

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **MADRIGAL BURGALETA, RICARDO**
D.N.I./PASAPORTE: ****7407W

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 12/06/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **EMILIO ÁLVAREZ CUESTA // MARÍA DEL PILAR BERGES GIMENO**.

Sobre el siguiente tema: *HIPERSENSIBILIDAD A LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS: ¿UN NUEVO PARADIGMA DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO?*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 12 de junio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: A. CARRATO

EL SECRETARIO

Fdo.: J. DURAN

EL VOCAL

Fdo.: E. CUESTA

Con fecha 29 de junio de 2017, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: R. MADRIGAL BURGALETA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *MADRIGAL BURGALETA, RICARDO*, el día 12 de junio de 2017, titulada *HIPERSENSIBILIDAD A LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS: ¿UN NUEVO PARADIGMA DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO?*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 11 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PEREZ JUAN RAMON - DNJ
03087239H
Fecha: 2017.07.12 22:49:28 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: MADRIGAL BURGALETA, RICARDO

Secretario del Tribunal: IGNACIO JESÚS DÁVILA GONZÁLEZ.

Directores de Tesis: EMILIO ÁLVAREZ CUESTA // MARÍA DEL PILAR BERGES GIMENO



Universidad de Alcalá

PROGRAMA DE DOCTORADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Hipersensibilidad a los agentes
antineoplásicos y los fármacos biológicos:
¿Un nuevo paradigma diagnóstico y terapéutico?

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Ricardo Madrigal Burgaleta

DIRECTORES DE TESIS

Dr. D. Emilio Álvarez Cuesta

Dra. Dña. María Pilar Berges Gimeno

Alcalá de Henares, 2017

DEDICATORIA

A mis padres y a Emilio.
Los motivos fundamentales
por los que he terminado esta tesis.

Pese a todos mis defectos
como hijo y como discípulo,
esta tesis se debe a vosotros
y es para vosotros,
junto con todo mi respeto
y mi cariño.

Espero que sirva
para representar los esfuerzos
que habéis hecho por mí.

A.M.D.G.

会者定離

AGRADECIMIENTOS

Todo lo presentado en esta tesis se basa en el trabajo de muchos, así como en las experiencias vitales de nuestros pacientes. Sería imposible darles las gracias a todos de forma individual por el papel que han tenido, muchas veces sin siquiera ser conscientes de ello, así que tendré que conformarme con agradecer al propio Hospital Universitario Ramón y Cajal y a la Universidad de Alcalá de Henares, como instituciones y como comunidades de personas, que haya sido posible llevar a término este trabajo.

Como reto individual, la tesis recoge mis años de vida, estudio y trabajo en la Medicina. Esconde entre sus páginas las aspiraciones de la vocación médica de un joven gijonés que pudieron llegar a concretarse en la realidad con la ayuda de sus familiares, de sus amigos y de sus maestros. Ellos saben quiénes son y les gustaría leer su nombre en esta página; pero, por falta de espacio, tendrán que conformarse con seguir soportándome y apoyándome en el futuro.

Llevar a cabo un proyecto tan ambicioso como es levantar y mantener en funcionamiento el Programa de Desensibilización es imposible sin el trabajo en equipo:

- Debo agradecer a los directores del Programa y de esta tesis, Emilio Álvarez Cuesta y Pilar Berges Gimeno, que me hayan enseñado modelos de trabajo y de excelencia que completaron de forma práctica los modelos aprendidos en la Universidad de Navarra. Pero más les agradezco que hagan posible, aún hoy cada día (sosteniendo el peso del Programa y peleando por el futuro de la Alergología), que tantos pacientes tengan soluciones eficaces y seguras para sus problemas.

- Asimismo, me debo a los residentes del Programa, que han sufrido los rigores de formar parte de un proyecto de semejante envergadura. Todos han demostrado ser personas de una fortaleza de espíritu encomiable. Me siento un privilegiado por haber tenido la oportunidad de verles crecer y por saber que puedo contar con su amistad, como pude contar con su impecable trabajo.

- Por último, extendiendo el agradecimiento al resto del Servicio de Alergología, así como a miembros de otros servicios médicos y estamentos (Oncología Médica, Farmacia Hospitalaria, Enfermería, Auxiliares, etc.). Sin su implicación directa en el Programa, nada sería posible.

ABREVIATURAS

BWH (Brigham&Women's Hospital).

C (síntomas cutáneos).

CV (síntomas cardiovasculares).

°C (grados Celsius).

CI (intervalo de confianza).

DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos).

DF (diagnóstico final).

DPT (provocación controlada).

DRESS (síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

EAACI (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica).

EE.UU. (Estados Unidos).

ENDA (Red Europea de Alergia a Fármacos).

F (femenino).

FcεRI IgE (receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E).

G (síntomas gastrointestinales).

h (hora).

HURC (Hospital Universitario Ramón y Cajal).

ID (intradermorreacción).

IgE (Inmunoglobulina E).

IgM (Inmunoglobulina M).

IgA (Inmunoglobulina A).

IgG (Inmunoglobulina G).

IL (interleuquina).

IM (intramuscular).

INF (interferón).

ISO (Organización Internacional de Normalización).

IV (intravenoso).

L/l (litro).

M (masculino).

mg (miligramo).

min (minutos).

ml (mililitro).

mmHg (milímetros de mercurio).

N (número de pacientes).

NC (no consiente)

NCI (Instituto Nacional del Cáncer).

Necrosis epidérmica tóxica (TEN).

Neg (negativo).

ng (nanogramo).

NU (no realizado).

PO (vía oral).

Pos (positivo).

R (síntomas respiratorios).

RR (riesgo relativo).

RT (retratamiento).

SaO₂ (saturación de oxígeno).

Segundo (s).

sIgE (inmunoglobulina E específica).

Síndrome Stevens-Johnson (SJS).

spt (prick).

STAT (transductor de señal y activador de la transcripción).

TNF (factor de necrosis tumoral).

UC (no confirmado).

Unidad Internacional (UI).

Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. REACCIONES ADVERSAS Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS.	1
1.2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. ...	4
1.2.1. <i>Reacciones de hipersensibilidad a platinos.</i>	4
1.2.2. <i>Reacciones de hipersensibilidad a taxanos.</i>	6
1.2.3. <i>Reacciones de hipersensibilidad a agentes biológicos.</i>	8
1.2.4. <i>Otros agentes.</i>	10
1.3. DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA A FÁRMACOS.....	10
1.3.1. <i>Definición de desensibilización rápida.</i>	10
1.3.2. <i>Mecanismos de la desensibilización rápida.</i>	11
1.3.3. <i>Pacientes que pueden beneficiarse de la desensibilización rápida.</i>	13
1.4. ANTECEDENTES.....	14
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1. INFRAESTRUCTURA.	18
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.	19
3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.	20
3.4. ANAMNESIS Y CLASIFICACIÓN DE LA REACCIÓN INICIAL.	20
3.5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.....	24
3.6. ESTUDIO ALERGOLÓGICO: MARCADORES DIAGNÓSTICOS Y MARCADORES DE RIESGO <i>IN VIVO</i> (PRUEBAS CUTÁNEAS).	25
3.6.1. <i>Introducción.</i>	25
3.6.2. <i>Metodología.</i>	25
3.7. ESTUDIO ALERGOLÓGICO: PROVOCACIÓN CONTROLADA.....	30
3.7.1. <i>Metodología.</i>	30
3.8. ESTUDIO ALERGOLÓGICO: DIAGNÓSTICO FINAL.	35

3.9. ESTUDIO ALERGOLÓGICO: MARCADORES DIAGNÓSTICOS Y MARCADORES DE RIESGO <i>IN VITRO</i> (INMUNOGLOBULINA E -IgE- ESPECÍFICA FRENTE A OXALIPLATINO).	36
3.10. ESTUDIO DE PREDICTORES DEL RESULTADO EN EL DIAGNÓSTICO FINAL (APARTADO EXCLUSIVO PARA EL ESTUDIO B).	37
3.11. DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA INTRAVENOSA (APARTADO EXCLUSIVO PARA EL ESTUDIO A).	38
3.11.1. <i>Criterios de inclusión</i>	38
3.11.2. <i>Criterios de exclusión</i>	38
3.11.3. <i>Diseño del nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa a agentes quimioterápicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC)</i>	39
3.11.4. <i>Material específico para el procedimiento</i>	41
3.11.5. <i>Medicaciones específicas adicionales al tratamiento</i>	41
3.11.6. <i>Consideraciones generales de seguridad y ubicación para el procedimiento</i>	41
3.11.7. <i>Reacciones irruptivas durante el procedimiento de desensibilización rápida intravenosa a agentes antineoplásicos y biológicos</i>	44
3.11.8. <i>Actitud para posteriores desensibilizaciones rápidas intravenosas a agentes antineoplásicos y biológicos en pacientes que sufrieron reacciones irruptivas</i>	45
3.11.9. <i>Valoración de efectividad y seguridad de la desensibilización rápida</i>	45
3.12. ASPECTOS ÉTICOS PARA AMBOS ESTUDIOS.	45
4. RESULTADOS	47
4.1. ESTUDIO A: VALIDACIÓN DE UN NUEVO PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA INTRAVENOSA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y BIOLÓGICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE UN AÑO.	47
4.1.1. <i>Estudio alergológico: Flujo de todos los pacientes valorados por el Programa de Desensibilización</i>	47
4.1.2. <i>Características de los pacientes finalmente incluidos en desensibilización rápida intravenosa</i>	49
4.1.3. <i>Reacción inicial de los pacientes finalmente incluidos en desensibilización rápida intravenosa</i>	50
4.1.4. <i>Resultados de las desensibilizaciones rápidas intravenosas</i>	52
4.1.5. <i>Resultados de la determinación de IgE específica frente a oxaliplatino</i>	53

4.2. ESTUDIO B: VALIDACIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA EN EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD FRENTE A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE TRES AÑOS.....	55
4.2.1. <i>Características de los pacientes.</i>	55
4.2.2. <i>Reacción inicial.</i>	55
4.2.3. <i>Resultados de las provocaciones controladas con agentes antineoplásicos y biológicos.</i>	57
4.2.4. <i>Asociaciones entre el diagnóstico final y distintas variables.</i>	62
4.2.5. <i>Resultados específicos de los pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino.</i>	64
5. DISCUSIÓN.....	67
5.1. ESTUDIO A: VALIDACIÓN DE UN NUEVO PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA INTRAVENOSA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y BIOLÓGICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE UN AÑO. 67	
5.1.1. <i>Efectividad.</i>	67
5.1.2. <i>Seguridad.</i>	67
5.1.3. <i>Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo in vivo: Pruebas cutáneas.</i> 69	
5.1.4. <i>Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo in vitro: Determinación de IgE específica frente a oxaliplatino.</i>	71
5.2. ESTUDIO B: VALIDACIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA EN EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD FRENTE A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y BIOLÓGICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE TRES AÑOS.	72
5.2.1. <i>Puntos clave</i>	72
5.2.2. <i>Provocación controlada: experiencia previa como prueba diagnóstica.</i>	72
5.2.3. <i>Provocación controlada previa a la desensibilización rápida.</i>	73
5.2.4. <i>Provocación controlada: Seguridad y manejo.</i>	74
5.2.5. <i>Factores asociados con el diagnóstico final.</i>	75
5.2.6. <i>Pacientes que presentaron reacción con oxaliplatino: pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y posibles fenotipos.</i>	77
5.2.7. <i>Hallazgos adicionales: falsos positivos en las pruebas cutáneas.</i>	79
5.2.8. <i>Limitaciones generales.</i>	79

6. CONCLUSIONES.....	80
6.1. ESTUDIO A: VALIDACIÓN DE UN NUEVO PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA INTRAVENOSA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y BIOLÓGICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE UN AÑO.	80
6.2. ESTUDIO B: VALIDACIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA EN EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD FRENTE A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y BIOLÓGICOS EN UN PERIODO DE TIEMPO DE TRES AÑOS.	81
7. BIBLIOGRAFÍA:	83
8. APÉNDICE 1: CONSENTIMIENTOS INFORMADOS Y DOCUMENTOS ESPECÍFICOS	93
8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBAS CUTÁNEAS Y PROVOCACIÓN CONTROLADA.....	93
8.2. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DE INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON EL AGENTE SOSPECHOSO POR PARTE DEL MÉDICO TRATANTE.....	94
8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESPECÍFICO PARA LA RECOGIDA DE DATOS.....	96
8.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DESENSIBILIZACIÓN.	100
8.5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA REACCIÓN INICIAL Y DE LAS REACCIONES DURANTE LAS PROVOCACIONES CONTROLADAS O DESENSIBILIZACIONES.....	101
9. APÉNDICE 2: PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROGRAMA DE DESENSIBILIZACIÓN	102
9.1. ESTUDIO A.....	103
9.2. ESTUDIO B.	113
9.3. OTROS ESTUDIOS.....	125

1. Introducción.

1.1. Reacciones adversas y reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Una reacción adversa se define como una respuesta nociva no intencionada a un fármaco (1). Las reacciones adversas a medicamentos suponen un peligro importante durante la práctica médica; además, comportan morbilidad y gastos considerables (2).

Aunque existen varios tipos de clasificaciones, normalmente las reacciones adversas a medicamentos se organizan en 5 subtipos: A, B, C, D y E (generalmente sólo se emplean los tipos A y B, mientras que los tipos C-E prácticamente están en desuso) (2-4):

- Las reacciones de tipo A (reacciones “aumentadas”) son predecibles por las propiedades farmacológicas del fármaco y son dosis dependientes. Podrían ocurrir en cualquier paciente dadas las condiciones adecuadas.
 - Sobredosis: Ejemplo, fallo hepático por paracetamol.
 - Efectos colaterales: Ejemplo, cefalea y náuseas por metilxantinas.
 - Efectos indirectos o secundarios: Alteración de la microbiota intestinal por antibióticos.
 - Interacciones medicamentosas: Ejemplo, niveles alterados de digoxina por la toma de eritromicina.
- Las reacciones de tipo B (reacciones “bizarras”) no se pueden predecir por las propiedades farmacológicas del fármaco. Estas reacciones se consideraban independientes de dosis, al haberse observado que dosis consideradas mínimas podían desencadenar síntomas importantes; sin embargo, las observaciones de arreactividad al administrar dosis a muy bajas concentraciones (como en los procedimientos de desensibilización, de los que

hablaremos posteriormente) parecen indicar que estas reacciones también son, en cierta manera, dependientes de dosis. Estas reacciones están limitadas a grupos reducidos de pacientes con características concretas.

- Intolerancia (efectos colaterales a dosis subterapéuticas): Ejemplo, náuseas, vómitos y molestias digestivas por la toma de dosis mínimas de opioides.
 - Idiosincrasia (efectos que no son atribuibles a propiedades farmacológicas y que no tienen un mecanismo inmunológico): Ejemplo, anemia después de la toma de fármacos antioxidantes en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
 - Reacciones inmunológicas: Ejemplo, anafilaxia por betalactámicos.
 - Reacciones “pseudoalérgicas” (manifestaciones sugestivas o compatibles con mecanismos inmunológicos, pero sin base inmunológica): Ejemplo, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.
- Las reacciones de tipo C (reacciones “químicas”) están asociadas a la estructura química del fármaco y a su metabolismo; por ejemplo, la hepatotoxicidad del paracetamol.
 - Las reacciones de tipo D (reacciones “diferidas”) aparecen tras varios años de tratamiento; por ejemplo, el carcinoma de vejiga en pacientes tratados con ciclofosfamida.
 - Las reacciones de tipo E (reacciones de “fin de tratamiento”) aparecen cuando se abandona el tratamiento; por ejemplo, las crisis epilépticas al suspender la fenitoína.

Se calcula que las reacciones adversas a fármacos afectan a un 10-20% de la población hospitalizada. La mayoría de estas reacciones son de tipo A, mientras que las tipo B son menos comunes, con una prevalencia estimada de un 10-15% de todas las reacciones adversas a fármacos. El subgrupo de reacciones inmunológicas del grupo B podría constituir el 6-10% de todas las reacciones adversas a fármacos (2,5).

Generalmente, se consideran reacciones de hipersensibilidad a los subtipos “reacciones inmunológicas” y “reacciones pseudoalérgicas” del grupo B (2).

El subtipo de “reacciones pseudoalérgicas” presentan síntomas muy similares a las de las reacciones inmunológicas. Esto se debe a que la mayoría de estas reacciones tienen un comportamiento fisiopatológico similar, con activación no inmunológica de los mismos mecanismos finales que los de las reacciones inmunológicas (por ejemplo, en las reacciones pseudoalérgicas a contrastes yodados, se liberan mediadores preformados de mastocitos y basófilos al igual que ocurriría en una reacción mediada por IgE; si embargo, la activación de estas células ocurre por mecanismos no inmunológicos e independientes de la IgE).

