positivas	Pruebas cutáneas negativas	
Sensibilización / Reacción	4	1	5
No sensibilización / No reacción	1	64	65
	5	65	

VI.5. REACCIONES ADVERSAS E INFUSIONALES

A lo largo del estudio, el equipo de enfermería avisa al personal médico, en diversas ocasiones, por reacción adversa durante la administración de la medicación.

Tras valoración del médico alergólogo, la mayoría resultan no ser sugestivas de un mecanismo de hipersensibilidad, exceptuando el caso que presentaba reacción urticarial a los pocos minutos tras iniciar la perfusión de oxaliplatino, y que se ha comentado en las líneas superiores.

En la mayoría de casos, estas reacciones adversas eran más sugestivas de un efecto secundario propio de la quimioterapia, o una reacción infusional, que no un mecanismo IgE mediado.

Algunos pacientes referían náuseas y malestar general, otros, parestesias y síntomas sugestivos de neurotoxicidad en relación al contacto con objetos o bebidas frías, todos estos posibles efectos secundarios conocidos propios del fármaco.



Un caso que merece mención, es el de un paciente que presentó, a los pocos minutos tras la infusión del oxaliplatino (a través del reservorio que llevaba implantado), sensación de escalofríos, tiritona, disnea con desaturación, taquicardia y pico febril de hasta 39°. Se estabilizó al paciente con la medicación pertinente y se solicitó TAC urgente, para descartar posible tromboembolismo pulmonar (TEP). Igualmente se recogieron hemocultivos y muestra del reservorio por posible bacteriemia. Posteriormente, se confirmó infección en el reservorio. El TAC no mostró imágenes sugestivas de TEP. Tras lo sucedido se retiró dicho reservorio, sin presentar el paciente problema alguno con la administración de la quimioterapia en ciclos sucesivos.

Hubo 3 casos de reacciones sugestivas de tipo infusional.

Uno fue un varón de 73 años, que recibía quimioterapia por un adenocarcinoma de colon. En el 5º ciclo de tratamiento, a las 2 horas de iniciar la perfusión de oxaliplatino refiere eritema en manos y prurito, sin otra clínica acompañante. Se le administró dexclorfeniramina, y se prosiguió con la infusión a menor velocidad, con buena tolerancia. Con posterioridad no hubo problemas en los ciclos 6 y 7, pero en el 8º ciclo, a los 20 minutos tras iniciar infusión de oxaliplatino presentó episodio de malestar general con desaturación (sin referir disnea) y cefalea, sin otros síntomas acompañantes. Se administró dexclorfeniramina, hidrocortisona y oxigenoterapia en Ventimask, con mejoría progresiva. Posteriormente se finalizó la perfusión de oxaliplatino reduciendo la velocidad de infusión, con buena tolerancia. Se realizó angio-TAC para descartar TEP, que fue negativo. En el siguiente y penúltimo ciclo de tratamiento (el ciclo 9) presentó reacción similar, por lo que su médico oncólogo decidió cambiar el tratamiento a capecitabina. Las pruebas cutáneas fueron negativas en todos los ciclos. Se solicitaron además niveles de triptasa sérica, seriados, también negativos.



El segundo paciente se trataba de otro varón, también de 73 años, en tratamiento por adenocarcinoma de sigma con enfermedad residual en pared abdominal y vejiga, con oxaliplatino y cetuximab. En el 5º ciclo de tratamiento, nada más finalizar la infusión de cetuximab e iniciar la de oxaliplatino, presentó reacción facial eritemato-cianótica, por lo que se detuvo la infusión del fármaco y se le administró dexclorfeniramina e hidrocortisona, con mejoría. Posteriormente se continuó la administración de oxaliplatino, sin problemas. Se comentó también el caso con el oncólogo responsable, y se retiró cetuximab del tratamiento por sospechar reacción infusional grado 1, a este fármaco. En el ciclo 6, a los pocos minutos de iniciar infusión de oxaliplatino vuelve a referir eritema, esta vez palmar, por lo que administró nuevamente hidrocortisona y dexclorfeniramina, con mejoría; se ralentizó el ritmo de infusión y con la administración más lenta de oxaliplatino presentó buena tolerancia. Posteriormente el resto de ciclos de quimioterapia, 4 ciclos más (en total recibió 10 ciclos) se administraron con la premedicación habitual y una velocidad de infusión más lenta, con buena tolerancia. Las pruebas cutáneas se mantuvieron negativas en todo momento.

El tercer caso, se trataba de una mujer de 54 años de edad, en tratamiento con oxaliplatino por adenocarcinoma de sigma. También en el 5º ciclo de tratamiento, con pruebas cutáneas previas negativas, a los 5-10 minutos tras iniciar la perfusión del fármaco, refirió malestar general con molestias abdominales, náuseas, sensación de sequedad faríngea, prurito en palmas con eritema facial, en cuello y escote. Se administró hidrocortisona y dexclorfeniramina, con mejoría progresiva. Una hora después se reinició la perfusión de oxaliplatino, más lenta, con buena tolerancia. En ciclos posteriores presentó siempre pruebas cutáneas negativas, y no hubo problemas con la administración de perfusión de oxaliplatino a menor velocidad, hasta completar 10 ciclos en total de tratamiento.



VI.6. SUSPENSIÓN O CAMBIO DE TRATAMIENTO

En todos los pacientes en los que no se completó el número habitual de ciclos de quimioterapia (10-12 ciclos), la decisión de suspender el tratamiento fue siempre por indicación del médico oncólogo. Y esto fue debido a diferentes circunstancias que nada tuvieron que ver con reacciones de hipersensibilidad o sensibilización al fármaco, sino con la enfermedad de base del paciente correspondiente y los efectos secundarios adversos propios del oxaliplatino (Imagen 11).

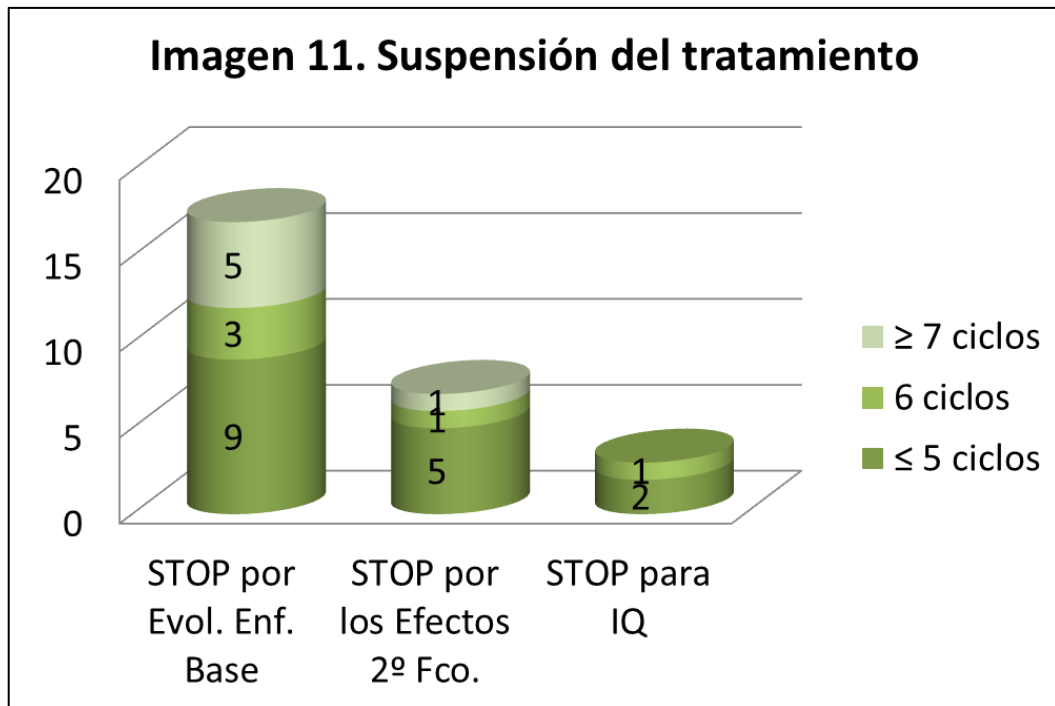
En la mayoría de casos, especialmente en aquellos pacientes que recibieron 6 ciclos de quimioterapia o menos, esta fue suspendida por falta de respuesta al tratamiento o por avanzado estado de la enfermedad oncológica. En alguno de ellos se intentó pasar a otras líneas de tratamiento, y otros se derivaron directamente a la unidad de cuidados paliativos. Esta situación se dio hasta en 17 pacientes. De estos, 5 recibieron 7 ciclos o más; 3 recibieron 6 ciclos; y los 9 restantes 5 ciclos o menos de quimioterapia.

