



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Alergia grave a fármacos.
Desensibilización medicamentosa.**

**Severe drug allergy.
Drug Desensitization.**

**Autor: Dña. Yolanda Benito Merino
Director/es: D. F. Rodríguez Fernández
Dña. Leticia de las Vecillas Sánchez**

Santander, Junio 2018

ÍNDICE:

1. RESUMEN.
2. INTRODUCCIÓN:
 - 2.1. REACCIONES A FÁRMACOS:
 - Epidemiología.
 - Reacciones Adversas Medicamentos (RAM). Definición. Clasificación.
 - Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos (RHM). Definición. Clasificación según su cronología. Clasificación según su mecanismo inmunológico (endotipo) y síntomas clínicos (fenotipo). Técnicas diagnósticas de las Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos.
 - 2.2. DESENSIBILIZACIÓN (DS):
 - Definición.
 - Situación actual.
 - Descripción del procedimiento de DS.
3. OBJETIVOS.
 - 3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.
 - 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.
4. MATERIALES Y MÉTODO.
5. RESULTADOS.
6. CONCLUSIONES.
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.
8. ANEXO.

1. RESUMEN:

Las reacciones adversas a fármacos se consideran, según la OMS “un efecto perjudicial o indeseado que ocurre tras la administración de un fármaco en dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades”. Dentro de éstas, destacamos las Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos (RHM) que suponen un grave problema en aquellos pacientes con patologías graves para las cuales solo existe como tratamiento eficaz el fármaco al que se han sensibilizados. Es por ello necesario, para mejorar la calidad de vida, así como para aumentar la supervivencia de estos pacientes, el desarrollo de técnicas de desensibilización que les permita la tolerancia “temporal” a dicho medicamento.

2. INTRODUCCIÓN:

2.1. REACCIONES A FÁRMACOS.

Siguiendo los datos de la World Allergy Organization (WAO), las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) afectan a la décima parte de la población mundial y al 20% de los pacientes hospitalizados. Siendo más del 10%, reacciones adversas impredecibles (Tipo B) de hipersensibilidad a medicamentos (RHM), o lo que es lo mismo, reacciones alérgicas ¹.

Por su parte, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) apunta que la alergia a medicamentos constituye, en la actualidad, un motivo de consulta cada vez más frecuente; siendo el tercer motivo de consulta tras la rinoconjuntivitis y el asma. Además se predice que entre el 15 y el 25% de la población es candidato a sufrir alguna reacción adversa la medicación prescrita, siendo el origen en la mayoría de las veces de hipersensibilidad ².

Siguiendo la definición de la OMS, podemos decir que una RAM es cualquier efecto nocivo derivado de la administración de un fármaco a la dosis terapéutica correcta que el paciente necesite.

Dentro de las RAM nos encontramos con 2 tipos:

- Tipo A (“augmented”) que se caracterizan por ser predecibles y dosis-dependientes. Se pueden producir como consecuencia de las acciones farmacológicas de los medicamentos. Entre ellas se encuentran: las sobredosis, los efectos adversos, los efectos secundarios y las interacciones.
- Tipo B (“bizarre”). Las RAM tipo B, por su parte, no son predecibles y habitualmente no dependen de la dosis del fármaco. Suele existir una predisposición individual a su desarrollo. Las podemos subclasificar como: intolerancia, reacciones idiosincrásicas, reacciones pseudoalérgicas y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. ^{3,4}

Por lo tanto, siguiendo esta clasificación, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHM) son respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del medicamento, sino que son producidas por un mecanismo inmunológico implicado, humoral o celular; donde el sistema inmune adaptativo es responsable de la reacción ⁵.

Refiriéndonos ya a las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHM), clínicamente resulta útil, establecer una clasificación cronológica según el tiempo de latencia, es decir, según el tiempo que tardan en aparecer los síntomas de la reacción, tras la exposición al fármaco; que indirectamente nos orientaría a su vez, hacia el tipo de mecanismo responsable de la reacción. ⁵

Siguiendo la revisión de la nomenclatura alergológica realizada en 2003 por la WAO (World Allergy Organization) ⁶, se decidió dividir las RHM en inmediatas o tardías.

Las RHM inmediatas suceden, generalmente, durante la primera hora tras la última administración del fármaco. Sin embargo, hay situaciones en las que los síntomas aparecen más tarde (de 1 a 6h tras la exposición al fármaco); aunque el periodo de 1h permite identificar a la gran mayoría.

Las RHM inmediatas generalmente son secundarias a un mecanismo IgE mediado que produce la activación de mastocitos. Esta activación puede ser IgE mediada o deberse a la activación directa de los mastocitos por otros mecanismos, produciéndose, en ambos casos, síntomas muy similares. Según la clasificación clásica de Gell y Coombs de las RHM a medicamentos, las reacciones inmediatas IgE mediadas se corresponderían con las Tipo I. Sin embargo las RHM derivadas de la activación de mastocitos no IgE mediada, no estarían contempladas. ^{7,8}

El mecanismo típico, y por ello el más conocido, el mediado por la IgE, tiene lugar como resultado de la interacción entre las células presentadoras de antígeno, y los linfocitos B, los cuales comienzan a producir IgE contra el alérgeno (sensibilización). Es decir, el paciente se expone previamente al fármaco, momento en el cual los linfocitos B comienzan a producir IgE específica pero sin ninguna sintomatología inicial. Será tras una exposición posterior al fármaco, cuando el antígeno (frecuentemente un complejo hapteno-proteína) se unirá a la IgE y a los receptores específicos de alta afinidad de la IgE de mastocitos y basófilos, activándolos y produciéndose la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa y algunas citoquinas como TNF α) y la producción de nuevos mediadores (leucotrienos, prostaglandinas,...). Esto dará lugar a los cuadros clínicos típicos de una alergia destacando los síntomas cutáneos (erupciones, exantemas, urticaria con habones, angioedema), respiratorios (rinitis, broncoespasmo, disnea) o digestivos (nauseas, vómitos, diarrea); incluso pudiendo llegar a producirse cuadros más grave, como una reacción anafiláctica con colapso cardiovascular (shock anafiláctico) que pondría en riesgo la vida del paciente.

Las RHM no inmediatas/tardías suceden en cualquier momento después de la 1ª hora de administración del fármaco y sus síntomas habituales son exantemas maculopapulares y urticaria retardada. Se producen por un mecanismo alérgico

mediado por células T. Suelen ser reacciones muy graves con afectación multiorgánica y suceden a partir de las 2 horas tras la exposición al fármaco.

Lo más frecuente es la aparición de síntomas cutáneos, como la urticaria tardía, erupciones máculopapulares, erupciones fijas medicamentosas, vasculitis, enfermedades ampollosas (Necrolisis Epidérmica Trófica (TEN), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) y exantemas intertriginosos simétricos y flexurales secundarios a fármacos (SDRIFE). La afectación cutánea puede asociar alteración de órganos internos ((Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DiHS), SJS/TEN) destacando los cuadros de hepatitis, fallo renal, neumonitis y alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) entre las que destacan la eosinofilia, con gran toxicidad cardíaca y cerebral. ²

A pesar de que la respuesta de anticuerpos IgE no es constante en el tiempo, la sensibilización IgE puede persistir durante años. Por su parte, en las RHM no inmediatas, la respuesta de células T memoria parece ser aún más intensa. Por lo tanto, cuando exista una reacción alérgica a un determinado fármaco se recomienda evitar de por vida tanto el fármaco problema, como todos aquellos con posible reactividad cruzada.

