



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A SALES DE PLATINO EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL REINA SOFÍA DE
COÓRDOBA

AUTORA

Beatriz Isabel Sáez Salas

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024

Tutora	Dra. D ^a . Cristobalina Mayorga
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Alergia a Fármacos (2022/23)</i>
©	Beatriz Isabel Sáez Salas
©	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>

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A SALES DE PLATINO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DE HOSPITAL REINA SOFIA DE CÓRDOBA

Alumna: Beatriz Isabel Sáez Salas

Tutora: Prof. Dra. D^a Cristobalina Mayorga

Universidad Internacional de Andalucía

2022-2023



Resumen: Debido al progresivo aumento de pacientes oncológicos de forma directa también lo ha hecho la incidencia de éstos con hipersensibilidad a agentes antineoplásicos. Estas reacciones representan un problema muy importante para los pacientes que no pueden prescindir de fármacos esenciales para su supervivencia. La desensibilización a medicamentos ha permitido la administración de fármacos de primera línea en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos de manera segura y altamente efectiva. Aunque no está exenta de riesgos, las reacciones observadas durante la desensibilización suelen ser leves, considerándose infrecuentes las reacciones moderadas o graves. Lo que hace que el balance riesgo beneficio se decante a favor de su realización. Existen diferentes protocolos que han demostrado su eficacia, en este trabajo describimos nuestra experiencia con el uso de un protocolo de 12 pasos en tres bolsas de soluciones diluidas 10 veces (1:100, 1:10 y 1:1)

Palabras clave: Reacciones de hipersensibilidad. Hipersensibilidad a fármacos. Desensibilización. Quimioterápicos. Oxiplatino. Carboplatino

Abstract: Due to the progressive increase in oncological patients, there has been a corresponding rise in the incidence of hypersensitivity to antineoplastic agents. These reactions represent an important burden for the patients who cannot survive without these essential drugs. Drug desensitization has enabled the administration of first-line medications in patients with hypersensitivity reactions to chemotherapy. Desensitization is a safe and highly effective procedure. While not without risks, the reactions observed during desensitization are typically mild, with moderate to severe reactions being rare. This makes the risk-benefit balance lean in favour of its performance. There are different protocols that have proven effective, in this study, we describe our experience using a 12-step protocol in three bags of solutions diluted tenfold (1:100, 1:10, and 1:1).

Keywords: Hypersensitivity Reactions. Drug hypersensitivity. Desensitization. Chemotherapy. Oxaliplatin. Carboplatin

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	10
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
4. CONCLUSIONES	15
5. TABLAS	16
6. REFERENCIAS	17

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha experimentado un aumento exponencial de paciente oncológicos, que reciben tratamientos citostáticos debido a la mayor supervivencia de los mismos. (1)

Esto tiene como consecuencia directa el aumento de la hipersensibilidad a agentes antineoplásicos ya que estos se administran de manera intermitente durante un periodo de tiempo más prolongado, lo que facilita la inducción de reacciones inmunológicamente mediadas o alérgicas(2)

A pesar de que en la actualidad existen un gran número de medicamentos antineoplásicos disponibles (aproximadamente 86), se han descrito reacciones de hipersensibilidad solamente a unos pocos, fundamentalmente a compuestos de platino (oxaliplatino, cisplatino, carboplatino), epipodofilotoxinas (tenipósido, etopósido), asparaginasa, taxanos (paclitaxel, docetaxel) y procarbazina.(3)

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se clasifican como inmediatas (IDHR) o no inmediatas (NIDHR) en función del momento en que aparecen los síntomas. Las primeras suelen producirse en las primeras 1-6 horas tras la administración de un tratamiento, mientras que las NIDHR suelen aparecer días o semanas después.(4)

Los fenotipos se definen por las presentaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Los pacientes candidatos a desensibilización pueden clasificarse según presentación clínica y biomarcadores en: reacciones de tipo 1, reacciones de liberación de citoquinas, reacciones mixtas y reacciones indeterminadas. (5)