Los efectos secundarios, principalmente los debidos a la neurotoxicidad del oxaliplatino, fueron la causa de suspender el tratamiento hasta en 7 pacientes, de los 70, lo que supone hasta un 10% de la muestra, y si excluimos a los pacientes que se perdieron en el proceso (los 6 exitus y los 2 que abandonaron), este porcentaje supondría un 11.3% de la muestra. De estos 7 pacientes, hubo 4 que sólo recibieron 4 o menos ciclos de quimioterapia.

En 3 pacientes, el motivo de suspender la medicación fue para la intervención quirúrgica de su proceso oncológico. En algunos de estos pacientes probablemente después de la cirugía se reiniciaría el protocolo de quimioterapia, pero dado que estos se incluyeron en los últimos meses del estudio, después no se podría completar este por estar fuera del periodo de recogida de datos.



A lo largo del estudio hubo hasta 8 pacientes en los que la quimioterapia se interrumpió para intervención quirúrgica, reiniciándose esta un tiempo después, sin que en ningún caso de ellos se detectase sensibilización frente al fármaco oxaliplatino.



VII. DISCUSIÓN

Se recogen los datos de 70 pacientes en tratamiento con oxaliplatino para cáncer colorrectal, de páncreas, esófago o gástrico, entre otros, a lo largo de 11 meses.

En nuestra muestra se detecta un 5.7% de casos con resultados positivos en pruebas cutáneas (4 pacientes sobre 70), lo que supone unos niveles de sensibilización más bajos que los descritos por otras series ^[40, 61, 75, 76], en las que se objetiva de un 10 a 20% de pacientes sensibilizados. Sin embargo, encontramos que otros grupos recogen también porcentajes menores de sensibilización ^[77 - 79]. Si añadimos el caso con aparición de reacción cutánea, pese a resultado negativo de las pruebas, el porcentaje de sensibilización ascendería a un 7.1%, si bien dicha reacción objetivada repetidamente correspondía a un cuadro leve, cutáneo y auto limitado.

Este resultado, notablemente inferior, podría ser motivado por características genéticas de la población estudiada, o bien por el tamaño de la muestra, ya que en 18 casos el estudio se realizó en menos de 4 ciclos (si bien de éstos, 6 pacientes fallecieron y otro fue uno de los que abandonó), quedando recogida que la aparición de reacciones es más frecuente entre el tercer y sexto ciclo ^[43, 65, 66], como ya se ha comentado anteriormente. No obstante, en el seguimiento fuera del estudio de pruebas cutáneas, en ninguno de los casos referidos, se constató presencia de reacciones adversas en los ciclos posteriores, confirmándose buena tolerancia al tratamiento.

Un factor que podría contribuir a la baja incidencia de sensibilización, podría corresponder a la concentración utilizada para la realización de las pruebas cutáneas. Seleccionamos una concentración para pruebas de punción (SPT) de 5 mg/ml, similar a la de Castells ^[39], que se mostró como no irritativa, y un poco superior a la de Pagani ^[46, 78] y Garuffi ^[62]. La concentración utilizada



para las pruebas intradérmicas fue notablemente inferior a la empleada en dichos estudios [39, 46, 62, 78] y otros [43]. En la literatura se ha descrito ya algún caso, como el de una paciente que presentó reacción anafiláctica en el 7º ciclo de tratamiento con oxaliplatino, y que posteriormente, durante la realización del estudio alergológico pertinente, con la prueba intradérmica de oxaliplatino a concentración de 0.5 mg/ml, sufrió nuevo episodio de anafilaxia, precisando tratamiento con adrenalina, dexclorfeniramina e hidrocortisona [45]. En este caso, dado el nivel de sensibilización de la paciente, fue necesaria además de premedicación con dexclorfeniramina y ranitidina 20 minutos antes de la desensibilización, administrar AAS 250 mg y montelukast 10 mg el mismo día del tratamiento, y desde los dos días previos, presentando buena tolerancia a los 4 siguientes ciclos que restaban.

En el momento de diseñar el estudio, se decidió utilizar las concentraciones mencionadas, para evitar reacciones irritativas o falsos positivos, sospechando que si se utilizaba una concentración más alta para pruebas intradérmicas podrían aparecer falsos positivos que incrementarían el número de casos y falsearían la necesidad de realizar desensibilización. Por ese motivo se eligieron dichas concentraciones para detectar únicamente aquellos casos que pudieran constituir verdaderas neo-sensibilizaciones, tratando de lograr una mayor especificidad con la prueba, so pena de perder casos sensibilizados que no se detectaran a dicha concentración. El hecho de que a lo largo del estudio no se detectara ninguna reacción sugestiva de anafilaxia en todos los ciclos de tratamiento administrados (un total de 460 ciclos de quimioterapia), nos hace pensar que la realización de las pruebas cutáneas previamente a cada ciclo, ha servido para detectar a los pacientes que se iban sensibilizando.

Si revisamos las recomendaciones de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) para las concentraciones a emplear en las pruebas cutáneas con fármacos de uso parenteral, en lo referente al



oxaliplatino se recomienda utilizar una dilución de 1 mg/ml, para las pruebas de punción o prick-test (SPT) y de 0.1 mg/ml para las intradérmicas (IDT), si bien esta guía de revisión es posterior a nuestro estudio ^[80] (2013). En ninguno de los casos estudiados, hubo reacción adversa con la concentración utilizada en punción y con las concentraciones utilizadas en las pruebas intradérmicas, tampoco se produjo ninguna reacción sistémica, obteniéndose resultados positivos en pocos casos, por lo que consideramos que dichas concentraciones son seguras y suficientes para detectar una sensibilización.

Pensamos que la utilización de las concentraciones referidas (1/100000 y 1/10000) han servido para detectar verdaderos casos de sensibilización y tienen un alto valor predictivo negativo, con resultados similares a los obtenidos por otros autores ^[81, 82], ya que, como indicábamos previamente, a lo largo de todo el estudio no se detectó ninguna reacción de anafilaxia, mientras que en el año anterior al del presente estudio, con un número similar de pacientes oncológicos, se diagnosticaron 3 reacciones anafilácticas, en las que se confirmó positividad en pruebas cutáneas realizadas a posteriori en la unidad de Alergología, dato similar al obtenido al año siguiente del estudio en la Unidad de Alergología donde se diagnosticaron 4 casos de alergia a oxaliplatino.

En el que denominamos quinto caso, que en resultados llamamos falso positivo, se trataba de un paciente con prueba cutánea positiva en el tercer ciclo, incluso con aparición de pseudópodo, motivo por el que se siguió el protocolo del estudio, aplicando pauta de desensibilización en ese ciclo de tratamiento, como en el resto de casos con resultado positivo en pruebas cutáneas. No obstante, en la siguiente visita, correspondiente al cuarto ciclo, las pruebas cutáneas fueron negativas, dato que no se constató en los otros pacientes con positividad en pruebas.

Ante el riesgo de una posible reacción de hipersensibilidad, el oxaliplatino fue administrado en pauta de desensibilización. Debido a que en el



quinto ciclo, las pruebas fueron nuevamente negativas, y ante dos resultados consecutivos en test cutáneos negativos, se decidió en esa ocasión seguir la pauta habitual de tratamiento, sin realizar desensibilización puesto que dicha pauta alargaba la estancia de pacientes en la Unidad Hospitalaria. Se observó una buena tolerancia por parte del paciente y sin objetivar reacciones adversas. Posteriormente, en el resto de ciclos administrados, un total de 8 más, las pruebas fueron siempre negativas y no hubo reacciones que hiciesen pensar en un mecanismo de hipersensibilidad. No encontramos una justificación para este dato, salvo que el resultado positivo de la primera prueba correspondiera a un falso positivo.