Como apunte importante, es fundamental tener en cuenta en las reacciones a fármacos este concepto de reactividad cruzada, que es la reacción alérgica provocada por medicamentos que comparten, con el fármaco que provocó la reacción, una estructura química similar. Habitualmente son fármacos de la misma familia farmacológica, como los betalactámicos o las sales de platino. La posibilidad de la aparición de la reactividad cruzada se debe tener en cuenta a la hora de prescribir una medicación alternativa. ^{9,10}

Por lo tanto, tendríamos que una reacción alérgica es recurrente, si la exposición al fármaco desencadenante se repite, es reproducible por otros con estructura química similar y remite al suspender la administración de la medicación causante.

Resulta imprescindible entonces, un diagnóstico^{11,12} concluyente de RHM, con el fin de establecer las medidas preventivas adecuadas ya que dicha reacción puede tener gran repercusión en la vida del paciente por la gravedad de la misma o por dicha reacción implique tener que evitar un tratamiento fundamental.

Lo fundamental para ello es la historia clínica donde es imprescindible recoger la sintomatología, la cronología de estos síntomas (exposición previa, intervalo de tiempo transcurrido entre la administración de la dosis y aparición de reacción), antecedentes médicos y medicación habitual, antecedentes de atopia incluyendo alergia previa, o antecedentes de urticaria, rinoconjuntivitis que pudiera agravarse tras el consumo de AAS o AINEs.

Además para apoyar el diagnóstico: en las RHM inmediatas, se recomienda realizar como screening inicial un estudio *in vivo* con pruebas cutáneas (prick e intradérmicas), un método bastante rápido y específico. Se llevan a cabo test del parche (pruebas

epicutáneas) y/o pruebas intradérmicas con lectura tardía, cuando se sospecha una RHM tardía.

La realización de estas pruebas, en las RHM's inmediatas a antibióticos, betalactámicos, agentes bloqueantes neuromusculares (NMBA), sales de platino y heparinas, tienen una buena sensibilidad y valores predictivos aceptables para orientar el diagnóstico de RHM, pero en el resto de medicamentos no tienen tan buen rendimiento diagnóstico. Por ello, para muchos medicamentos todavía no existen pruebas diagnósticas validadas.^{10,11}

Otras pruebas útiles en el diagnóstico son las pruebas *in vitro* y los biomarcadores¹³:

- IgE específica a fármacos: a menudo no está disponible o no existen pruebas validadas para la mayoría de los fármacos. Las pruebas validadas a menudo presentan sensibilidad baja o desconocida pero son consideradas bastante específicas (>90%).
- Histamina y Triptasa: en los casos de anafilaxia, la medición de la histamina en orina y la triptasa en sangre puede confirmar la implicación de basófilos y mastocitos, ya sea la causa de su degranulación mediada o no por IgE.
- Transformación de Linfocitos T (TTL): son prometedoras, pero actualmente disponibles en laboratorios muy especializados.
- Tests de Activación de Basófilos: son prometedoras, pero actualmente están bajo proceso de validación en lo que se refiere a determinados fármacos.

Cualquier medicamento puede causar una reacción alérgica, pero podríamos destacar por su prevalencia de uso en la actualidad³: Antibióticos betalactámicos como la penicilina; antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, ibuprofeno y naproxeno; quimioterápicos, como las sales de platino; monoclonales y fármacos biológicos para tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide; insulina; medios de contraste yodado y heparinas.

2.2. DESENSIBILIZACIÓN MEDICAMENTOSA^{13,14,15,16}

Siguiendo con lo expuesto anteriormente, los pacientes alérgicos a un medicamento deben evitar su administración, así como otros fármacos con estructura química similar, por el riesgo de presentar nuevas reacciones.

Sin embargo, en algunas ocasiones, una determinada enfermedad tiene como tratamiento un fármaco al que el paciente es alérgico, sin que haya otras alternativas que puedan utilizarse con la misma eficacia terapéutica. En esos casos, es posible administrarle ese medicamento, mediante un procedimiento denominado desensibilización. Su finalidad es inducir un estado de tolerancia inmune temporal y permitir que el paciente no presente reacciones cuando se le administre el medicamento, o que estas reacciones sean de menor intensidad.

Este procedimiento consiste en la administración, al inicio, de cantidades muy pequeñas del medicamento. Se continúa, sin interrupción, con cantidades progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis completa que hay que administrar. Es decir una dosis que sea adecuada para el tratamiento de esa enfermedad. En ocasiones, reacciones severas recurrentes durante el procedimiento con mala respuesta al tratamiento sintomático (no olvidemos que el paciente es alérgico a la medicación que se le está administrando), la desensibilización debe interrumpirse. Por ello se realiza siempre bajo supervisión de un alergólogo y siempre con las medidas de seguridad adecuadas.

Es importante recordar que el estado de tolerancia inducido es temporal, y una vez conseguida se mantiene únicamente mientras el paciente recibe la medicación. Una vez se finaliza ese ciclo y se suspende el tratamiento, si en un futuro necesita nuevamente tomar ese medicamento, es necesario realizar un nuevo procedimiento de desensibilización.¹⁶

Los primeros protocolos de desensibilización surgieron con la penicilina y posteriormente se aplicaron a otros fármacos, como quimioterápicos y biológicos.¹² Las desensibilizaciones, suponen un reto orientado a proporcionar una mejora en la calidad de vida y un aumento de la supervivencia en pacientes con alergia a fármacos que se enfrentan a determinadas patologías sin ninguna otra opción terapéutica o no tan eficaz como el medicamento causante de la reacción.

Haciendo referencia a la clasificación inicial de RHM's en inmediatas y tardías, es importante saber que no todos los subtipos de éstas son candidatos a una desensibilización. Los actuales protocolos de desensibilización no son útiles en todos los tipos de RHM's. Las reacciones que actualmente se pueden desensibilizar son aquellas que implican una activación de los mastocitos, ya sea IgE o no IgE mediada por determinadas reacciones tardías leves (exantemas sin afectación de mucosas). Pero cuando estas últimas producen afectación multiorgánica, la desensibilización no es efectiva, es decir, los pacientes podrían volver a desarrollar la misma reacción severa a pesar de la desensibilización.¹⁵

Con el desarrollo de las primeras desensibilizaciones se ha podido ampliar el conocimiento sobre las reacciones de hipersensibilidad. Pues han supuesto, la inclusión de otro tipo de síntomas, que el paciente podría presentar tras la administración de un

fármaco y que, a priori, no se relacionaban con una reacción de hipersensibilidad, tales como fiebre, escalofríos, náuseas, dolor neuropático, cefalea... Estos nuevos síntomas, supondrían una presentación atípica de las RH, que tiene lugar, de forma característica, en las RH por taxanos, con dolor como síntoma principal; o en las producidas por oxaliplatino o anticuerpos monoclonales con escalofríos y fiebre. Además, su mecanismo de acción estaría relacionado con la producción de determinadas citoquinas (TNF α , IL-6, IL-1B) linfocito T mediadas. Por lo que supondría ampliar el rango de síntomas que hay que tener en cuenta a la hora de valorar una reacción de hipersensibilidad.^{13,14,15,16}

Entre los estudios de desensibilización *in vitro*, destacan los estudios pioneros en los laboratorios del Brigham and Women's Hospital (Boston, US) de la mano de la Dra. Mariana Castells^{13,16}; que dieron como resultado la posibilidad de desensibilizar los mastocitos, como principales responsables de las RH. Tratando de dilucidar los mecanismos moleculares de la desensibilización a mastocitos, se pretende una mejor comprensión del procedimiento para mejorar y mantener su eficacia y seguridad.

Además, estudios retrospectivos analizando los resultados de las desensibilizaciones a quimioterápicos (ofreciendo la mejor opción terapéutica a aquellos pacientes en situación de gravedad en los que el fármaco es totalmente imprescindible, es decir cuando no hay otra alternativa de tratamiento o la alternativa tiene una menor eficacia terapéutica) han corroborado que los pacientes puede recibir el fármaco sin presentar reacciones o reacciones más leves.¹³ Es decir, con la desensibilización tendríamos la opción de volver a administrar al paciente el fármaco causante de la reacción.