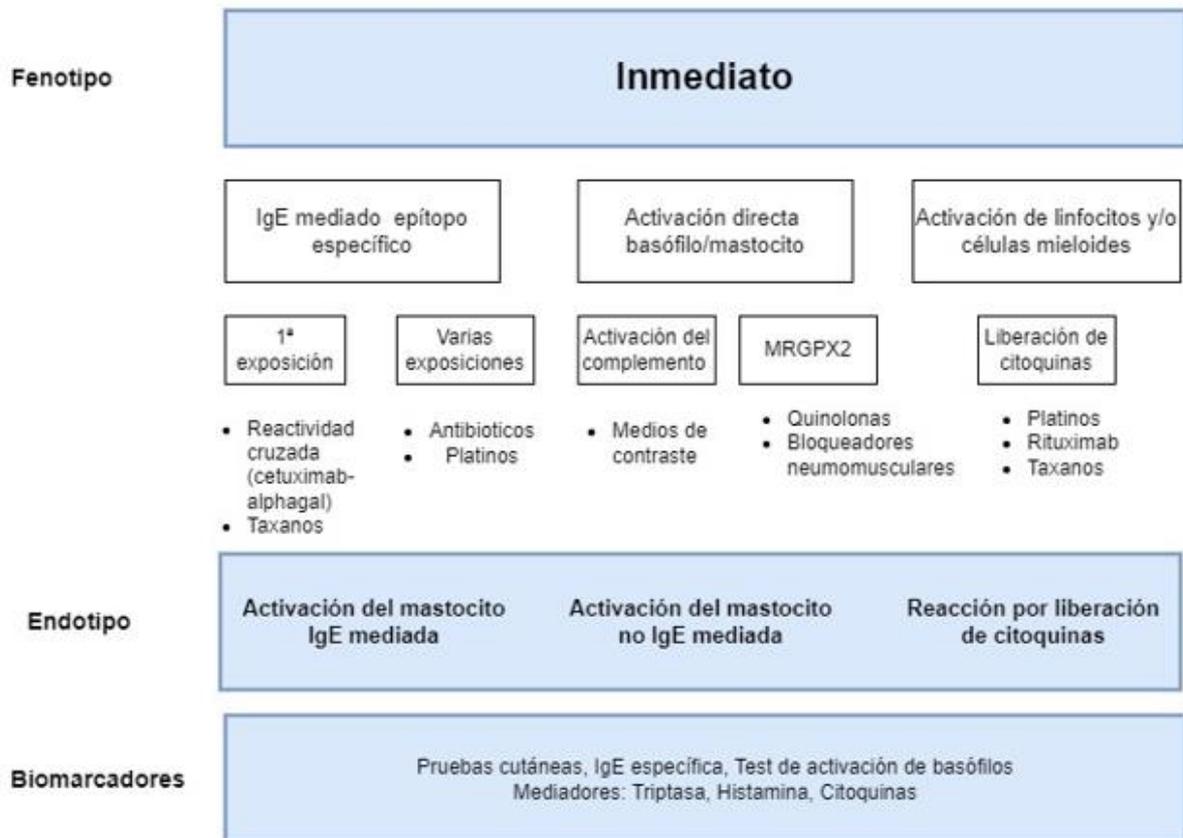


Figura 1 ¿cuál?

Fenotipos y endotipos en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Las presentaciones clínicas de cada fenotipo están mediadas por diferentes mecanismos inmunológicos que están definidos por endotipos. Los biomarcadores se utilizan para identificar los endotipo. Modificado de las Vecillas, et al “Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches(6)