En el caso del paciente con reacción cutánea pese al resultado de pruebas negativas, podría plantearse la fiabilidad de la concentración utilizada, pero este paciente fue derivado a la unidad de alergología, dadas las características del cuadro, para ampliar estudio con todas las concentraciones disponibles de oxaliplatino, hasta alcanzar una dilución incluso de 1mg/ml, siendo todas ellas negativas, por lo que creemos que no se trata de un caso que no fuera detectado por el estudio realizado, sino que entra a formar parte de ese grupo de pacientes en los que los estudios de alergia resultan negativos. Como se ha mencionado con anterioridad las pruebas resultan positivas en el 80-90% de los pacientes diagnosticados ^[40, 62], dato que coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Podría postularse que puesto que no hubo ninguna reacción previa a la realización de cada prueba, no estemos detectando casos de verdaderas sensibilizaciones, si bien en este sentido habría que aseverar que a lo largo de un año de tratamiento con oxaliplatino en la población oncológica no hubo ningún caso de alergia a dicho compuesto, lo que constituiría un dato contradictorio con los resultados observados en la literatura, y por otra parte el número de casos que detectamos, coincide con el número de reacciones que se objetivan cada año en nuestro hospital .



Por una parte, en la literatura [43, 65, 66] se objetiva que las reacciones aparecen entre el tercer y sexto ciclo, por lo que creemos que mediante esta pauta de intervención podemos detectar nuevos casos previamente a que aparezca la reacción. En este sentido, hay una paciente en la que se obtuvieron pruebas cutáneas positivas desde el primer ciclo; se trata de una paciente que había llevado una tanda previa de quimioterapia con oxaliplatino, unos 14 meses antes, que habría podido corresponder al momento de sensibilización. Este dato coincide con hallazgos previos de aparición de reacción grave en el primer ciclo de reintroducción de este fármaco descrito por otros autores [83]. 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.

En diversas publicaciones [84, 85], refrendadas en estudios más recientes [86], se recoge que en caso de reacciones graves de hipersensibilidad a Oxaliplatino, la reintroducción del fármaco ralentizando su perfusión e incluso asociando pre-medicación no previene la aparición de nuevas reacciones, pauta que podría resultar eficaz con otros fármacos, o en el caso de reacciones infusionales [39, 72]. Este dato, nos indujo a introducir esta pauta de desensibilización en caso de objetivar un resultado positivo en las pruebas cutáneas, sin esperar a la aparición de una reacción de esas características.

El hecho de que a lo largo del estudio, en los casos de sensibilización, se mantiene el resultado de la prueba cutánea positiva a pesar de la buena tolerancia de los ciclos de desensibilización, subraya que la sensibilización no se pierde de un ciclo a otro, por lo que hay que mantener esta pauta de actuación en cada nuevo ciclo de tratamiento, para prevenir las reacciones de hipersensibilidad, tal y como se recoge en publicaciones previas en el caso de reacciones de hipersensibilidad. Es interesante reseñar que en dos casos se objetivó una negativización de las pruebas intradérmicas, si bien estas fueron las de menor concentración, mientras que las correspondientes a la ID de mayor dosis, se mantuvieron positivas a lo largo de todos los ciclos.



En el caso de los tres pacientes que se han descrito en líneas anteriores como sugestivos de reacción infusional, se confirma el hecho de que ralentizando la administración de la perfusión de oxaliplatino, además de con la premedicación habitual y en un caso con antihistamínicos previos, fue suficiente para prevenir nuevas reacciones. Si hubiésemos estado ante casos de verdadera sensibilización frente al fármaco, el ralentizar su infusión y la introducción de premedicación no habrían sido suficientes para evitar una reacción de hipersensibilidad o una reacción incluso de tipo anafiláctico, como ya se ha descrito en la literatura. Cabe destacar también que este tipo de reacciones no deben ser infravaloradas, ya en nuestra muestra supone un porcentaje de hasta un 4.3%, y que en ocasiones, como se ha dicho anteriormente, es necesario aplicar, si persiste la mala tolerancia, un protocolo de desensibilización.

El hecho de que a lo largo de todo el periodo de tiempo del estudio no haya habido ninguna reacción anafiláctica con los 70 pacientes, en comparación con los datos recogidos en años anteriores en nuestro Servicio, donde se venían estudiando un número aproximado de tres casos por año, en relación a reacciones adversas por Oxaliplatino y remitidos desde el Servicio de Oncología, así como el dato de número de casos con pruebas cutáneas positivas, que coincide con los datos recogidos en otras publicaciones, refrenda el hecho de que mediante esta pauta de actuación detectamos los nuevos casos a priori antes de que surjan y nos adelantamos a la aparición de una reacción de anafilaxia, realizándose de esta manera una prevención de reacciones potencialmente peligrosas mediante la instauración de una pauta de actuación a través de ciclos de desensibilización, aunque esto pueda resultar en la incomodidad del paciente en cuanto al tiempo total que se precisa para la administración del tratamiento.



En nuestra muestra, como hemos dicho, sólo se detectó sensibilización en 4 pacientes de un total de 70, y, si incluimos el caso considerado como falso negativo, 5 pacientes en total. Hay que destacar que en todos estos casos esta sensibilización no supuso una amenaza para el paciente por retrasar o cambiar la pauta de actuación para su enfermedad oncológica de base, con las consecuencias que esto implicaría en cuanto a morbimortalidad, sino que pudo mantenerse el tratamiento adecuado a lo largo de los ciclos programados por Oncología sin ningún retraso, salvo en el quinto paciente, en quien finalmente la administración de oxaliplatino se tuvo que suspender, pero por causas ajenas al mecanismo de hipersensibilidad.

Observamos que, en nuestra muestra, hasta en el 10% de los pacientes (11% si excluyésemos a las pérdidas por exitus o abandono) se decidió cambiar de tratamiento quimioterápico a causa de los efectos secundarios propios del oxaliplatino, especialmente los debidos a su neurotoxicidad. Además en más de la mitad de los casos (4 pacientes de un total de 7), sólo se habían administrado 4 o menos ciclos de quimioterapia, lo que también podría justificar que hubiese menos casos de sensibilización que si la totalidad de los pacientes estudiados hubiesen completado los 10-12 ciclos de tratamiento correspondientes.

En la literatura buscamos datos al respecto sobre porcentaje de casos en los que se suspende la quimioterapia (sales de platino y en especial oxaliplatino), debido a los efectos secundarios del fármaco, pero no hemos podido encontrar cifras concretas. Sí cabe destacar que se describe hipersensibilidad térmica aguda y transitoria en más del 90% de los pacientes, cuya manifestación principal son las parestesias distales y disestesias desencadenadas con el frío ^[87, 88]. Además con la repetida administración de los sucesivos ciclos de quimioterapia, hasta de un 50 al 80% de los pacientes experimentan neuropatía periférica grave y acumulativa, pobremente reversible ^[89, 90] incapacitante y con gran afectación para su calidad de vida ^[90, 91].



Esta falta de estrategias para prevenir neuropatías periféricas, a menudo obligan a los médicos oncólogos a reducir, interrumpir o suspender los ciclos de quimioterapia, en detrimento de las posibilidades de supervivencia ^[92, 93] del paciente. Por lo que diversos grupos investigan para averiguar la causa de este problema y encontrar soluciones, tratamientos o alternativas que aminoren estos efectos adversos ^[92, 94 - 96].

No hemos observado que los pacientes con antecedentes previos de alergia a otros medicamentos presenten un mayor porcentaje de sensibilización, pero quizás para sacar conclusiones con solidez, se requiera un mayor tamaño muestral.

Igualmente, hemos observado que en nuestros pacientes no parece que exista relación entre el avanzado estado o gravedad de la enfermedad oncológica de base y la probabilidad de sensibilizarse al fármaco, pero como se comentaba, seguramente sea necesario un mayor tamaño de muestra para valorar la relevancia de estos parámetros.