Para volver a exponer a dicho paciente al fármaco frente al que ha reaccionado, hay que valorar de forma individualizada el riesgo de sufrir una nueva RH frente al beneficio que obtendría con dicho tratamiento. Por tanto, el algoritmo de actuación establecido, a la hora de planificar una desensibilización se basaría en la estratificación del riesgo de dicho paciente candidato a beneficiarse de la desensibilización. Principalmente hay que evaluar la severidad de la reacción inicial que ha presentado: siendo una reacción leve aquella que repercute a un solo órgano, p.e. si presenta solo afectación cutánea, moderada la que afecta a 2 órganos y severa aquella con afectación de >2 órganos o bien afecta a las constantes vitales (anafilaxia). Las pruebas cutáneas nos ayudarían a valorar el riesgo que tiene el paciente de volver a reaccionar. Y, por supuesto, hay que tener en cuenta la presencia de comorbilidades: p.e. si tiene una capacidad pulmonar disminuida o riesgo cardiovascular. Según esto podemos clasificar al paciente en alto/intermedio/ bajo riesgo. Y en función de esta clasificación se establecería un protocolo de desensibilización personalizado para cada tipo de paciente.

El protocolo consta de la administración de una premedicación (antihistamínicos antiH1, antiH2, corticoides, protector gástrico, y la medicación previa que siga el paciente. Debe seguir también, una pauta establecida; es decir se debe definir el número de pasos que se van a llevar a cabo dependiendo de las necesidades de nuestro paciente. Así pues, no todos los procedimientos requieren la necesidad de utilizar el mismo número de diluciones, existiendo procedimientos de 4 diluciones que se administran en 16 pasos. Hay que fijar también el aumento progresivo de la velocidad de infusión cada 15 minutos hasta completar el tratamiento y llegar a la dosis terapéutica.

También es importante un entorno adecuado a la hora de llevar a cabo el proceso por lo que se requiere especificar dónde tiene lugar el procedimiento de desensibilización: en un hospital de día, planta de hospitalización, cuidados intermedios o unidad de cuidados intensivos. Resumiendo lo anterior, disponemos de procedimientos de desensibilización basados en modificar la respuesta inmune del paciente, generando así su tolerancia temporal ante el fármaco al que es alérgico. Por ello, a fin de desactivar las señales de transducción que derivarían en la liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos¹³; se va administrando al paciente dosis mínimas de antígeno, que se van incrementando progresivamente en función de la pauta establecida hasta alcanzar la dosis terapéutica.

La dosis terapéutica fijada se diluye en un volumen de 250ml (volumen habitual) definiendo la concentración terapéutica de dicho fármaco; y posteriormente se hacen varias diluciones de ésta, con las que se empieza la administración (siempre aquella que contenga la dosis mínima). En función de las características del paciente y la estratificación del riesgo de éste, el tipo de reacción producida y el tipo de fármaco implicado; la relación y el número de diluciones pueden variar. Se pueden realizar, dos, tres o hasta cuatro diluciones de la concentración terapéutica en una relación de 1:10, 1:100, 1:1000. Según el número de diluciones que el paciente necesite para tolerar el fármaco, se establecerá el protocolo de cada desensibilización; definidos como protocolos de 2 bolsas, de 3 bolsas o de 4 bolsas. Entonces, de forma individualizada en cada paciente se establece el mejor protocolo en función de su situación; por lo que cada desensibilización seguirá una pauta establecida con un número de pasos a seguir según el protocolo definido: 8 pasos, 12 pasos o 16 pasos, respectivamente. En cada uno de ellos si el paciente no presenta problemas se irá duplicando la dosis administrada cada 15 minutos, finalizando con la administración total de la dosis terapéutica del fármaco que el paciente necesita.

Destacar nuevamente, el papel del alergólogo durante todo el ciclo de tratamiento, ya que debe realizarse siempre bajo la supervisión de éste, por la posible aparición de reacciones alérgicas también durante la desensibilización; muchas veces autolimitadas tras detener la infusión o tras administrar tratamiento sintomático. Las reacciones durante la desensibilización implican readaptar el protocolo al paciente, a fin de evitarlas en el siguiente ciclo de tratamiento.

Por ello, en cada ciclo, cuando el paciente es desensibilizado, es imprescindible realizar una re-evaluación p.e. podemos tener un paciente en el que no hemos hecho unas pruebas cutáneas en el momento adecuado, con unas pruebas cutáneas negativas a pesar de tener un mecanismo IgE mediado, en las que habría que repetir las, o porque en la desensibilización haya habido alguna incidencia y habría que hacer modificaciones en el protocolo empleado: aumentando premedicaciones, el tiempo de infusión o cambiando las concentraciones del fármaco.

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.

- Evaluar la tolerancia de la readministración en pauta de desensibilizaciones del fármaco implicado (alérgeno).
- Comparar resultado de pruebas in vivo y reacciones iniciales y durante las desensibilizaciones (tipo de reacción y severidad).

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Evaluar datos demográficos y clínicos de los pacientes en procesos de desensibilización.
- Evaluar la seguridad de los diferentes protocolos de desensibilización.
- Comparar el fenotipo y severidad de reacción inicial con las reacciones durante las desensibilizaciones.
- Valorar fármaco implicado y tipo de síntomas durante las reacciones.

4. MATERIALES Y MÉTODO:

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo no intervencionista, con recogida de datos mediante revisión de historias clínicas; en un horizonte temporal desde octubre de 2017 hasta abril de 2018 y teniendo como marco principal las desensibilizaciones realizadas, durante este periodo, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se procedió a la consulta y obtención de datos a partir de la historia clínica de cada paciente; a fin de elaborar una base de datos Excel, en la que se registraría el seguimiento y evolución de cada paciente ante las medidas terapéuticas de desensibilización, con el estudio de diferentes variables especificadas más adelante.

Sujetos del estudio: Se realiza el estudio con una muestra de 13 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en seguimiento en el Servicio de Alergología tras ser derivado por parte del Servicio de Oncología Médica ante la aparición de reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos imprescindibles en su tratamiento oncológico.

Variables:

Se miden múltiples variables, desde el momento de la primera reacción de hipersensibilidad, hasta el final de los procesos terapéuticos de desensibilización.

Se toman los datos demográficos simples (edad, sexo, patología de base, factores de riesgo, antecedentes de atopia/alergia), datos clínicos de la reacción inicial (síntomas, dosis del fármaco a la que se produjo la reacción, tiempo de infusión a la que se produjo, evolución de la reacción, grado de severidad de la reacción, resultado de pruebas cutáneas) y datos específicos durante el proceso de desensibilización incluyendo tanto datos del procedimiento a seguir (protocolo utilizado, premedicación administrada, velocidad final a la que se readministra el fármaco problema) como datos clínicos

durante estas desensibilizaciones (incidencias-nuevas reacciones y a qué dosis se producen.

Las RHS fueron clasificadas según la clínica y los biomarcadores (pruebas cutáneas, triptasa...) en diversos fenotipos, teniendo:

- Fenotipo Tipo I/IgE mediado: aquellas RHS inmediatas con síntomas sugestivos de activación mastocitaria/basófilos, pruebas cutáneas positivas y/o elevación de biomarcadores (triptasa, histamina).
- Fenotipo Tipo I/no IgE mediado: clínica similar al fenotipo previo en el que no se puede confirmar la activación de mastocitos/basófilos, por biomarcadores negativos (pruebas cutáneas, triptasa/histamina); no pudiendo descartarse su implicación.
- Fenotipo CCR (Reacción mediada por citocinas-complemento): aquellas cuyo mecanismo de producción es la liberación de citocina y/o activación de complemento; teniendo pruebas cutáneas negativas.
- Tipo Mixto: aquellas que comparten características clínicas de ambos fenotipos anteriores con pruebas cutáneas y/o biomarcadores que pueden ser negativos o normales.