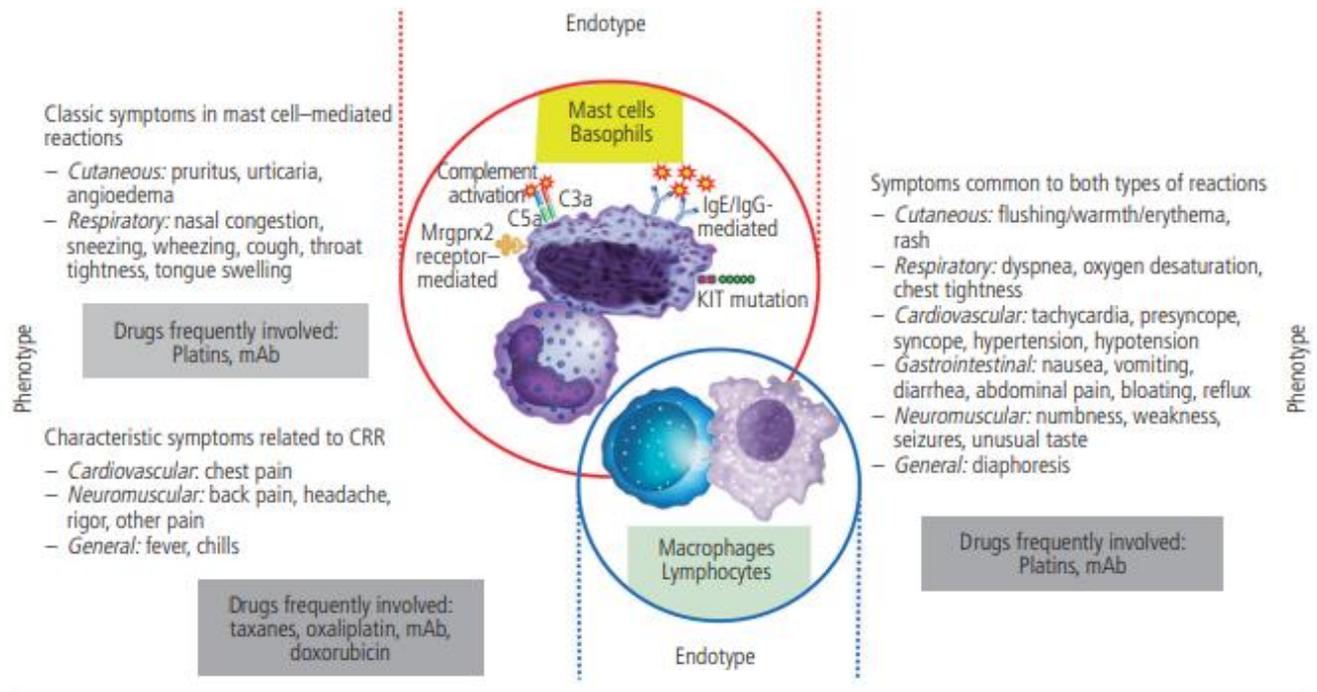


Figura 2

Fenotipos y endotipos de las reacciones a fármacos antineoplásicos y anticuerpos monoclonales. CRR reacción de liberación de citoquinas; mAb anticuerpo monoclonal. El fenotipo CRR incluye síntomas característicos de CRR y síntomas típicos. El fenotipo mixto es una mezcla de los anteriores (7)

Las reacciones de tipo I abarcan la activación de mastocitos/basófilos que conduce a la liberación de mediadores a través de mecanismos mediados y no mediados por IgE, incluida la activación de los receptores FcεRI y FcγRIIA por IgE e IgG, respectivamente, y la activación directa de mastocitos por las fracciones del complemento C3a y C5a o a través del receptor MRGPRX2.(8)

Casi todos los agentes quimioterápicos tienen el potencial de provocar una reacción de hipersensibilidad. Las características clínicas y la gravedad de la anafilaxia pueden definirse clásicamente según la clasificación de Brown en tres grados de gravedad creciente.(9) Las manifestaciones cutáneas, como enrojecimiento y/o prurito, que pueden evolucionar a urticaria, angioedema y eritema generalizado, son los síntomas más frecuentes; puede seguir la afectación de las vías respiratorias y/o gastrointestinales. En casos graves, se produce hipotensión o shock cardiovascular. Otros síntomas graves no menos frecuentes son escalofríos y fiebre, como se observa con los anticuerpos monoclonales, dolor de espalda y torácico, probablemente causado por la estimulación de nociceptores mediada por la cascada proinflamatoria e hipertensión, especialmente con taxanos.(10)

Se notifican reacciones de hipersensibilidad por antineoplásicos abarcando un amplio espectro de gravedad, desde leves hasta mortales(11). Siendo más frecuentes el tipo hipersensibilidad IgE mediado y el tipo de reacción más estudiado por sales de platino y taxanos. (5,11)

Estas reacciones de hipersensibilidad tienen un alto impacto no solo para el sistema sanitario sino también para el paciente ya que pueden poner en peligro los tratamientos de primera elección y afectar a la supervivencia. Por ello es crítico realizar un diagnóstico preciso de los pacientes, pero, además, a veces a pesar de tener un diagnóstico confirmado, debido a la necesidad de continuar con el tratamiento, a lo largo de los últimos 20 años se han desarrollado protocolos de desensibilización rápida.(12) El primer caso descrito de hipersensibilidad a sales de platino fue el 1970(13)

Los procesos de desensibilización consisten en inducir tolerancia temporal y antígeno-específica con aumentos progresivos de dosis, suprimiendo o minimizando los efectos adversos, comenzando con dosis subóptimas.