Respecto a otros factores de riesgo como la edad del paciente o género, en la literatura encontramos que algún grupo ha descrito mayor prevalencia de HSR en pacientes de menor edad y mujeres ^[79], con datos estadísticamente significativos. Se trata de un estudio retrospectivo de 191 pacientes que recibieron tratamiento con oxaliplatino, donde el porcentaje de sensibilización de la muestra fue de un 8.9%, con una media de edad de 56.2 años y donde el 94% de los casos de HSR fueron mujeres ^[79].

En este sentido, en nuestra muestra la media de edad de todo el grupo era de 62.44 años, y la de los pacientes con pruebas cutáneas positivas de 55, si incluimos al paciente considerado falso negativo, asciende a 56.6 años.



Respecto al género, la muestra de los 70 pacientes estaba formada por un 74.65% hombres y un 25.35% mujeres. De los pacientes que presentaron pruebas cutáneas positivas 3 de 4 fueron mujeres (75%), si incluimos al paciente considerado falso negativo, serían 3 de 5 (60%); esto supone un porcentaje de sensibilización del 16.67% de las mujeres incluidas en el estudio, y de un 3.77% de los hombres. Por tanto en nuestra muestra, sí que parece observarse mayor porcentaje de sensibilización en las mujeres, que en el subgrupo de los hombres, aunque para reforzar estos datos y sacar conclusiones que se puedan aplicar a la población general, sería necesario mayor tamaño muestral.

Otro dato a destacar, es que en nuestro grupo estudiado, hasta 15 pacientes habían recibido tratamiento previamente con sales de platino (13 de ellos con oxaliplatino y 2 con cisplatino), objetivando únicamente pruebas cutáneas positivas en un único caso, lo que supone un 6,67%. Este fue el caso de la paciente con pruebas positivas desde el primer ciclo y a la que se aplicaron todos ellos con el protocolo de desensibilización.

Como se ha comentado en líneas anteriores, hasta en 8 pacientes el tratamiento fue interrumpido para intervención quirúrgica, en una media de 2 a 4 meses, sin que hayamos detectado que este periodo libre de tratamiento supusiese un riesgo para la sensibilización del paciente frente al fármaco.

Para finalizar, comentar que en la literatura encontramos amplias series de estudios retrospectivos sobre las reacciones de hipersensibilidad frente a oxaliplatino, en cuanto a su estudio, diagnóstico y manejo, de las que se ha hablado en líneas anteriores. Sin embargo, la situación cambia si buscamos estudios de carácter prospectivo que permitan analizar la incidencia de sensibilización frente a sales de platino, en pacientes oncológicos que reciben este tipo de tratamientos, antes de que aparezcan las citadas reacciones de hipersensibilidad.



Únicamente encontramos, hasta el momento, una reciente publicación de Pagani y col. ^[78], que como en nuestro caso, realizó un estudio de carácter prospectivo, durante 2 años (octubre 2009 a octubre de 2011), con una población de 101 pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con oxaliplatino. Se realizaron un total de 836 pruebas cutáneas (SPT e ID). Todos los prick-test fueron negativos, mientras que las pruebas ID fueron positivas en 2 pacientes (en uno de ellos previo al 6º ciclo de tratamiento, y en el otro caso previo al 7º ciclo), a los que se les aplicó el protocolo de desensibilización de 12 pasos de Castells y col, como en nuestro caso. De los 99 pacientes que presentaron pruebas cutáneas negativas, 5 de ellos desarrollaron posteriormente reacciones de hipersensibilidad, lo que supone un porcentaje de falsos negativos de un 5.05% (la media de ciclos previos administrados en estos pacientes fue del rango de 5-8 ciclos), y eleva el porcentaje de sensibilización de la muestra a un 7% (7 pacientes de los 101 estudiados), lo que muestra datos muy similares a los de nuestra población. En el estudio de Pagani, la concentración utilizada en pruebas de punción es más baja que la que utilizamos nosotros (1 mg/ml frente a 5 mg/ml), lo que podría ser motivo de no detectar las sensibilizaciones en el grupo de pacientes que tuvieron reacciones de hipersensibilidad. Evaluaron también variables como la edad, sexo, antecedentes de atopia y dosis administrada, sin poder sacar conclusiones que los relacionen con la probabilidad de sensibilización al fármaco.

La mayor complejidad para llevar a cabo esta pauta de actuación es la coordinación de los Servicios de Alergología, Oncología, Hospital de día y Farmacia Hospitalaria. Por una parte, en numerosos casos, los pacientes deben ser evaluados por el Servicio de Oncología previamente a cada nuevo ciclo, para de acuerdo al estado clínico, poner el ciclo correspondiente o esperar a otra semana, con lo que en esos casos no se realizaban pruebas cutáneas hasta la semana correspondiente. Por otra parte, en el caso de detectarse una prueba cutánea positiva, había que contactar con el Servicio de



Farmacia con el fin de que preparara las correspondientes diluciones de acuerdo a la pauta de desensibilización ya descrita; una vez que el paciente ya había sido diagnosticado, quedaba pautado para cada nuevo ciclo la realización de una nueva pauta de desensibilización, lo que no suponía mayor problema para el citado Servicio ni de espera para el paciente. Finalmente, en estos casos en los que se instaura una pauta de desensibilización, el Servicio de Oncología tenía que estar pendiente para valorar ingreso hospitalario ya que dependiendo del número de horas en que debía pasar todo el tratamiento, no se podía finalizar su totalidad en el Hospital de Día donde se imparten, teniendo en cuenta que al tiempo habitual del resto de fármacos utilizados en cada ciclo, había que añadir el tiempo de administración del Oxaliplatino, que se ha estimado en nuestro casos entre 5 a 6 horas.

Creemos que el desarrollo de este tipo de pauta de actuación puede facilitar la detección de nuevos casos de sensibilización a Oxaliplatino y prevenir la aparición de reacciones de anafilaxia que pueden poner en peligro la vida del paciente. Una adecuada coordinación entre los Servicios implicados, Alergología, Oncología y Farmacia Hospitalaria, es necesaria para poder ser llevada a cabo esta pauta en las rutinas habituales de trabajo, siendo aconsejable que este tipo de pacientes en tratamiento con Oxaliplatino, fueran programados al inicio de la jornada, para el hecho de que en caso de precisar una desensibilización, pudiera realizarse en horario del Hospital de Día.



VIII. CONCLUSIONES

1. En nuestra muestra de 70 pacientes, se objetiva un porcentaje de sensibilización de un 7.1%, lo que supone una incidencia/resultado similar a la de otros grupos de trabajo.

2. En nuestra población se observa mayor porcentaje de sensibilización en el subgrupo de las mujeres (16.67%) que en el de los hombres (3.77%), lo que parece coincidir con otros grupos de trabajo.

3. No hemos encontrado en nuestra muestra mayor porcentaje de sensibilización en pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con otras sales de platino en general, u oxaliplatino en especial, a diferencia de otros grupos, ni hemos hallado relación con el tipo de enfermedad oncológica o su estadio. Tampoco parece que la interrupción de la quimioterapia unos meses para intervención quirúrgica suponga un riesgo para sensibilización.

4. Las reacciones infusionales existen y deben ser tenidas en cuenta, en nuestro grupo hubo hasta 3 casos (4.3%), ya que en estas también puede ser necesaria una pauta de desensibilización, pero se debe saber distinguir estas de las verdaderas reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser potencialmente graves.

5. Las pruebas cutáneas demuestran buena especificidad y sensibilidad, pudiendo prevenir reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves.

6. Las concentraciones empleadas para la punción intradérmica, pese a ser de menor concentración que las utilizadas por otros grupos, han sido suficientes para detectar esta sensibilización, suponiendo además un menor riesgo de cara a desencadenar una reacción adversa con su administración.



7. La realización de esta pauta de actuación ha permitido además, en caso de una prueba cutánea positiva, aplicar directamente un protocolo de desensibilización, el mismo día que el paciente tenía programado la quimioterapia, sin suponer una demora en la administración del tratamiento, con las consecuencias directas que esto podría implicar en cuanto a morbimortalidad y pronóstico.

8. El protocolo de actuación, pruebas cutáneas y pauta de desensibilización resulta eficaz para prevenir reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves.

