



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**PRUEBA CUTÁNEA COMO MARCADOR PREDICTOR DE REACCIONES
DE HIPERSENSIBILIDAD EN PACIENTES EN
RE-TRATAMIENTO CON CARBOPLATINO**

AUTORA

Cristina Pesántez Méndez

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Tutor	Dr. D. Ricardo Madrigal Burgaleta
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Alergia a Fármacos (2022/23)</i>
©	Cristina Pesántez Méndez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Cristina Pesántez Méndez

**PRUEBA CUTÁNEA COMO MARCADOR PREDICTOR DE REACCIONES DE
HIPERSENSIBILIDAD EN PACIENTES EN RE-TRATAMIENTO CON
CARBOPLATINO**

TRABAJO DE FIN DE MASTER

Tutor:

Dr. Ricardo Madrigal Burgaleta

MASTER DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Resumen

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El cáncer de ovario es el segundo cáncer ginecológico más común entre las mujeres en todo el mundo. El carboplatino es el principal agente quimioterápico en el tratamiento del cáncer de ovario y el derivado del platino con más reportes de RSH.

Las RSH a carboplatino ocurren en el 4,6 % de los pacientes con cáncer, aumentando al 16% en pacientes con cáncer de ovario. La aparición de hipersensibilidad inducida por carboplatino generalmente ocurre después de múltiples ciclos, más comúnmente durante el octavo ciclo, que corresponde al segundo ciclo de un retratamiento tras la recaída del tumor. Estudios realizados revelan una incidencia del 1% de RSH en pacientes que recibieron menos de seis ciclos versus una del 27% en pacientes que recibieron más de siete ciclos de carboplatino. Las RSH por carboplatino varía de moderadas hasta potencialmente mortales

Objetivo: El objetivo de esta revisión es analizar la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a Carboplatinos en pacientes expuestos a un retratamiento con los mismos y evaluar los valores predictivos publicados para las pruebas cutáneas con carboplatino en pacientes sometidos a un retratamiento con el mismo.

Material y métodos: La metodología utilizada para realizar la revisión de tipo sistemática se ha basado siguiendo los criterios PRISMA. La base de datos utilizada fue PubMed.

Resultados: El total de artículos incluidos en la revisión es de 48. Se incluyeron varios estudios con pruebas cutáneas con Carboplatino en pacientes que se iban a someter a un 8vo ciclo de un en retratamiento, con el fin de evaluar los valores predictivos de futuras RSH.

Conclusión:

El análisis de los estudios publicados ha permitido observar un valor predictivo negativo del 98% y un valor predictivo positivo del 86%.

Sin embargo, no existe en la actualidad un protocolo estandarizado con pruebas cutáneas a Carboplatino con el fin de predecir futuras reacciones en pacientes que llevan 7 u 8 ciclos.

Palabras clave: Carboplatino, re-tratamiento, prueba cutánea, reacción de hipersensibilidad.

1. Introducción:

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Pese a que la incidencia está en aumento, la mortalidad por cáncer ha disminuido durante la última década, debido a regímenes quimioterapéuticos más eficaces sobre todo asociados a tratamientos con quimioterapéuticos de primera línea.

Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad (HSR) han surgido como una complicación importante del tratamiento y una incidencia cada vez mayor de HSR a los tratamientos quimioterapéuticos de primera línea, hecho que limita su uso. (1)

Las exposiciones repetidas al mismo fármaco aumentan el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, siendo esto particularmente frecuente con las sales de platino ya que las RHS suelen aparecer después de múltiples infusiones. (2).

Su incidencia es del 12% al 17%, siendo el carboplatino el más frecuente (9%-27%), seguido de cisplatino (5%-20%) y oxaliplatino (10%-19%). (3)

El cáncer de ovario es el segundo cáncer ginecológico más común entre las mujeres en todo el mundo. El cáncer epitelial de ovario (CEO) es el cáncer ginecológico más letal.

Hoy en día el tratamiento incluye la quimioterapia con agentes derivados del platino, seguido de una cirugía citoreductora óptima. Pese al agresivo tratamiento de primera línea, la mayoría de los CEO tienen una alta tasa de recurrencia del 70% a 80 %, y la supervivencia a 5 años es inferior a 50 %. (4)

El carboplatino es el principal agente quimioterápico en el tratamiento del cáncer de ovario, tiene una eficacia comparable al cisplatino con un perfil de efectos secundarios preferible. La mayor frecuencia del uso de carboplatino en el tratamiento del cáncer de ovario ha resultado en una mayor prevalencia de reacciones de hipersensibilidad, aproximadamente el 10 a 15 %, siendo un factor limitante importante para el uso clínico de carboplatino.

Se documenta una incidencia del 1 % de RHS en pacientes que reciben menos de 5 ciclos de tratamiento que aumenta al 27% en pacientes que reciben más de 7 tratamientos.

Al menos el 50% de las RHS se describen como moderadamente graves con síntomas de eritrodermia difusa, sibilancias, hinchazón facial, disnea e hipotensión. Se han informado casos de anafilaxia, paro respiratorio e incluso muerte como resultado de HSR a agentes de platino. (4).

Se ha examinado el valor predictivo publicado de las pruebas cutáneas con Carboplatino en pacientes en retratamiento con el mismo. En estudios prospectivos, se encontró que el valor predictivo negativo de la prueba cutánea con carboplatino fue del 98% al 99% en pacientes que habían recibido múltiples ciclos previos de carboplatino.

Otros investigadores evaluaron prospectivamente el valor predictivo de las pruebas cutáneas en 126 mujeres con cáncer de ovario y sin antecedentes de RHS durante las infusiones. Los resultados al acabar el estudio revelaron que: de 87 mujeres con PC negativas, 7 experimentaron una RHS durante las infusiones posteriores, lo que arroja una tasa de falsos negativos del 8%. (5).

Lee y colaboradores informaron su experiencia con PC en 26 mujeres con antecedentes conocidos de RHS al carboplatino. Los resultados de las PC fueron positivos en el 81% de los pacientes evaluados. (6)

Se han realizado varios estudios que han analizado los factores de riesgo para el desarrollo de RHS a agentes platino. (3)(6)(7)(8)(9)(10)(11).

El factor principal parece ser la exposición previa a estos agentes, seguida de la exposición total al fármaco a lo largo de la vida, un intervalo largo desde la última exposición al platino, atopia y RHS previas a otros agentes derivados del platino. (2)

Recientemente se han identificado mutaciones perjudiciales en BRCA 1/2 como factores de riesgo independientes para HSR a platino. (3)(6)(7)(8)(9)(10)(11)

Las RHS a platinos descritas incluyen RHS Tipo I, (IgE y no IgE mediadas), reacciones por liberación de citocinas (RLC), reacciones mixtas, RHS Tipo II, RHS tipo IV. (12)(13)(14)

La frecuencia de las RHS parece estar directamente relacionada con el número de exposiciones al carboplatino. El pico de incidencia ocurre con la octava exposición, que generalmente corresponde al segundo ciclo de retratamiento después de la recurrencia de la malignidad. (15)

Para las reacciones de Tipo I, las pruebas cutáneas, la IgE específica y el test de activación de basófilos (TAB) son herramientas posibles para identificar un mecanismo dependiente de IgE. Actualmente las pruebas cutáneas, es la única herramienta que se utiliza en la práctica clínica. (7)

Hasta la fecha, no se han desarrollado biomarcadores fiables ni pruebas de diagnóstico predictivas para identificar pacientes en riesgo de desarrollar RHS con platinos.