El subtipo “reacciones inmunológicas” puede dividirse asimismo en varios tipos de reacciones; la clasificación más extendida es la introducida en los años 60 por Gell y Coombs, que se basa en los distintos mecanismos inmunopatológicos de las reacciones (6). Sin embargo, esta primera propuesta se ha ido ampliando y mejorando a lo largo de los años, con la adquisición progresiva de nuevos conocimientos. Esta clasificación divide las reacciones en cuatro grandes grupos (2,4):

- Reacciones de tipo I: Son reacciones mediadas por mecanismos dependientes de inmunoglobulina E (IgE) y ocurren generalmente poco tiempo después de la administración del fármaco, como la urticaria o la anafilaxia.
- Reacciones de tipo II: Citotoxicidad dependiente de la activación del complemento en relación a la formación de inmunoglobulina G (IgG) y, en ocasiones, inmunoglobulina M (IgM). Ejemplo: Anemia hemolítica por cefalosporinas.
- Reacciones de tipo III: Por la formación y el depósito de inmunocomplejos dañinos en relación con el fármaco. La expresión clínica de estas reacciones puede ser variable, desde reacciones inmediatas (fiebre), hasta vasculitis de pequeño vaso o enfermedad del suero.
- Reacciones de tipo IV: Son reacciones tardías mediadas por inmunidad celular (células T) y que se expresan como cuadro cutáneos de gravedad variable (desde la dermatitis de contacto hasta la necrolisis epidérmica tóxica) o afectación de órganos internos (hepatitis). Estas reacciones pueden dividirse en cuatro subtipos, pero el análisis de los mismo excede los objetivos de este texto.

1.2. Reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos está en aumento, probablemente en relación al mayor número de supervivientes al cáncer que están expuestos a múltiples ciclos de agentes antineoplásicos y, por tanto, presentan riesgo de sensibilizarse a estas medicaciones (7).

En cualquier caso, las reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos suponen un problema de creciente importancia porque muchos pacientes que han sufrido una reacción con su medicación están condenados a abandonar un tratamiento de primera elección por el miedo a inducir reacciones graves (8) y esto puede ocurrir incluso antes de que el paciente se haya hecho resistente al tratamiento, de tal manera que se compromete el pronóstico vital del paciente (9). Por este motivo, las reacciones de hipersensibilidad están reconocidas como importantes factores contribuyentes a la enfermedad, por tratarse de impedimentos para recibir los tratamientos más adecuados (10).

Aunque existen casos y series de casos sobre reacciones de hipersensibilidad tardías a agentes antineoplásicos (11), las reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos más comunes (y que más atención reciben) son las reacciones inmediatas, que generalmente ocurren durante la infusión del fármaco; además, estas reacciones suelen asociarse a ciertos grupos de fármacos, como los taxanos, los platinos, las epipodofilotoxinas, la asparaginasa, la procarbazona, los agentes monoclonales o la doxorubicina (8, 12-17); sin embargo, de forma impredecible, todos los agentes antineoplásicos podrían causar reacciones de hipersensibilidad, con distintos grados de gravedad desde síntomas leves hasta un cuadro anafiláctico con compromiso vital o, incluso, a la muerte (12, 18-20).

1.2.1. Reacciones de hipersensibilidad a platinos.

Los compuestos del platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) son fármacos ampliamente empleados para el tratamiento de distintos tumores. El cisplatino (compuesto de primera generación) ha sido progresivamente

sustituido por el carboplatino (compuesto de segunda generación), especialmente en el tratamiento de tumores ginecológicos y pulmonares, por su menor potencial emetógeno, neurotóxico y nefrotóxico. El oxaliplatino (compuesto de tercera generación) se emplea cada vez más en el tratamiento de tumores colorrectales y una gran variedad de enfermedades como carcinoma de ovario, cáncer de mama, linfoma no-Hodgkin, melanoma, etc. (21).

La incidencia de reacciones para el cisplatino se ha estimado en un 5 a 20%; aunque, en la literatura reciente parece que esta incidencia tiende a disminuir (8). No ocurre lo mismo con el carboplatino y el oxaliplatino, cuya incidencia tiende a aumentar a medida que su empleo se está haciendo más habitual, con datos publicados en torno a 12-17% (8). Los síntomas que se observan en las reacciones a platinos son compatibles con síntomas de reacciones de hipersensibilidad tipo I como urticaria, broncoespasmo e hipotensión, con tendencia a ser moderados o graves (salvo en el caso del oxaliplatino) (13). Estos síntomas no suelen aparecer hasta que los pacientes han recibido varios ciclos, lo que sugiere la necesidad de un periodo de sensibilización (con una mediana de aparición de ciclos previos recibidos de entre 8 y 9) (8).

Los mecanismos inmunopatológicos por los que se produce la hipersensibilidad a los compuestos del platino aún no se conoce. Sin embargo, la aparición de estas reacciones cuando el paciente se ha expuesto a varios ciclos sugiere la necesidad de sensibilización. En este contexto, la mayoría de los investigadores se refieren a las reacciones de hipersensibilidad a los compuestos del platino como reacciones de hipersensibilidad tipo I, por varios motivos, además de la necesidad de un periodo de sensibilización: La similitud clínica de las reacciones frente a platinos con los síntomas atribuibles a la hipersensibilidad tipo I, la utilidad de las pruebas cutáneas, los hallazgos experimentales de resultados positivos en ImmunoCAP®, la imposibilidad de prevenir la aparición de reacciones con ritmos lentos de infusión asociados a intensificación de premedicación, la reaparición de los síntomas con la reexposición (incluso con más gravedad) y la inducción exitosa de tolerancia mediante el empleo de técnicas de desensibilización rápida (7-8, 12-13, 18, 22-30).

1.2.2. Reacciones de hipersensibilidad a taxanos.

Los taxanos (predominantemente paclitaxel y docetaxel) son agentes antineoplásicos empleados ampliamente con actividad frente a tumores de ovario, tumores de mama y otros tumores sólidos, gracias a su actividad antimitótica (ensamblaje persistente de microtúbulos). El paclitaxel se aisló en los años setenta de la corteza del *Taxus brevifolia*; posteriormente, por su mejor perfil de cultivo sostenible, se comenzó a extraer de las hojas aciculares del *Taxus baccata* (7, 31).

Desde los primeros ensayos clínicos se observaron elevadas incidencias de reacciones infusionales con el empleo de taxanos, que se presentaban, con incidencias de entre 8 y 42%, en forma de eritema, cambios hemodinámicos, disnea, dolor musculoesquelético, parestesias y síntomas gastrointestinales (8, 31, 32).

El empleo de premedicaciones rutinarias con antihistamínicos anti-H₁/H₂ y corticoides redujo la incidencia a un 2-10% (8, 16, 31, 33-34), persistiendo la aparición de reacciones graves en un 1-2% de los pacientes (8, 31-32). Al contrario que con los compuestos del platino, en torno al 95% de las reacciones con taxanos ocurren durante la primera o la segunda infusión, en cuestión de segundos o pocos minutos después de haber iniciado la infusión; la mayoría de los pacientes se recuperan completamente con la administración de vasopresores, fluidos, antihistamínicos y corticoides; si bien, se han descrito muertes (8, 13, 31, 33-34).

La aparición de síntomas compatibles con anafilaxia que responden al tratamiento habitual de la anafilaxia sugieren que esté implicada la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos; sin embargo, la ausencia de necesidad de periodo de sensibilización, así como la negatividad persistente de las pruebas cutáneas sugieren un mecanismo independiente de la IgE. De manera que, aunque se hayan descrito casos aislados de reacciones a taxanos en las que se ha demostrado un mecanismo dependiente de la IgE (35), la mayoría de las reacciones son compatibles con reacciones "pseudoalérgicas" en forma de

anafilaxias IgE-independientes (antes llamadas “reacciones anafilactoides”). En las anafilaxias IgE-independientes se activan los mismos mecanismos finales que en la anafilaxia IgE-dependientes (liberación de mediadores preformados de mastocitos y basófilos), pero por mecanismos no inmunológicos; en cualquier caso, el tratamiento de estas reacciones es el mismo que el de la anafilaxia IgE-dependiente: Detener el contacto con el desencadenante, adrenalina, antihistamínicos, fluidos, corticoides y otras drogas como vasopresores, oxigenoterapia, tratamiento inhalado con beta-2-agonistas de corta acción, etc. (7-8, 31).

Se han postulado diferentes mecanismos para las reacciones inmediatas con taxanos (31):

- Activación del complemento y generación secundaria de anafilotoxinas (que desencadenarían la activación de mastocitos y basófilos) por parte de los disolventes Cremophor EL (paclitaxel) y polisorbato 80 (docetaxel).
- Liberación de histamina a través de un efecto directo indefinido del paclitaxel sobre los basófilos.
- Un mecanismo mediado por IgE o IgG dirigido contra la molécula del taxano o su disolvente.

Varios autores sugieren que los disolventes Cremophor EL (empleado en el paclitaxel) y polisorbato 80 (empleado en el docetaxel) puedan ser los responsables de muchas de las reacciones infusionales; sin embargo, aún no está claro si es este compuesto o el propio taxano quien desencadena estas reacciones. Se piensa que los disolventes puedan ser responsables de al menos parte de las reacciones infusionales porque se ha observado que inducen la liberación de histamina y, además, que otros fármacos con estos componentes, e incluso estos componentes por sí solos, producen reacciones similares (13, 31). Sin embargo, no está claro que este mecanismo pueda justificar todas las reacciones causadas por los taxanos, en especial aquellas que continúan ocurriendo pese a las protocolarias premedicaciones intensificadas junto a ritmos lentos de infusión.

Sin embargo, los intentos de emplear docetaxel (taxano libre de Cremophor EL) en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad no se han

demostrado completamente exitosas (24, 31) y esto indica que no todas las reacciones causadas por el paclitaxel se explican por el Cremophor EL.

En cuanto al nab-paclitaxel, un tipo de paclitaxel ligado a nanopartículas de albúmina y que no contiene Cremophor EL, la experiencia actual es aún escasa como para poder emitir conclusiones al respecto. Sin embargo, el empleo de este fármaco podría esclarecer en el futuro ciertas dudas sobre los mecanismos fisiopatológicos de la hipersensibilidad a taxanos (31).

1.2.3. Reacciones de hipersensibilidad a agentes biológicos.

En los últimos años se han desarrollado gran cantidad de inmunomoduladores biológicos, que responden un enfoque terapéutico innovador en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y tumorales, basado en el conocimiento profundo de las bases inmunológicas de a enfermedad (7). Entre estos agentes se incluyen las citoquinas, los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión (7). Su efecto dirigido les hace, en muchos aspectos, más eficientes que los fármacos empleados hasta el momento; sin embargo, en muchas ocasiones su empleo se ve limitado por la aparición de importantes efectos adversos (36). Las características de estos agentes comportan peculiaridades en sus efectos adversos que han motivado la aparición de una clasificación distinta basa en los mecanismos de acción de los agentes biológicos (36)

- Reacciones tipo α (síndrome de liberación de citoquinas): Estos efectos adversos pueden asociarse a la administración sistemática de citoquinas a dosis elevadas o a la liberación de una alta concentración de citoquinas a la circulación.
- Reacciones tipo β (hipersensibilidad): En forma de tres tipos básicos de reacciones, causados cada uno de ellos o bien por IgE, o bien por IgG, o bien por células T.
- Reacciones tipo γ (síndromes de desequilibrio inmune): Se trata de un grupo importante de reacciones con características que sugieren implicación inmunológica, pero no pueden ser explicados por niveles elevados de citoquinas ni por hipersensibilidad. Son efectos explicados por la acción única y potente del agente biológico en la respuesta normal del sistema inmune, o

bien por la eliminación de cierta actividad de citoquinas eliminada por un anticuerpo monoclonal.

- Función dañada (inmunodeficiencia): El uso de TNF- α y el riesgo de diseminación de una tuberculosis subyacente.
- Desenmascaramiento de un desequilibrio preexistente (o generación de un nuevo desequilibrio) en forma autoinmunidad o autoinflamación: Por ejemplo, la aparición de anticuerpos antinucleares e incluso el lupus en relación a infliximab.
- Reacciones tipo δ (reactividad cruzada): Los causados por anticuerpos que reaccionan contra antígenos presentes en células normales al ser estos antígenos similares a aquellos frente a los que iba dirigido el anticuerpo en un principio: Por ejemplo, la erupciones acneiformes por cetuximab, al reaccionar este con el receptor de factor de crecimiento de la epidermis expresado en la piel del paciente y no sólo contra el receptor expresado en el tumor al que va dirigido el empleo del fármaco.
- Reacciones tipo ϵ (reacciones adversas no inmunológicas): Causadas por la aparición de funciones fisiológicas no inmunológicas desconocidas, por ejemplo: Los efectos neuropsiquiátricos del INF- α .

Los agentes biológicos más implicados en reacciones de hipersensibilidad son los anticuerpos monoclonales; aunque, también se han descrito reacciones de hipersensibilidad con estudio alérgico positivo a otros agentes biológicos como el etanercept (37, 38)

La mayor parte de las reacciones que sugieren hipersensibilidad frente a anticuerpos monoclonales (tipo β) ocurren de forma aguda durante la infusión, con síntomas que varían desde leves escalofríos a la anafilaxia (37, 39). Ocurren de forma bastante común: La urticaria, por ejemplo, se ha descrito en hasta el 15% de las infusiones de anticuerpos monoclonales y la tasa de reacciones de hipersensibilidad (tipo beta) se encuentre entre 5-10% para rituximab o 2-3% para infliximab y se han descrito reacciones de este tipo con prácticamente todos los agentes (40). Se pueden observar tanto con la exposición inicial como con las exposiciones repetidas y las pruebas cutáneas pueden ser negativas, lo que sugiere que no todas las reacciones deben ser mediadas necesariamente por un

mecanismo de IgE. El tipo de síntomas que sufren los pacientes y su temporalidad sugieren la implicación de células que contienen mediadores inflamatorios preformados (como los mastocitos y basófilos), ya que la mayoría de las reacciones responden al tipo de intervenciones inmediatas empleadas en el manejo de reacciones causadas por degranulación de mastocitos y basófilos como detener el contacto con el desencadenante, administrar adrenalina, administrar antihistamínicos, etc. (37).

1.2.4. Otros agentes.

Aunque con otros agentes el número de casos descritos sea inferior a los explicados previamente, existen publicaciones de casos o series de casos, así como análisis descriptivos en ensayos clínicos que permiten estimar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (IgE-dependientes o IgE-independientes) en base a la aparición de síntomas compatibles con hipersensibilidad durante la infusión de estos medicamentos. Los inhibidores enzimáticos presentan unas incidencias de reacciones infusionales de entre el 5 y el 14% en algunos estudios (5-10% para doxorubicina liposomal, 6-14% para etopósido). Los antimetabolitos presentan una incidencia similar (4% para gemcitabina). Las enzimas presentan una incidencia más llamativa de reacciones infusionales, siendo muchas de ellas reacciones leves (35% para asparaginasa, aunque menos del 10% son compatibles con reacciones anafilácticas) (7, 13).

1.3. Desensibilización rápida a fármacos.

1.3.1. Definición de desensibilización rápida.

En los últimos años, la necesidad de ofrecer tratamientos de primera elección para tumores primarios y recurrentes, así como para enfermedades inflamatorias crónicas, ha motivado el desarrollo clínico y la mejora de las desensibilizaciones rápidas a agentes antineoplásicos y biológicos (7).

La desensibilización se define como la inducción de un estado de tolerancia temporal a un compuesto responsable de una reacción de hipersensibilidad, que

se realiza mediante la administración de dosis gradualmente crecientes de la medicación implicada en la reacción, en un corto espacio de tiempo (horas o días), hasta que se alcanza y se tolera la dosis total acumulada deseada (41). El objetivo adicional de la desensibilización rápida frente a la desensibilización clásica es inducir esta tolerancia al fármaco culpable, con mínimos efectos adversos (o ninguno), escalando hasta la dosis final en pocas horas (7).

En definitiva, estos procedimientos permiten que los pacientes reciban medicaciones frente a las que han presentado previamente una reacción de hipersensibilidad (7, 41). Una vez se consigue este estado de tolerancia temporal, sólo podrá mantenerse con una administración mantenida y continuada del fármaco implicado (por eso, en tratamientos como la quimioterapia, con intervalos de semanas entre cada administración, el procedimiento de desensibilización debe repetirse para cada administración) (7, 41).

La desensibilización a fármacos, que es una herramienta terapéutica para inducir tolerancia en pacientes con hipersensibilidad demostrada (o en pacientes de alto riesgo), debe diferenciarse claramente de la provocación controlada, que es una herramienta diagnóstica para comprobar hipersensibilidad sin intención de inducir una tolerancia (41).

1.3.2. Mecanismos de la desensibilización rápida.

Pese al éxito de la desensibilización rápida, sus mecanismos no se conocen completamente. Por este motivo, a día de hoy debe considerarse una técnica de alto riesgo, dado que no podemos predecir su comportamiento y resultados (7).