Estudios en modelos *in vitro* de desensibilización rápida a IgE muestran que los mastocitos sensibilizados dejan de responder al alérgeno en las siguientes condiciones: (1) comenzando con una dosis subumbral de antígeno (1/1000 o 1/100), (2) aumentando las dosis a intervalos de tiempo fijos, y (3) aumentando la dosis de 1,5 a 2,5 veces en cada paso (14) (15)

Los protocolos de desensibilización rápida son el tratamiento de primera elección para estos pacientes ya que les permiten recibir su tratamiento de primera elección a pesar de su hipersensibilidad. Este protocolo puede llevarse a cabo en un periodo corto de tiempo (4-7 horas)(12)

A pesar del amplio uso clínico de la desensibilización rápida, sus mecanismos celulares y moleculares siguen siendo solo parcialmente conocidos(16)

Modelos *in vivo* e *in vitro* han demostrado cómo la desensibilización rápida del mastocito actúa inhibiendo varios procesos clave como el flujo de calcio, la liberación de mediadores preformados, creación *ex novo* de mediadores lipídicos y producción de citoquinas (17)

La desensibilización rápida a fármacos es el método estrella del acercamiento terapéutico a las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Esta ha demostrado ser costo-efectiva y que mantiene los mismos resultados de supervivencia en pacientes desensibilizados a platinos cuando se comparan con pacientes no alérgicos que reciben su quimioterapia de forma normal. (18)

Se acepta que la desensibilización debiera considerarse cuando no hay alternativa terapéutica igualmente eficaz. Pero también se acepta que, si el medicamento culpable es posiblemente más efectivo o tiene menos efectos secundarios o alguna otra ventaja, muy probablemente la desensibilización deba considerarse.(4)

Por otro lado, se admite que ciertos tipos de reacciones tienen una probabilidad demasiado baja de beneficiarse de la desensibilización y, sin embargo, un riesgo excesivo de causar una reacción letal por ello hay ciertas indicaciones y contraindicaciones para llevar a cabo la desensibilización.

Indicaciones

La desensibilización a fármacos está indicada cuando: el fármaco en cuestión es insustituible (por ejemplo, penicilina en mujeres embarazadas con sífilis y sales de platino en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino); el fármaco en cuestión es más eficaz que las alternativas (por ejemplo, un antibiótico específico en la fibrosis quística o la tuberculosis cotrimoxazol en pacientes seropositivos para la prevención del *Pneumocystis jirovecii*) o tiene un mecanismo de acción único (p. ej, aspirina en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina - EREA o pólipos nasales).

Contraindicaciones

Por lo general, la desensibilización a los fármacos culpables no debe realizarse en pacientes con mayor riesgo debido a una comorbilidad como los que padecen asma no controlada (FEV1 <70% de su valor normal), los hemodinámicamente inestables o aquellos con enfermedades cardíacas no controladas. En pacientes tratados con betabloqueantes y sujetos que hayan experimentado anafilaxia grave, así como en pacientes con enfermedades hepáticas, renales u otras enfermedades, en los que la exposición podría provocar una complicación potencialmente complicación potencialmente dañina.

La desensibilización está absolutamente contraindicada en pacientes que hayan experimentado reacciones inmunocitotóxicas, vasculitis o enfermedades cutáneas ampollosas como SJS/TEN, o DRESS.

Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento de desensibilización, es necesario realizar una evaluación individual de riesgos y beneficios, y los beneficios deben ser mayores que los riesgos. La precaución y la vigilancia son obligatorias en todos los casos. La desensibilización está asociada a riesgo de reacciones agudas de hipersensibilidad y debe realizarse en un entorno adecuadamente controlado bajo la supervisión de un médico bien formado que esté familiarizado con los procedimientos y con el tratamiento de la anafilaxia. Son obligatorias una

vía intravenosa y una monitorización continua. Todavía se debate si la desensibilización debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos. Muchos centros experimentados la realizan de forma ambulatoria. En cualquier caso, para los pacientes que han completado el primer procedimiento sin síntomas o con síntomas mínimos, los procedimientos realizarse en el ambulatorio. Tanto en los centros hospitalarios como en los ambulatorios, todas las enfermeras deben recibir formación para reconocer síntomas de reacciones de hipersensibilidad. (4)

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue presentar un estudio observacional retrospectivo para analizar la eficacia de la desensibilización con sales de platino en pacientes con cáncer colorrectal, pancreático y esofágico utilizando un protocolo con 3 soluciones del fármaco.(12)

MATERIAL Y MÉTODO

El trabajo se llevó a cabo en Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España.

Los sujetos de estudio incluidos fueron pacientes con cáncer colorrectal, pancreático y esofágico que tuvieron reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y que han recibido un procedimiento de desensibilización con sales de platino para continuar con el tratamiento oncológico entre Diciembre de 2023 y Enero de 2018. La reacción en todos ellos fue de tipo inmediata(19) (que ocurra durante la infusión del fármaco o en el plazo de 1 hora tras finalizar)

El diagnóstico de los pacientes se realizó en función a la historia clínica, si los síntomas registrados eran compatibles con hipersensibilidad tipo inmediata (5). Los síntomas y signos de hipersensibilidad fueron: cutáneos (rubefacción, prurito, urticaria, angioedema y erupción maculopapular), cardiovasculares (dolor torácico, taquicardia, sensación de muerte inminente, presíncope-síncope, hipertensión e hipotensión), respiratorio (estornudos, congestión nasal, disnea, tos, sibilancias y desaturación de oxígeno), opresión en la garganta, gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal). Se recogió el resultado de la triptasa sérica e IL-6 basal y durante la reacción si ésta hubiese sido solicitada.

En cuanto a la gravedad de la reacción inicial, los pacientes se clasificaron en cuatro grupos según una clasificación anterior publicada por el Hospital Universitario Ramón y Cajal: reacciones de grado 1 o leves definidas por eritema, prurito, urticaria/angioedema localizado, fiebre/escalofríos (<38º) o dolor leve de espalda; reacciones de grado 2 o moderadas definidas por un inicio lento >15min, de urticaria angioedema generalizada, tos irritativa, disnea

(SpO₂>92%), opresión de garganta, náuseas, dolor abdominal, dolor severo de espalda o fiebre (>38°); reacciones de grado 3 definidas por síntomas de inicio rápido <15 min de urticaria/angioedema generalizado, tos irritativa, disnea y/o opresión de garganta con disfagia y/o disfonía y/o estridor, sibilancias, opresión torácica, vómitos, diarrea, SpO₂<92%, dificultad para hablar, mareo, hipertensión) y grado 4, con síntomas de inicio inmediato o progresión rápida de cualquiera de los anteriores y manifestación de cualquiera de los siguiente: hipotensión, cianosis, sensación de muerte inminente, síncope, pérdida de control de esfínteres, paro cardiovascular y/o (20). Tabla 1

Se realizaron pruebas cutáneas a todos los pacientes durante la primera o segunda semana tras la reacción de hipersensibilidad, en la cara volar del antebrazo. Los prick test a oxaliplatino a la concentración de 5mg/mL y a carboplatino a 10mg/mL. También se hicieron pruebas intradérmicas a partir de las concentraciones iniciales diluidas 0,001mg/mL, 0,01mg/mL y 0,1mg/mL para ambos fármacos (7,12). Estas fueron positivas en el 92% de nuestros pacientes, diagnosticándose de alérgicos, llevándose a cabo el protocolo de desensibilización. Al 8% restante, cuyas pruebas cutáneas fueron negativas, se llevó a cabo igualmente el proceso de desensibilización dada la historia clínica compatible (reacción inicial grado III).

La decisión definitiva de llevar a cabo un proceso de desensibilización se tomó junto con oncología médica, basado en la necesidad de administración del tratamiento y/o que tuviese clínica compatible, a pesar de pruebas cutáneas negativas.