9. La repetición de este protocolo en cada ciclo de tratamiento ha permitido detectar a los pacientes que se han ido sensibilizando y confirmar que las pruebas cutáneas se mantienen positivas a lo largo del tiempo, pese a realizar desensibilización. Además el protocolo de desensibilización ha resultado exitoso, ya que no ha habido ninguna reacción de tipo anafiláctico en los pacientes a quienes se aplicó, confirmándose buena tolerancia al mismo.

10. Comparado con el año previo y posterior a nuestro estudio, en los que no se realizaron pruebas cutáneas de forma estandarizada a todo paciente oncológico que recibía tratamiento con oxaliplatino, encontramos un porcentaje de sensibilización similar, lo que apoya que las pruebas cutáneas realizadas, previas a cada ciclo de tratamiento, han servido para detectar los verdaderos casos de sensibilización al fármaco, y prevenir reacciones de hipersensibilidad.

En conclusión, pensamos que nuestros datos abren un campo interesante para el tratamiento de pacientes graves oncológicos. Creemos que son necesarios más estudios futuros, a ser posible multicéntricos, sobre éste u otros fármacos similares, que permitan un tamaño muestral más amplio. Ello nos llevará a mejorar el pronóstico de los pacientes oncológicos, lo que constituye el fin último de nuestra dedicación.



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Brasó Aznar JV. Reacciones de hipersensibilidad. En: Brasó Aznar JV, Jorro Martínez G, editores. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 23-39.
2. Atencia R, Bernedo N, Ansótegui IJ. Inflamación, complemento y reacciones de hipersensibilidad. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon; 2007. p. 55-65.
3. Novak N, Kraft S, Bieber T. IgE receptors. Curr Opin Immunol. 2001 Dec;13(6):721-6.
4. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Guardia P, Fernández M, Freijó M, et al. Capítulo 2: Introducción. En: Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA. 2009. p.12.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedman PD, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-6.
6. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011 May;127(3):587-93.
7. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014 Aug;69(8):1026-45.
8. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Guardia P, Fernández M, Freijó C et al. Capítulo 3: Anafilaxia. En: Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA. 2009. p.16-7.
9. 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.
10. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T et al. Triggers and treatment of Anaphylaxis: an analysis of 4000 cases of Germany, Austria and Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2014 May;111(21):367-75.



11. Marqués L, Baltasar MA, Granel C, Guspí R. Anafilaxia. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon; 2007. p. 1633-55.
12. Kemp SF, Jockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Sep;110(3):341-8.
13. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A et al. Epidemiology of anaphylaxis: finding of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006 Nov;97(5):596-602.
14. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005 Apr;60(4):443-51.
15. Golden DB. What is anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;7(4):331-6.
16. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1353-61.
17. Plumb B, Bright P, Gompels MM, Unsworth DJ. Correct recognition and management of anaphylaxis: not much change over a decade. *Postgrad Med J*. 2015 Jan;91:3-7.
18. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014 Oct;69(10):1397-404.
19. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012 May;67(5):691-8.
20. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gammal YM et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):389-99.
21. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12(2):97-104.
22. Kounis NG. Coronary Hypersensitivity Disorder: The Kounis Syndrome. *Clin Ther*. 2013 May;35(5):563-71.



23. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):748-52.
24. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett a, Dawson P et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008 May;77(2):157-69.
25. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106:65-71.
26. Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy*. 1999 Jun;54(6):602-6.
27. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ J, Li CL, Schwartz LB et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001 Jul;25(7):603-25.
28. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451-63.
29. Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass Spectrometry-based Metabolomics. *Mass Spectrom Rev*. 2007 Jan-Feb;26(1):51-78.
30. Puchades-Carrasco L, Lecumberri R, Martínez-López J, Lahuerta JJ, Mateos MV, Prósper F et al. Multiple myeloma patients have a specific serum metabolomic profile that changes after achieving complete remission. *Clin Cancer Res*. 2013 Sep;19(17):4770-9.
31. Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres Jaén MJ. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. *Tratado de Alergología*. SEAIC. Madrid: Ergon; 2007. p. 1297-1324.
32. Organización Mundial de la Salud. Formulario modelo de la OMS 2004. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4> Consultado el 15 de enero de 2015.



33. 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 IJ, editores. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1369-94.
34. Gamboa PM. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultation in Spanish Allergology Services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:45-50.
35. 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.
36. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1357-66.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to drugs: Pathophysiology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 3:63-5.
41. 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.
42. 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.



43. 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.
44. 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.
45. Martín-Lázaro J, Firvida JL, Berges-Gimeno P. Anaphylaxis after oxaliplatin allergy skin testing. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):267-285.
46. 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.
47. 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.
48. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul;27(19):3109-16.
49. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jun;20(12):2844-50.
50. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iverson T, Nicolson M, Coxon F et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan;358(1):36-46.
51. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD, Hass HG, Horger MS et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2008 Jan;98(2):309-15.
52. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer -- A Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb;23(6):1228-36.



53. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1193-202.
54. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Meztner B, Hartmann JT et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jan;22(1):108-14.
55. Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A, Navarrete M, Blancas I, Alarcón J et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Nov;48(11):2172-8.
56. Cassidy J and Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29(5 Suppl 15):11-20.
57. 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.
58. US Food and Drug Administration (FDA). Highligths of prescribing information. Oxaliplatin. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022160s0041bl.pdf. Consultado el 18 de enero de 2015.
59. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AMPS). Ficha técnica Oxaliplatino. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70002/FT_70002.pdf. Consultado el 18 de enero de 2015.
60. De Lemos, Walisser S. Management of extravasation of oxaliplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2005 Dec;11(4):159-62.
61. 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.
62. 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.



63. 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.
64. Leguy-Seguin 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E. Desensitizing oxaliplatin-induced fever: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):435-6.
69. 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.
70. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601-9.
71. Academic centers in the United States and Europe with departments of Allergy and Immunology are likely to have such experience. In the United States, these centers include Brigham and Women's Hospital, Johns Hopkins, the Mayo Clinic, Massachusetts General Hospital, National Institutes of Health, University of California and Los Angeles, Scripps Clinic, and University of Texas (Southwestern Medical Center).
72. Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Muto T et al. Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients. *J support Oncol*. 2008 Nov-Dec;6(8):373-8.



73. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. En: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editores. *Middelton's Allergy: Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 631-55.
74. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002 Jan;57(1):45-51.
75. Hewitt MR, Sun W. Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management. *Clin colorectal Cancer*. 2006 Jul;6(2):114-7.
76. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):259-61.
77. 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.
78. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Research*. 2014 Jan;34(1):537-40.
79. 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.
80. 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.
81. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs [Internet]*. 2010 [citado 15 de Feb 2015];2010:207084. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945654/pdf/MBD2010-207084.pdf>
82. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Jun;19(12):3126-9.



83. 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.
84. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology*. 2004 Nov;18(13):1671-5.
85. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Mar;102(3):179-87.
86. Sakaeda T, Kadoyama K, Yabbuchi H, Nijima S, Seki K, Shiraishi Y et al. Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS. In *J Med Sci*. 2011;8(4):332-8.
87. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29:21-33.
88. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Aug;59(2):159-168.
89. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander MD, Kiernan MC. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist*. 2011;16(5):708-16.
90. Tofthagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *J Palliat Med*. 2010 Nov;13(11):1389-91.
91. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2012 Mar;20(3):583-9.
92. Ferrier J, Bayet-Robert M, Pereira B, Daulhac L, Eschalier A, Pezet D et al. A polyamine-deficient diet prevents oxaliplatin-induced acute cold and mechanical hypersensitivity in rats. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct [citado 15 de Feb 2015];8(10):77828. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077828>



93. Gent P, Massey K. An overview of chemotherapy-induced peripheral sensory neuropathy, focusing on oxaliplatin. *Int J Palliat Nurs*. 2001 Jul;7(7):354-9.
94. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct;429(1-3):71-8.
95. Rivat C, Richebe P, Laboureyras E, Laulin JP, Havouis R, Noble F et al. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity. *Pain*. 2008 Jul;137(1):125-37.
96. Knijn N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz A, Valster FA et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):369-74.