Se cree que las posibles células diana de la desensibilización rápida son mastocitos y basófilos, que quedarían en un estado temporal arreactivo frente al alérgeno al que son desensibilizadas (10). La mayoría de las investigaciones *in vivo* se han centrado en pacientes con pruebas cutáneas positivas frente al fármaco implicado en la reacción (lo que indicaría que los mastocitos jugarían un papel principal) (10); en este tipo de pacientes se observa que las pruebas cutáneas negativizan después de completar el procedimiento de desensibilización,

indicando que el alérgeno ya no consigue desencadenar la activación de mastocitos cutáneos de la misma manera que los mastocitos con distribución sistémica han perdido su capacidad de liberar mediadores en respuesta a una exposición a este antígeno (25). En base a las limitadas experiencias *in vivo* e *in vitro*, se han propuesto tres hipótesis (no mutuamente excluyentes) que podrían explicar cómo la desensibilización rápida reduce la activación mastocitaria (10):

- Depleción de componentes activadores de señal de transducción, como syk quinasa: La ubiquitinización del syk por exposición prolongada a dosis arreactivas subumbrales de antígeno es un mecanismo que induce una falta de respuesta en mastocitos y basófilos. Sin embargo, este proceso requiere un tiempo prolongado, por este motivo es poco probable que este mecanismo explique la eficacia de las desensibilizaciones rápidas por sí mismo. Sin embargo, se ha observado que los basófilos naturalmente deficitarios de syk no pueden responder a los antígenos farmacológicos (7), por tanto, esta molécula podría jugar un papel clave en la desensibilización.
- Depleción de mediadores por exposición subumbral repetida: En un experimento *in vitro* (42) se observó que las dosis subumbrales repetidas y progresivamente crecientes inducían un estado de arreactividad prolongado, incluso tras exposición a dosis que, previamente a la desensibilización, se habían demostrado como dosis umbrales. Sin embargo, se observó que este estado era muy específico de antígeno y que al exponer a los mastocitos a dosis umbrales de un antígeno distinto al desensibilizado, los mastocitos respondían con normalidad. Por este motivo, no se sostiene la hipótesis de que los mediadores moleculares de activación y señalización estén agotados después de varias exposiciones subumbrales al antígeno.
- Internalización del receptor de alta afinidad para la región Fc de la IgE: En los mismos experimentos comentados previamente (42), se observó que, después de la desensibilización, se mantenía en la superficie de las células IgE específica de antígeno unida a la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la región Fc. Esto indica que la falta de reactividad no podía explicarse por la desaparición de la IgE de superficie y del receptor de alta afinidad para la región Fc de la IgE cuando se unían a dosis subumbrales de antígeno.
- Activación de señales reguladoras: se ha observado (7) que el STAT6, un transductor de señal y activador de transcripción responsable de la

transcripción de IL-4 e IL-13, pueda estar involucrado en las desensibilizaciones rápidas. Los ratones deficitarios de STAT-6 pueden aún presentar respuesta y librar mediadores de fase temprana frente a los antígenos farmacológicos; sin embargo, en estos ratones deficitarios de STAT-6, no se consigue la desensibilización.

1.3.3. Pacientes que pueden beneficiarse de la desensibilización rápida.

Los pacientes candidatos a desensibilización rápida son aquellos pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad tipo I (dependientes de IgE, mastocitos/basófilos) con un fármaco, incluyendo las anafilaxias graves, durante su administración inmediata o poco después (7, 10, 12, 24, 31, 40-41, 43-46).

Por supuesto, dado que la desensibilización rápida es un procedimiento de alto riesgo al no conocerse exactamente sus mecanismos, es una condición indispensable para ser candidato a desensibilización rápida tener una indicación clara de necesidad de tratamiento con el fármaco culpable y no existir alternativas terapéuticas similares (41).

A día de hoy, existe suficiente evidencia para afirmar que las reacciones inmediatas "pseudoalérgicas" o "anafiloideas" no dependientes de IgE también son candidatas a ser tratadas mediante los mismos protocolos de desensibilización rápida que las reacciones mediadas por IgE (7, 10, 12, 24, 31, 40-41, 43-46).

Algunos tipos de reacciones cutáneas retardadas o tardías leves han sido tratadas con desensibilización (11). Sin embargo, a día de hoy, la desensibilización rápida está contraindicada en pacientes que han experimentado reacciones tardías sistémicas graves como las inmunocitotóxicas o las vasculitis, así como el "síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos/síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos" (conocido con sus siglas inglesas como DRESS/DIHS), o las reacciones tardías cutáneas graves: SJS (síndrome Stevens-Johnson) o TEN (necrolisis epidérmica tóxica).

La indicación de necesidad de tratamiento con el fármaco culpable debe ser realizada por el médico tratante; sin embargo, la indicación de desensibilización rápida, debe realizarse por parte del especialista en Alergología e Inmunología Clínica, quien entiende la naturaleza y mecanismos de la reacción de hipersensibilidad, puede realizar pruebas diagnósticas (como las pruebas cutáneas) para aportar evidencia de la sensibilización IgE/mastocitaria y puede asignar un riesgo específico para el procedimiento (7). Asimismo, sólo puede llevarse a cabo por personal experto y especializado en desensibilización medicamentos, en áreas de riesgo adecuadas donde se cuente con enfermería especializada, individual para cada paciente, así como disponibilidad de recursos para reanimación avanzada (7, 41).

1.4. Antecedentes

Las reacciones de hipersensibilidad frente a agentes antineoplásicos en pacientes oncológicos comportan problemas que suponen un auténtico desafío diagnóstico y terapéutico:

- En cuanto al diagnóstico: el conocimiento incompleto de los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades, la ausencia de pruebas diagnósticas validadas, la participación de múltiples fármacos en la reacción de hipersensibilidad y el diagnóstico diferencial con infinidad de efectos adversos son algunos de los factores que más dificultan la práctica clínica.
- En cuanto al manejo y el enfoque terapéutico de la reacción: la necesidad urgente de tratamiento, la necesidad de ubicaciones especiales para realizar los procedimientos y la falta de protocolos de actuación establecidos son algunos de los factores más limitantes.

En la práctica clínica habitual en muchos servicios de Oncología Médica, los protocolos de manejo del paciente que presenta una reacción de hipersensibilidad con un fármaco antineoplásico no están correctamente establecidos. De esta manera, muchos pacientes están en riesgo de ser sometidos a decisiones poco adecuadas para su enfermedad y su salud:

- Algunos pacientes se ven privados de su tratamiento de primera elección tras haber sufrido una reacción de hipersensibilidad, sin siquiera haber sido valorados por Alergología. Aunque parece una decisión exenta de riesgo, debemos tener en cuenta que los pacientes que abandonan su tratamiento de primera línea antes de que deje de ser eficaz pueden ser víctimas de un empeoramiento de su pronóstico .
- Muchos pacientes cambian de tratamiento. Sin embargo, especialmente en el campo de los pacientes oncológicos, las segundas líneas de tratamiento son, normalmente, menos eficaces, más caras o tienen más efectos secundarios que los fármacos de primera elección.
- Algunos pacientes son reexpuestos al fármaco culpable (u otro de su misma familia alérgica) por parte de su médico tratante, sin valoración por parte de alergólogos expertos, empleando intensificación de premedicaciones (antihistamínicos y corticoides, generalmente) y ritmos lentos de infusión; sin embargo, incluso estas medidas pueden llevar a que el paciente abandone su tratamiento antes de que la enfermedad sea refractaria al mismo (7, 9). Además, este tipo de prácticas no han sido validadas para conocer su eficacia y su seguridad y ponen en riesgo de reacción grave (incluyendo la muerte) a pacientes que pueden estar sensibilizados al fármaco culpable (7, 9, 23, 27, 45).

Para lograr los beneficios óptimos para el paciente, el estudio de la reacción de hipersensibilidad y la decisión de reexponer al paciente al fármaco culpable, así como el método más adecuado, debe ser una decisión multidisciplinar en la que debe liderar y coordinar el especialista en Alergología. Sin embargo, cuando esta participación multidisciplinar no se encuentra disponible, se limita el empleo de medicaciones clave por miedo a reacciones de hipersensibilidad y el manejo de estas reacciones depende de decisiones individuales del médico tratante y su experiencia, en lugar de guías aplicadas de manera estandarizada.

Este escenario de un aumento de incidencia en las reacciones frente a antineoplásicos y la falta de planes establecidos en la práctica diaria motivaron la tarea esencial de comenzar un Programa Multidisciplinar específico que motivara el desarrollo de protocolos diagnósticos y terapéuticos en estos pacientes,

incluyendo la aplicación de la técnica terapéutica de la desensibilización rápida en series de pacientes con un número adecuado y en manos expertas.

2. Objetivos

El objetivo principal es:

- Validar en nuestra población un nuevo protocolo personalizado de desensibilización rápida (diseñado para ser más rápido, aplicable a diferentes fármacos, "personalizable" y con mejoras específicas para la seguridad laboral) como una herramienta terapéutica en el seno de un manejo diagnóstico protocolizado (incluyendo anamnesis, pruebas cutáneas, pruebas serológicas, provocación controlada y estratificación del riesgo).

El objetivo secundario es:

- Validar, para el estudio de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos, la prueba diagnóstica *in vivo* conocida como provocación controlada (considerada Patrón Oro para el estudio de hipersensibilidad a medicamentos).

Los objetivos adicionales son:

- Validar las pruebas *in vivo* disponibles (pruebas cutáneas y provocación controlada).
- Validar la novedosa determinación *in vitro* sérica de IgE específica, para el estudio de hipersensibilidad frente al fármaco oxaliplatino.
- Identificar características de los pacientes, de los fármacos o de las reacciones que pudieran estar actuando como factores de riesgo o pudieran necesitar protocolos individualizados.
- Valorar la utilidad de instaurar un Programa de Desensibilización a agentes antineoplásicos en nuestro Servicio para garantizar que los pacientes alérgicos a estos medicamentos reciben su tratamiento de primera elección de forma rápida y segura.

3. Material y métodos

3.1. Infraestructura.

Este trabajo de investigación clínica se llevó a cabo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (HURC) -un hospital que atiende a una población aproximada de 600.000 habitantes- gracias a la estrecha colaboración entre los Servicios de Alergología, Oncología Médica, Farmacia y Medicina Intensiva.

El Servicio de Oncología Médica atiende a pacientes expuestos a tratamientos específicos para su enfermedad. Los pacientes pueden sufrir reacciones infusionales con estos tratamientos. Se estableció que todos los pacientes que sufrieran estas reacciones fueran remitidos para estudio a una consulta monográfica específica y sin lista de espera del Programa de Desensibilización del Servicio de Alergología. Esta vía pretendía garantizar una derivación prácticamente inmediata que garantizara un estudio rápido para evitar que los pacientes sufran retrasos innecesarios en sus ciclos de quimioterapia por haber sufrido reacciones infusionales. Además, se facilitó el diálogo constante entre médico oncólogo y médico alergólogo para consensuar las decisiones sobre el paciente en lo referente a su manejo en el Programa de Desensibilización mediante el empleo de correos electrónicos institucionales y teléfonos de contacto específicos.

El Servicio de Farmacia, que cuenta con una Unidad de Citostáticos, incluyó en sus protocolos (con certificación ISO 9001) la realización de todas las preparaciones específicas de antineoplásicos para el Programa de Desensibilización. La solicitud de cualquier medicación diagnóstica o terapéutica para estos pacientes se realizó de manera electrónica, mediante un programa informático específico, con mensajes individualizados para cada solicitud y requiriendo siempre, antes de la preparación y dispensación, triple confirmación Alergología/Oncología Médica/Farmacia, garantizando los más altos estándares de calidad y seguridad.

El Servicio de Medicina Intensiva garantizó el acceso a una cama diaria reservada para el Programa de Desensibilización, con monitorización, Enfermería exclusiva y vigilancia directa desde el control de Enfermería para la realización de los procedimientos necesarios, con las más altas garantías de seguridad. Se consensuó que los pacientes recibieran todo su tratamiento (no sólo el fármaco implicado en la reacción) durante su estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva, garantizando asimismo un periodo de observación adecuado.

3.2. Diseño del estudio.

Apartado 1) Se diseñaron dos estudios independientes: uno para la validación de un nuevo protocolo de desensibilización como herramienta terapéutica para pacientes con hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y fármacos biológicos (**ESTUDIO A**).

Apartado 2) Se diseñó otro estudio para la validación de la prueba diagnóstica de provocación controlada en el estudio de las reacciones de hipersensibilidad frente a agentes antineoplásicos y fármacos biológicos (**ESTUDIO B**).

Apartado 3) En cuanto a la validación de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica en el estudio de la hipersensibilidad a oxaliplatino, se obtuvieron datos en ambos estudios (en el **ESTUDIO A**, con objetivo de obtener datos preliminares en un menor tiempo de reclutamiento y en el **ESTUDIO B**, con objetivo de obtener datos definitivos con un mayor tiempo de reclutamiento).

Ambos estudios tienen una metodología similar y se explicará a continuación de forma conjunta. En caso de existir disparidades metodológicas entre alguno de los dos estudios, se especificarán en el apartado correspondiente.

Ambos estudios (**ESTUDIO A** y **ESTUDIO B**) se diseñaron como estudios prospectivos, observacionales y longitudinales.

Los pacientes incluidos en ambos estudios fueron sometidos al flujo habitual de pruebas diagnósticas aplicadas a la valoración de reacciones a fármacos: En

primer lugar realizaron una consulta para determinar mediante anamnesis completa las características de la reacción sospechosa así como una estratificación del riesgo individualizada. Posteriormente, según el caso y los resultados obtenidos, los pacientes realizaron varias visitas para someterse a pruebas cutáneas, provocación controlada, determinación analítica y desensibilización medicamentosa.

Cada una de estas técnicas y sus criterios de realización se detallan a continuación.

3.3. Selección de pacientes.

ESTUDIO A: Se incluyeron aquellos pacientes quienes, en el periodo de tiempo de un año (entre mayo del 2010 y mayo del 2011), fueron remitidos para valoración al Programa de Desensibilización a Fármacos del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal por haber sufrido una reacción sospechosa de hipersensibilidad en relación con la administración de agentes antineoplásicos.

ESTUDIO B: Se incluyeron aquellos pacientes quienes, en el periodo de tiempo de tres años (entre enero del 2011 y enero del 2014), fueron remitidos para valoración al Programa de Desensibilización a Fármacos del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal por haber sufrido una reacción sospechosa de hipersensibilidad en relación con la administración de agentes antineoplásicos.

3.4. Anamnesis y clasificación de la reacción inicial.

Se entiende como reacción inicial a la reacción sufrida por el paciente en relación con la administración del fármaco y que motiva la derivación para estudio alergológico.

En la entrevista inicial, todos los pacientes fueron interrogados por el mismo médico, que recogía los datos incluidos en la Historia Clínica y, además, realizaba

el mismo interrogatorio básico a cada paciente con el objetivo de obtener los datos relevantes sobre estas reacciones iniciales y poder clasificarlas según sus características.

Como se repite de forma consistente a lo largo de la literatura, incluso en las distintas escuelas y grupos expertos en alergia a fármacos (47-49): La anamnesis exhaustiva es de extrema importancia en el estudio de la hipersensibilidad a fármacos y, por este motivo, se incluyó sistemáticamente un interrogatorio dirigido a: La sintomatología, la cronología de los síntomas (exposición previa, tiempo entre la administración del fármaco y la reacción, efectos de la suspensión del fármaco, efectos del tratamiento administrado), otras medicaciones implicadas (tanto las presentes en el momento de la reacción, como las toleradas posteriormente) y los antecedentes del paciente (tanto los antecedentes generales, como los relacionados con su enfermedad de base como, de forma específica, cualquier dato que pudiera sugerir antecedentes alérgicos, tanto a fármacos como a otros desencadenantes). Todos estos datos, junto con la exploración física completa, ayudan a realizar una correcta valoración de la reacción. Entre los datos más indicativos de una reacción alérgica frente a una reacción adversa no inmunológica se encuentran la presencia de un periodo de sensibilización, la aparición de la reacción con dosis bajas y la observación de sintomatología típica.

Se recogieron de forma específica los signos y síntomas implicados (de forma dirigida) en las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos, adaptándonos a los síntomas establecidos previamente por otros grupos como indicativos de reacción alérgica a los agentes antineoplásicos y que fueron publicados en un artículo reciente (8); además, a esa clasificación se añadieron la fiebre y los escalofríos debido a que, según nuestra experiencia y la de otros autores (40, 50-51), se han observado en numerosas reacciones infusionales a agentes antineoplásicos, en especial en agentes biológicos. Estos síntomas y signos recogidos fueron clasificados en siete grupos:

- Cutáneos (eritema, prurito, urticaria o angioedema, exantema maculopapular).

- Respiratorios (congestión nasal, estornudos, sibilancias, disnea, tos, desaturación).
- Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal).
- Cardiovasculares (dolor torácico, taquicardia, presíncope, síncope, hipertensión, hipotensión, cambios electrocardiográficos).
- Neuromusculares (sensación de muerte inminente, desorientación/alucinación, alteraciones visuales, disgeusia, dolor lumbar, entumecimiento/debilidad).
- Fiebre/escalofríos.
- Nudo faríngeo (se recogió de forma separada para garantizar la posibilidad de comparación con poblaciones previas de pacientes alérgicos a agentes antineoplásicos como las del Brigham&Women's Hospital en Boston, EE.UU., en cuyas publicaciones este dato se recogió por separado) (22).

Una vez recogidos estos datos específicos de la reacción inicial, así como todos los datos generales de la Historia Clínica del paciente, se procedió a clasificar las reacciones iniciales. De una forma práctica, dado que existen múltiples formas de clasificar las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (50), nos inclinamos por limitarnos a las clasificaciones que conllevaran un cambio en el manejo del paciente: Por un lado, la clasificación según tiempo de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas (que influirá en la indicación posterior de desensibilización); por otro lado, la clasificación según la gravedad de la reacción (que influirá en la estratificación de riesgo).