Se consideraron candidatos a desensibilización rápida aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: reacción de hipersensibilidad durante la infusión del fármaco (o una hora después de terminar); el médico remitente confirmó la indicación y la necesidad de tratamiento con el fármaco culpable como primera opción; consentimiento informado firmado y protocolo diagnóstico positivo.

Los pacientes que no dieron su consentimiento para la desensibilización o que no necesitaban tratamiento con el fármaco responsable no fueron candidatos a dicho procedimiento. Los pacientes con reacciones inmunocitotóxicas graves, vasculitis, enfermedades bullosas de la piel (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, o síndrome de DRESS) no fueron candidatos a desensibilización.

Todos los procedimientos de desensibilización se realizaron en el hospital de día de Alergología, con una enfermera y bajo la supervisión de un alergólogo. Veinte minutos antes del procedimiento, se administró una premedicación indicada por oncología médica consistente en:

dexametasona 20mg, ondasetron 16mg y dexclorfeniramina 5mg intravenosa y famotidina 40mg vía oral.

Para la desensibilización se usó un protocolo de 12 pasos con tres bolsas de soluciones diluidas 10 veces (1:100, 1:10 y 1:1). El protocolo consiste en administrar el fármaco con dosis y velocidades crecientes a intervalos de tiempo fijo (15 min) Utilizando bombas de infusión (12)

Ejemplo esquema de tres bolsas con soluciones para carboplatino

Solución	Dilución	mg	ml	mg/ml
1	100	3,48	250	0,0139
2	10	34,75	250	0,13901
3	1	347,52	250	1,39008

Ejemplo esquema de tres bolsas con soluciones para oxaliplatino

Solución	Dilución	mg	ml	mg/ml
1	100	1,21	250	0,00484
2	10	12,1	250	0,04842
3	1	121,04	250	0,48416

Protocolo de desensibilización a oxaliplatino (dosis objetivo 121,04mg)

Paso	Solución nº	Velocidad (mL/h)	Tiempo (min)	Volumen por paso (mL)	Dosis por paso (mg)	Dosis acumulada
1	1	2	15	0,5	0,0023	0,0023
2	1	5	15	1,25	0,0057	0,008
3	1	10	15	2,5	0,0015	0,0195
4	1	20	15	5	0,023	0,042
5	2	5	15	1,25	0,057	0,098
6	2	10	15	2,5	0,115	0,2146
7	2	20	15	5	0,23	0,4441
8	2	40	15	10	0,459	0,9031
9	3	20	15	5	2,42	3,37338
10	3	40	15	10	4,84	8,215
11	3	60	15	20	14,52	22,735
12	3	80	169	205	99,25	121,985

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el periodo entre Enero de 2018 y Diciembre de 2023 se llevaron a cabo 66 desensibilizaciones en 14 pacientes. 8 hombres y 6 mujeres con media de edad de 63 años. 13

de ellas se realizaron con oxaliplatino y 1 con carboplatino. Los pacientes se clasificaron según la gravedad de la reacción inicial(20) en: 4 casos de grado I, 4 casos de grado II, 3 casos de grado III y 3 casos de grado IV.

De las 66 desensibilizaciones, 62 se realizaron con oxaliplatino y de ellas 14 pacientes desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, 6 de ellas fueron de grado I, 2 de grado II y 1 de grado IV. Se realizaron 4 desensibilizaciones frente a carboplatino a un 1 paciente, el cual tuvo clínica de hipersensibilidad en dos de ellas de grado II. Todas las reacciones irruptivas se produjeron en alguno de los pasos de la tercera bolsa.

En la Tabla 2 se presentan las características clínicas de los pacientes, incluyendo el número de ciclos previos tolerados, la gravedad de la reacción según la clasificación modificada del Hospital Universitario Ramón y Cajal(20), el resultado de las pruebas cutáneas, número de desensibilizaciones llevadas a cabo y si hubo reacciones irruptivas durante el proceso, indicando gravedad y número.