Aunque las pruebas cutáneas tienen una alta sensibilidad en el diagnóstico de RHS, requieren un retraso de hasta dos semanas para que el resultado sea fiable. (16)

Un hecho importante a tener en cuenta tras el uso de agentes derivados del platino son los efectos supresores mieloides, que reducen tanto el recuento de basófilos como el de células plasmáticas lo que contribuye a la baja sensibilidad (<50%) de la IgE específica de platino (sIgE). Este hecho podría influir en el valor predictivo de las pruebas cutáneas alterando el mismo. (16)

La posibilidad de contar con una herramienta que nos permita identificar a pacientes sensibilizados a carboplatino previo a recibir un retratamiento con el mismo, es fundamental para evitar futuras RHS, ya que se ha visto que la incidencia y la gravedad de las RHS aumentan a partir del 8vo ciclo, poniendo en riesgo la vida del paciente.

1.1.Objetivos:

- Analizar la frecuencia de Reacciones de Hipersensibilidad a Carboplatinos en pacientes expuestos a un retratamiento con los mismos.
- Evaluar los valores predictivos publicados para las pruebas cutáneas con carboplatino en pacientes que se someten a un retratamiento con el mismo.

2. Material y métodos

2.1. Metodología:

La metodología utilizada para realizar la revisión de tipo sistemática se ha basado siguiendo los criterios PRISMA.

2.2.Criterios de elegibilidad

Los artículos se seleccionarán siguiendo los siguientes criterios: 1) artículos en inglés y publicados entre 1994 y 2023; 2) estudios realizados en humanos adultos con cáncer en tratamiento con Agentes platinos; 3) estudios que analicen como objetivo principal el papel de las pruebas cutáneas en el diagnóstico y prevención de reacciones de hipersensibilidad en re-tratamiento con Platinos; 4) estudios que evalúen los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de RHS en el retratamiento con Platinos (edad, género, tipo de Cáncer, atopía, régimen terapéutico, tiempo de tratamiento, ciclos administrados, mutación genética); 5) se excluirán aquellos artículos no relacionados con la patología oncológica o con el empleo de otros tratamientos quimioterápicos, así como artículos realizados en animales o que no se encontrasen redactados en inglés.

2.3.Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La información de esta revisión se ha obtenido de artículos identificados a través de la base de datos Pubmed. La búsqueda se inició el 26 de Noviembre del 2023 y finalizó 5 de Diciembre 2023.

Los términos de búsqueda utilizados en Pubmed fueron todas las combinaciones posibles entre: “Carboplatin hypersensitivity reactions”, “Hypersensitivity due to Carboplatin”,

“Carboplatin re-treatment hypersensitivity reactions”, “Carboplatin allergy”, “Carboplatin hypersensitivity reactions skin test”, “Skin test predict Carboplatin hypersensitivity reactions”, “platin hypersensitivity reactions”, “Hipersensitivity due to platin”, “platin re-treatment hypersensitivity reactions”, “platin allergy”, “platin hypersensitivity reactions skin test”, “Skin test predict boplatin hypersensitivity reactions”.

La búsqueda de los diferentes artículos ha sido realizada por una solo investigadora principal, ejecutando todas las combinaciones posibles de los términos de búsqueda anteriormente nombrados.

2.4. Selección de estudios

Para realizar la primera selección, se leyeron los títulos de los artículos de la búsqueda, eliminando en primer lugar aquellos que no tuvieran como objetivo el tema de la revisión, eliminando a continuación aquellos que estuvieran duplicados. Posteriormente se leyeron los artículos enteros, eliminando aquellos que no cumplieran los criterios de elegibilidad o aquellos en los que el estudio no fuese el objetivo principal del estudio.

2.5. Extracción de datos

De los artículos incluidos en la revisión se extrajo la información relativa a el autor, el año de publicación, el diseño del estudio, la duración de la intervención, el número de sujetos y el género, el rango de edad de estos, el tipo de cáncer, el tipo de régimen terapéutico utilizado, los parámetros analizados y de interés para la revisión y los efectos observados.

2.6. Resultados de la búsqueda

Resultados con Carboplatin hypersensitivity skin test: 66

No encontrados: 1

No pertenecientes al tema: 11

Otros platinos: 3

Desensibilizaciones a Carboplatino: 11

PC tras RHS: 7

Estudio en animales: 2

Total de artículos revisados: 48

3. Marco Teórico

3.1. Generalidades. Agentes derivados del platino.

Los agentes derivados del platino se introdujeron por primera vez a inicios de los años 1980 y su indicación principal ha sido desde entonces el tratamiento de tumores malignos de diferentes orígenes. Actualmente se continúa utilizando a gran escala: Cisplatino, primera generación; Carboplatino, segunda generación y Oxaliplatino, tercera generación. (17)

El cisplatino es el fármaco de platino de primera generación y fue el primero en ser aprobado por la FDA en 1978, pero se prescribe menos debido a sus frecuentes efectos secundarios, a saber, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad y potencial emetógeno. Sin embargo, todavía está aprobado para el cáncer testicular y las neoplasias malignas de cabeza y cuello.(2)

El carboplatino es un derivado del platino de segunda generación con una nefrotoxicidad y neurotoxicidad mucho menor, se utiliza ampliamente en lugar del cisplatino para neoplasias malignas ginecológicas desde 1979, en particular para el carcinoma de ovario. También está aprobado para el cáncer de pulmón y de vejiga y para el glioma de bajo grado en niños. (2)

El oxaliplatino, derivado de platino de tercera generación, es eficaz en el tratamiento para el cáncer colorrectal en terapias combinadas (con capecitabina, bevacizumab y otros agentes), pero la combinación más común es con 5-fluorouracilo y leucovorina. Inicialmente se utilizó como método de rescate para el cáncer colorrectal metastásico, pero ahora está aprobado como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico y como tratamiento adyuvante para el cáncer colorrectal en estadio III. Además del cáncer colorrectal, el oxaliplatino también puede estar indicado para neoplasias malignas gástricas, testiculares o pancreáticas. (2)

El carboplatino es un agente derivado del platino que induce enlaces cruzados intra cadenas de ADN que resultan de la inhibición del crecimiento celular y la apoptosis, cursa con menos efectos secundarios que el cisplatino se puede administrar en 15 a 30 minutos, a diferencia del cisplatino. (18)(19)

El fármaco puede administrarse en monoterapia o, como se hace más frecuentemente, en combinación con otros citostáticos, especialmente taxanos, pero también con gemcitabina, epipodofilotoxinas, ciclofosfamida y antracicinas. (20)

Tiene propiedades antineoplásicas de amplio espectro que lo convierten en un componente integral de los regímenes de primera línea.

Dada su eficacia clínica y su perfil de toxicidad favorable, los factores que limitan su uso serían perjudiciales para los pacientes con cáncer. (15)

Ciclos repetidos de quimioterapia con agentes derivados de platino aumentan la probabilidad de desarrollar RHS con los mismos, con una incidencia del 30% en pacientes que recibieron más de 7 ciclos de tratamiento. (7)(21).

La aparición de hipersensibilidad inducida por carboplatino generalmente ocurre después de múltiples ciclos, más comúnmente durante el octavo ciclo, que corresponde al segundo ciclo de un retratamiento tras la recaída del tumor. Su uso está limitado por el desarrollo de reacciones alérgicas sistémicas en hasta un 30% de los pacientes con cáncer. Por lo tanto, es muy importante realizar un diagnóstico correcto de alergia verdadera al carboplatino, por las implicaciones clínicas cruciales. (20)

Las RHS pueden incluir enrojecimiento, náuseas, diarrea, dolor abdominal, broncoespasmo, urticaria, hipotensión y muerte. Los síntomas generalmente se desarrollan dentro de los primeros 30 minutos de una infusión y ocurren a pesar de la premedicación con dexametasona y antihistamínicos, que generalmente se administran de manera rutinaria. (20).