Según su tiempo de latencia, las reacciones se clasificaron en aquellas que ocurrían con un tiempo de latencia menor de 48 horas y aquellas que ocurrían con un tiempo de latencia mayor de 48 horas. Según los consensos publicados hasta el momento (8, 41), las reacciones con un tiempo de latencia menor de 48 horas serían candidatas a desensibilización (siempre que tengan una presentación típica de reacción inmediata y no cumplan características que contraindiquen el procedimiento).

Esta clasificación difiere de las empleadas generalmente en la evaluación de alergia a fármacos, que se basa principalmente en lo estudiado para los fármacos betalactámicos y que divide las reacciones, según el tiempo de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción, en inmediatas (minutos a una hora) y no inmediatas (más de una hora) (52-55). No obstante, existen antecedentes como los antiinflamatorios no esteroideos en los que la división, con vistas al diagnóstico y al manejo clínico, no se adapta necesariamente a lo estudiado para betalactámicos: Distinguen entre reacciones agudas (inmediatas a varias horas) o retardadas (a partir de las 24 horas) (53).

Además, las reacciones iniciales fueron clasificadas según su gravedad:

- **ESTUDIO A:** En cinco grupos (desde grado 1 hasta grado 5), según propone el National Cancer Institute en sus Common Toxicity Criteria (56). Las reacciones leves (grado 1) son principalmente cutáneas (eritema o exantema, fiebre menor de 38°C), transitorias y autolimitadas (ceden tras detener la infusión y no requieren tratamiento). Las reacciones moderadas (grado 2) son aquellas que no cursan con síntomas severos como los cambios hemodinámicos; pero, que sí necesitan tratamiento para ser controladas (exantemas o eritemas persistentes, urticaria, disnea, fiebre mayor de 38°C, rinitis moderada). Las reacciones graves o que amenazan la vida (grados 3 y 4) son aquellas que necesitan tratamiento urgente y que, o bien constituyen una anafilaxia o existe un alto riesgo de evolución rápida hacia anafilaxia (grado 3: broncoespasmo sintomático con/sin urticaria, angioedema, hipotensión, necesidad de fármacos parenterales. Grado 4: Anafilaxia con riesgo vital). Las reacciones grado 5 son aquellas reacciones que provocan la muerte del paciente.
- **ESTUDIO B:** En tres grupos (desde grado 1 hasta grado 3), según propone Simon G. A. Brown (57). Las reacciones leves o grado 1 (que afectan sólo a la piel o al tejido subcutáneo) se definen por: eritema generalizado, urticaria, edema periorbital o angioedema. Las reacciones moderadas o grado 2 (con características que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o digestiva) se definen por: disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo (presíncope), diaforesis, opresión torácica, nudo faríngeo o dolor abdominal. Las reacciones graves o grado 3 (hipoxia, hipotensión o

compromiso neurológico) se definen por: cianosis o desaturación con $\text{SaO}_2 \leq 92\%$, hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg en adultos), confusión, colapso, pérdida de consciencia o incontinencia.

La clasificación de gravedad empleada en el **ESTUDIO A** difiere de las empleadas habitualmente en Alergología para valorar la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas (57-59). Además, tiene muchas limitaciones derivadas de su enfoque no alergológico; sin embargo, resulta de utilidad práctica, dado que es la clasificación consensuada empleada por muchos servicios de Oncología Médica, así como por los fabricantes de los fármacos y, por tanto, favorece la comparación de datos con bases de datos oncológicas.

Para el **ESTUDIO B**, se empleó una clasificación de gravedad con un enfoque más específico alergológico, con el objetivo de facilitar la comparación de datos con otros grupos (60), se utilizó la clasificación propuesta por Brown (57).

3.5. Estratificación del riesgo.

Los pacientes fueron estratificados en pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo/medio riesgo, de acuerdo con publicaciones recientes (8, 48). Se consideró paciente de alto riesgo a aquel paciente que cumpliera al menos una de estas condiciones:

- Reacción previa grave (por ejemplo, con historia de intubación y colapso cardiovascular).
- Comorbilidades donde la aparición de una reacción pudiera provocar situaciones fuera de control médico (como enfermedades pulmonares no controladas con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo con valores inferiores a 1L, infecciones agudas, la presencia de enfermedad arterial coronaria con empleo de betabloqueantes, etc.).
- Mujeres embarazadas.

3.6. Estudio alergológico: Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo *in vivo* (pruebas cutáneas).

3.6.1. Introducción.

Todos los pacientes derivados para valoración al Programa de Desensibilización en los que se sospechó (según el interrogatorio en primera visita) la posible implicación de otros fármacos (premedicación empleada en la reacción, medicaciones concomitantes, etc.) o alimentos en la reacción se sometieron a estudio alergológico estándar para estos posible desencadenantes alternativos. Una vez descartada la implicación de otros desencadenantes, se procedía al estudio alergológico orientado al agente antineoplásico bajo sospecha.

3.6.2. Metodología.

3.6.2.1. Selección de los pacientes para las pruebas cutáneas.

A los pacientes con reacciones con un tiempo de latencia inferior a 48 horas, se les sometió a intraepidermorreacción (prick test) e intradermorreacción, que son las pruebas recomendadas para estudiar síntomas inmediatos posiblemente relacionados con fármacos (47).

Los pacientes con reacciones tardías (más allá de 48 horas desde la administración del fármaco) como el eczema de contacto, las enfermedades citotóxicas graves, las enfermedades bullosas graves y otras entidades similares, no son candidatos a desensibilización rápida intravenosa y, por tanto (como veremos más adelante), fueron excluidos de este estudio. El estudio de estos pacientes con otro tipo de pruebas (como los parches epicutáneos o la intradermorreacción con lectura tardía) se llevó a cabo como parte de la clínica habitual (una vez excluidos) y no ya como parte de este estudio.

3.6.2.2. Consideraciones generales.

Deben tenerse en cuenta ciertas premisas antes de realizar las pruebas cutáneas (salvo en casos de urgencia): El paciente debe estar libre de

enfermedades infecciones, fiebre o reacciones inflamatorias y deben suspenderse con antelación ciertos fármacos como antihistamínicos y corticoides sistémicos y tópicos (47).

Existe la opinión consensuada de que las pruebas cutáneas deberían realizarse después de un intervalo de tiempo adecuado que permita la resolución de los síntomas y la desaparición en sangre tanto del fármaco implicado como de los medicamentos empleados para tratar la reacción (47). En nuestros pacientes, se realizaron al menos dos semanas después de la reacción inicial con el objetivo de minimizar resultados falsos negativos debido a depleción de mediadores de basófilos y mastocitos (8, 61). Por otro lado, no se sabe hasta qué punto la sensibilización cutánea podría disminuir con el tiempo en algunos fármacos; de manera que algunos grupos recomiendan evitar realizar pruebas cutáneas cuando han pasado más de tres meses (47).

3.6.2.3. Seguridad.

Las pruebas cutáneas se realizan con el agente causal bajo sospecha (siempre que este agente causal pueda aplicarse sobre la piel sin producir lesiones) y hay que tener en cuenta que exponer a pacientes al fármaco que ha generado previamente una reacción puede conllevar ciertos riesgos. Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones sistémicas durante la realización de pruebas cutáneas con cualquier fármaco culpable, incluyendo los agentes antineoplásicos (con mayor riesgo en el caso de la intradermorreacción) (47, 62, 63).

Por este motivo, las pruebas cutáneas deben realizarse en una ubicación adecuada, con personal entrenado tanto en su realización como en el manejo de las situaciones de urgencia que pudieran desencadenarse (reacciones alérgicas graves como la anafilaxia) y con acceso a los medios adecuados, incluyendo equipo de resucitación (8).

Esto es así para todos los pacientes, incluso para pacientes de supuesto bajo riesgo; sin embargo, resulta útil y es importante identificar pacientes de riesgo elevado para presentar una reacción como, por ejemplo, aquellos que ya hayan sufrido una reacción anafiláctica frente al fármaco bajo sospecha (47).

Además, para minimizar los riesgos, debe suspenderse la toma de agentes beta-bloqueantes (normalmente unas 48 horas antes, dependiendo de la vida media) por la interferencia que estos fármacos pueden tener con el tratamiento de las posibles reacciones sistémicas provocadas por la prueba cutánea (47).

En el caso específico de los agentes antineoplásicos, deben tenerse precauciones especiales en la realización de la prueba cutánea, con el objetivo principal de evitar derrames y contaminación del personal o del paciente. Estas pruebas deben realizarse en una sala específica apartada de otros pacientes (especialmente niños y embarazadas), con las protecciones adecuadas para personal y paciente (gafas, gorro, mascarillas, guantes, etc.) y con manejo adecuado de los residuos, según las normas de cada institución basadas en reglamentos internacionales (64).

Asimismo, debe disminuirse el tiempo de permanencia del Fármaco en dependencias del Servicio de Alergología. En este sentido, además de un desecho rápido de los residuos, todos los fármacos se prepararon en el momento de la llegada del paciente (a dos concentraciones distintas, en jeringuillas precargadas protegidas, llamadas “máxima” y “mínima”) en el Servicio de Farmacia, en la Unidad de Citotóxicos cumpliendo con las normas adecuadas de esterilidad y de manejo de agentes citostáticos según protocolos de seguridad (con Certificación ISO 9001 desde abril de 2009) del Hospital y se entregaban directamente en la sala de pruebas mediante mensajero interno (protegido adecuadamente), sin contacto con intermediarios.

3.6.2.4. Intraepidermorreacción o prick test.

Para la prueba intraepidérmica o prick test, se aplicó sobre la cara volar del antebrazo un gota de la máxima concentración del fármaco sospechoso y se realizó una punción con lanceta de prick. La prueba se leía a los 15 minutos de su realización (8, 47).

3.6.2.5. Intradermorreacción.

Si la prueba intraepidérmica o prick test era negativa, se realizaba entonces un prueba intradérmica inyectando (de forma intradérmica) 0,03 ml del fármaco

sospechoso (en un primer intento con la concentración mínima y, si el resultado era negativo, en un segundo intento con la concentración máxima) (8, 47).

3.6.2.6. Titulación a punto final.

Si las pruebas cutáneas eran positivas, se realizaba una titulación a punto final, de acuerdo con el artículo de posicionamiento publicado en 2010 por la Red Europea de Alergia a Fármacos (European Network of Drug Allergy o ENDA) y el Grupo de Interés de Alergia a Fármacos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (European Academy of Allergy and Clinical Immunology o EAACI) (41). Los resultados obtenidos mediante la titulación a punto final pueden ayudar a decidir una dosis de inicio más baja de lo habitual en la desensibilización.

3.6.2.7. Concentraciones no irritantes empleadas

Las concentraciones no irritantes que se emplearon en el estudio y que se utilizan habitualmente en nuestro grupo se especifican en la TABLA 1. Las dosis para platinos y taxanos se ha fijado en los estudios de Markman y Castells (8, 22, 62), las de ciclofosfamida e ifosfamida en los estudios de Popescu (65). Las dosis para anticuerpos monoclonales, irinotecan y leucovorin se decidieron empíricamente en base a publicaciones recientes: Para la concentración máxima se empleó la solución pura de acuerdo con Ficha Técnica y para la concentración mínima se diluyó esta concentración en suero diluyente a 1:10, "personalizable" a menor concentración según el caso individual (40). Por el riesgo de toxicidad cutánea no se realizaron pruebas cutáneas con doxorubicina ni doxorubicina liposomal (66).

TABLA 1: Concentraciones no irritantes empleadas para las pruebas cutáneas con agentes antineoplásicos y biológicos en pacientes referidos al Programa de Desensibilización del Hospital Universitario Ramón y Cajal:

Fármaco	Concentración prick test (mg/ml)	Concentración intradermorreacción (mg/ml)
Carboplatino	10	1 y 10
Cisplatino	1	0,1 y 1
Oxaliplatino	5	0,5 y 5
Paclitaxel	6	1 y 6
Docetaxel	10	1 y 10
Rituximab	10	1 y 10
Infliximab	10	1 y 10
Cetuximab	5	0,5 y 5
Bevacizumab	25	2,5 y 25
Irinotecán	20	2 y 20
Gemcitabina	38	3,8 y 38
Ciclofosfamida	10	1 y 10
Ifosfamida	10	1 y 10
Anakinra	150	15 y 150
Leucovorín	10	10 y 1

3.6.2.8. Valoración de los resultados.

La metodología empleada para las pruebas cutáneas se ajusta a la presentada en artículos previos sobre estudio de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y artículos de consenso en el estudio de hipersensibilidad a medicamentos, en los que la valoración del prick y la intradermorreacción sigue además los mismos criterios (8, 22, 40, 65): Una reacción positiva se definió como la aparición de una pápula de un diámetro al menos 3 mm mayor que la pápula producida por el control negativo (como control negativo se empleó el suero diluyente, según el fármaco implicado, en forma de suero salino fisiológico al 0,9% o suero glucosado al 5%). Como control positivo se utilizó histamina para prick (10 mg/ml) y para intradermorreacción (0,1 mg/ml).

3.6.2.9. Pruebas cutáneas post-desensibilización.

Además, considerando la negativización de las pruebas cutáneas tras la desensibilización un marcador in vivo de efectividad a nivel inmunológico (en conseguir la falta de respuesta de mastocitos): Si las pruebas cutáneas eran positivas durante el estudio y el paciente finalmente era sometido a desensibilización, estas pruebas se repetían inmediatamente después del procedimiento de desensibilización (garantizando siempre la ausencia de antihistamínicos y corticoides en la premedicación para el ciclo).

3.7. Estudio alergológico: Provocación controlada.

3.7.1. Metodología.

La provocación controlada es la técnica Gold Standard (Patrón Oro) para confirmar o descartar hipersensibilidad en pacientes bajo sospecha de reacción con medicamentos. Se trata de una técnica de alto riesgo que debe realizarse en instalaciones adecuadas y por parte de alergólogos expertos. Resulta imprescindible para validar otras técnicas diagnósticas menos arriesgadas, dado que descarta un porcentaje no desdeñable de falsos positivos (20, 48).

3.7.1.1. Selección de los pacientes para la provocación controlada.

La provocación controlada conlleva administrar al paciente una dosis terapéutica del medicamento culpable; por este motivo, no se llevó a cabo en pacientes cuyo tratamiento fuera a suspenderse o pacientes que fueran a cambiar de línea terapéutica.

Consecuentemente, como un "pokayoke" (en japonés ポカヨケ, literalmente, "a prueba de errores", una técnica de calidad que se aplica con el fin de evitar errores en la operación de un sistema) (67-69), se solicitó un segundo consentimiento sobre la indicación de recibir tratamiento, firmado por el paciente y por el médico tratante, en el que se especificara la necesidad de tratamiento con el medicamento causante de la reacción y la solicitud de reexposición al mismo a cargo del servicio de Alergología. De esta manera, se

excluyó de la provocación controlada a aquellos pacientes que no requirieran más administraciones del fármaco culpable.

Como se recomienda en consensos internacionales (20, 41, 48, 70): Se excluyó de la provocación controlada a pacientes que hubieran experimentado reacciones tardías sistémicas graves como las inmunocitotóxicas o las vasculitis, así como el síndrome DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)/DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos) o reacciones tardías cutáneas graves: SJS (síndrome Stevens-Johnson) o TEN (necrolisis epidérmica) .

En los pacientes estratificados como de alto riesgo no se realizó provocación controlada por motivos de seguridad.

Por tanto, se sometió a provocación controlada a aquellos pacientes del grupo de riesgo medio/bajo que hubieran presentado reacciones inmediatas o en las 48 horas siguientes a la reacción y que aportaran tanto consentimiento informado de indicación (personalizado como absoluta o altamente prioritaria) como consentimiento informado específico para la prueba (tras una explicación detallada de su valoración beneficio/riesgo individual).

3.7.1.2. Consideraciones generales.

Deben tenerse en cuenta ciertas premisas antes de realizar pruebas de provocación controlada (salvo en casos de urgencia; pero, incluso en estos casos de urgencia, si no se cumplen estas premisas, debería valorarse posponer la prueba de provocación controlada y sustituirla temporalmente por el acercamiento terapéutico de la desensibilización rápida hasta poder continuar con el estudio): El paciente debe estar libre de enfermedades infecciones, fiebre o reacciones inflamatorias y deben suspenderse con antelación ciertos fármacos como antihistamínicos y corticoides sistémicos y tópicos, salvo aquellos indicados como premedicación estandarizada para su tratamiento quimioterápico (47, 48).

Dado que la provocación controlada conlleva la administración de una dosis terapéutica del fármaco implicado, se aprovechó el siguiente tratamiento programado del paciente para ser empleado como provocación controlada (evitando, de esta manera, problemas como los retrasos de tratamiento o las sobredosis por descoordinación entre provocación controlada y tratamiento programado). Esto significa que la mayoría de los pacientes (con algunas excepciones) se programarían aproximadamente para provocación controlada 2 ó 3 semanas después de la reacción inicial de consulta (dependiendo del esquema quimioterápico del paciente y sus características individuales).