Los valores de triptasa sérica ($\mu\text{g/L}$) basal y durante la reacción se solicitaron en 2 pacientes (ID 4 e ID 7) habiéndose elevado el valor en uno de ellos con ID 4, lo que confirmaría una hipersensibilidad reacción inmediata. En el paciente ID 7 el valor de triptasa sérica no aumentó pero la determinación de IL-6 fue superior que el límite determinado por el laboratorio ($<4.4 \text{ pg/mL}$), pudiendo suponer que se trata de un tipo de hipersensibilidad mediada por citoquinas.

ID	Triptasa basal	Triptasa durante reacción	IL-6
4	7	5.5	13,41
7	4	16,1	

Si durante el tiempo de infusión del fármaco se produjo una reacción de hipersensibilidad, se detuvo la infusión, administrando medicación de rescate en base a la clínica. Cuando la clínica de hipersensibilidad desapareció, se retomó el protocolo en el mismo paso o en el anterior en el cual la clínica apareció.

En todos los casos se administró la medicación adecuada para cada síntoma, pudiendo continuar el protocolo de 12 pasos con tres bolsas de soluciones diluidas 10 veces, ralentizando el ritmo de infusión o retomando el ritmo de infusión del paso anterior. Se completaron todos los protocolos asegurando la total administración del tratamiento oncológico en el día.

Se usó el protocolo de 12 pasos con tres bolsas de soluciones diluidas 10 veces en todos los pacientes, añadiendo un paso extra en la tercera bolsa (en total 13) o/y prolongando el tiempo de infusión a 30 minutos en los pasos 9, 10, 11 y 12 en el siguiente ciclo de desensibilización en caso de haber reacción de hipersensibilidad.

Paso	Solución nº	Velocidad (mL/h)	Tiempo	Volumen por paso (mL)	Dosis por paso (mg)	Dosis acumulada
9	3	10	30	2,5	1,15	2,0506
10	3	20	30	5	2,3	4,3456
11	3	40	30	10	4,95	8,9356
12	3	60	130	20	6,89	15,8206
13	3	80	163	217	99,83	115,6506

El carboplatino y el oxaliplatino se utilizan ampliamente en el tratamiento de primera línea de numerosas neoplasias malignas, incluidos los cánceres de ovario, mama, colorrectal, pulmón y gastrointestinal(10). La incidencia de reacciones de hipersensibilidad aumenta con la exposición repetida a las sales de platino. La administración de quimioterapia a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y anafilaxia puede ser difícil. El diagnóstico correcto y el manejo adecuado de los pacientes oncológicos con reacciones de hipersensibilidad son fundamentales para no prescindir del tratamiento de primera línea para su enfermedad

Hemos logrado una tasa de éxito del 100% en los ciclos de desensibilización al carboplatino y oxaliplatino con la administración de un protocolo de desensibilización basado en 12 pasos y tres bolsas. La tasa de éxito es similar a la de otros protocolos como el del grupo de Madrigal-Burgaleta Ricardo(20) o el grupo de Castells Mariana (12).

De 66 desensibilizaciones, el 25.75% presentaron reacciones irruptivas siendo la mayoría (35% de grado I). Todos los pacientes con reacciones durante el proceso de desensibilización tenían pruebas cutáneas positivas. En ninguno de ellos la reacción irruptiva fue de mayor grado que la reacción inicial. Una reacción (5,8%) fue grado IV con necesidad de uso de adrenalina. Las 16 reacciones restantes (94%) fueron grado I o II y se pudieron manejar con corticoesteroides vía parenteral y/o antihistamínicos.

El protocolo de desensibilización de 12 pasos con 3 bolsas se adaptó en caso de aparecer reacción, aumentando el tiempo de infusión de uno de los 12 pasos o añadiendo un paso extra, siendo en total 13 pasos.

Estos resultados no se hubiesen podido lograr sin una estrecha colaboración entre médicos especialistas (alergólogo y oncólogo médico), farmacéutico clínico y personal de enfermería.

Al ser nuestro estudio de una serie de casos de carácter descriptivo no hemos valorado posibles factores predictivos para desarrollar reacciones irruptivas durante el proceso de desensibilización.