3.2. Epidemiología

El uso generalizado de agentes antineoplásicos derivados del platino ha llevado a una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Una característica importante de la hipersensibilidad a los fármacos que contienen platino, en comparación con otros tipos de agentes, es que pueden aparecer reacciones alérgicas después de un número importante de infusiones sin signos clínicos previos. (22)

Las sales de platino fueron reconocidas por primera vez como capaces de inducir RHS inmediatas en la década de 1970 en trabajadores de refinerías que estaban continuamente expuestos a esos compuestos. (2)

La aparición de reacciones alérgicas a la terapia con derivados del platino plantea problemas cuando se trata de la decisión terapéutica. Cambiar la línea de quimioterapia puede influir en la evolución de la enfermedad, ya que algunos tumores responden menos a otros fármacos. La incidencia del cisplatino está ahora entre el 5 y el 20%, la del carboplatino entre el 9 y el 27% y la del oxaliplatino entre el 10 y el 19%. (23)

El carboplatino es el fármaco de platino con más reportes de RSH en la literatura, especialmente debido a su amplio uso como terapia de primera línea en el cáncer sobre todo el de ovario. Las RHS a carboplatino ocurren en el 4,6 % de los pacientes con cáncer, aumentando al 16% cuando se analiza la población de pacientes con cáncer de ovario.

La incidencia de RHS al carboplatino en niños con glioma de bajo grado es más alto aún. (2). La quimioterapia basada en carboplatino a menudo se administra durante 6 ciclos y generalmente se observan reacciones de hipersensibilidad durante el nuevo tratamiento, después de un período de remisión.

Un estudio realizado revela una incidencia del 1% de RHS en pacientes que recibieron menos de seis ciclos del agente, tasa que aumentó al 27% en pacientes que recibieron más de siete ciclos de carboplatino l fármaco. La mediana del número de tratamientos con platino para la primera reacción alérgica fue de ocho. (24)

Cuando ocurren estas reacciones, más del 50% de los pacientes desarrollan síntomas al menos moderadamente graves, que incluyen eritrodermia difusa, taquicardia, angina, sibilancias, edema, hinchazón facial, disnea, hipo.

La posibilidad de consecuencias aún más graves es evidente en un número creciente de informes que describen reacciones que amenazan la vida (parada respiratoria, anafilaxia y convulsiones). (24)

3.3. Factores de Riesgo

Varios autores han intentado identificar diferentes factores de riesgo que pueden contribuir a la alta incidencia de RHS a platino. Las exposiciones múltiples y repetidas a infusiones de carboplatino son claramente el factor predictivo más importante. (2)

Antecedentes de hipersensibilidad previa a fármacos, atopia y factores ambientales se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar RHS a carboplatino, así como la exposición a varios tratamientos con agentes derivados del platino. (22)

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario sensible al carboplatino son tratadas inicialmente con 6 ciclos de carboplatino cada 3 semanas y, en caso de recaída después de un intervalo libre de cáncer de más de 6 meses, las pacientes reciben 6 ciclos más de carboplatino. Es durante este entorno de retratamiento cuando ocurren la mayoría de las RHS. Inicialmente Markman y colaboradores reconocieron la necesidad de exposiciones previas al carboplatino antes del inicio de una RHS, posteriormente varios autores han reconocido esta observación. (2)(21)

Según diferentes informes, el riesgo de tener una RHS a carboplatino antes de la 6ta infusión es del 0,92 % aumentando hasta el 23,6 % durante los primeros ciclos del retratamiento (7mo, 8vo). El riesgo continúa aumentando junto con las reexposiciones posteriores, y hay informes de un riesgo del 44 % al 100 % de desarrollar una RHS al carboplatino en un tratamiento de tercera línea después de una segunda recaída. (2)

El intervalo entre el último ciclo del tratamiento inicial y el primer ciclo del segundo es una variable predictiva. En este sentido, Schwartz y colaboradores demostraron que el riesgo de una reacción grave durante el tratamiento con carboplatino era del 47% si el intervalo entre ciclos era superior a 24 meses y del 6,5% cuando el intervalo era inferior a 12 meses. (22) (25)

Otro estudio demostró que la incidencia de hipersensibilidad a Carboplatino estaría en relación al agente antineoplásico con el que se administra. Así, el estudio Calipso, demostró que la hipersensibilidad se produjo con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron

una combinación de carboplatino y paclitaxel al compararlos con aquellos que recibieron carboplatino combinado con doxorubicina liposomal pegilada (18,8% frente a 5,6%). (26)(27)

Se han observado reacciones de hipersensibilidad para todas las vías de administración, incluidas la intravenosa, intraperitoneal e intravesical. (22)

Para el oxaliplatino, la sensibilización alérgica también requiere exposiciones repetidas. Los pacientes suelen reaccionar a una mediana durante la séptima a la novena infusión, aunque otros autores informaron una mediana de 3 infusiones previas antes del inicio de la RHS.(28)

Se ha sugerido la edad como una variable independiente para predecir las RHS al carboplatino. Un estudio realizado analizó una gran cohorte de pacientes con cáncer de ovario recidivante y las pacientes de mayor edad (>70 años) tenían tasas más bajas de RHS al carboplatino. (29)

El calendario de administración de carboplatino se ha valorado como un factor predictivo, se informaron que las RHS ocurrieron significativamente antes entre los niños con LGG en tratamientos semanales. (30)

Un intervalo sin platino más prolongado también se ha asociado con una mayor incidencia de RHS en pacientes sometidos a un régimen intermitente de oxaliplatino. Mori Y 2010.

Un estudio realizado con 87 pacientes con cáncer ginecológico recurrente, se identificó mutaciones de la línea germinal BRCA1/2 como factores de riesgo independientes para las RHS de carboplatino; estas mutaciones fueron más frecuentes entre los pacientes que experimentaron alguna RHS con carboplatino (93 %) en comparación con los pacientes sin RHS (50 %). (8)

3.4. Mecanismos de hipersensibilidad y presentación clínica

La mayoría de las RHS inducidas por fármacos que contienen platino ocurren durante o inmediatamente después de la administración del fármaco.

Se clasifican como reacciones alérgicas de tipo I, que pueden ser IgE mediadas (mastocito y basófilo) o no IgE mediadas.

Las reacciones IgE mediadas se caracterizan por la aparición inmediata del síntoma durante o poco después de la infusión del fármaco, sensibilización previa y una prueba cutánea positiva. La activación de los mastocitos y/o basófilos está respaldada por un aumento de la triptasa. (2)(12)

Se han informado de RHS tipo II con oxaliplatino, como trombocitopenia inmune y anemia hemolítica debido a autoanticuerpos contra eritrocitos y plaquetas como resultado de la adsorción de oxaliplatino en las células sanguíneas. (13)

La hipersensibilidad tipo IV en estos fármacos es poco común y se han reportado pocos casos, pero la incidencia real puede estar subestimada. Se ha demostrado que los pacientes que experimentan reacciones retardadas al carboplatino, pueden tener riesgo de desarrollar una RHS inmediata en las siguientes exposiciones. (14)

Según el National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, las RHS se clasifican del 1 al 5: 1 y 2 incluyen enrojecimiento o erupción transitoria, fiebre medicamentosa que no necesita intervención o respuesta rápida al tratamiento sintomático y generalmente se consideran leves; 3 y 4 incluyen broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria, edema/angioedema relacionado con alergia e hipotensión que requieren intervención parenteral urgente y, por lo tanto, se consideran graves, y 5 es muerte.