La provocación controlada consistía en administrar la dosis terapéutica deseada para su esquema quimioterápico (según dosis pautaada por su médico oncólogo tratante) según las indicaciones de la Ficha Técnica del producto. Los tiempos de infusión eran los mismos que en los esquemas estándar y no se utilizaron premedicaciones adicionales para el procedimiento (salvo aquellas incluidas en la Ficha Técnica del producto, incluidas protocolos institucionales o pautaadas por su médico tratante por motivos ajenos a la reacción de hipersensibilidad, como por ejemplo los antieméticos).

Para mantener los esquemas quimioterápicos indicados por Oncología sin alteraciones, otras medicaciones concomitantes necesarias se administraban junto al fármaco culpable (otros antineoplásicos, premedicaciones, leucovorin, etc.). Siempre que fue necesario en caso de implicación en la reacción inicial, se programaron provocaciones previas con estas medicaciones concomitantes para descartar su relación con el cuadro de reacción inicial.

3.7.1.3. Seguridad.

La provocación controlada se realiza con el agente causal bajo sospecha y hay que tener en cuenta que exponer a pacientes al fármaco que ha generado previamente una reacción puede conllevar ciertos riesgos. Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones sistémicas durante la realización de una provocación controlada con cualquier fármaco culpable, eso incluiría a los

agentes antineoplásicos, en los que se han observado reacciones graves con la reexposición a los mismos tras una reacción previa (19, 48, 53-55, 71-74).

Por este motivo, la provocación controlada debe realizarse en una ubicación adecuada, con personal entrenado tanto en su realización como en el manejo de las situaciones de urgencia que pudieran desencadenarse (reacciones alérgicas graves como la anafilaxia) y con acceso a los medios adecuados, incluyendo equipo de resucitación (8). Esto es así para todos los pacientes, incluso para pacientes de supuesto bajo riesgo.

Las guías de provocación controlada con fármacos recomiendan realizar en UVI Médica aquellas provocaciones que conlleven un alto riesgo (48). Se decidió encuadrar las provocaciones con agentes antineoplásicos en este grupo por existir poca experiencia publicada en el procedimiento (sin consenso ni guías específicas), por tratarse de fármacos con una incidencia no desdeñable de reacciones graves (7, 9, 13, 16, 19, 31, 37, 40, 75-77) y por ser administrados por vía intravenosa (considerada de mayor riesgo que otras vías por su progresión rápida a afectación cardiovascular) (48, 70, 78) y, además, según una Ficha Técnica estricta (debido a sus particularidades).

Por tanto, todas las pruebas de provocación controlada se llevaron a cabo en UVI Médica, en camas asignadas al Programa de Desensibilización, con medicación para tratar una reacción preparada a pie de cama y con vigilancia estrecha de una enfermera, un alergólogo y acceso inmediato a los médicos intensivistas. Todo el personal fue entrenado en el manejo de citostáticos y en la identificación y manejo de posibles situaciones urgentes generales, así como las específicas derivadas del procedimiento.

Además, para minimizar los riesgos, se suspendió la toma de agentes beta-bloqueantes (normalmente unas 48 horas antes, dependiendo de la vida media) por la interferencia que estos fármacos pueden tener con el tratamiento de las posibles reacciones sistémicas (47).

En el caso específico de los agentes antineoplásicos, deben tenerse precauciones especiales en la realización de la provocación controlada, con el

objetivo principal de evitar derrames y contaminación del personal o del paciente. Estas pruebas deben realizarse en una sala específica apartada de otros pacientes (especialmente niños y embarazadas), con las protecciones adecuadas para personal y paciente (gafas, gorro, mascarillas, guantes, etc.) y con manejo adecuado de los residuos, según las normas de cada institución basadas en reglamentos internacionales (64).

Asimismo, debe disminuirse el tiempo de permanencia del Fármaco en dependencias de la UVI Médica. En este sentido, además de un desecho rápido de los residuos, todos los fármacos se prepararon en el momento de la llegada del paciente en el Servicio de Farmacia, en la Unidad de Citotóxicos cumpliendo con las normas adecuadas de esterilidad y de manejo de agentes citostáticos según protocolos de seguridad (con Certificación ISO 9001 desde abril de 2009) del Hospital y se entregaban directamente en la UVI Médica mediante mensajero interno (protegido adecuadamente), sin contacto con intermediarios.

3.7.1.4. Valoración de los resultados y manejo de las reacciones durante las provocaciones controladas.

La provocación controlada se consideró positiva cuando se reprodujeron los síntomas de la reacción inicial o se objetivaron síntomas y signos de una reacción de hipersensibilidad (48).

En el caso de que la provocación controlada fuera positiva, se detenía de forma inmediata la infusión del fármaco y se trataba la reacción de forma adecuada (TABLA 2). Una vez se controlaban los síntomas y el paciente se encontraba asintomático, en aproximadamente 30 minutos de la reacción, la infusión se reiniciaba a $1/4$ de la velocidad de infusión final durante 15 minutos, posteriormente se aumentaba la velocidad de infusión a $1/2$ de la velocidad de infusión final hasta que toda la medicación deseada fuera administrada. A este procedimiento realizado en el caso de una provocación controlada con resultado positivo se le llamó "protocolo de reinicio". El paciente que ha presentado una provocación controlada positiva se consideró diagnosticado de hipersensibilidad al agente causal independientemente de la tolerancia al protocolo de reinicio. La

tolerancia al protocolo de reinicio, que se aprovecha de los fenómenos de tolerancia temporal al agente causal después de una reacción (34), no significa que el paciente vaya a tolerar una administración posterior.

TABLA 2: Manejo de las reacciones de hipersensibilidad, clasificadas según clasificación propuesta por Brown (57), durante las provocaciones controladas de acuerdo a guías locales, adaptadas de guías internacionales (20, 79).

Grado 1 Reacción leve	Grado 2 Reacción moderada	Grado 3 Reacción grave
Detener inmediatamente la infusión, comprobar constantes vitales, llamar a alergólogo e intensivista.		
No requiere medicación. 30 minutos de observación para garantizar que el paciente no presenta una reacción más grave. En caso de persistencia, considerar antihistamínicos y corticoides.	En caso de síntomas compatibles con anafilaxia, administrar primero y de forma temprana: Adrenalina 0,5 ml (1 mg/ml) intramuscular.	
	Considerar administración de antihistamínicos y corticoides intravenosos.	Considerar administración de antihistamínicos y corticoides intravenosos. Considerar administración, siempre que sea necesario, de: oxigenoterapia, broncodilatación, fluidoterapia, medicación vasopresora, glucagón, etc.
Extraer determinación de triptasa sérica aproximadamente 60 minutos tras instauración de la reacción.		

LEYENDA: Antihistamínicos: Dexclorfeniramina 5 mg IV y ranitidina 50 mg IV.
Corticosteroides: Hidrocortisona 200 mg. Todas estas medicaciones deben estar preparadas a pie de cama. Una vez controlada la reacción, en un periodo aproximado de 30 minutos, comenzar "protocolo de reinicio".

3.8. Estudio alergológico: Diagnóstico final.

Para este estudio (y según el protocolo habitual del Programa de Desensibilización) se consideró un resultado positivo en el estudio alergológico

en aquellos pacientes que: O bien tuvieran pruebas cutáneas positivas, o bien provocación controlada positiva.

Por otro lado, se consideró un resultado negativo en el estudio alergológico en aquellos pacientes que tuvieran una provocación controlada negativa.

3.9. Estudio alergológico: Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo *in vitro* (Inmunoglobulina E -IgE-específica frente a oxaliplatino).

Se recogieron muestras de todos los pacientes que fueron remitidos por haber reaccionado con oxaliplatino. Estas muestras se enviaron a Thermo Fischer Scientific Phadia AB, en Uppsala (Suecia), para que se determinaran valores de IgE específica frente a oxaliplatino mediante la técnica de ImmunoCAP®.

Se calcularon los indicadores para valoración de pruebas diagnósticas o predictoras más apropiados para este tipo de variables (80): sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, razón de probabilidad positiva, razón de probabilidad negativa y las fracciones de verdaderos y falsos positivos y negativos.

Se empleó el resultado del estudio alergológico explicado previamente como diagnóstico final. De esta manera, los verdaderos positivos serían aquellos pacientes con un diagnóstico final positivo en su estudio alergológico y los verdaderos negativos, aquellos pacientes con un diagnóstico final negativo en su estudio alergológico.

De todos los pacientes valorados en primera instancia, sólo se consideraron aquellos pacientes que tuvieran un estudio alergológico definitivamente positivo o definitivamente negativo; se excluyó a todos los pacientes que, por cualquier motivo, no pudieron completar el estudio o alcanzar un diagnóstico definitivo.

Adicionalmente, en el ESTUDIO B, se amplió este análisis a un subgrupo de bajo/medio riesgo representado exclusivamente por aquellos pacientes que fueran sometidos a Provocación Controlada.

3.10. Estudio de predictores del resultado en el diagnóstico final (apartado exclusivo para el ESTUDIO B).

Se estudió la asociación de múltiples variables con el resultado del diagnóstico final (positivo o negativo).

En primer lugar, se empleó el análisis univariante con la prueba Chi-cuadrado para encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre el resultado del diagnóstico final y las siguientes variables de la anamnesis inicial:

- Gravedad (leve, moderada, grave).
- Sexo.
- Tiempo de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción.
- Reacciones previas (generalmente reacciones leves que pasan desapercibidas en administraciones previas del mismo fármaco causal).
- Alergia a confirmada a otros medicamentos.
- Antecedentes de atopia (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria). La base atópica se midió adicionalmente en todos los pacientes remitidos mediante pruebas cutáneas con una batería estándar de los 17 neumoalérgenos más comunes en nuestra región (incluyendo ácaros, hongos, epitelios animales, pólenes, profilina, polcalcina y proteína transportadora de lípidos LTP), así como alérgenos específicos según la historia clínica del paciente.
- "Retratamiento" (haber comenzado un nuevo tratamiento con un agente antineoplásico que el paciente hubiera recibido previamente, pero del que haya descansado al menos 12 meses desde la última administración).
- Síntomas de la reacción inicial (cutáneos, respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicos/musculares, fiebre/escalofríos).

Posteriormente, una vez identificadas las asociaciones estadísticamente significativas, se empleó el análisis multivariante mediante regresión logística multinomial para confirmar la importancia de las posibles asociaciones e identificar predictores significativos del diagnóstico final.

3.11. Desensibilización rápida intravenosa (apartado exclusivo para el ESTUDIO A).

3.11.1. Criterios de inclusión.

De toda la población valorada, se consideraron pacientes candidatos a desensibilización rápida a aquellos pacientes que cumplieran todos los siguientes criterios de inclusión:

- (A) Pacientes que hubieran sufrido síntomas compatibles con reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la infusión del fármaco (o en las 48 horas siguientes).
- (B) Pacientes que tuvieran una indicación (personalizada a indicación absoluta o indicación altamente prioritaria) de tratamiento con el fármaco culpable de la reacción por parte de su médico tratante.
- (C) Pacientes que hubieran firmado todos los consentimientos informados previamente establecidos.
- (D) Pacientes que o bien tuvieran un estudio alergológico positivo, o bien hubieran sido clasificados como pacientes de alto riesgo.

3.11.2. Criterios de exclusión.

Por otro lado, se excluyó de la desensibilización rápida a pacientes que hubieran experimentado reacciones tardías sistémicas graves como las inmunocitotóxicas o las vasculitis, así como el síndrome DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)/DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos) o reacciones tardías cutáneas graves: SJS (síndrome Stevens-Johnson) o TEN (necrolisis epidérmica) .

No se ha demostrado que la desensibilización rápida sea efectiva en este tipo de reacciones, que ocurren por mecanismos diferentes de los de las reacciones que sí responden a desensibilización, de tal manera que los consensos internacionales a día de hoy contraindican la desensibilización rápida en estos pacientes (8, 11, 41).

3.11.3. Diseño del nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa a agentes quimioterápicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC).

Las medidas de seguridad concebidas para disminuir el riesgo de derrames (y la consiguiente exposición del personal) durante la manipulación de agentes citostáticos en nuestro Hospital recomiendan purgar los sistemas de infusión de estos fármacos con el suero diluyente (o bien suero salino fisiológico al 0,9% o bien suero glucosado al 5%), en lugar de purgar estos sistemas con el agente citostático (64). Sin embargo, un sistema de infusión que contenga 22 ml de suero diluyente interfiere con la posibilidad de administrar los pequeños volúmenes planeados para los protocolos estándar de desensibilización rápida intravenosa a quimioterapia publicados por el Brigham&Women's Hospital (BWH) (8, 10, 12-13, 22-26), que previamente a la realización de este estudio eran los únicos protocolos de desensibilización rápida validados *in vivo* e *in vitro*.

La opción alternativa de purgar el sistema de infusión directamente con el agente quimioterápico se consideró inaceptable dado el alto riesgo de derrames de quimioterapia y contaminación de pacientes y personal sanitario. Por tanto, para solucionar este inconveniente, se decidió realizar las modificaciones necesarias sobre los protocolos publicados y desarrollados por el equipo del BWH, manteniendo las características de los aumentos progresivos de dosis que se habían demostrado efectivos tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, se decidió acortar el protocolo con el objetivo de disminuir la duración del procedimiento y permitiendo desensibilizaciones rápidas en una mañana, dentro de los turnos laborales habituales (reduciendo la necesidad de personal por procedimiento). Se diseñó, por tanto, un nuevo protocolo de desensibilización, que se muestra y explica en la TABLA 3.

TABLA 3: Protocolo del HURC para desensibilización rápida para administrar una dosis total de 200 mg de oxaliplatino (diluido en 250 ml de suero glucosado al 5%) con indicación de infundirse a 125 ml/h durante 2 horas, según administración estándar en nuestro Hospital.

Dosis total: 200 mg		Concentración de la solución		Dosis total por solución (mg)	Fármaco
Solución A: 250 ml		0.016 mg/ml		4.0	Oxaliplatino
Solución B: 250 ml		0.160 mg/ml		40.0	Oxaliplatino
Solución C: 250 ml		0.677 mg/ml		169.2	Oxaliplatino

Paso	Solución	Flujo (ml/h)	Volumen administrado (ml)	Tiempo (min)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulativa (mg)
1	A	88	22	15	0.0	0.0
2	A	100	25	15	0.4	0.4
3	A	200	50	15	0.8	1.2
4	A	400	100	15	1.6	2.8
5	B	88	22	15	0.0	2.8
6	B	100	25	15	4.0	6.8
7	B	200	50	15	8.0	14.8
8	B	400	100	15	16.0	30.8
9	C	88	22	15	169.2	200.0
10	C	125	250	120		

Tiempo total de infusión: 255 min (4,25 h).

LEYENDA: No se infunde todo el volumen de las soluciones A y B. La solución C se administra completamente. La dosis total en la solución C se calcula restando la dosis acumulada administrada en los pasos 1 a 8 de la dosis total deseada.

Siempre que sea necesario, debido a pruebas cutáneas positivas, se podrán añadir soluciones con concentraciones inferiores a la solución A para garantizar una dosis de inicio de acuerdo a lo determinado mediante titulación a punto final.

Las soluciones se preparan en la Unidad de Citotóxicos del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Para poder administrar la bolsa de solución al paciente se purga un sistema de suero con suero diluyente (normalmente, suero salino fisiológico 0,9% o suero glucosado al 5%, dependiendo del medicamento). Este sistema, una vez purgado con suero, puede conectarse a la vía del paciente y enclavarse en la bolsa de solución de citostático siguiendo las recomendaciones habituales para minimizar el riesgo de derrame. Nuestros sistemas contienen 22 ml de suero diluyente, que separa la solución de la vía del paciente. Por este motivo, los pasos 1, 5 y 9 se consideran "pasos de purgado" (en los que los 22 ml de suero diluyente del sistema se administran al paciente sin que aún reciba dosis adecuada de fármaco culpable para conseguir comenzar/continuar la desensibilización en los pasos 2, 3 y 10).

El paso 10 se puede modificar para adaptarse a ritmos de infusión distintos de acuerdo a los regímenes estándar indicados por el médico tratante. Se pueden añadir pasos adicionales para alcanzar ritmos de infusión más rápidos siempre que se mantengan incrementos de dosis entre paso y paso entre x2 ó x2,5 ml/h.

3.11.4. Material específico para el procedimiento.

Dado que, al igual que en protocolos previos, existen cambios de ritmos de infusión cada 15 minutos, se decidió emplear bombas de infusión programables con función automática de multipaso (Alaris® SE double channel infusion pumps) para evitar posibles imprecisiones o errores humanos. Los sistemas de infusión empleados para esta bomba fueron Alaris® SE I pump smart site infusion set, con 22 ml de volumen.

3.11.5. Medicaciones específicas adicionales al tratamiento.

No se emplearon medicaciones adicionales o premedicaciones específicas para los procedimientos de desensibilización rápida. Solamente se administraron las premedicaciones y medicaciones adicionales incluidas en Ficha Técnica y los protocolos estandarizados de administración de cada fármaco, de tal forma que la administración del agente citostático se viera mínimamente modificada de la administración en condiciones normales.