ANEXO 1

Consentimiento informado

Hoja de información a los pacientes

Invitación a participar

Apreciado Sr./Sra.

Usted va a iniciar un tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino, por lo que le invitamos a participar en un estudio que lleva por título: **Manejo de reacciones de hipersensibilidad con oxaliplatino.**

Este estudio lo lleva a cabo el investigador/a: Dra. Eladia Alarcón.

Antes de confirmar su participación en el estudio de investigación, es importante que entienda en que consiste. Por favor, lea este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

Con el estudio alergológico de sensibilización a oxaliplatino, se pretende realizar unas pruebas cutáneas, tema de tesis doctoral, con la finalidad de prevenir la aparición de reacciones alérgicas que con cierta frecuencia se pueden presentar con el citado fármaco.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio. Su decisión no influirá en su atención médica.

Procedimientos del estudio

La única modificación en los ciclos de tratamiento que se va a iniciar, es la realización de unas pruebas cutáneas de punción e intradérmica, previa a cada ciclo de quimioterapia con oxaliplatino, en los pacientes que vayan a comenzar la terapia con dicho tratamiento. En caso de detectarse un resultado positivo en alguna de las pruebas, se iniciaría a continuación un protocolo de desensibilización, para evitar la aparición de una posible reacción adversa de mayor gravedad o compromiso vital, y evitar la demora en el tratamiento oncológico.

La presencia de una prueba positiva indica la sensibilización del paciente al fármaco, con lo cual, en los ciclos sucesivos de quimioterapia convendría aplicar dicho protocolo de desensibilización.

Beneficios y riesgos esperados

Las pruebas cutáneas no están exentas de riesgo, siendo posible, aunque con una probabilidad baja, desencadenar con los mismos una reacción alérgica. En caso de iniciar el proceso de desensibilización, es probable que se pueda desencadenar un cuadro clínico con los



mismos síntomas de una reacción alérgica, por lo que este procedimiento no está exento de riesgos. En todo caso, dicha reacción sería de magnitudes mayores (o mayor intensidad) si el medicamento fuese empleado directamente, sin el estudio previo indicado. Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico, excepcionalmente pueden producirse complicaciones graves, incluso muerte. Por todo esto el paciente debe conocer los riesgos implícitos al estudio, y autorizar su realización.

El estudio de tesis doctoral intenta adelantarse a la aparición de una reacción alérgica inesperada mediante la realización de pruebas cutáneas y, en el caso de que tengan resultado positivo, pasar a la desensibilización, antes de que aparezca una reacción.

Confidencialidad

Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada.

Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales, y no podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente (Ley de Protección de datos 15/1999).

Preguntas / Información

Se desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr/a: Teléfono:

El investigador le agradece su inestimable colaboración.



Formulario de consentimiento informado

Estudio de “Manejo de hipersensibilidad de reacciones con oxaliplatino”

Yo,

(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras de garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiere recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable de Estudio.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

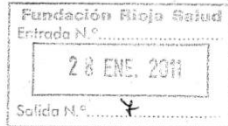
Conforme, en Logroño, a _____ de _____ de 2011,

Fdo: El paciente o representante legal (si aquel estuviera incapacitado)



ANEXO 2 Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Comité Ético de Investigación Clínica
de La Rioja (CEICLAR)

DICTAMEN DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA RIOJA

D. José Ignacio Torroba Terroba.
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja

CERTIFICA

Una vez evaluado el Proyecto de Investigación:

Título: *.-"Manejo de reacciones de hipersensibilidad a oxaliplatino."*
(Ref. CEICLAR P.I. n° 74).

Hoja de información al paciente/sujeto: Del 13/01/2011
que se va a llevar a cabo en el centro **Hospital San Pedro** por **Dra. Eladia Alarcón Gallardo**
como investigador principal.

Promotor:
CARPA
Teófilo Lobera Labairu
Servicio de Alergología
C/ Obispo Lepe, 2
LOGROÑO

El Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR) en su reunión del 25-01-2011 manifiesta que no se han encontrado aspectos metodológicos, éticos y legales que impidan su realización; por lo que se emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Logroño a 28 de Enero de 2011

Firmado:

El Secretario del CEICLAR

Edificio CIBIR Piqueras 98 - 3ª Planta - 26006 - Logroño - La Rioja -
Tel.: 941 278855 Ext 89867 Fax.: 941 278 887 secretaria.ceic@larioja.org



ANEXO 3

Hoja de recogida de datos

HOJA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTE Nº _____

Datos de filiación:

Nombre y apellidos: _____

NHC: _____ NºSS: _____

Fecha Nac.: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Antecedentes personales:

-
-
-

Tratamiento habitual:

-

Antecedentes familiares:

-

Enfermedad actual:

-
-

Tratamiento previo con quimioterapia:

- No: _____
- Sí: _____
 - Quimioterápico previo:
 - Nº ciclos previos:
 - Fecha finalización tratamiento:
 - Buena tolerancia: sí / no

Otros datos de interés:

-
-



Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-
-

Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-
-

Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-
-

Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-
-

Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-
-


Fecha: ____ / ____ / ____

Observaciones:

-
-



ANEXO 4 Protocolos oncológicos de quimioterapia

QT- CO 12		SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA																														
Nombre: _____	NºID: _____																															
Fecha: _____	Peso: _____	Talla: _____ S.C.: _____																														
CA. COLORRECTAL (FOLFOX 6)		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ciclo</th> <th>Día del ciclo</th> <th>Fecha</th> <th>Pte</th> <th>Confirmado (hora)</th> <th>Fax</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pte	Confirmado (hora)	Fax																								
Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pte	Confirmado (hora)	Fax																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Oxaliplatino: 85 mg/m² día 1 Ác. Folinico: 400 mg /m² día 1 5-FU : 400 mg/m² día 1 5-FU : 2400-3000 mg/m² en IC de 48h </td> <td style="width: 50%; text-align: right; vertical-align: middle;"> cada 2 semanas </td> </tr> </table>		Oxaliplatino: 85 mg/m ² día 1 Ác. Folinico: 400 mg /m ² día 1 5-FU : 400 mg/m ² día 1 5-FU : 2400-3000 mg/m ² en IC de 48h	cada 2 semanas	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Día del Ciclo</th> <th>Tiempo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td>3h 15'</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Día del Ciclo	Tiempo		3h 15'																								
Oxaliplatino: 85 mg/m ² día 1 Ác. Folinico: 400 mg /m ² día 1 5-FU : 400 mg/m ² día 1 5-FU : 2400-3000 mg/m ² en IC de 48h	cada 2 semanas																															
Día del Ciclo	Tiempo																															
	3h 15'																															
<p>Día 1 cada 2 semanas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dexametasona: 12 mg en 50 cc. de fisiológico 2. Ondansetrón 8 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos. 3. Oxaliplatino: _____ mg. en 500cc. de glucosado al 5% en 2 horas. 4. Ácido folínico : _____ mg. en 100cc. de fisiológico en 2 horas (en Y con oxaliplatino) 5. 5-FU : _____ mg. I.V. directo tras acabar el oxaliplatino. 6. 5-FU: _____ mg en infusión continua de 48 h. <ul style="list-style-type: none"> • Antiemético tratamiento m2 Primperan : 1c. cada 8 horas días 2 y 3. <p><i>Escala de neurotoxicidad específica de oxaliplatino:</i> <i>Grado 1:</i> parestesias o disestesias de corta duración <i>Grado 2:</i> parestesias o disestesias persistentes entre ciclos <i>Grado 3:</i> parestesias o disestesias con deterioro funcional (escribir, abrochar botones, coger monedas)</p> <p>Ciclos impares ver analítica. Consultar al médico si el paciente ha presentado toxicidad en el ciclo previo.</p>																																
<p>Ciclo 0 cada 2 semanas Ciclos pares: cita en consulta con Anal QT Ciclos impares: analítica(hemograma, urea creat Na+ y K urgente) volante de anti QT+CEA) en su centro de Salud el día previo a la QT QT Programar QT en consulta con el resultado de la analítica urgente Rx de tórax antes de ciclo 4º, 8º, 12º, etc</p>		<p>Fdo: Dña</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Día</th> <th>-2</th> <th>-1</th> <th>Día QT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tipo a</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>QT</td> </tr> <tr> <td>Tipo b</td> <td></td> <td>A</td> <td>C(m) QT(!)</td> </tr> <tr> <td>Tipo c</td> <td></td> <td>A</td> <td>C(m)QT(m)</td> </tr> <tr> <td>Tipo d</td> <td></td> <td></td> <td>A C(m) QT(m)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analítica A Consulta C Químico QT (m) mañana (t) tarde</p>	Día	-2	-1	Día QT	Tipo a	A	C	QT	Tipo b		A	C(m) QT(!)	Tipo c		A	C(m)QT(m)	Tipo d			A C(m) QT(m)										
Día	-2	-1	Día QT																													
Tipo a	A	C	QT																													
Tipo b		A	C(m) QT(!)																													
Tipo c		A	C(m)QT(m)																													
Tipo d			A C(m) QT(m)																													