Según la clasificación de Brown las RHS son leves (grado 1) cuando solo hay afectación cutánea/subcutánea, moderadas (grado 2) cuando están presentes características que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal, y graves (grado 3) cuando hay hipoxia, asfixia, hipotensión o compromiso neurológico. (31)

Según las dos clasificaciones, la mayoría de los RHS para los platino se clasifican como leves, aunque algunos estudios encontraron que el 50 % de las RHS moderadas a graves se debían al carboplatino. (21)(32)

Algunos estudios han demostrado que las RHS por oxaliplatino son más leves que las del carboplatino, pero varios informes indican que entre el 1,5 y el 9 % son reacciones graves con RHS anafilácticas potencialmente mortales. (33)

En términos de presentación clínica, los signos y síntomas más frecuentes y tempranos asociados a las RHS con los derivados del platino son cutáneos, incluyendo prurito palmar y eritema, enrojecimiento o erupción cutánea.

Los síntomas respiratorios son la segunda presentación clínica más frecuente, siendo ligeramente mayores para el oxaliplatino, con informes de disnea e hipoxia sin broncoespasmo asociado.

Los síntomas cardiovasculares son las RHS más graves y aún frecuentes, alcanzando el 50% de todas las reacciones en algunas series de casos. El dolor se informa como una RHS pero no es tan frecuente. (2)

En los últimos años, ha habido cada vez más informes de síntomas atípicos como escalofríos, fiebre y dolor abdominal y/o torácico intenso durante la infusión de oxaliplatino, alcanzando el 33,3% de todos los síntomas informados.

Estas se han considerado reacciones no mediadas por el sistema inmunológico y pueden ser consistentes con reacciones idiosincrásicas debidas a una tormenta de citocinas (IL-1b, IL-6, TNF- α). (34)(35)

Se ha planteado la hipótesis de que el oxaliplatino puede unirse a células mononucleares y actuar como un superantígeno con la posterior liberación de citocinas. Además, la liberación de citocinas mediada por mastocitos podría contribuir a través de las secreciones de citocinas pirógenas (IL-1 β , IL-6, TNF- α).

El tratamiento de estas reacciones es similar al de otras reacciones adversas inmediatas y se ha demostrado que la desensibilización, supera estas reacciones. Cuando se producen síntomas atípicos como fiebre y escalofríos durante la infusión de oxaliplatino, coincidiendo con la manipulación de un puerto implantable, es necesario excluir una infección del catéter central.

Otro síntoma atípico relacionado con el oxaliplatino es la disestesia con espasmo laríngeo, efecto neurotóxico que muchas veces se manifiesta por estridor; puede ocurrir durante la infusión o varias horas después y debe diferenciarse de una verdadera RHS. (36)

3.5. Diagnóstico de RHS derivados del platino

3.5.1. Las pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas para agentes derivados del platino constituyen un biomarcador in vivo altamente sensible y específico, útil en el diagnóstico de las RHS, que ayuda a proporcionar recomendaciones de manejo y estratificación del riesgo.

Las PC se han utilizado principalmente como herramienta de diagnóstico y estratificación de riesgos para guiar la elección del protocolo de desensibilización después de la RHS e identificar pacientes que eventualmente puedan hacer la transición a infusiones más rápidas. Los usos menos comunes de la PC incluyen la identificación de individuos sensibilizados antes de que ocurra la RHS y la identificación de pacientes que pueden someterse a una reintroducción mediante pruebas de provocación con medicamentos. (37)

Las pruebas cutáneas solo deben ser realizadas por alergólogos especialistas con experiencia en interpretación y manejo de efectos secundarios raros, pero posibles, como la anafilaxia.

Las pruebas cutáneas con carboplatino se desarrollaron por primera vez en la década de 1990. Los estudios iniciales utilizaron de 0,05 a 0,1 mg/ml de carboplatino para pruebas cutáneas epidérmicas o prick test (PT) e intradérmicas (ID). (38)(39)

Estudios posteriores que investigaron las pruebas cutáneas de carboplatino han establecido una concentración estándar de 10 mg/ml para prick test, seguido de concentraciones crecientes graduales de 0,2 a 30,0 mg (inyección de 0,02 a 0,04 ml de 0,01 a 1 mg/ml de carboplatino) a 20,0 a 300,0 mg (inyección de 0,02 a 0,04 ml de 1 a 10 mg/ml de carboplatino) para las intradérmicas. (4)(5)(6)(40)(41)(42)

En la mayoría de los estudios, un resultado positivo de la prueba cutánea se define como una roncha de al menos 5 mm de diámetro mayor con un ensanchamiento circundante o una roncha con un diámetro mayor de 3-5 mm más largo que el del control negativo. Los resultados se interpretan después de 15-30 minutos, aunque hay reportes de casos de pruebas cutáneas que se vuelven positivas después de 24 horas. (4)(5)(6)(40)(41)

Realizar en primer lugar el prick test puede disminuir el riesgo de inducir RHS al realizar las pruebas cutáneas, mientras que las pruebas ID son necesarias para lograr una sensibilidad adecuada, ya que el 86,4% de las pruebas cutáneas positivas se obtienen durante el paso intradérmico. (6)(41).

La concentración final para las pruebas cutáneas intradérmicas también afecta los resultados de las pruebas cutáneas. Entre los pacientes que tenían antecedentes de RHS, el uso de una concentración 0,02 a 0,03 ml de una dilución de 10 mg/ml en ID dio lugar a PC positivas en el 81 % al 88 % de los pacientes, mientras que el uso de 0,02 ml de una dilución de 1 a 5 mg/ml dieron resultados positivos en PC entre el 41 % y el 75 % de los pacientes. (4)(20)(40)(42). Sin embargo, se ha informado necrosis cutánea con la concentración más alta de 10 mg/mL. (4)

El período de tiempo entre la PC y la exposición previa al carboplatino o RHS también es importante en la interpretación. Según los datos de las pruebas cutáneas con veneno de himenópteros y el riesgo de falsos negativos debido a la anergia, generalmente se recomienda realizar las pruebas cutáneas al menos de 4 a 6 semanas después de la RHS inicial. (1)(15)

Algunos estudios recientes han informado que se utiliza una ventana de 2 semanas, sin embargo, pueden producirse falsos negativos. (3)(43)

Este mismo estudio, observó que pacientes con PC negativas, evaluados dentro de los 10 días posteriores a una RHS inmediata a agentes de platino desarrollaron reacciones recurrentes y posteriormente se convirtieron en PC positivas. (3).

Se ha visto que un intervalo de tiempo mayor a 6 meses entre las RHS y la PC está asociado a una mayor frecuencia de resultados falsos negativos. (4).