3.11.6. Consideraciones generales de seguridad y ubicación para el procedimiento.

Deben tenerse en cuenta ciertas premisas antes de realizar un procedimiento de desensibilización rápida (salvo en casos de urgencia vital, como puede ocurrir con otras medicaciones como los antibióticos en un Código Sepsis): El paciente debe estar libre de enfermedades infecciones, fiebre o reacciones inflamatorias y deben suspenderse con antelación ciertos fármacos como antihistamínicos y corticoides sistémicos y tópicos, salvo aquellos indicados como premedicación estandarizada para su tratamiento quimioterápico (47, 48).

Las medicaciones beta-bloqueantes se suspendieron al menos 24 horas antes del procedimiento, por su posible interferencia con el efecto terapéutico de la adrenalina si se requiriera su empleo, como se recomienda en publicaciones previas (8). En aquellos casos en que suspender esta medicación fuera imposible, se intentó retrasar al menos la toma matutina del día del procedimiento y contar

con medicaciones específicas para el tratamiento de la anafilaxia en pacientes con toma concomitante de beta-bloqueantes, como por ejemplo el glucagón parenteral (50).

Dado que la desensibilización rápida conlleva la administración de una dosis terapéutica del fármaco implicado, se aprovechó el siguiente tratamiento programado del paciente para ser empleado como desensibilización rápida (evitando, de esta manera, problemas como los retrasos de tratamiento o las sobredosis por descoordinación entre desensibilización rápida y tratamiento programado). Esto significa que la mayoría de los pacientes (con algunas excepciones) se programarían aproximadamente para desensibilización rápida 2 ó 3 semanas después de la reacción inicial de consulta o bien de la reacción durante la provocación controlada (dependiendo del esquema quimioterápico del paciente, del resultado en el estudio alergológico y de sus características individuales).

Para mantener los esquemas quimioterápicos indicados por Oncología inalterados, otras medicaciones concomitantes necesarias se administraban junto al fármaco culpable (otros antineoplásicos, premedicaciones, leucovorin, etc.). Siempre que fue necesario, en caso de implicación en la reacción inicial, se programaron provocaciones previas con estas medicaciones concomitantes para descartar su relación con el cuadro de reacción inicial.

La desensibilización rápida se realiza administrando de una manera progresivamente creciente dosis subumbrales del agente causal, hasta alcanzar las dosis terapéuticas del agente causal bajo sospecha y hay que tener en cuenta que exponer a pacientes al fármaco que ha generado previamente una reacción puede poner al paciente en riesgo de muerte. Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones sistémicas durante la realización de una desensibilización rápida frente a agentes antineoplásicos (8, 10, 12-13, 22-26).

Al no contar el Servicio de Alergología del HURC, en el momento del estudio, con un Área Técnica Diagnóstica y Terapéutica específica que cumpliera las características de seguridad apropiadas para la realización de estos

procedimientos, se decidió llevar a cabo todas las desensibilizaciones en una cama específica de la UVI Médica asignada al Programa de Desensibilización, con personal específico y entrenado (tanto en el manejo de agentes citostáticos, como en la identificación y el manejo de reacciones de hipersensibilidad).

La desensibilización rápida induce un estado de tolerancia temporal en horas, que sólo puede mantenerse con la administración continuada de la medicación implicada. Por tanto, para tratamientos con agentes citostáticos, que habitualmente requieren de un espacio de tiempo superior a una semana entre cada administración, la desensibilización rápida debe repetirse en cada administración (7, 8, 10, 41). Todas las desensibilizaciones rápidas realizadas en este estudio se llevaron a cabo en UVI Médica.

En el caso específico de los agentes antineoplásicos, deben tenerse precauciones especiales en la realización de la desensibilización rápida, con el objetivo principal de evitar derrames y contaminación del personal o del paciente. Estos procedimientos deben realizarse en una sala específica apartada de otros pacientes (especialmente niños y embarazadas), con las protecciones adecuadas para personal y paciente (gafas, gorro, mascarillas, guantes, etc.) y con manejo adecuado de los residuos, según las normas de cada institución basadas en reglamentos internacionales (64).

Asimismo, debe disminuirse el tiempo de permanencia del Fármaco en dependencias de la UVI Médica. En este sentido, además de un desecho rápido de los residuos, todos los fármacos se prepararon en el momento de la llegada del paciente al Hospital en el Servicio de Farmacia, en la Unidad de Citotóxicos cumpliendo con las normas adecuadas de esterilidad y de manejo de agentes citostáticos según protocolos de seguridad (con Certificación ISO 9001 desde abril de 2009) del Hospital y se entregaban directamente en la UVI Médica mediante mensajero interno (protegido adecuadamente), sin contacto con intermediarios.

3.11.7. Reacciones irruptivas durante el procedimiento de desensibilización rápida intravenosa a agentes antineoplásicos y biológicos.

Al igual que se hizo con las reacciones iniciales, las reacciones irruptivas durante las desensibilizaciones se dividieron en cinco grupos (desde el grado 1 hasta el grado 5), como propone el NCI en sus Common Toxicity Criteria (56). El manejo de las reacciones irruptivas durante la desensibilización rápida en UVI Médica se explica en la TABLA 4.

TABLA 4: Manejo de las reacciones de hipersensibilidad, clasificadas según clasificación propuesta por el NCI (56), durante las desensibilizaciones de acuerdo a guías locales, adaptadas de guías internacionales (20, 79).

Grado 1 Reacción leve	Grado 2 Reacción moderada	Grado 3 Reacción grave	Grado 4 Reacción con riesgo vital
Detener inmediatamente la infusión, comprobar constantes vitales, llamar a alergólogo e intensivista.			
No requiere medicación. 30 minutos de observación para garantizar que el paciente no presenta una reacción más grave. En caso de persistencia, considerar antihistamínicos y corticoides.	En caso de síntomas compatibles con anafilaxia, administrar primero y de forma temprana: Adrenalina 0,5 ml (1 mg/ml) intramuscular.		
	Considerar administración de antihistamínicos, corticoides intravenosos, ácido acetilsalicílico, montelukast.	Considerar administración de antihistamínicos, corticoides intravenosos, ácido acetilsalicílico, montelukast. Considerar administración, siempre que sea necesario, de: oxigenoterapia, broncodilatación, fluidoterapia, medicación vasopresora, glucagón, etc.	
Extraer determinación de triptasa sérica aproximadamente 60 minutos tras instauración de la reacción. Una vez controlada la reacción, se continúa por el mismo paso de la desensibilización en el que se presentó la reacción.			

LEYENDA: Antihistamínicos: Dexclorfeniramina 5 mg IV y ranitidina 50 mg IV. Corticosteroides: Hidrocortisona 200 mg. Todas estas medicaciones deben estar preparadas a pie de cama.

3.11.8. Actitud para posteriores desensibilizaciones rápidas intravenosas a agentes antineoplásicos y biológicos en pacientes que sufrieron reacciones irruptivas.

Todo paciente que sufriera alguna reacción irruptiva durante una desensibilización rápida y requiriera nuevas desensibilizaciones rápidas, se sometió a la administración del protocolo sin modificaciones; pero, añadiendo premedicación oral desde 2 días antes del procedimiento mediante ácido acetilsalicílico 500 mg (en lugar de 325 mg, por motivos de disponibilidad comercial) y montelukast 10 mg, basándonos en experiencia publicada previa (81). Otros métodos como la adición de pasos intermedios o la administración de medicaciones profilácticas previamente a los pasos problemáticos son medidas que se han demostrado efectivas en artículos previos a la hora de mejorar la tolerancia al procedimiento (8).

3.11.9. Valoración de efectividad y seguridad de la desensibilización rápida.

Para valorar la efectividad clínica del protocolo, se tuvo en cuenta el número de procedimientos en los que se administró la dosis final esperada del tratamiento requerido por el paciente.

Asimismo, para valorar la efectividad para inducir una modificación de la respuesta inmunológica del protocolo, se tuvo en cuenta el número de pacientes en los que las pruebas cutáneas se negativizaron inmediatamente tras completar el procedimiento.

Para valorar la seguridad del protocolo, se recogieron datos de todas las reacciones irruptivas.

3.12. Aspectos éticos para ambos estudios.

Los estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (número de referencia interna: 273/12).

Para poder participar en el estudio los pacientes debían firmar varios documentos.

En primer lugar, un consentimiento específico para la inclusión de la información obtenida en un Registro de Datos que garantizara el manejo de esta información de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en el Real Decreto 1720/2007.

En segundo lugar, a modo de "pokayoke" (en japonés ポカヨケ, literalmente, "a prueba de errores", una técnica de calidad que se aplica con el fin de evitar errores en la operación de un sistema) (67-69), los pacientes y su médico tratante (Oncología Médica, Medicina Interna, Hematología, Reumatología, etc.) debían firmar conjuntamente un consentimiento informado de indicación de reexposición a un fármaco bajo sospecha de haber causado una reacción de hipersensibilidad. Este consentimiento podía ser de dos tipos, dependiendo del caso: Consentimiento informado de indicación absoluta (que explica que el fármaco sospechoso es irremplazable, que no existen alternativas y que el paciente requiere tratamiento urgente con el mismo); o bien, consentimiento informado de indicación altamente prioritaria (que explica que el fármaco sospechoso es una terapia preferible a otras terapias alternativas porque estas terapias alternativas son menos efectivas o causan más efectos indeseados).

Por último, los pacientes debían firmar un consentimiento informado (individualizado según el caso) junto con su alergólogo en el que se explican los procedimientos que se le van a realizar (pruebas cutáneas, provocación controlada, desensibilización rápida, etc.), las complicaciones específicas posibles (según cada caso) y la relación beneficio/riesgo de estos procedimientos según su valoración inicial, sus características individuales y su estratificación de riesgo.

4. Resultados

4.1. ESTUDIO A: Validación de un nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa como herramienta terapéutica para pacientes con hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos en un periodo de tiempo de un año.

4.1.1. Estudio alergológico: Flujo de todos los pacientes valorados por el Programa de Desensibilización.

Durante el periodo de tiempo de un año, se derivaron y valoraron cincuenta y ocho pacientes, de los que finalmente veintitrés cumplieron los criterios de inclusión y fueron finalmente tratados mediante desensibilización rápida intravenosa. El flujo de estos pacientes a lo largo de su valoración se explica de forma gráfica en las figura 1 a 3.

FIGURAS 1 a 3: Diagramas de flujo de las reacciones en su valoración inicial desde su derivación hasta su inclusión o exclusión como candidatos para desensibilización rápida. Se dividen en taxanos (figura 1), platinos (figura 2) y otros fármacos (figura 3). Se observaron 24 reacciones candidatas a desensibilización en 23 pacientes candidatos porque un paciente cumplió criterios de inclusión para someterse a desensibilización rápida a dos fármacos distintos (docetaxel y ciclofosfamida). Las reacciones excluidas se encuentran representadas en cajas tachadas por cruces.

FIGURA 1: Taxanos

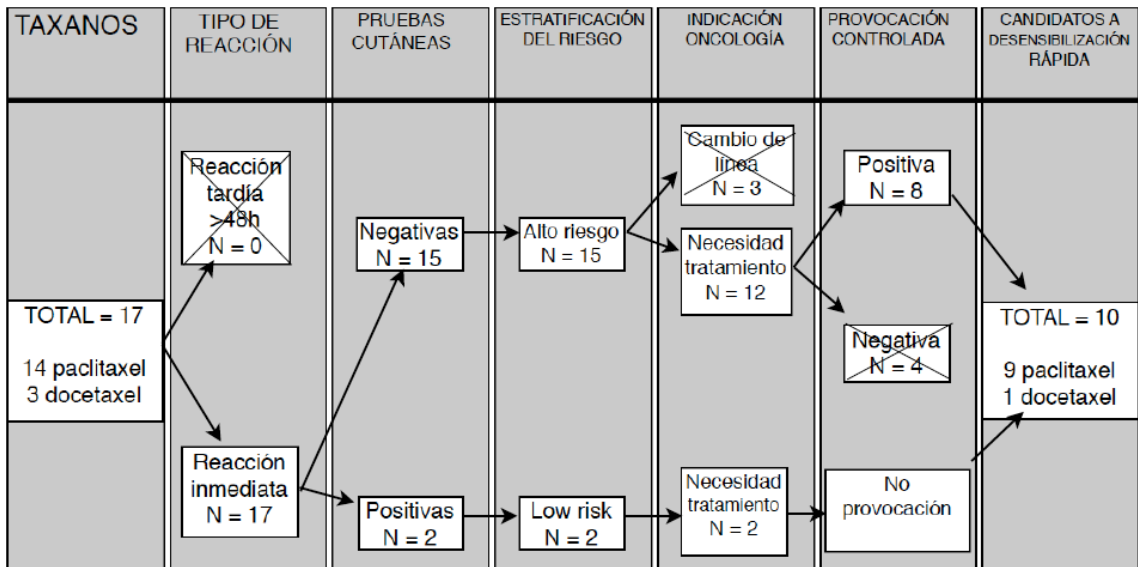


FIGURA 2: Platinos

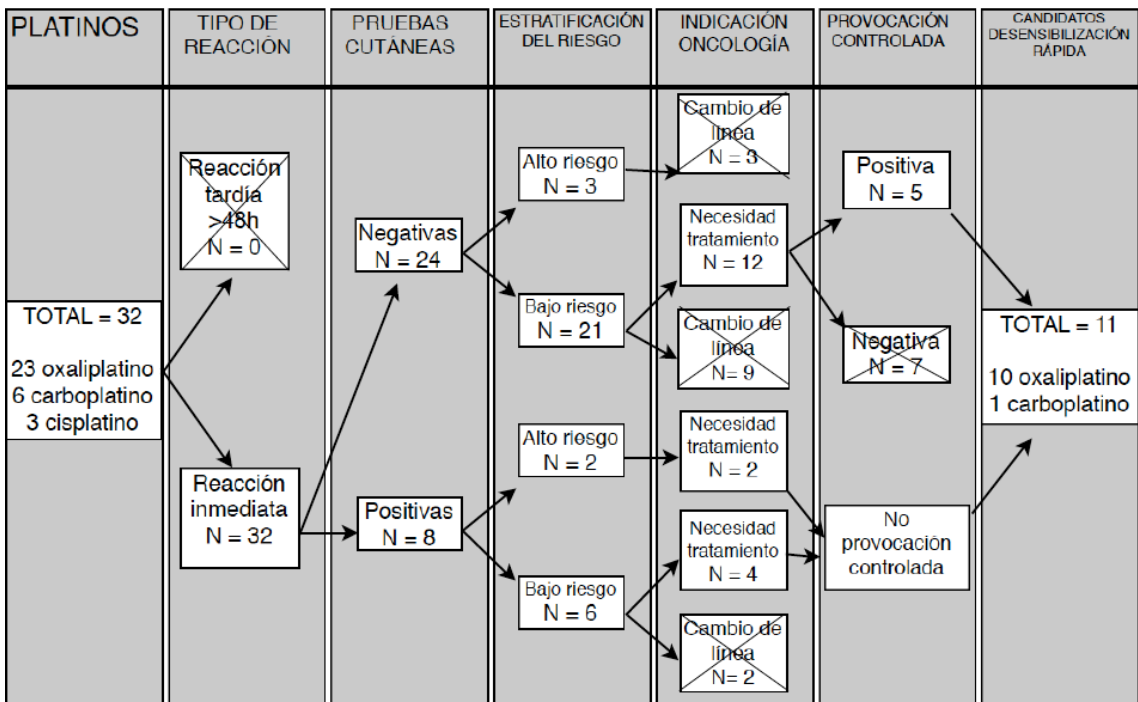
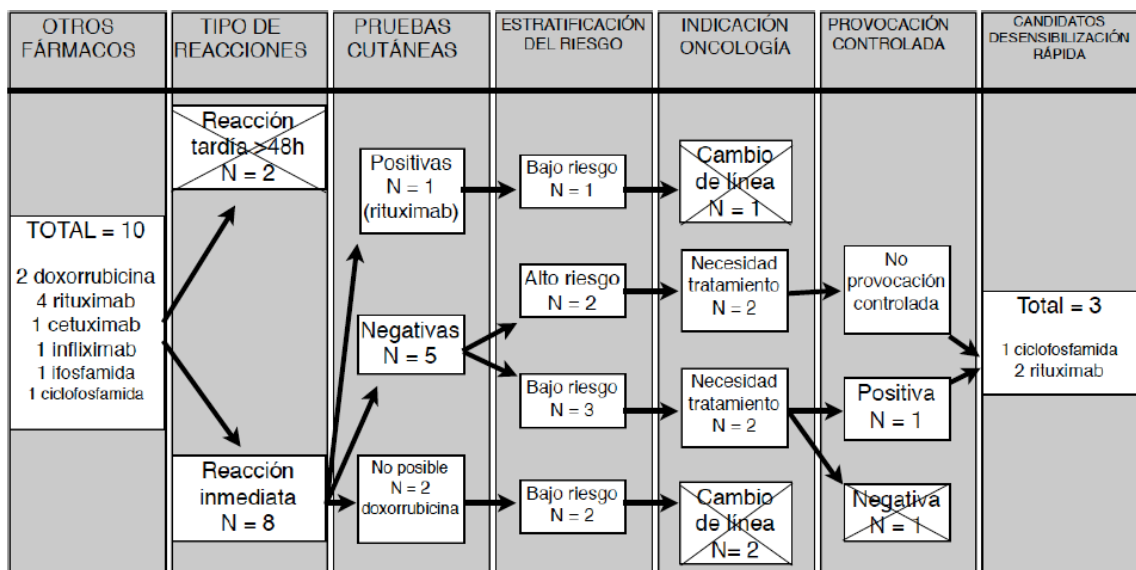


FIGURA 3: Otros fármacos



4.1.2. Características de los pacientes finalmente incluidos en desensibilización rápida intravenosa.

4.1.2.1. Características epidemiológicas.

Se valoraron 58 pacientes durante el periodo de tiempo del estudio. Para el grupo de 23 pacientes finalmente incluidos en desensibilización rápida la edad media fue 55,6 años; además, 13 de los pacientes (56,5%) eran mujeres. Todos los pacientes estaban siendo tratados por malignidad, principalmente cáncer de mama (9/23) y cáncer colorrectal (8/23); aunque también, encontramos pacientes tratados por cáncer de páncreas (2/23), linfoma no-Hogdkin (2/23), cáncer de pulmón (1/23) y cáncer de ovario (1/23).