ANEXO 5 Protocolos oncológicos de quimioterapia

QT- CO 19



SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Nombre: _____ N.ºH: _____
 Fecha: _____ Peso: _____ Talla: _____ S.C.: _____

Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pto	Confirmado Hora	FAs

CA. COLORRECTAL. XELOX

Oxaliplatino: 130 mg/m² día 1
 Capecitabina: 1000 mg/m² / 12 horas. días: 1 → 14

Ciclo cada 3 semanas

Día del Ciclo	Tiempo
	3h

1. Dexametasona: 12 mg en 50 cc. de fisiológico
2. Ondansetrón 8 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.
3. **Oxaliplatino:** mg. en 500cc. de glucosado al 5% en 2 horas.

▪ **Antiemético tratamiento m2**

Primperan : 1c. cada 8 horas días 2 y 3.

Días 1-14

- **Xeloda:** comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después del desayuno
- **Xeloda:** comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después de la cena

Primperan: 1-2 comp de 10 mg ¼ hora antes de desayuno, comida y cena a partir del 4º día

Escala de neurotoxicidad específica de oxaliplatino:

- Grado 1:* parestesias o disestesias de corta duración
- Grado 2:* parestesias o disestesias persistentes entre ciclos
- Grado 3:* parestesias o disestesias con deterioro funcional (escribir, abrochar botones, coger monedas)

Ciclos impares ver analítica. Consultar al médico si el paciente ha presentado toxicidad en el ciclo previo.

CICLO cada 3 semanas
 Cita antes del ciclo con anal QT
 CEA CA 19.9

Analítica A
 Consulta C
 Quimio QT
 (m) mañana
 (t) tarde

Edo: Día

Día	-2	-1	Día QT
Tipo a	A	C	QT
Tipo b		A	C(m) QT(t)
Tipo c		A	C(m)QT(m)
Tipo d			A C(m) QT(m)



ANEXO 6 Protocolos oncológicos de quimioterapia

QT- CO 21 (FOLFOX + beva)



SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Nombre:

NºIF:

Fecha:

Peso:

Talla:

S.C.:

Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pto	Confirmado Hora	Fax

CA. DE CCR FOLFOX + BEVA

Oxaliplatino: 85 mg/m² día 1
 Ác. Folinico: 400 mg./m² día 1
 5-FU: 400 mg./m² día 1
 5-FU: 2400-3000 mg/m² en IC de 48h
 Bevacizumab 5 mg/kg día 1

cada 2 semanas

Día 1 cada 2 semanas.

Día del Ciclo	Tiempo
	3h 45min

1. Dexametasona: 12 mg en 50 cc. de fisiológico
2. Ondansetrón 8 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.
3. **Bevacizumab** mg IV en **90 minutos** la primera dosis, en **60 minutos** la segunda dosis y en **30 minutos** las posteriores.
4. **Oxaliplatino:** mg. en 500cc. de glucosado al 5% en hora y media
5. **Ácido folínico :** mg. en 100cc. de fisiológico en 120 minutos (en Y con Oxaliplatino)
6. **5-FU :** mg. I.V. directo
7. **5-FU:** mg en **infusión continua de 48 h** tras poner el bolus de 5-Fu

Control de TA todos los ciclos. Si TA > 160/90 avisar al Oncólogo

▪ Antiemético tratamiento m2

Primperan : 1c. cada 8 horas días 2 y 3.

Ciclos impares ver analítica. Consultar al médico si el paciente ha presentado toxicidad en el ciclo previo.

CICLO cada 2 semanas

Ciclos pares: cita en consulta con Anal QT
 Ciclos impares: analítica; hemograma; urea creat
 Na⁺ y K⁺ urgente+ volante de anl QT,CEA) en su
 centro de Salud el día previo a la QT. Programar Qt
 sin consulta con el resultado de la analítica
 urgente

Rx de tórax antes de ciclo 4º, 8º, 12º, etc

Analítica A
 Consulta C
 Quimio QT
 (m) mañana
 (t) tarde

Eto: Día

Día	-2	-1	Día QT
Tipo a	A	C	QT
Tipo b		A	C(m) QT(t)
Tipo c		A	C(m)QT(m)
Tipo d			A C(m) QT(m)



ANEXO 7 Protocolos oncológicos de quimioterapia

CO-26 ESTUDIO A mantenimiento	SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA			
	Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pte. Confirmado Hora
Nombre: _____		H.C: _____		
Fecha: _____	Peso: _____	Talla: _____	S.C: _____	

CA. DE CCR XELOX + BEVA

Bevacizumab 7,5 mg/kg día 1
 Oxaliplatino: 130 mg/m² día 1
 Capecitabina 1000 mg/m² / 12 horas, días: 1 → 14
 Cada 3 semanas x 6 ciclos

Día del Ciclo	Tiempo
1er CICLO	4h 10'
2º CICLO	3h 40'

Día 1 cada 3 semanas.

1. Dexametasona: 12 mg en 50 cc. de fisiológico
2. Ondansetrón 8 mg, en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.
3. Bevacizumab _____ mg IV en **90 minutos** la primera dosis (60 minutos 2ª dosis, 30 minutos 3ª dosis y posteriores).
4. Oxaliplatino: _____ mg, en 500cc. de glucosado al 5% en hora y media

Días 1-14

- Xeloda: comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después del desayuno
- Xeloda: comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después de la cena

Control de TA todos los ciclos. Si TA > 160/90 avisar al Oncólogo

Primperan: 1-2 comp de 10 mg ¼ hora antes de desayuno, comida y cena a partir del 4º día

- Antiemético tratamiento m2
Primperan : 1c. cada 8 horas días 2 y 3.

Ciclo cada 3 semanas
 Control: consulta antes del ciclo con Anal QT, sistemático y sedo de orina

Análitica A
 Consulta C
 Quimio QT
 (m) mañana
 (t) tarde

Fdo. Dr./a

Día	-2	-1	Día QT
Tipo a	A	C	QT (m) (t)
Tipo b		A	C(m) QT(m)
Tipo c			A C(m) QT(m)
Tipo d		A C	QT



ANEXO 8 Protocolos oncológicos de quimioterapia

CO-27 FOLFOX +
CETUXIMAB



SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA (S. de MEDICINA INTERNA)
Complejo Hospitalario SAN MILLÁN – SAN PEDRO
Servicio Riojano de Salud. Gobierno de la Rioja
C/Piqueras sn 26006 LOGROÑO
Tel.: 941 29 45 00 Ext: 74617, 72542, 72541, 72534, 72536 Fax 941 946:

Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pte	Confirmado Hora
Nombre: _____ H.C: _____				
Fecha: _____ Peso: _____ Talla: _____ S.C: _____				

Cetuximab 500 mg/m² día 1
Oxaliplatino: 85 mg/m² día 1
Ác. Folinico: 400 mg./m² día 1 cada 2 semanas
5-FU : 400 mg./m² día 1
5-FU: 2400-3000 mg/m² en IC de 48h

Día del Ciclo	Tiempo

Día 1 cada 2 semanas.

1. Polaramine 1 amp IV
2. **CETUXIMAB** _____ **mg** en infusión de dos horas.
3. Lavado de la vía con solución salina 0,9%. ESPERAR UNA HORA

Si tiritona, disnea, hipotensión o urticaria SUSPENDER INMEDIATAMENTE cetuximab y AVISAR

Tener preparado ante una posible reacción anafiláctica: Adrenalina 1/1000 0,3 cc; Polaramine i.v.; e Hidrocortisona 200 mg. i.v.