Confidencialidad: Los datos identificativos de cada paciente están solo en manos del equipo investigador, siendo éste el único que puede acceder a ellos; salvaguardando siempre la identidad del paciente; y cuya inclusión en el proyecto será siempre bajo la utilización de datos codificados que no permitan ningún tipo de identificación de ninguno de los pacientes.

Análisis estadístico: Se utiliza una base de datos Excel para el registro de todas las variables analizadas por el paquete estadístico SPSS 20.0 (Statistical Package for social Sciences, Chicago, IL, USA) para su posterior procesamiento. En las variables numéricas se comprobará el ajuste a la distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresarán, según su ajuste a la normalidad, con la media \pm desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico. Se utilizará la T de Student, o el test de Mann-Whitney, para comparar dos grupos en el caso de variables cuantitativas; o el test de Kruskal-Wallis, si la comparación es entre tres o más grupos el análisis de varianza, o el test de Kruskal-Wallis; y para hacerlo entre dos variables cualitativas la Chi² o el test exacto de Fisher. Para el análisis de correlaciones entre dos variables cuantitativas se empleará el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman, según proceda. Para cuantificar la asociación entre variables se realizará un análisis de regresión logística.

Aspectos éticos: Estudio autorizado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como proyecto de investigación para la elaboración de un Trabajo de Fin de Grado.

RESULTADOS:

Características de los pacientes:

Fueron incluidos trece pacientes que recibieron su tratamiento en pauta de desensibilización; quedando recogidos (Tabla 1), así como las principales características del fármaco implicado y de las RHS producidas; la indicación de cada fármaco, el número de exposiciones previas, el grado de severidad de cada reacción inicial, junto con el fenotipo de la misma, y el número de desensibilizaciones (Tabla 2).

Las indicaciones de tratamiento fueron oncológicas: cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de cavum y cáncer de esófago. El 54% de pacientes fueron hombres con una media de edad de 61,54 años. De todos ellos el 54% había presentado alguna RAM previa a algún otro fármaco (Tabla 1).

Diagnóstico inicial: Evaluación alergológica inicial. Características de la reacción inicial.

Entre los fármacos implicados en las RHS valoradas para desensibilización, el más prevalente fue oxaliplatino en un 69% (9/13) de los casos (Figura 1). Las RHS a sales de platino (oxaliplatino, cisplatino, carboplatino) se produjeron tras varias exposiciones previas con buena tolerancia; siendo con la doxorrubicina y el paclitaxel con las que se produjo la RHS durante la primera administración del fármaco (Tabla 2).

Los síntomas de presentación de cada reacción de hipersensibilidad inicial están agrupados en función del órgano/sistema afectado (Figura 2). Predominaron los síntomas respiratorias apareciendo en 9/13 RHS inicial (RHSi), seguidos de los cutáneos en 8/13 RHSi, cardiovasculares en 7/13 RHSi, gastrointestinales en 5/13 RHSi, , generales (malestar, mareo, tiritona, febrícula, sudoración, relajación de esfínteres) 4/13 RHSi y orofaríngeos en 2/13 RHSi.

En cuanto a la severidad de las reacciones, el 62% de los pacientes presentaron una reacción inicial severa frente a un 38% con RHS inicial de grado moderado. (Figura 3)

En el caso del oxaliplatino (69%- 9/13 de los casos), 7/9 RHSi fueron severas y las otras 2/9, moderadas. La reacción inicial valorada a paclitaxel fue severa y el resto, a carboplatino, cisplatino y doxorrubicina, fueron moderadas (Figura 4).

En el 85% de los casos, fueron realizadas pruebas cutáneas tras la RHS inicial para orientar el diagnóstico de dicha RHS, y aportar datos para identificar el mecanismo fisiopatológico de la reacción. En el 15% no fue posible dicha realización ya que el paciente se encontraba en el periodo ventana o en el caso de la doxorrubicina, por toxicidad local de la misma. En ambos casos, por la seguridad del paciente, fueron asumidas como positivas.

De este 85%; el 38% dio positivo en la 1ª dilución intradérmica (1ªID), el 31% con la 2ª ID y el 8% tuvo un prick test positivo. Un paciente en tratamiento con oxaliplatino (1/9), dio negativo a todas ellas. (Figura 5).

En función del fenotipo un 62% de las RHS iniciales fueron clasificadas como tipo I/IgE mediadas, un 8% tipo I/no IgE mediadas, un 15% fueron fenotipo CCR y el otro 15% de tipo Mixto (Figura 6).

El fenotipo tipo I/ IgEmediado fue el más prevalente constituyendo 8/13 RHSi. Le siguen las RHSi con fenotipo CCR y mixto (TipoI/CCR) en 2/13 RHSi cada uno. Y por último el fenotipo Tipo I/ no-IgE mediado en 1/13 RHSi. (Figura 7).

Estableciendo una comparación entre el grado de severidad y el fenotipo tenemos que: en el fenotipo tipo I/ IgEmediadas predominan las reacciones severas (5/8). En las CCR existe una repartición al 50% entre moderadas (1/2) y severas (1/2). Las de fenotipo Mixto fueron severas en ambos casos (2/2). (Figura 8).

Reacciones durante las desensibilizaciones:

De las 34 desensibilizaciones (DS) realizadas; en el 67% (23DS) el fármaco implicado fue el oxaliplatino, en el 12% (4DS) la doxorrubicina, en el 9% cisplatino (3DS), otro 9% (3DS) corresponde a carboplatino y un 3% (1DS) a paclitaxel. (Figura 9).

Los pacientes recibieron entre 1 y 4 DS con un promedio de 2,62. El oxaliplatino fue el fármaco más implicado, realizándose 23 DS al mismo; 4 de los 9 pacientes con RHSi al mismo, recibieron 3 DS; otros 3 pacientes recibieron 2DS, 1 paciente 4DS y otro 1DS (Figura 10).

Una vez readministrado el fármaco en pauta de desensibilización, únicamente presentaron reacciones durante dichas desensibilizaciones 8 de los 13 pacientes de nuestra muestra a estudio, todos ellos bajo tratamiento con sales de platino, y siendo estas reacciones, en su mayoría, durante la primera desensibilización realizada. Por su parte, los pacientes bajo doxorrubicina o paclitaxel, sin olvidar los 5 restantes en tratamiento con sales de platino, toleraron sin incidencias las desensibilizaciones. De los ocho pacientes que reaccionaron durante las desensibilizaciones, solo en uno, no fue posible terminar la desensibilización. El resto respondió correctamente tras la administración de medicación para hacer frente a dichas reacciones pudiendo acabar las desensibilizaciones con buena tolerancia final y sin incidencias en sucesivas desensibilizaciones tras modificaciones específicas del protocolo.

Todas las reacciones durante las desensibilizaciones fueron menos severas que las reacciones iniciales (Figuras 11-12).

Las reacciones presentes en estas desensibilizaciones han sido leves con síntomas cutáneos y fenotipo tipo I / IgE mediado en el 100%; respondiendo a la medicación sintomática, por lo que a pesar de dichas reacciones, el 94% (32 DS) de las desensibilizaciones realizadas pudieron finalizarse administrando la dosis terapéutica completa; siendo sólo un 6% (2DS de un mismo paciente), el porcentaje de desensibilizaciones interrumpidas y sin finalizar. (Figura 13).