CONCLUSIÓN

Nuestro protocolo estándar para la desensibilización rápida es seguro y eficaz. Debido a la aparición de reacciones de hipersensibilidad durante el procedimiento debe ser administrado por un alergólogo con formación especializada y experiencia en desensibilización a fármacos. Es una técnica terapéutica muy eficaz para superar la hipersensibilidad, aunque sea de manera transitoria y, por lo tanto, representa una herramienta muy importante para el manejo de la hipersensibilidad y para continuar el tratamiento con los agentes terapéuticos de preferencia para nuestros pacientes más crónicos

I. Reacción leve	II. Reacción moderada	III. Reacción severa	IV. Choque anafiláctico
Eritema Prurito Local urticaria/angioedema Fiebre/escalofríos (<38°C) Dolor leve de espalda	Inicio lento (> 15 min): Urticaria/angioedema generalizada Tos irritativa Disnea (SpO2 > 92%) Opresión de garganta Náuseas Dolor abdominal Dolor severo de espalda Fiebre (>38°C)	Inicio rápido (< 15 min): Urticaria/angioedema generalizada Tos irritativa Disnea y/o manifestación de opresión de garganta con disfagia y/o disfonía y/o estridor Sibilancias Opresión de pecho Vómitos Diarrea SpO2 < 92% Disociación Dificultad para hablar Mareo Hipertensión	Inicio inmediato (o progresión rápida) de cualquiera de los anteriores y manifestación de cualquiera de los siguientes: Hipotensión Cianosis Sensación de muerte inminente Desmayo Pérdida de control de esfínteres Paro cardiovascular y/o respiratorio

TABLA 1. Clasificación del Hospital Universitario Ramón y Cajal para reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y biológicos.

ID	Edad	Fármaco	Localización tumoral	Estadio tumoral	Ciclo 1ª reacción	Gravedad	Pruebas cutáneas	Nº desensibilizaciones	Nº reacciones irruptivas	Gravedad
1	68	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	2	I	Positivas	15	4	II
2	56	Carboplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	2	II	Positivas	4	2	II
3	70	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	1	III	Positivas	2	No	
4	72	Oxaliplatino	Páncreas	Estadio IV Metástásico	2	III	Positivas	3	2	II
5	65	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	2	III	Negativas	2	No	
6	66	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	7	I	Positivas	1	1	II
7	54	Oxaliplatino	Esófago	Estadio IV Metástásico	4	IV	Positivas	2	1	II
8	59	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	7	IV	Positivas	8	1	IV
9	68	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	2	II	Positivas	4	2	II
10	63	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	2	I	Positivas	2	No	
11	57	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	5	IV	Positivas	4	2	I
12	65	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	3	I	Positivas	7	No	
13	50	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	5	II	Positivas	7	1	I
14	76	Oxaliplatino	Colorrectal	Estadio IV Metástásico	3	II	Positivas	2	1	I

TABLA 2. Pacientes, datos clínicos, características clínicas de las reacciones iniciales, desensibilizaciones y reacciones irruptivas

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):790–801.
3. Zanotti KM, MM. Prevention and Management of Antineoplastic-Induced Hypersensitivity Reactions. *Drug-Safety.* 2001;24:767–79.
4. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. Vol. 8, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2020. p. S16–116.
5. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch DM, Pasaoglu G, Sloane DE, Castells M. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020 May 1;8(5):1668-1680.e2.
6. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2017.
7. Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy: Practical recommendations of aradyal for diagnosis and desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(5):364–84.
8. Jakubovic BD, Vecillas L de las, Jimenez-Rodriguez TW, Sanchez-Sanchez S, Castells M. Drug hypersensitivity in the fast lane: What clinicians should know about phenotypes, endotypes, and biomarkers. Vol. 124, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2020. p. 566–72.
9. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004 Aug;114(2):371–6.
10. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2017 May 1;5(3):593–9.
11. M Markman 1, A Kennedy, K Webster, P Elson, G Peterson. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999;
12. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008 Sep;122(3):574–80.

13. Raymond B. Weiss y Salvador Bruno. Reacciones de hipersensibilidad a los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. *Ann Intern Med.* 1981;94:66–72.
14. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2017.
15. 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. Vol. 65, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010. p. 1357–66.
16. Alexander Rodriguez Morales, Neil Shah, Mariana Castells. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 May;5:575–80.
17. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2017.
18. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2016 May 1;4(3):497–504.
19. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;69(4):420–37.
20. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A Large Single-Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019 Feb 1;7(2):618–32.