3.5.2. Prueba cutánea con cisplatino

Se han informado concentraciones no irritantes tanto para pruebas cutáneas epidérmicas (máximo 10 mg/ml) como intradérmica (máximo 1 mg/ml). Los valores predictivos de las

pruebas cutáneas han sido los menos estudiados para el cisplatino de los tres agentes que contienen platino. (41)

3.5.3. Prueba cutánea con oxaliplatino

Se han realizado pruebas cutáneas a dosis de 0,01 a 5 mg/ml para PC epidérmicas y de 0,001 a 0,05 mg/ml para intradérmicas llegando hasta 0,5 a 5 mg/ml. (20)

Las PC con Oxaliplatino tras una RHS tienen una tasa positiva del 26 % al 100 %. Las pruebas cutáneas en pacientes que toleraron infusiones de oxaliplatino y en pacientes que nunca antes habían recibido oxaliplatino tienen una tasa negativa del 100 %. (20)

Un estudio informó que las pruebas cutáneas con oxaliplatino fueron negativas en el 100% tanto de los pacientes que nunca estuvieron expuestos a derivados del platino como de pacientes tras haber recibido tratamiento con oxaliplatino no presentaron RHS. (20)

Estudios realizados han diseñado un protocolo de estratificación de riesgo utilizando 3 pruebas cutáneas seriadas y protocolos de desensibilización. Plantean que los pacientes con PC negativas iniciales, deben volver a realizarse la prueba si sus RHS fueron hace menos de 6 semanas o más de 6 meses desde la prueba cutánea inicial, por el riesgo de convertirse en una PC positiva en pruebas cutáneas posteriores; aquellos que obtienen un resultado positivo en la prueba cutánea deben ser tratados con un protocolo de desensibilización más lento; aquellos que tengan 3 resultados negativos consecutivos en PC pueden pasar a protocolos de infusión lenta para pacientes ambulatorios. (37)

Se ha descrito el uso de PC en serie para la estratificación del riesgo en una RHS a platinos, donde los pacientes con PC positivas se sometieron a una desensibilización intermedia de 12 pasos, mientras que los pacientes PC negativas se sometieron a una desensibilización rápida de 8 pasos, ambos en el entorno hospitalario.

Si los pacientes tenían 3 resultados de PC negativas, se les avanzaba a una tasa de infusión del 50% en pacientes hospitalizados y, si no había reacción, a una tasa de infusión del 50% en pacientes ambulatorios. (37)

Para disminuir las necesidades de tiempo y recursos, recientemente se informó un protocolo de prueba cutánea intradérmica de 1 paso modificado que utiliza solo la concentración más

alta para pacientes de bajo riesgo con RHS de platino. Se trataba de pacientes que habían tolerado una desensibilización intermedia previa sin RHS y no tenían antecedentes de PC positivo. Es de destacar que este protocolo de un paso no se ha estudiado para su uso después de la HSR inicial y aún no se recomienda en ese entorno. (37)

3.5.4. Determinación de IgE específica

Se ha investigado la IgE específica contra agentes de platino como herramienta de diagnóstico.

En un informe de solo 3 pacientes con RHS inducida por carboplatino, el 100% (3/3) tenía IgE específica contra carboplatino (Carbo-sIgE) mayor a 0,35 kU/L y el 33% (1/3) tenía IgE específica al cisplatino (Cis-sIgE) mayor a 0,35 kU/L. Curiosamente, los 2 pacientes con Cis-sIgE indetectable tuvieron HSR disruptivas durante las desensibilizaciones iniciales al carboplatino que fueron lo suficientemente leves como para permitir la finalización del protocolo de desensibilización, y toleraron desensibilizaciones posteriores al carboplatino sin HSR disruptivas. (44)

El único paciente con Cis-sIgE elevada (4,2 kU/L) experimentó una RHS (anafilaxia) disruptiva grave durante la desensibilización inicial al carboplatino y la administración posterior de agentes con platino. (44)

En un estudio mucho más amplio, se midieron niveles de Carbo-sIgE y Oxali-sIgE en 24 pacientes que habían experimentado RHS. Se observó que 21 pacientes tuvieron resultado positivo mayor a 0,35 kU/L. De los 21 pacientes, 12 pacientes que habían experimentado RHS por carboplatino, el 59 % presentó Carbo-sIgE positiva. El 17 % (2/12) también tuvieron Cis-sIgE positiva y todos tuvieron resultados negativos. (44)

Según un estudio realizado por Patil y colaboradores el 52 % de los pacientes con RHS remotas y pruebas cutáneas negativas pasaron a tener PC positivas después de dos desensibilizaciones al carboplatino, por lo que se consideraron falsos negativos.

Los autores también demostraron que estos convertidores tienen un mayor riesgo de presentar RHS disruptivas durante los procedimientos de desensibilización (83,3 %). (40)

Se ha evaluado prospectivamente la reactividad de la PC al oxaliplatino y se ha encontrado un valor predictivo negativo del 95 % (5 % de falsos negativos). (40)

Un estudio realizado por Caiado y colaboradores demostró que la prueba de IgE específica a carboplatino tuvo una alta especificidad (100%) y un excelente valor predictivo positivo (100%), pero una baja sensibilidad (58,3%) y un valor predictivo negativo (50%). (44)

Para el oxaliplatino, tuvo mayor sensibilidad (75%) y valor predictivo negativo (75%), pero fue menos específico (75%) y tuvo un valor predictivo positivo más bajo (75%). (44)

Sin embargo, las pruebas in vitro no han sido validadas en estudios a gran escala y aún no pueden recomendarse para la práctica habitual. (44)

3.5.5. Test de activación de Basófilos

El test de activación de basófilos, o TAB, se ha evaluado como prueba de diagnóstico para las RHS inducidas por platino. Se comparó la expresión de CD63 y CD203c de basófilos entre pacientes con antecedentes de RHS inducidas tanto por carboplatino como por oxaliplatino, y pacientes de control: pacientes que habían tolerado previamente carboplatino y pacientes que habían tolerado previamente carboplatino y pacientes nunca habían estado expuesto a platinos. (45)

El TAB fue positivo en el 67 % de los pacientes con RHS a carboplatino y el 100 % de los pacientes con HSR a oxaliplatino. Los pacientes de ambos grupos de control tuvieron resultados TAB negativos. Con base en estos resultados, otro estudio realizado por el grupo de Giavina-Bianchi determinó que el TAB tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% para las RHS inducidas por platino. (45)

Los mismos investigadores también correlacionaron TAB con reacciones disruptivas durante los procedimientos de desensibilización. Nueve pacientes experimentaron 13 reacciones disruptivas durante la desensibilización, y el TAB fue positivo en el 92 % (12/13) con un aumento de la expresión de CD203c en el 92 % (12/13) y un aumento de la expresión de CD63 en el 69 % (9/13). Aunque el TAB también fue positivo en el 50% (7/14) de los procedimientos de desensibilización sin reacciones disruptivas, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la positividad de TAB entre los procedimientos de

desensibilización con y sin reacciones disruptivas ($P = 0,02$). Las 13 reacciones disruptivas durante la desensibilización variaron en gravedad: grado 1 ($n = 10$), grado 2 ($n = 5, 2$) y grado 3 ($n = 5, 1$).

Las reacciones disruptivas de grado 2 y 3 ($n = 3$) tuvieron TAB positivo para ambos marcadores (100%), hecho que sugiere que podría ser un biomarcador predictivo de un mayor riesgo de presentr reacciones disruptivas grado 2 a 3 durante desensibilización. (45)

La IgE específica contra agentes de platino es prometedora como herramienta de diagnóstico, pero aún está en fase de investigación. En resumen, con una historia clínica y un tratamiento adecuados, los pacientes pueden recibir tratamiento de quimioterapia de primera línea de forma segura a pesar de tener antecedentes de HSR a agentes quimioterapéuticos a base de platino. (2)

Un diagnóstico preciso de RHS a medicamentos con platino es el paso más importante para un manejo óptimo. Es importante una historia clínica completa que incluya la identificación del fármaco, el número de exposiciones previas y las características de la reacción. Cuando se infunden dos medicamentos de forma secuencial, puede resultar difícil identificar el medicamento culpable. (2)

3.6. Tratamiento de las RHS - Protocolos de desensibilización

La desensibilización a los medicamentos se ha convertido en el tratamiento estándar de atención para los pacientes con RHS a platino y taxanos desde principios de la década de 2000.