Un 30,4% de los pacientes fueron identificados como atópicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria) y un 13% como alérgicos a otros medicamentos confirmados (mediante estudios *in vivo* e *in vitro* validados).

4.1.2.2. Fármaco culpable.

Los agentes citostáticos culpables de haber producido la reacción inicial fueron: Platinos (11/23; siendo 10/23 oxaliplatino y 1/23 carboplatino), taxanos (10/23; siendo, 9/23 paclitaxel y 1/23 docetaxel), ciclofosfamida (1/23) y rituximab

(2/23). Uno de los veintitrés pacientes fue desensibilizado a dos fármacos distintos (ciclofosfamida y docetaxel).

4.1.3. Reacción inicial de los pacientes finalmente incluidos en desensibilización rápida intravenosa.

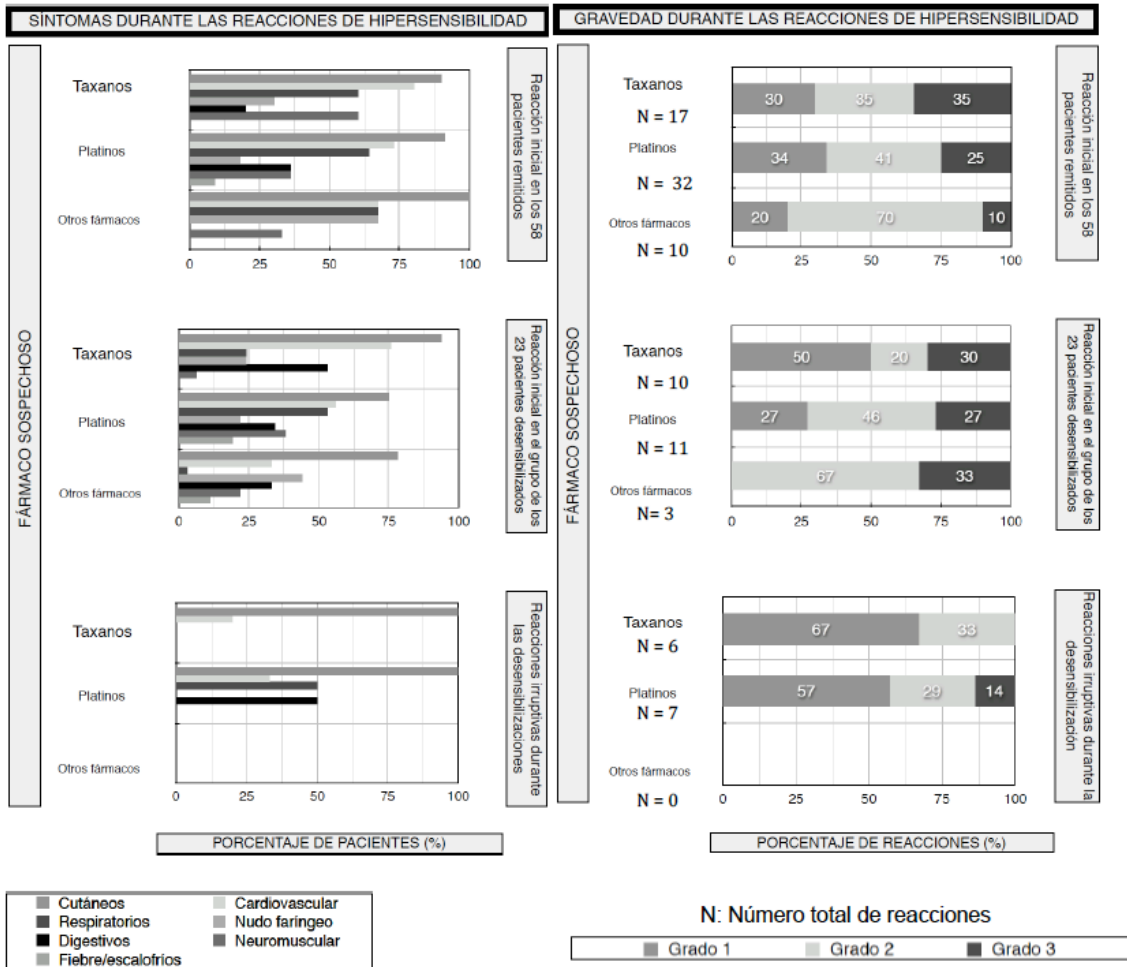
4.1.3.1. Reacción inicial: Presentación.

Se recogieron los síntomas y signos de las reacciones iniciales y su gravedad tanto para los cincuenta y ocho pacientes remitidos a lo largo del periodo de un año, como para los veintitrés pacientes que finalmente cumplieron con los requisitos para ser desensibilizados. Estos síntomas y signos en la reacción inicial se recogen en la figura 4:

4.1.3.2. Reacción inicial: Gravedad.

Se valoraron cincuenta y ocho pacientes durante el periodo de tiempo del estudio. En el grupo de los veintitrés pacientes que finalmente cumplieron requisitos para desensibilización, la reacción fue moderada o grave (grados 2 a 4) en un 73,9% (8/11 platinos, 7/10 taxanos, 2/2 rituximab) y sólo un 26% (6/23) de los pacientes sufrió una reacción inicial leve (grado 1). El paciente que reaccionó con paclitaxel y ciclofosfamida sufrió una reacción moderada (grado 2) con ambos agentes.

FIGURA 4: Características y gravedad de las reacciones iniciales y las reacciones irruptivas durante la desensibilización



4.1.4. Resultados de las desensibilizaciones rápidas intravenosas.

4.1.4.1. Efectividad.

Se realizaron 189 desensibilizaciones con el protocolo de 10 pasos de desensibilización rápida intravenosa del HURC; de las cuales, pudieron completarse hasta administrar la dosis final deseada un total de 188 desensibilizaciones (38 a oxaliplatino, 5 a carboplatino, 137 a paclitaxel, 2 a docetaxel, 1 a ciclofosfamida y 5 a rituximab). De los 23 pacientes candidatos, 22 pudieron recibir la dosis final deseada (una paciente en tratamiento con paclitaxel retiró su consentimiento para finalizar el procedimiento al sufrir una reacción irruptiva).

Las pruebas cutáneas se repitieron inmediatamente después de las desensibilizaciones exitosas en todos los pacientes en tratamiento con platinos y pruebas cutáneas positivas previas. Las pruebas cutáneas tras la desensibilización fueron negativas en todos los casos. Esto no pudo confirmarse para los taxanos, dado que la premedicación sistemática con antihistamínicos en Ficha Técnica inhibió las pruebas cutáneas tras la desensibilización.

4.1.4.2. Seguridad.

4.1.4.2.a. Reacciones en relación a los procedimientos.

En el 94% de las desensibilizaciones (177/189) no se observó reacción alguna. El 4% de las desensibilizaciones (8/189) presentaron una reacción leve (grado 1) y sólo se observaron reacciones moderadas o graves en 4 desensibilizaciones. No se produjeron reacciones grado 4 (anafilaxia) o 5 (muerte).

4.1.4.2.b. Reacciones en relación a los pacientes y el fármaco culpable.

Sin embargo, si nos fijamos en los datos de reacciones por paciente y no por procedimiento de desensibilización: Se observaron un total de 13 reacciones en 11 pacientes (48% de todos los pacientes desensibilizados; siendo, 6/11 pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino y 5/11 con paclitaxel). Un paciente reaccionó

2 veces con paclitaxel durante la misma desensibilización rápida. En la FIGURA 4 se muestran más datos sobre las reacciones irruptivas durante la desensibilización rápida (comparándolas con las de la reacción inicial).

Del total de 13 reacciones irruptivas, 2 reacciones (15%) ocurrieron durante la infusión de la solución A (pasos 1 a 4). Durante la infusión de la solución B (pasos 5 a 8) también se observaron 2 reacciones. Todas las demás reacciones (69%) se observaron durante la infusión de la solución C (pasos 9 y 10).

Todos los pacientes reactivos sufrieron sus reacciones irruptivas durante la primera desensibilización excepto un paciente en tratamiento con oxaliplatino, que presentó una nueva reacción durante la segunda desensibilización (pese a la premedicación con ácido acetilsalicílico y montelukast). Este paciente requirió añadir pasos adicionales para los siguientes procedimientos y presentó buena tolerancia a los mismos, sin presentar reacciones irruptivas.

4.1.5. Resultados de la determinación de IgE específica frente a oxaliplatino.

Durante el periodo de estudio de un año se remitieron al Programa de Desensibilización 23 pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino. Los resultados del estudio mediante pruebas cutáneas, provocación controlada e InmunoCAP® se muestran en la TABLA 5.

TABLA 5: Resultados del estudio mediante pruebas cutáneas, provocación controlada e InmunoCAP® en pacientes que presentaron reacción con oxaliplatino.

Sexo	Edad	Prick 5 mg/ml	ID 0,5 mg/ml	ID 5 mg/ml	Provocación controlada	IgE específica (UI/L)
F	67	Neg	Neg	Neg	NC	0,01
F	63	Neg	Neg	Neg	Pos	0,01
M	56	Neg	Pos	-	NC	0,39
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0,10
F	49	Neg	Pos	-	NC	13,97
M	48	Neg	Neg	Neg	Pos	0,04
F	67	Neg	Neg	Neg	Pos	0,00
M	48	Pos	-	-	NC	1,55
M	51	Pos	-	-	NC	0,84
M	55	Neg	Neg	Neg	Pos	1,44
M	65	Neg	Neg	Neg	Pos	0,11
M	63	Neg	Neg	Neg	Pos	0,00
M	44	Pos	-	-	NC	0,08
F	72	Pos	-	-	NC	0,33
F	59	Neg	Neg	Neg	NC	0,00
F	57	Neg	Neg	Neg	Pos	0,02
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0,12
F	62	Neg	Neg	Neg	NC	0,72
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0,00
M	80	Neg	Neg	Neg	Neg	0,00
M	42	Neg	Neg	Neg	Neg	0,02
F	63	Neg	Neg	Neg	NC	0,01
F	60	Neg	Neg	Neg	Neg	0,00
Valoración del InmunoCAP® como prueba diagnóstica						
		Punto de corte 0,10UI/L		Punto de corte 0,35UI/L		
Sensibilidad		54%		38%		
Especificidad		100%		100%		

LEYENDA:

Neg: Negativo; Pos: Positivo; F: Femenino; M: Masculino; NC: No consiente; ID: Intradermorreacción. Los resultados positivos para el InmunoCAP® se resaltan con sombreado gris.

Para la valoración del InmunoCAP® como prueba diagnóstica, de los 23 pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino, sólo se incluyeron los 16 pacientes que cumplieron criterios de diagnóstico final positivo o negativo.

4.2. ESTUDIO B: Validación de la prueba diagnóstica de provocación controlada en el estudio de las reacciones de hipersensibilidad frente a agentes antineoplásicos en un periodo de tiempo de tres años.

4.2.1. Características de los pacientes.

Se remitieron a un total de 186 pacientes a lo largo del periodo de 3 años al Programa de Desensibilización. La edad media fue de 59 años (entre los 9 y los 81 años de edad). La mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento por neoplasia (177/186), pero algunos pacientes (9/186) recibían tratamiento por enfermedades inflamatorias (9/186). Se muestran más datos en la tabla 6.

4.2.2. Reacción inicial.

Todas las reacciones ocurrieron en menos de 48 horas desde que se administró el fármaco culpable y todas las reacciones fueron compatibles con una reacción de hipersensibilidad inmediata. No observamos, durante este periodo de tiempo, ningún paciente que hubiera presentado una reacción de hipersensibilidad retardada o tardía.

La reacción inicial fue moderada o grave (grados 2 ó 3 de Brown) en el 59% (110/186) de los pacientes, y un 41% (76/186) de los pacientes sufrieron una reacción inicial leve (grado 1). Las características de las reacciones iniciales se especifican en la tabla 6.

Tabla 6: Características de los 186 pacientes remitidos a nuestro Programa de Desensibilización en el periodo de 3 años, así como de sus reacciones iniciales.

Características	Número de pacientes (porcentaje)			
Diagnóstico principal				
Cáncer colorrectal	86/186 (46%)			
Cáncer de mama	34/186 (18%)			
Cáncer de ovario	19/186 (10%)			
Linfoma No-Hodgkin	17/186 (9%)			
Cáncer de páncreas	7/186 (4%)			
Cáncer gástrico	5/186 (3%)			
Cáncer de pulmón	4/186 (2%)			
Enfermedad de Crohn	4/186 (2%)			
Artritis reumatoide	3/186 (2%)			
Cáncer de cérvix	3/186 (2%)			
Cáncer de laringe	2/186 (1%)			
Dermatomiositis	1/186 (0.5%)			
Fiebre mediterránea familiar	1/186 (0.5%)			
Fármaco sospechoso				
Platinos				
Oxaliplatino	95/186 (51%)			
Carboplatino	74/186 (40%)			
Cisplatino	16/186 (9%)			
Cisplatino	5/186 (3%)			
Taxanos				
Paclitaxel	43/186 (23%)			
Docetaxel	39/186 (21%)			
Docetaxel	4/186 (2%)			
Agentes biológicos				
Rituximab	30/186 (16%)			
Infliximab	17/186 (9%)			
Infliximab	7/186 (4%)			
Cetuximab	3/186 (2%)			
Bevacizumab	2/186 (1%)			
Anakinra	2/186 (1%)			
Anakinra	1/186 (0.5%)			
Otros fármacos				
Irinotecán	18/186 (10%)			
Irinotecán	11/186 (6%)			
Doxorrubicina liposomal	4/186 (2%)			
Ciclofosfamida	2/186 (1%)			
Gemcitabina	1/186 (0.5%)			
Gemcitabina	1/186 (0.5%)			
Antecedentes de atopia	51/186 (27%)			
Antecedentes de alergia a medicamentos confirmada	38/186 (20%)			
Características clínicas y gravedad de las reacciones iniciales				
Características	Platinos (n = 95)	Taxanos (n = 43)	Biológicos (n = 30)	Otros (n = 18)
Síntomas				
Cutáneos	71%	90%	77%	72%
Cardiovasculares	34%	33%	33%	6%
Respiratorios	47%	55%	60%	22%
Gastrointestinales	26%	10%	23%	11%
Neuromusculares	16%	30%	13%	6%
Fiebre/escalofríos	21%	5%	27%	28%
Gravedad (Brown)				
Grado 1	39%	37%	37%	61%
Grado 2	40%	37%	50%	28%
Grado 3	21%	26%	13%	11%

4.2.3. Resultados de las provocaciones controladas con agentes antineoplásicos y biológicos.

4.2.3.1. Resultados.

Se realizaron un total de 104 provocaciones controladas con el fármaco sospechoso en un 56% del total de 186 pacientes: 67 de 104 (64% de todas las provocaciones controladas) fueron negativas y 37 de 104 (36% de todas las provocaciones controladas) fueron positivas. Los resultados se presentan de forma más extensa en la tabla 7.

TABLA 7: Resultados de 104 provocaciones controladas con agentes antineoplásicos en 186 pacientes remitidos durante un periodo de 3 años a nuestro Programa de Desensibilización.

PROVOCACIONES CONTROLADAS	POSITIVAS (n = 37)	NEGATIVAS (n = 67)	NO REALIZADAS (n = 82)
PLATINOS (n = 95)	21%	32%	44%
TAXANOS (n = 43)	21%	40%	40%
BIOLÓGICOS (n = 30)	13%	30%	57%
OTROS (n = 18)	22%	56%	22%
TODOS (n = 186)	20%	36%	44%
Motivos para no someterse a provocación controlada			
	No consienten (n = 41)	Pacientes de alto riesgo (n = 21)	Cambio de línea (n = 20)
Provocaciones controladas no realizadas (n = 82)	50%	26%	24%
Gravedad de las reacciones durante las provocaciones controladas positivas (Brown)			
	Leves (n = 18)	Moderadas (n = 15)	Graves (n = 4)
Provocaciones controladas positivas (n = 37)	49%	41%	11%

4.2.3.2. Seguridad.

De los 37 pacientes con provocación positiva, 4 pacientes presentaron una reacción grave: un paciente en tratamiento con oxaliplatino (anafilaxia grave con urticaria generalizada, disnea sibilante, desaturación por debajo de 92% SaO₂ e hipotensión), dos pacientes en tratamiento con paclitaxel (presentando ambos eritema generalizado, dolor lumbar intenso e hipotensión) y un paciente en

tratamiento con rituximab (que presentó urticaria, disnea con desaturación por debajo de 92% SaO₂, nudo faríngeo, dolor abdominal y náuseas con vómitos). Todos necesitaron adrenalina intramuscular (además de tratamiento intravenoso con corticoides, antihistamínicos, broncodilatadores y oxigenoterapia) y todos se recuperaron en 30 minutos desde el inicio de la reacción.