Modificaciones del protocolo:

Para todas las desensibilizaciones se administró una premedicación en función de las necesidades del paciente, formada por un antihistamínico (antiH1 y/o antiH2), corticoides, montelukast, AAS, ondansetron y sueros. La velocidad de infusión se fue

doblando cada 15 minutos. Si durante este transcurso aparecía alguna incidencia se paraba la infusión y se administraba medicación sintomática (intramedicación) para resolverla. El número de pasos a seguir está establecido por el protocolo (nº de bolsas empleado). Todo esta pauta puede variar de una desensibilización a otra, para conseguir una tolerancia final. En nuestro caso de un total de 34 desensibilizaciones en 22 de ellas no hubo que hacer modificaciones en la pauta a seguir en la siguiente desensibilización; siendo 12 las que recibieron algún tipo de modificación, bien para mejorar la tolerancia o bien para mejorar el protocolo y el tiempo de administración: en 2 se cambió el protocolo (nº de bolsas) reduciéndose y mejorando el tiempo de administración sin incidencias, en 4 se añadió intramedicación y en 10 se pudo aumentar la velocidad final.

CONCLUSIONES:

Este estudio describe nuestra experiencia con 34 desensibilizaciones realizadas en 13 pacientes en tratamiento con quimioterápicos frente a los cuales habían reaccionado. La desensibilización medicamentosa supone un importante éxito, ya que de todas ellas, solo un paciente no toleró, siendo el resto completadas con buena tolerancia. Además es destacable el grado de severidad de las mismas; pues mientras que las RHS habían sido (8/13) severas y (5/13) moderas; las RHS presentadas durante las desensibilizaciones fueron todas ellas leves. En la mayoría de los casos, las reacciones iniciales sufridas por nuestros pacientes tuvieron lugar tras varias exposiciones previas, lo que refuerza la hipótesis de que se generan anticuerpos específicos (IgE) contra los quimioterápicos, principalmente sales de platino que se evalúan en este estudio. Asimismo, en nuestra muestra de pacientes hay muy buena correlación entre síntomas sugestivos de activación de mastocitos y pruebas cutáneas positivas; lo que demuestra el mecanismo IgE mediado en la alergia a quimioterápicos.

También destacar la extracción de triptasa durante la reacción inicial; ya que en nuestro estudio solo fue extraída en 2/13 de nuestros pacientes; por lo que es importante incidir en la obtención de biomarcadores que nos permitan clasificar a los pacientes, pudiendo así, caracterizar bien cada tipo de reacción sufrida.

Es llamativo que de las RHSi evaluadas ninguna fuera graduada como leve. Esto podría deberse a que RHS leves sufridas con anterioridad no son consideradas de importancia, continuando con la administración normal del fármaco implicado y empeorando de este modo, la sensibilidad del paciente y el grado de severidad inicial con el que enfrentarse a las desensibilizaciones. Algo que no facilita el éxito y tolerancia las mismas.

El paciente que no pudo completar la desensibilización presentaba como características de alto riesgo unas PC positiva a nivel de prick y una IgE total mayor de 5000KU/L.

Cabe destacar que, un paciente, que había tolerado la primera desensibilización (tras 4 meses sin tratamiento), tuvo reacción durante la segunda desensibilización a pesar de haber aplicado el mismo protocolo. Esto puede deberse a la memoria inmunológica. Es decir, si pasan varios meses desde la última desensibilización hasta que se inicia la siguiente; es importante tener precaución, no sólo en la primera readministración, sino también en la segunda; ya que se podría haber perdido la memoria inmunológica

resensibilizando al paciente en la primera desensibilización (que lo más probable es que se desarrolle sin incidencias), y teniendo que tener, por ello, más precaución en la segunda desensibilización, es decir, cuando el paciente ya ha recuperado la sensibilización y producción de IgE específica frente al fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. [Internet] [acceso en abril 2018].
- (2) Gamboa PM. Alergia a los medicamentos. En: SEAIC. Alergológica 2005- Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 2a edición. Madrid: SEAIC, Schering-Plough; 2006. p. 257-282.
- (3) Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres Jaén MJ. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de alergología. Madrid: Ergón; 2007. p. 1297-324.
- (4) Bobadilla González P, Porcel Carreño S. Reacciones adversas a fármacos por mecanismos inmunológicos. En: Bobadilla González P, Prados Castaño MJ, editores. Manual de alergia a medicamentos. Barcelona: Área Científica Menarini. p. 11-39.
- (5) López San Martín M, Martín Lázaro J, Ortega Rodríguez NR, Moreno Rodilla E, Mayorga Mayorga C. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editores. Tratado de alergología. Tomo IV. 2a edición. Madrid: SEAIC; 2016. p. 1396-1413.
- (6) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832-6.
- (7) Canto MG, Torres MJ. Urticaria, angioedema, alergia a medicamentos. *Medicine.* 2009;10(34):2249-56.
- (8) Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):373-97.
- (9) Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs.* 2009;20:1.
- (10) Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo M.J, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Elsevier España Farm Hosp.* 2012;36 (3): 148-158.
- (11) Hierro B, Mateos J, Cabero T, Mirón JA, Armentia A. A predictive model for the diagnosis of allergic drug reactions according to the medical history. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 292-300.
- (12) Senent CJ. Reacciones adversas a medicamentos, protocolos de estudio para el manejo de alergia a medicamentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín.* 1990;5Supl2:1-29.
- (13) Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic

Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front. Immunol.* November 2017; 8: 1472.

- (14) Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61(9):1575-84.
- (15) Holmes B. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncology nursing forum.* Onc Nurs Society. 2005;32:1027---35.
- (16) Castells M. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2009; 29: 585-606.

ANEXO.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Tabla 1.

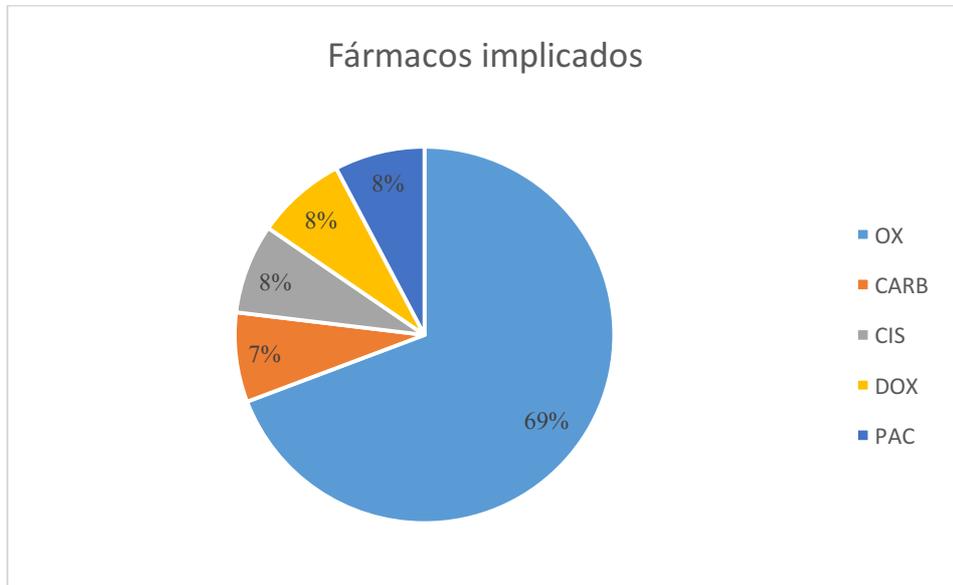
NP	EDAD	SEXO	FR CV	PATOLOGÍA EN TTO.
1	67	M	HTA	Ca. COLORRECTAL
2	58	M	NO	Ca. CAVUM
3	65	F	HTA , FUMADORA	Ca. COLORRECTAL
4	54	F	HTA , DISLIPEMIA	Ca. OVARIO (recidiva mediastínica)
5	74	M	HTA , EXFUMADOR	Ca. Epidermoide ESÓFAGO
6	72	M	HTA , OBESIDAD , DM2 , EXFUMADOR	Ca ESTÓMAGO
7	63	M	HTA , FUMADOR	Ca. COLORRECTAL (recidiva hepática)
8	69	F	HTA , DM2 , DISLIPEMIA	Ca. COLORRECTAL
9	67	F	HTA	Ca. OVARIO
10	72	M	FUMADOR	Ca. COLORRECTAL
11	59	M	HTA DM EXFUMADOR	Ca. COLORRECTAL
12	39	F	NO	Ca. ESTÓMAGO
13	41	F	NO	CA. COLORRECTAL

Tabla 2.