Desde entonces, se han utilizado varios protocolos para reintroducir estos agentes después de una reacción. Las diferencias clave en los protocolos de desensibilización incluyen el número de diluciones y las velocidades de administración.

El protocolo de desensibilización más ampliamente aceptado para los agentes con platino es un protocolo de 12 pasos que utiliza 3 diluciones (1:100, 1:10, 1:1) con un aumento de 2 a 2,5 veces entre pasos consecutivos basado en mecanismos in vitro de desensibilización de IgE de mastocitos. (46).

El uso exitoso de un protocolo de desensibilización con carboplatino de 6 horas, 3 bolsas y 12 pasos, se informó originalmente en pacientes de oncología ginecológica. (6)

Dependiendo de la estratificación del riesgo, se pueden utilizar protocolos con diferente número de diluciones. Los estudios han encontrado que los pacientes con un resultado inicial negativo en la prueba cutánea de carboplatino pueden tolerar un protocolo "rápido" de 2 bolsas y 8 pasos. (4)(47)

Para pacientes de alto riesgo con reacciones iniciales graves o reacciones disruptivas durante la desensibilización intermedia, se puede utilizar un protocolo "prolongado" de 4 bolsas y 16 pasos. (48)

Se han publicado protocolos rápidos, intermedios y prolongados similares para el oxaliplatino. (37)(40)

4. DISCUSIÓN

Como se ha descrito previamente, estudios demuestran que las pruebas cutáneas para carboplatino tienen un valor predictivo negativo de 98 a 99%, mientras que una PC positiva es fuertemente indicativa de una probabilidad de reacción con la administración continua. (5)

Las pruebas cutáneas para carboplatino se establecieron por primera vez en la década de 1990 e incluyen un componente tanto para prick test como para pruebas intradérmicas (0,05 a 0,1 mg/ml) de carboplatino. (5)(38)(39)

Desde el 2000 se han realizado varios estudios para evaluar la capacidad de las pruebas cutáneas con carboplatino para identificar prospectivamente a los pacientes con riesgo de sufrir reacción alérgica al carboplatino. (24)

En el 2001 Zanotti y colaboradores realizaron un estudio en donde los pacientes participantes recibieron una prueba cutánea antes de cada ciclo posterior de quimioterapia con carboplatino. Los pacientes que dieron su consentimiento recibieron una inyección intradérmica de 0,02 ml a una concentración 1/1 de carboplatino tal cual en la superficie anterior de su brazo que contenía cantidades que variaban entre 100 y 240 mcg del mismo.

30 minutos después de la administración de la prueba cutánea, se administró el pretratamiento de quimioterapia. (24)

Todos los pacientes recibieron dexametasona (20 mg), difenhidramina (50 mg), famotidina (20 mg) y granisetron (0,5 mg) 30 minutos antes de la infusión de carboplatino. Luego se administró carboplatino durante 30 minutos.

Las pruebas cutáneas se leyeron a los 5, 15 y 30 minutos de la PC, antes de la administración de la premedicación de quimioterapia, y 15, 30 y 60 minutos después del inicio de la infusión de carboplatino. Un habón de al menos 5 mm de diámetro asociado a eritema circundante fue considerado como prueba positiva. A los pacientes con una prueba cutánea positiva se les ofrecieron las siguientes opciones:

- (1) infundir carboplatino según lo planeado,
- (2) suspender el carboplatino en favor de otro agente,
- (3) desensibilización.

El protocolo de desensibilización consistió en la administración oral de 20 mg de dexametasona durante 4 días antes de la quimioterapia, luego se administró premedicación de quimioterapia según lo indicado anteriormente, seguido de un aumento lento de la dosis de carboplatino (1/1000 de la dosis completa durante 30 minutos, seguido de 1/100 de la dosis completa durante 15 minutos, seguido de 1/10 de la dosis completa durante 15 minutos, seguido de la dosis restante durante 30 minutos). Si en algún momento durante el aumento de la dosis se observaron signos o síntomas alérgicos, se suspendió la infusión de carboplatino.

En este estudio participaron 47 pacientes, 33 pacientes tenían carcinoma de ovario y 14 pacientes tenían carcinoma peritoneal primario. Todos los pacientes estaban recibiendo carboplatino por recaída de la enfermedad después del tratamiento con un agente de platino en el entorno inicial.

Una prueba cutánea negativa predijo con precisión la ausencia hipersensibilidad en 166 de 168 ciclos de quimioterapia, lo que arrojó un valor predictivo negativo del 99%, corroborado con resultados encontrados en estudios posteriores.

Sólo dos de 47 de los pacientes experimentaron una reacción alérgica después de una prueba cutánea negativa, y ambas se consideraron leves. Con este protocolo de prueba cutánea, la administración de carboplatino sólo a pacientes con una prueba cutánea negativa puede dar

como resultado una incidencia significativamente menor de reacción alérgica en relación con el grupo de control histórico (4% frente a 27%, $p = 0,002$). La mediana del número de ciclos para la aparición de una prueba cutánea positiva fue de nueve.

Trece de 47 pacientes tuvieron una prueba cutánea positiva, 4 de estos 13 pacientes optaron por continuar con la infusión de carboplatino planificada, a pesar de su prueba cutánea positiva: 3 experimentaron RHS (verdadero positivo) y uno no (falso positivo). Las 3 RHS pese a una prueba cutánea positiva se consideraron de gravedad leve a moderada.

Cinco de los nueve pacientes con prueba cutánea positiva eligieron un tratamiento posterior después de intentar un protocolo de desensibilización. Pese al pretratamiento prolongado con esteroides en dosis altas, 3 de estos 5 pacientes finalmente experimentaron una reacción alérgica. La RHS fue leve a moderada. (24)

Estudios encabezados por Lee y Castells encontraron mayor sensibilidad (80-88 %) en pacientes con reacciones previas al carboplatino con 10 mg/ml en pruebas intradérmicas.

El uso de PC con carboplatino se ha evaluado antes y después del desarrollo de RHS para identificar individuos que han sido sensibilizados al carboplatino, determinar el riesgo de reacciones futuras o recurrentes y brindar una oportunidad para modificar el tratamiento adicional con carboplatino. (4)(5)(6)(40)(41)

Dado el aumento significativo en la incidencia de RHS después del séptimo ciclo de carboplatino, una estrategia ha sido determinar el valor predictivo de las pruebas cutáneas para identificar individuos que han sido sensibilizados al carboplatino para prevenir futuras RHS.

Tres estudios evaluaron pruebas cutáneas en pacientes con cáncer ginecológico recurrente sensible al platino que fueron retratadas con carboplatino antes del desarrollo de una RHS. Dos de los estudios realizaron una única PC intradérmica antes del retratamiento con carboplatino, mientras que el tercer estudio realizó una PC intradérmica antes del inicio de cada ciclo. (5)(14)

La frecuencia de pruebas cutáneas positivas para carboplatino osciló entre el 13% y el 36% utilizando una única inyección intradérmica. Las pruebas cutáneas positivas se observaron entre los ciclos 8 y 10 de carboplatino.