4. Dexametasona: 12 mg en 50 cc. de fisiológico
5. Ondansetrón 8 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.
6. **Oxaliplatino:** _____ **mg.** en 500cc. de glucosado al 5% en 2 horas.
7. **Ácido folínico :** _____ **mg.** en 100cc. de fisiológico en 2 horas (en Y con oxaliplatino)
8. **5-FU :** _____ **mg. I.V.** directo tras acabar el oxaliplatino.
9. **5-FU:** _____ **mg en infusión continua de 48 h.**

- **Antiemético tratamiento m2**
Primperan : 1c. cada 8 horas días 2 y 3.

CICLO cada 2 semanas
Ciclos pares: cita en consulta con Anal QT
Ciclos impares: analítica(hemograma, Mg, urea, creat Na. Y K urgente+ volante de anl QT CFA) en su centro

Fdo. Dr./a

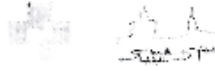
Analítica σ
Consulta v
Quimio λ

Día	-2	-1	1
Tipo a	σ	v	λ
Tipo b		σ	v λ
Tipo c			σv λ
Tipo d		σv	λ



ANEXO 9 Protocolos oncológicos de quimioterapia

QT-GA 07
EOA



SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA (S. de MEDICINA INTERNA)
Complejo Hospitalario SAN MILLÁN - SAN PEDRO
Servicio Régimen de Salud, Gobierno de Aragón
C/Alcazar s/n 22006 LIDORZANO
Tel. 941 29 45 00 Ext. 74617, 72542 72541, 72534 72536 Fax 941 945 1

Ciclo	Da del ciclo	Fecha	Pte	Confirmado	Hora

Nombre: _____ H.C.: _____

Fecha: _____ Peso: _____ Talla: _____ S.C.: _____

EPIRRUBICINA: 50 mg/m² día 1
Oxaliplatino: 130 mg/m² día 1
CAPECITABINA: 625 mg/m² /12 horas día1-21.

Ciclo cada 3 semanas

Día 0:

Dexametasona 8 mg a las 12 y a las 24 horas

1. Dexametasona: 16 mg en 50 cc. de fisiológico

2. Ondansetrón 32 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.

3. Oxaliplatino: _____ mg. en 500cc. de glucosado al 5% en 2 hc

4. Epirrubicina: _____ mg. en 100cc. de salino 0,9%.

Día del Ciclo	Tiempo
	3h 30'

En domicilio días 2º, 3º y 4º entregar **Tto dm3**

Primperan: 2c de 10 mg antes de desayuno, comida y cena

Dexametasona: 8 mg. v.o. desayuno

Omeprazol: 20 mg 1c. con el desayuno

Días 1-21

• **Xeloda:** comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después del desayuno

• **Xeloda:** comp de 500 mg + comp de 150 mg ½ hora después de la cena

Primperan: 1-2 comp de 10 mg ¼ hora antes de desayuno, comida y cena a partir del 4º día

ASCO 2006. Abstrac 4017

Ciclo cada 3 semanas
Control consulta antes del ciclo con Anal QT.

Fdo. Dr./a

Analítica σ
Consulta v
Quimio λ

Día	-2	-1	1
Tipo a	σ	v	λ
Tipo b		σ	v λ
Tipo c			σ λ
Tipo d		σ v	λ



ANEXO 10 Protocolos oncológicos de quimioterapia

QT-GA 13

SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA (S. de MEDICINA INTERNA)
 Complejo Hospitalario SAN MILLÁN - SAN PEDRO
 Servicio Riojana de Salud. Gobierno de la Rioja
 C/Plaza de San Juan, 28005 LOGROÑO
 Tel. 941 29 45 00. Ext. 74817, 72542, 72541, 72534, 72535. Fax 941 94616

Nombre: _____ N.º IP: _____

Fecha: _____ Peso: _____ Talla: _____ S.C.: _____

Ciclo	Día del ciclo	Fecha	Pte	Confirmado Hom	F/Ac

EPIRRUBICINA: 50 mg/m² día 1
Oxaliplatino: 130 mg/m² día 1
5-FU: 200 mg/m² /día infusión continua 3 semanas.
Ciclo cada 3 semanas

Día 1º

Día del Ciclo	Tiempo
	3h 30'

1. Dexametasona: 16 mg en 50 cc. de fisiológico
2. Ondansetrón 32 mg. en 10 cc. de fisiológico en 10 minutos.
3. **Oxaliplatino:** _____ mg. en 500cc. de glucosado al 5% en 2 horas.
4. **Epirrubicina:** _____ mg. en 100cc. de salino 0,9%.

- Conectar una infusión de **5-FU:** _____ mg. al día. **21 días.**
 Preparar: 3 infusores de 7 días de duración cada uno con **5-FU:** _____ mg + 7000 U.I. de Heparina Na

En domicilio días 2º, 3º y 4º entregar **Tto dm3**

Primperan: 2c de 10 mg antes de desayuno, comida y cena

Dexametasona: 8 mg. v.o. desayuno

Omeprazol: 20 mg 1c. con el desayuno

Ciclo cada 3 semanas
 Control en Consulta antes de cada ciclo con: Analítica QT, CEA, CA 19.9
 Rx de tórax antes de ciclo 3º y 6º

Analítica A
 Consulta C
 Quimio QT
 (m) mañana
 (t) tarde

Fdo. Dr./a

Día	-2	-1	Día QT
Tipo a	A	C	QT
Tipo b	A	A	C(m) QT(t)
Tipo c	A	A	C(m)QT(m)
Tipo d			A C(m) QT(m)
Tipo e	A	C	QT



ANEXO 11 PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN: (nombre y apellidos del paciente), NHC, para el preparado OXALIPLATINO (modificado Servicio Alergología 29-X-2010).

Cada desensibilización tiene validez transitoria, de forma que cada vez que se precise un nuevo ciclo, habría que repetir una nueva pauta, salvo que el paciente fuera a llevar un tratamiento continuado diario, siendo en tal caso innecesario repetir la pauta cada día.

Consta de 3 diluciones (A, B y C) y 12 pasos, que permiten el aumento gradual de la dosis de administración, hasta alcanzar la dosis habitual, con una media de tiempo de 3 a 4 horas. Preparar en bolsas independientes (1 dilución A, 1 dilución B, y 1 dilución C).

Protocolo estandarizado de desensibilización, utilizando una dosis total de 166 mg como ejemplo.				
Dosis total	160 mg	Concentración de la dilución	Dosis total en cada dilución (mg)	
Dilución A	100 ml.	0.008 mg/ml	0,8*	
Dilución B	100 ml.	0,08 mg/ml	8*	
Dilución C	200 ml.	0,8 mg/ml	160*	
Pasos	Dilución	Ritmo (ml/h)	Tiempo (min)	Dosis administrada
1	A	2	15**	0,004
2	A	5	15**	0,010
3	A	10	15**	0,020
4	A	20	15**	0,040
5	B	5	15**	0,100
6	B	10	15**	0,200
7	B	20	15**	0,400
8	B	40	15**	0,800
9	C	10	15**	2,000
9	C	20	15**	4,000
10	C	40	15**	8,000
11	C	60	150 aprox.	Dosis total
Tiempo total aproximado: 6.00 h				

* La suma de las dosis de las disoluciones A, B y C es aproximadamente 168,8 mg. La dosis recomendada es 166 mg.

** Al finalizar el paso de 15 minutos, cambiar la velocidad de perfusión cada 15 minutos, tal y como se indica en la tabla; en el paso de A a B, de B a C. En caso de presencia de síntomas sugestivos de anafilaxia en alguno de los pasos, se utilizará tratamiento para control: Adrenalina 0,3 c.c. intramuscular (pudiendo repetir 0,3 c.c. cada 15 minutos si no resuelve), asociado a URBASÓN-80 y POLARAMINE intravenosos. Una vez restablecida la normalidad, se pasaría al paso anterior tolerado para continuar adelante con el resto de la desensibilización.