FÁRMACO	INDICACIÓN	Nº EXPOSICIONES PREVIAS	GRADO DE SEVERIDAD REACCIÓN INICIAL	FENOTIPO RX
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	9	SEVERA	TIPOI IgE
CISPLATINO	Ca. CAVUM	7	MODERADA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	10	SEVERA	CCR
DOXORRUBICINA	Ca. OVARIO	0	MODERADA	TIPOI NOIgE
PACLITAXEL	Ca. ESÓFAGO	0	SEVERA	MIXTO
OXALIPLATINO	Ca. ESTÓMAGO	6	SEVERA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	6	MODERADA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	6	SEVERA	MIXTO
CARBOPLATINO	Ca. OVARIO	6	MODERADA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	5	MODERADA	CCR
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	8	SEVERA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca ESTÓMAGO	4	SEVERA	TIPOI IgE
OXALIPLATINO	Ca. COLORRECTAL	7	SEVERA	TIPOI IgE

DIAGNÓSTICO INICIAL. EVALUACIÓN ALERGOLÓGICA INICIAL

Figura 1.



CICLO DE LA REACCIÓN-EXPOSICIONES PREVIAS

Figura 2.

TIPO DE SÍNTOMAS RX INICIAL- SEGÚN FÁRMACO

■ Cutáneos ■ Respiratorios ■ CV ■ Orofaringe ■ Gastrointestinal ■ General

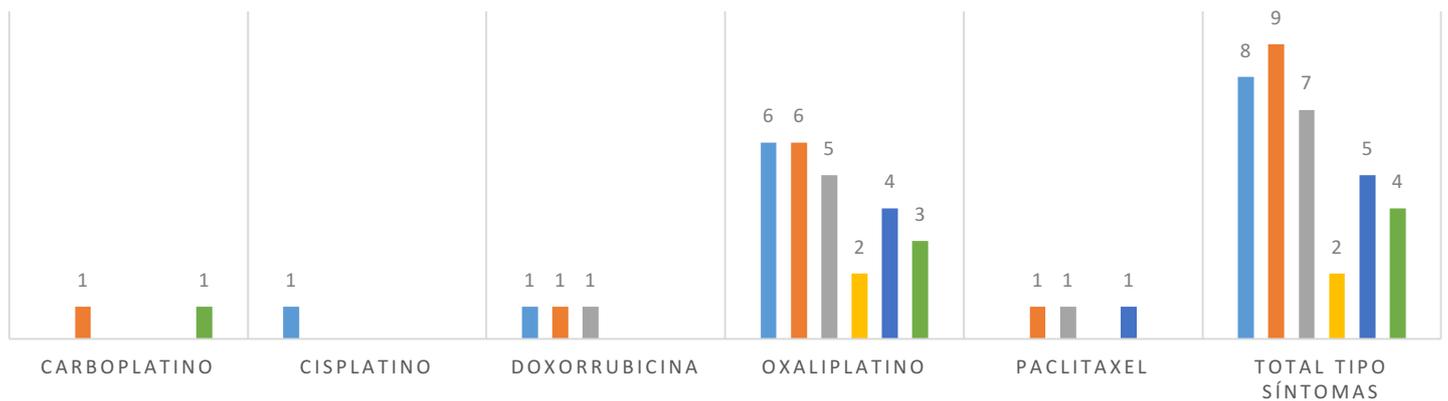


Figura 3.

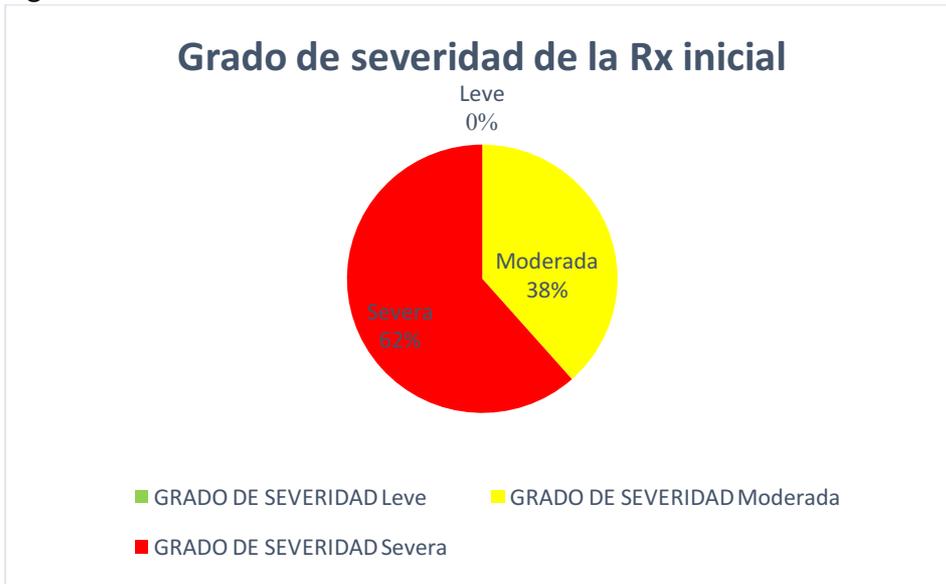


Figura 4.

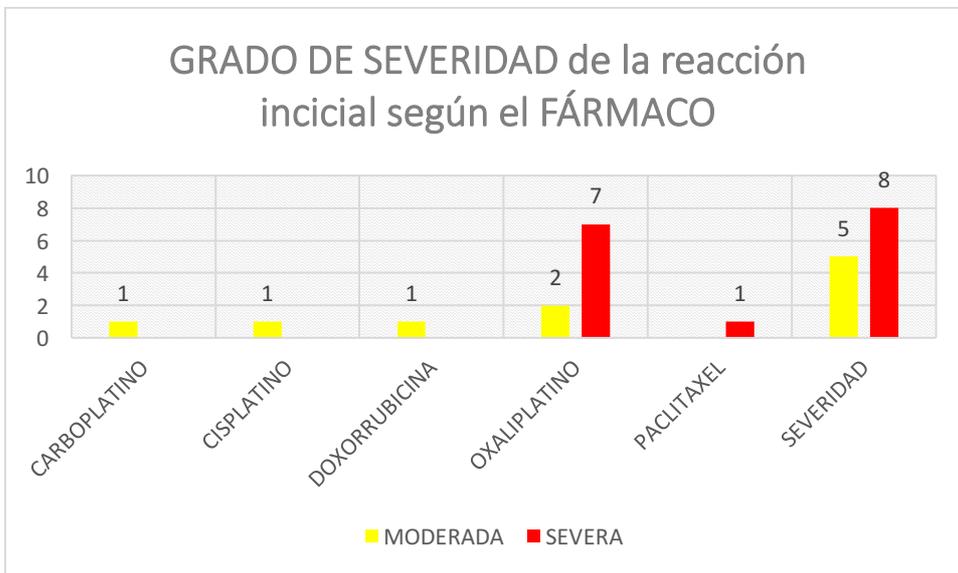


Figura 5.