En los 3 estudios, los pacientes con una prueba cutánea negativa fueron re expuestos a carboplatino sin el uso de desensibilización. Las RHS ocurrieron en un 8% a 19% de los pacientes con infusiones posteriores de carboplatino, lo que indicó que el valor predictivo negativo (VPN) de una única inyección intradérmica antes del desarrollo de una HSR estaba entre el 81% y el 92%.

El estudio de Markman realizado en el 2003 fue el único que re expuso a los pacientes a carboplatino después de una prueba cutánea positiva sin el uso de desensibilización.

Seis de los siete pacientes con pruebas cutáneas positivas que volvieron a recibir carboplatino presentaron RHS adicional, lo que indicó un valor predictivo positivo (VPP) del 86%. (5)

A todos los demás pacientes con PC positivas se les administró carboplatino mediante un protocolo de desensibilización de 4 pasos o se les cambió a un agente quimioterapéutico alternativo sin platino en los 3 estudios. La desensibilización fue bien tolerada en la mayoría de los pacientes, aunque se observaron RHS adicionales en el 14% a 43% de los casos.

Un factor de riesgo asociado con el desarrollo de una RHS a pesar de una prueba cutánea negativa es la presencia de síntomas atípicos después de la administración de carboplatino. (5)

En el 2006 un estudio realizado por McAlpine y colaboradores se revisaron 73 pacientes con neoplasias malignas ginecológicas que se sometieron a pruebas cutáneas con carboplatino antes de volver a recibir tratamiento con carboplatino. De los 73 pacientes, 12 desarrollaron posteriormente síntomas inusuales, no mediados por IgE, después de la administración de carboplatino (hormigueo, rinitis, dolor abdominal) con una presentación tardía (2-14 días después de la administración de carboplatino). De los 12 pacientes con reacciones tardías, siete (58%) cero convirtieron a una prueba cutánea positiva después de ciclos posteriores de carboplatino y 4 (33%) desarrollaron RHS clásicas a pesar de una prueba cutánea negativa o positiva tardía (>24 horas). (14)

Como ocurre con cualquier medicamento, se debe considerar el estado general del paciente por si pudieran ocurrir complicaciones que requieran atención. Además, los pacientes que presentan dermografismo, urticaria, eczema o mastocitosis cutánea pueden tener pruebas cutáneas falsamente positivas. (5)

Posteriormente, en 2009 Hesterberg y colaboradores realizaron un estudio con 38 pacientes a quienes se les realizó pruebas cutáneas con carboplatino con dosis equivalentes a las concentraciones de infusión estándar para carboplatino (1 mg/ml) utilizadas en el Hospital General de Massachusetts. Si la prueba cutánea intraepidérmica a una concentración 1/1 era negativa, se realizó una prueba cutánea intradérmica ID, utilizando 0,02 mm de dilución a una concentración 1/10 y posteriormente de 1 mg/ml (1/1) y 3 mg/ml. El rango de dosis para las pruebas cutáneas intradérmicas fue consistente con los protocolos publicados previamente. (4)(5)

En ese mismo estudio se demostró que 10 mg/mL en ID fue altamente irritante e indujo necrosis en el sitio de uso durante los intentos iniciales de pruebas cutáneas en varios pacientes. Cinco pacientes fueron evaluados con la dosis de 10 mg/ml. La concentración más alta de la prueba cutánea intradérmica utilizada se redujo a 3 mg/ml en todos los pacientes posteriores. Las pruebas se consideraron positivas si el diámetro de la roncha era 3 mm mayor que el control negativo con eritema circundante. Se utilizaron histamina solución salina como controles positivos y negativos, respectivamente. En todos los análisis estadísticos se utilizó la prueba por duplicado. (4)

En este estudio los autores utilizaron la prueba cutánea positiva para estratificar a los pacientes en un protocolo más conservador para la desensibilización y no para restringir el tratamiento. Muchos pacientes que inicialmente presentaron pruebas cutáneas positivas tuvieron síntomas compatibles con RHS durante al menos el 1er procedimiento de desensibilización (37% de los pacientes y 17% de los procedimientos).

Sin embargo, estos eventos fueron reacciones cutáneas leves que no interfirieron con la finalización del procedimiento ni con los intentos de desensibilización posteriores. Los niveles de triptasa fueron normales en muchos de los pacientes que desarrollaron síntomas durante la desensibilización, y sólo 1 paciente presentó un nivel ligeramente elevado. (4)

Los pacientes que presentaron RHS con pruebas cutáneas negativas tuvieron una menor tasa de reacciones durante la desensibilización inicial en comparación con el grupo de pruebas cutáneas positivas (18% frente a 37%, respectivamente). Lo que puso en duda si estos pacientes realmente experimentaron una RHS IgE mediada por IgE. Esto también podría explicar las pruebas cutáneas negativas encontradas en casi el 20% de los pacientes con antecedentes recientes de HSR con carboplatino. (4)

Por el contrario, el 75% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas y antecedentes de RHS a carboplatino desarrollaron una reacción disruptiva durante el procedimiento de desensibilización con una incidencia del 24%. Sin embargo, más del 50% de estas reacciones provocaron niveles elevados de triptasa y, en estos pacientes, las reacciones tendieron a ser más graves. (4)

La sensibilidad de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de HSR inmediatas a Carboplatino es aproximadamente el 80%, pero puede ser inferior al 36% cuando la prueba se realiza después de más de 6 meses desde la reacción, por lo que debería repetirse la prueba cutánea a las 3 semanas de la exposición.

Las instituciones han desarrollado diferentes vías para el manejo de la HSR de quimioterapia que incorporan los elementos de esta revisión, incluida la clasificación de la gravedad de la reacción, las pruebas cutáneas, la provocación farmacológica y la desensibilización.

La elección del entorno y los recursos disponibles, incluida la proporción enfermera-paciente, también pueden afectar el camino de una institución y la capacidad de realizar ciertos procedimientos, como pruebas cutáneas. Dependiendo de los recursos disponibles, las desensibilizaciones pueden ocurrir en la UCI, la sala de cuidados intensivos para pacientes hospitalizados, el centro de infusión para pacientes ambulatorios o la unidad de alergia especializada para pacientes ambulatorios.

Se han publicado diferentes enfoques sobre la reintroducción segura de agentes de platino después de la RHS. Estos enfoques incluyen el uso de PC para determinar el protocolo de desensibilización inicial, con o sin PC en serie en pacientes con RHS remota para identificar la conversión de PC como se describe anteriormente. (12).

5. CONCLUSIÓN:

Las reacciones de hipersensibilidad a la quimioterapia son eventos adversos impredecibles con consecuencias potencialmente letales. Entre los agentes con mayor probabilidad de provocar este tipo de reacción se encuentran los fármacos derivados del platino.

Los estudios realizados sobre este tema están basados en poblaciones compuestas por un número limitado de pacientes. Por este motivo se necesitan más estudios de investigación que validen la información reportada.

La utilidad de las pruebas cutáneas en la práctica clínica sigue siendo un tema polémico. Sin embargo, su uso podría ayudar a diagnosticar o predecir una reacción de hipersensibilidad o evaluar el potencial de reacciones cruzadas entre dos medicamentos con platino.

Es importante señalar que incluso los pacientes con un resultado negativo no son inmunes a reacciones de hipersensibilidad. Los expertos suelen subrayar el hecho de que las pruebas cutáneas pueden ser útiles cuando el riesgo de hipersensibilidad es alto.

Las pruebas cutáneas deben ser realizadas por personal cualificado y especialmente formado para realizar la técnica, interpretar los resultados y gestionar las reacciones alérgicas que puedan surgir durante la propia prueba.

En el caso del carboplatino, es necesaria una estrecha monitorización, especialmente después del sexto ciclo. Sin embargo, la recomendación de realizar pruebas cutáneas sistemáticamente después de un número predeterminado de ciclos varía según la fuente.

En presencia de una reacción de hipersensibilidad, se recomienda consultar a un alergólogo, oncólogo médico o cualquier especialista médico con experiencia en desensibilización para determinar el curso de tratamiento más adecuado.

A pesar de los múltiples estudios que evalúan el uso de pruebas cutáneas en el diagnóstico de RHS inducidas por carboplatino, no existe un protocolo estandarizado con pruebas cutáneas a Carboplatino con el fin de predecir futuras reacciones en pacientes con factores de riesgo con aquellos que llevan 7 u 8 ciclos o pacientes que van a recibir el 2do ciclo de un retratamiento.

Se necesitan estudios a gran escala para establecer protocolos estandarizados para pruebas cutáneas y evaluar el papel en la predicción de los resultados de exposiciones posteriores.

6. Bibliografía

1. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Nov;37(4):663-677. doi: 10.1016/j.iac.2017.06.003. Epub 2017 Aug 19. PMID: 28965633.
2. Caiado J, Castells M. Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Apr;15(4):15. doi: 10.1007/s11882-015-0515-3. PMID: 26130472.
3. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin AC, Follana P, Duquesne J, Marquette CH, Benzaquen J, Ben Hayoun M, Leroy S. Allergy Evaluation of Hypersensitivity to Platinum Salts and Taxanes: A Six-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 May;8(5):1658-1664. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.032. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31918017.
4. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, Wong JT. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):1262-7.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.042. PMID: 19501233.
5. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4611-4. doi: 10.1200/JCO.2003.05.539. PMID: 14673050.
6. Lee C-W, Matulonis UA, Castells MC, et al. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):393–9.
7. Puxeddu I, Petrelli F, Guerrieri ME, Cosio S, Del Corso I, Rocchi V, Manca ML, Migliorini P, Gadducci A. The Role of Skin Tests in the Prevention and Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents in Gynecological Cancer: A Single-Center Italian Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 30;13(21):5468. doi: 10.3390/cancers13215468. PMID: 34771629; PMCID: PMC8582380.
8. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer*. 2013;109(4):1072–8.

9. Paksoy N, Khanmammadov N, Doğan İ, Ferhatoğlu F, Yildiz A, Ak N, Aydiner A. Toxicity management and efficacy of carboplatin desensitization therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: A real-world study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e31726. doi: 10.1097/MD.00000000000031726. PMID: 36397338; PMCID: PMC10662820.
10. Galvão VR, Phillips E, Giavina-Bianchi P, et al. Carboplatin-allergic patients undergoing desensitization: prevalence and impact of the BRCA 1/2 mutation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:816–8.
11. Altwerger G, Florsheim EB, Menderes G, et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:2449–56.
12. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jun;62(3):432-448. doi: 10.1007/s12016-021-08877-y. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34338975; PMCID: PMC9156473.
13. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, Saif MW, Nabelle L, Blank J, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol*. 2006;81(3):193–8.
14. McAlpine JN, Kelly MG, O'Malley DM, Azodi M, Coombe K, Schwartz PE, et al. Atypical presentations of carboplatin hyper- sensitivity reactions: characterization and management in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1): 288–92.
15. Lax T, Long A, Banerji A (2015) Skin testing in the evaluation and management of carboplatin-related hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3:856–862. [https://doi.org/ 10.1016/j.jaip.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.003)
16. Deak PE, Kim B, Adnan A, Labella M, De Las Vecillas L, Castells M, Bilgicer B. Nanoallergen platform for detection of platin drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May;143(5):1957-1960.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.010. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30682456; PMCID: PMC6608568.
17. Cetean S, Ciuleanu T, Leucuta DC, Cainap C, Constantin AM, Cazacu I, Cainap S, Gherman A, Oprean L, Hangan A, Oprean R. Hypersensitivity reactions to platinum

- derivatives: findings of new predictive markers. *J BUON*. 2015 Nov-Dec;20(6):1617-23. PMID: 26854461.
18. Blommaert FA, van Dijk-Knijnenburg HC, Dijt FJ, den Engelse L, Baan RA, Berends F, et al. Formation of DNA adducts by the anticancer drug carboplatin: different nucleotide sequence preferences in vitro and in cells. *Biochemistry* 1995;34:8474-80.
 19. Winkeljohn D, Polovich M. Carboplatin hypersensitivity reactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2006 Oct;10(5):595-8. doi: 10.1188/06.CJON.595-598. PMID: 17063613.
 20. Pagani M, Venemalm L, Bonnadona P, Vescovi PP, Botelho C, Cernadas JR. An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: new horizons for an old problem. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Apr;42(4):347-50. doi: 10.1093/jjco/hys006. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22333049.
 21. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1141. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1141. PMID: 10561172.
 22. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, Guay MP; Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations. *Curr Oncol*. 2014 Aug;21(4):e630-41. doi: 10.3747/co.21.1966. PMID: 25089112; PMCID: PMC4117628.
 23. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and mon- oclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:72-79.
 24. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3126-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3126. PMID: 11408510.
 25. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum- free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol* 2007;105:81-3.

26. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323–9.
27. Markman M, Moon J, Wilczynski S, *et al.* Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a swog (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol* 2010;116:323–5.
28. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, *et al.* Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:1.
29. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, *et al.* Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):226–32. Analysis of the incidence of HSRs to carboplatin in a large cohort of patients receiving different drug combination.
30. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, *et al.* Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer.* 2008;112(4):892–9.
31. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371–6.
32. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601–9.
33. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol.* 2006;17(2):259–61.
34. Santini D, Tonini G, Salerno A, Vincenzi B, Patti G, Battistoni F, *et al.* Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *Ann Oncol.* 2001;12(1):132–3.
35. Ulrich-Pur H, Penz M, Fiebiger WC, Schull B, Kornek GV, Scheithauer W, *et al.* Oxaliplatin-induced fever and release of IL-6. *Oncology.* 2000;59(3):187–9.

36. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schuler B, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:116.
37. Wang AL, Patil SU, Long AA, Banerji A. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):422-8. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.017. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26298407.
38. Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, et al. A modified, prolonged desensitization protocol in carboplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):841–3.
39. Sood AK, Gelder MS, Huang SW, Morgan LS. Anaphylaxis to carboplatin following multiple previous uncomplicated courses. *Gynecol Oncol*. 1995 Apr;57(1):131-2. doi: 10.1006/gyno.1995.1111. PMID: 7705695.
40. Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin- induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):443–7. Highlights the value of repeated skin testing in patients with remote reactions to platinum drugs.
41. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):574-80. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.044. Epub 2008 May 27. PMID: 18502492.
42. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3): 726
43. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch D-M, Pasaoglu G, Sloane DE, Castells M (2020) Endophenotyping oxaliplatin hypersensitivity: personalizing desensitization to the atypical platin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8:1668-1680.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.013>
44. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, et al. Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:494–500.

45. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):728-736. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.006. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28034549.
46. Sancho-Serra M del C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004–13. <https://doi.org/10.1002/eji.201040810>
47. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ et al (2020) Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8:S16-116. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
48. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M (2015) Rapid desensitization in immediate hypersensitivity reaction to drugs. *Curr Treat Options Allergy* 2:268–285. <https://doi.org/10.1007/s40521-015-0060-2>