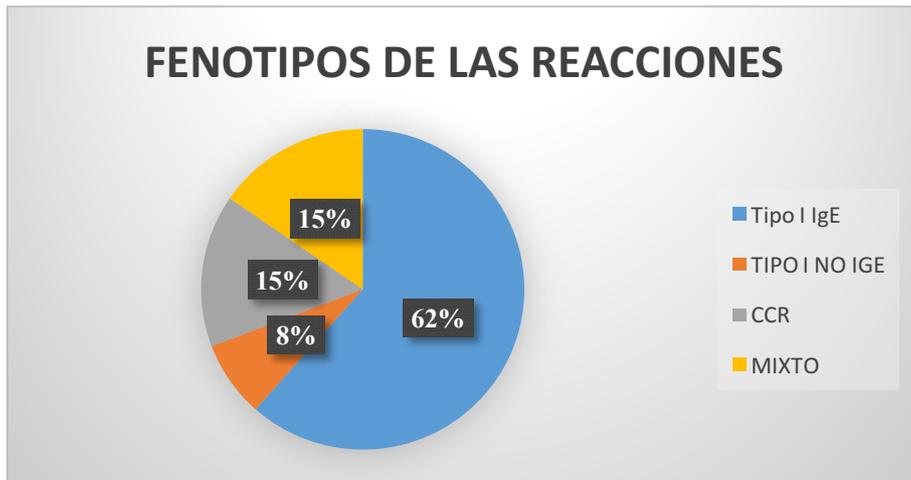


Figura 6.



Figura 7.

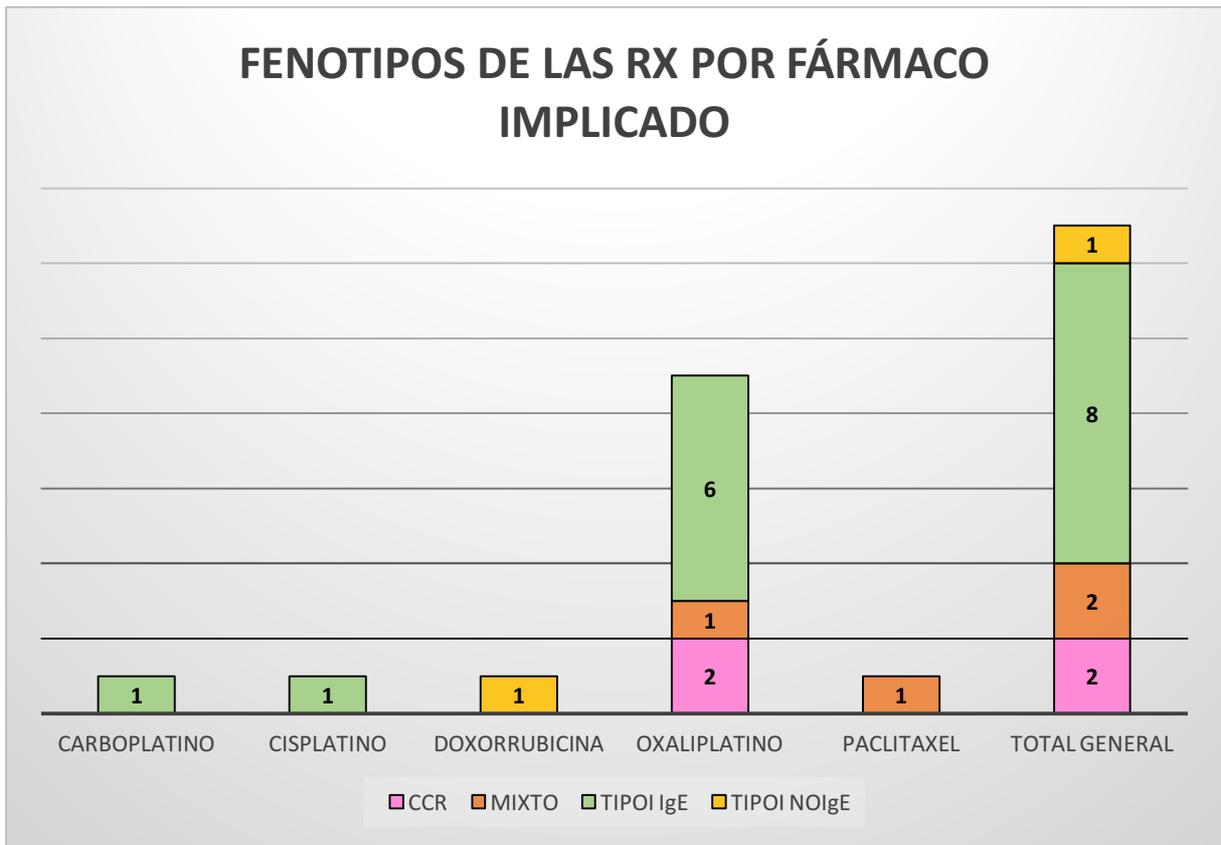
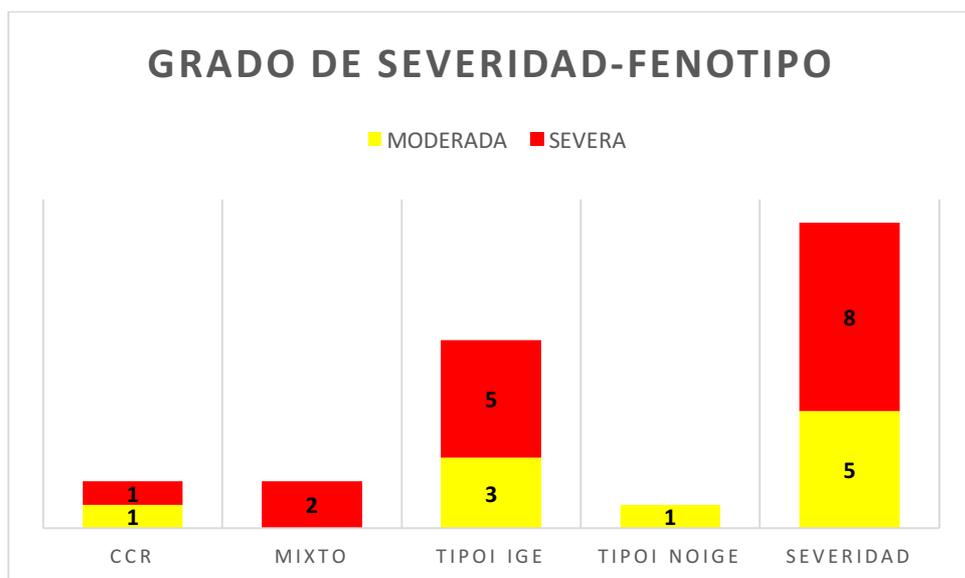


Figura 8.



CARACTERÍSTICAS DE LAS DESENSIBILIZACIONES:

Figura 9.

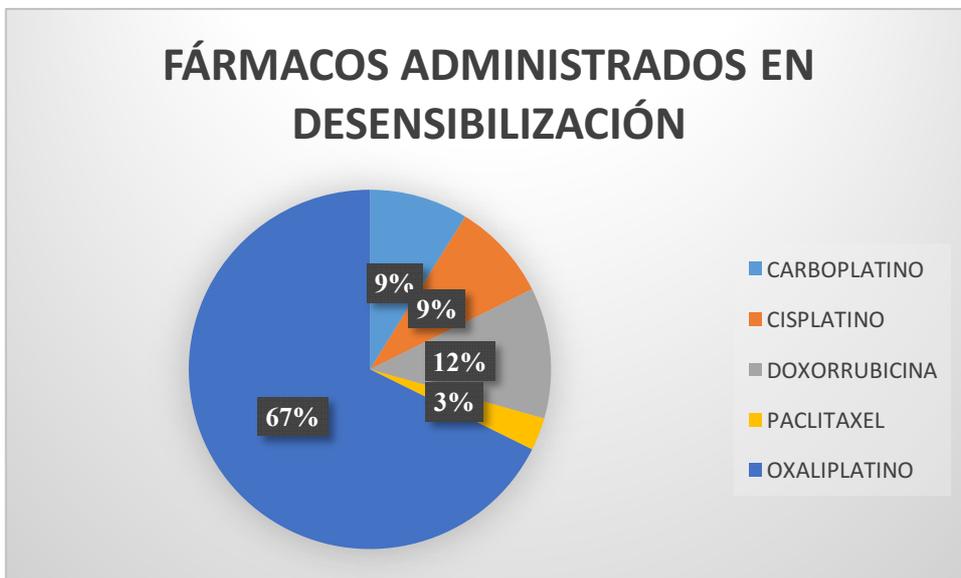


Figura 10.

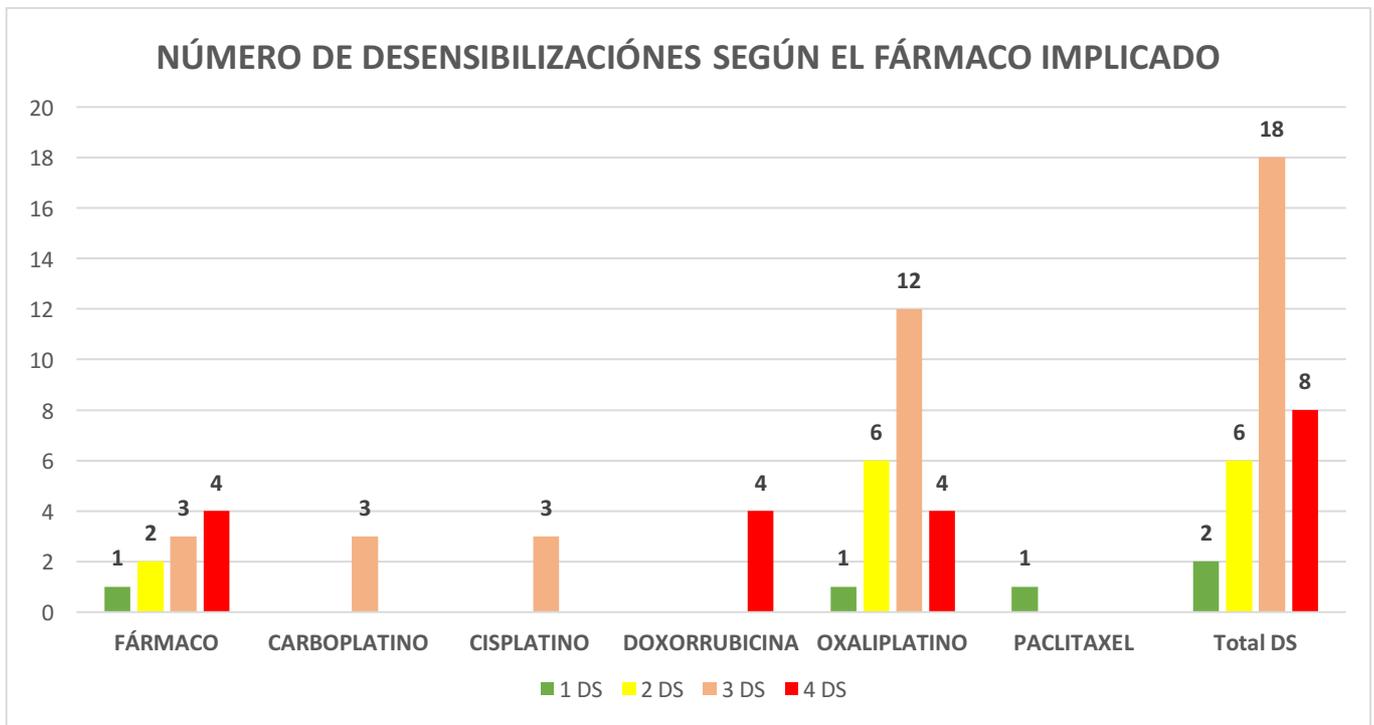


Figura 11.

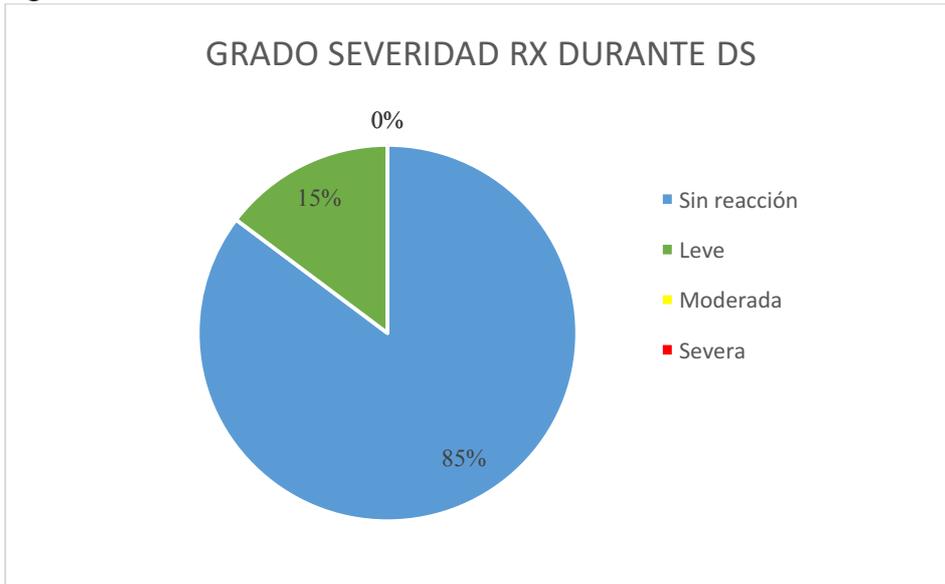


Figura 12.

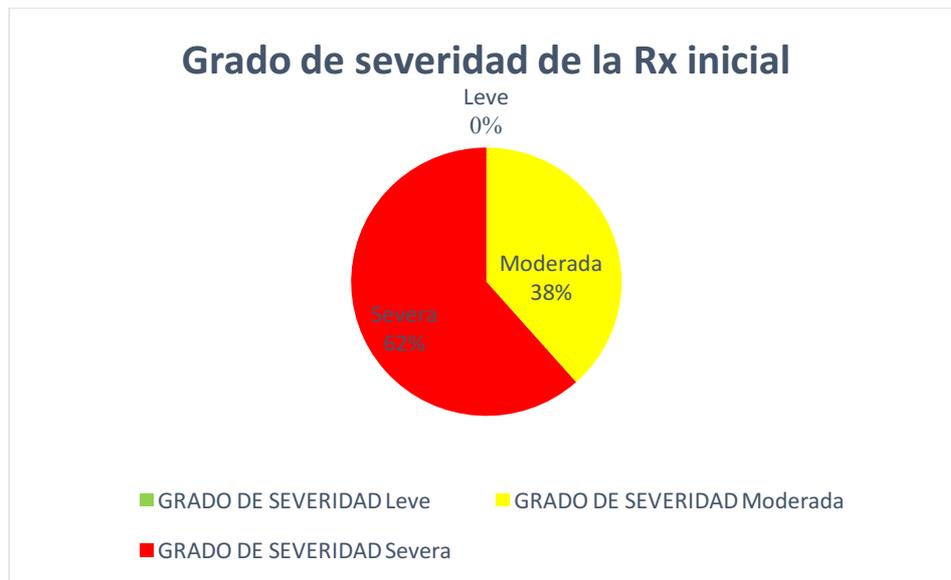


Figura 13.