4.2.3.3. Reacciones durante el seguimiento de las provocaciones controladas negativas.

Se siguió durante las siguientes administraciones normales (hasta 8 administraciones) a los pacientes con una provocación controlada negativa (pacientes en los que, por tanto, se descartó el diagnóstico de alergia y pudieron continuar su tratamiento habitual). Durante el seguimiento, un paciente que había sido estudiado por una reacción con paclitaxel presentó una nueva reacción de hipersensibilidad tras tres administraciones normales; pero, finalmente, esa reacción se relacionó con otro fármaco distinto al paclitaxel. Asimismo, dos pacientes que habían sido estudiados por una reacción con oxaliplatino, presentaron reacciones tras haber presentado una provocación controlada negativa; ambos pacientes se clasificaron posteriormente como "convertidores positivos" (con pruebas cutáneas positivas e IgE específica frente a oxaliplatino), como se indica en la tabla 8.

TABLA 8: Características y resultados del diagnóstico final tras completar el protocolo diagnóstico (anamnesis, pruebas cutáneas, IgE específica frente a oxaliplatino, triptasa, provocación controlada) de 74 pacientes remitidos por haber reaccionado con oxaliplatino a nuestro Programa de Desensibilización en el periodo de tiempo de 3 años.

N°	Edad	Sexo	Gravedad reacción inicial	Tiempo de latencia (min)	Reacciones previas	Exposiciones previas	RT	Pruebas cutáneas	sigE (IU/L)	DPT	DPT triptasa (ng/ml)	Gravedad reacción DPT	Síntomas iniciales					Diagnóstico final (FD)
													C	G	R	CV	N	
1	58	M	2	60	+	24	+	-	0,93	+	5,20	2	-	-	-	-	-	+
2	54	M	1	20	-	16	+	-	0,04	-	/	-	-	-	-	-	-	-
3	73	F	1	30	-	9	-	-	0,03	-	/	-	-	-	-	-	-	-
4	71	M	1	60	-	13	+	-	0,01	+	8,02	1	-	-	-	-	-	+
5	79	F	1	1440	-	0	-	-	0,01	-	/	-	-	-	-	-	-	-
6	71	F	1	10	-	23	-	5 ID	0	-	/	-	-	-	-	-	-	-
7	65	M	1	30	-	0	-	-	0	-	/	-	-	-	-	-	-	-
8	66	F	2	60	-	28	-	-	0	+	4,77	2	-	-	-	-	-	+
9	57	F	2	120	+	21	+	-	0,13	+	4,85	2	-	-	-	-	-	+
10	57	F	3	30	+	23	+	-	0	+	8,10	2	-	-	-	-	-	+
11	59	M	2	10	-	8	-	-	0,27	-	/	-	-	-	-	-	-	-
12	57	M	2	120	+	2	-	-	0,05	+	5,20	2	-	-	-	-	-	+
13	64	F	2	30	+	15	+	-	0,26	-	/	-	-	-	-	-	-	-
14	71	M	2	180	+	29	+	-	0,02	-	/	-	-	-	-	-	-	-
15	66	F	2	40	+	19	+	-	0,08	-	/	-	-	-	-	-	-	-
16	59	M	1	30	-	12	+	-	0,76	-	/	-	-	-	-	-	-	-
17	73	M	1	30	-	6	-	5 ID	0,32	-	/	-	-	-	-	-	-	-
18	76	M	1	240	-	7	-	-	0	-	/	-	-	-	-	-	-	-
19	62	F	2	120	-	0	-	-	0	-	/	-	-	-	-	-	-	-
20	52	M	2	60	-	11	-	-	0,05	-	/	-	-	-	-	-	-	-
21	62	F	2	60	-	12	+	-	0,44	-	/	-	-	-	-	-	-	-
22	50	M	1	60	-	25	+	-	0,03	-	/	-	-	-	-	-	-	-
23	64	M	1	60	-	14	+	-	0,01	-	/	-	-	-	-	-	-	-
24	71	F	2	90	-	0	-	-	0,09	-	/	-	-	-	-	-	-	-
25	69	M	1	40	-	6	-	-	0,01	+	4,77	1	-	-	-	-	-	+
26	55	M	2	30	-	8	-	-	0,09	+	6,07	1	-	-	-	-	-	+
27	66	F	2	30	+	8	-	-	0,03	+	3,70	1	-	-	-	-	-	+
28	63	F	2	30	-	3	-	-	0,01	+	2,25	1	-	-	-	-	-	+
29	48	M	1	90	+	5	-	-	0,06	+	1,23	2	-	-	-	-	-	+
30	80	M	1	60	-	15	-	-	0,03	-	/	-	-	-	-	-	-	-
31	42	M	3	5	-	8	-	-	0,05	-	/	-	-	-	-	-	-	-
32	63	F	1	120	+	10	-	-	0	+	39,6	3	-	-	-	-	-	+
33	77	M	2	120	-	1	-	-	0,02	-	/	-	-	-	-	-	-	-
34	52	F	1	90	+	14	+	-	0,38	-	/	-	-	-	-	-	-	+
35	50	M	1	10	+	7	-	5 SPT	0,72	NU	/	-	-	-	-	-	-	+

LEYENDA:

RT: Retratamiento; sigE: IgE específica; HSR: reacción de hipersensibilidad; DPT: provocación controlada; C: cutáneas; R: respiratorias; G: gastrointestinales; CV: cardiovasculares; N: neuromusculares; F: fiebre/escalofrío; SPT: prick test; ID: intradermoreacción; NU: No realizado; UC: Diagnóstico final no confirmado. La triptasa en las provocaciones controladas positivas se extrajo 60 minutos tras la reacción.
CONVERTIDORES POSITIVOS: El paciente 15 y el paciente 21 presentaron reacciones de hipersensibilidad durante el seguimiento tras haber presentado una provocación controlada negativa (tras 2 y 3 administraciones sin incidencias, respectivamente). El número 15 positivizó a un prick test positivo a 0,5 mg/ml y a una IgE específica de 4,5 UI/L. El número 21 positivizó a una intradermoreacción positiva a 0,5 mg/ml y a una IgE específica de 2,28 UI/L.

TABLA 8: Características y resultados del diagnóstico final tras completar el protocolo diagnóstico (anamnesis, pruebas cutáneas, IgE específica frente a oxaliplatino, triptasa, provocación controlada) de 74 pacientes remitidos por haber reaccionado con oxaliplatino a nuestro Programa de Desensibilización en el periodo de tiempo de 3 años.

36	84	M	3	60	-	0	+ 0.5 ID	0,05	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
37	72	M	3	10	+	3	- 0.5 SPT	10,1	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
38	58	M	2	15	+	7	- 5 SPT	0,21	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
39	63	M	1	60	-	4	- 0.5 ID	0,33	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
40	75	F	2	30	+	3	- 0.5 ID	0,02	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
41	76	M	2	30	-	8	- 0.5 ID	0,36	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
42	52	F	2	10	-	7	- 0.5 ID	0,4	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
43	64	F	3	10	-	9	+ 5 SPT	1,21	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
44	64	M	1	10	+	26	+ 5 ID	0,71	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
45	65	M	2	10	-	5	- 0.5 SPT	2,28	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
46	51	M	1	30	+	10	- 0.5 ID	0,03	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
47	73	M	3	31	-	7	- 5 SPT	0,21	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
48	76	F	3	20	-	14	- 5 SPT	4,6	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
49	51	M	1	60	-	12	- 5 ID	0,26	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
50	72	M	2	10	-	10	- 0.5 SPT	0,07	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
51	50	M	2	120	-	0	-	0,03	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
52	74	M	2	120	-	12	+ -	0,05	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
53	80	F	3	100	-	1	- NU	2,02	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
54	77	M	2	120	+	1	-	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
55	74	F	3	135	+	1	- NU	0,89	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
56	81	F	2	30	-	5	- NU	0,84	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
57	74	M	1	30	+	5	- NU	0,22	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
58	57	F	3	120	-	13	-	0,04	+	16,8	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
59	63	M	3	10	-	19	-	0,05	+	5,84	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
60	55	M	1	20	+	9	+ -	0,08	+	2,05	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
61	48	M	2	5	-	12	+ 5 SPT	0,32	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
62	51	M	2	5	-	1	+ 5 SPT	0,10	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
63	51	F	2	60	-	4	+ -	0,09	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
64	33	M	2	10	-	4	-	0,03	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
65	62	M	3	45	-	7	- 5 SPT	4,88	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
66	44	M	3	30	+	5	+ 5 ID	0,07	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
67	72	F	3	60	+	8	+ 5 ID	0,36	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
68	59	F	1	60	-	0	-	0,06	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
69	67	F	3	120	-	1	+ -	0	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
70	56	M	1	10	-	12	- 0.5 ID	0,81	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
71	63	F	2	30	-	2	-	0,04	+	7,94	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
72	52	M	1	30	+	6	-	0,27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
73	49	F	3	10	-	11	- 0.5 ID	10,1	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
74	48	M	1	60	+	4	-	0,03	+	2,27	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+

LEYENDA:

RT: Retratamiento; sigE: IgE específica; HSR: reacción de hipersensibilidad; DPT: provocación controlada; C: cutáneas; R: respiratorios; G: gastrointestinales; CV: cardiovasculares; N: neuromusculares; F: fiebre/escalofrío; SPT: prick test; ID: intradermorreacción; NU: No realizado; UC: Diagnóstico final no confirmado. La triptasa en las provocaciones controladas positivas se extrajo 60 minutos tras la reacción.

CONVERTIDORES POSITIVOS: El paciente 15 y el paciente 21 presentaron reacciones de hipersensibilidad durante el seguimiento tras haber presentado una provocación controlada negativa (tras 2 y 3 administraciones sin incidencias, respectivamente). El número 15 positivizó a un prick test positivo a 0,5 mg/ml y a una IgE específica de 4,5 UI/L. El número 21 positivizó a una intradermorreacción positiva a 0,5 mg/ml y a una IgE específica de 2,28 UI/L.

4.2.3.4. Pruebas cutáneas falsamente positivas.

De forma llamativa, siete pacientes con pruebas cutáneas positivas presentaron una provocación controlada negativa y sin reacciones durante el seguimiento: cuatro pacientes que habían reaccionado con paclitaxel con intradermorreacción positiva a 6 mg/ml; dos pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino con intradermorreacción positiva a 5 mg/ml y un paciente que había reaccionado con carboplatino con intradermorreacción positiva a 10 mg/ml.

4.2.3.5. Provocaciones controladas adicionales con fármacos concomitantes.

Se requirieron provocaciones controladas adicionales en la mayoría de los casos (fármacos concomitantes, premedicaciones, etc.) y en ningún caso se confirmó reacción frente a un fármaco distinto al de sospecha salvo en el caso de los regímenes quimioterápicos que incluían leucovorín. El leucovorín (folinato cálcico) se administra habitualmente con otros fármacos en algunos esquemas quimioterápicos (por ejemplo, junto a oxaliplatino, irinotecán, etc.) (82). A lo largo del periodo de tres años del estudio se demostró que el leucovorín había sido el agente causal de la reacción de hipersensibilidad en 11 de 186 pacientes (en los que, por supuesto, se había confirmado tolerancia al fármaco inicial de consulta mediante provocación controlada).

Todos los pacientes reactivos (independientemente de la gravedad de su reacción) toleraron el "protocolo de reinicio" para las provocaciones positivas, salvo un paciente que presentó una reacción grave durante su provocación con paclitaxel y, posteriormente, eritema persistente y disnea durante el protocolo de reinicio; así como con un paciente que presentó fiebre y dolor lumbar durante la provocación con oxaliplatino y, posteriormente, presentó una recidiva de los mismos síntomas durante el protocolo de reinicio.

4.2.4. Asociaciones entre el diagnóstico final y distintas variables.

Los resultados para el análisis univariante y multivariante que se empleó para el estudio de asociaciones entre el diagnóstico final y ciertas variables de la valoración inicial se muestran en detalle en la tabla 9. Se empleó el análisis univariante con la prueba Chi-cuadrado para encontrar asociaciones significativas entre el resultado en el diagnóstico final y varias variables de la valoración inicial. El análisis multivariante mediante regresión logística multinomial se empleó para confirmar la importancia de estas asociaciones e identificar predictores significativos del diagnóstico final. De todas aquellas comparaciones multivariantes, sólo se muestran en la tabla 9 aquellas asociaciones con asociación significativa como predictores del diagnóstico final.

TABLA 9: Comparación entre los datos de la valoración inicial y los resultados del diagnóstico final del paciente (DF).

ANÁLISIS UNIVARIANTE				
CARACTERÍSTICAS	DF POSITIVO (n = 78)	DF NEGATIVO (n = 65)	DF NO CONFIRMADO (n = 43)	Valor P
Sexo				0,85
Femenino	45	38	27	
Masculino	33	27	16	
Antecedentes de atopia				0,14
Sí	21	13	16	
No	57	52	27	
Alergia a medicamentos				0,57
Sí	14	12	11	
No	64	53	32	
Gravedad (Brown)				0,06
Grado 1	29	33	14	
Grado 2	33	26	16	
Grado 3	15	6	13	
Tiempo de latencia				0,59
< 15 min	30	23	19	
15-60 min	34	26	13	
> 60 min	14	16	11	
Reacciones previas				0,03
Sí	28	11	10	
No	50	54	33	
Retratamiento				0,34
No	57	54	32	
Sí	21	11	11	
Cutáneos				0,01
Sí	67	43	36	
No	11	22	7	
Gastrointestinales				0,005
Sí	23	5	9	
No	55	60	34	
Respiratorios				0,13
Sí	37	25	25	
No	41	40	18	
Cardiovasculares				0,001
Sí	27	9	20	
No	51	56	23	
Neuromusculares				0,79
Sí	5	4	4	
No	73	61	39	
Fiebre/escalofríos				0,95
Sí	15	12	9	
No	63	53	34	
Fármaco sospechoso				0,004
Platinos	50	31	14	
Taxanos	17	17	9	
Biológicos	7	9	14	
Otros	4	8	6	
ANÁLISIS MULTIVARIANTE				
ASOCIACIÓN VARIABLE-DIAGNÓSTICO FINAL	RR	95% CI	valor p	
Fármaco sospechoso				
Platinos - POSITIVO	2.09	1.03-2.53	0.04	
Biológicos - NO CONFIRMADO	2.31	1.21-9.83	0.02	
Reacciones previas				
Sí - POSITIVO	3.99	1.69-9.44	0.002	
Cutáneos				
Sí - POSITIVO	3.46	1.41-8.47	0.007	
Gastrointestinales				
Sí- POSITIVO	2.87	1.69-16.07	0.004	
Cardiovasculares				
Sí - NO CONFIRMADO	3.15	1.79-12.28	0.002	

4.2.5. Resultados específicos de los pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino.

Se valoraron 74 pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino en el periodo de tres años de duración del estudio. Las características de este subgrupo de pacientes y los resultados de su diagnóstico alergológico se muestran en la tabla 8. Asimismo, los datos adicionales sobre el análisis estadístico al que se sometieron la Historia Clínica, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica como pruebas diagnósticas se muestran en las tablas 10 y 11. En la tabla 10, se realizaron los cálculos para validación teniendo en cuenta el Diagnóstico Final como Patrón Oro para los 74 pacientes valorados. En la tabla 11, se realizaron estos cálculos para un subgrupo de riesgo bajo/moderado representado exclusivamente por los 41 pacientes sometidos a Provocación Controlada, utilizando como Patrón Oro el resultado en la Provocación Controlada.

TABLA 10: Valoración de la historia clínica, las pruebas cutáneas (prick e intradermorreacción) y la determinación de IgE específica como pruebas diagnósticas en 74 pacientes remitidos por haber reaccionado con oxaliplatino, utilizando como Patrón Oro el Diagnóstico Final:

IgE específica frente a oxaliplatino	Punto de corte 0,10 UI/L (95% CI)	Punto de corte 0,35 UI/L (95% CI)
Sensibilidad	0,51 (0,37 - 0,65)	0,34 (0,30 - 0,47)
Fracción de verdaderos positivos (sensibilidad %)	51%	34%
Especificidad	0,719 (0,563 - 0,875)	0,903 (0,797 - 1,000)
Fracción de verdaderos negativos (especificidad %)	71,9%	90,3%
Valor predictivo positivo	73,5% (58,7 - 88,4)	85% (69,4 - 100,0)
Valor predictivo negativo	48,9% (34,6 - 63,2)	45,9% (33,4 - 58,4)
Cociente de probabilidad +	1,8 (1,0 - 3,4)	3,5 (1,1 - 11,0)
Cociente de probabilidad -	0,7 (0,5 - 1,0)	0,7 (0,6 - 0,9)
Fracción de falsos positivos	28,1%	9,7%
Fracción de falsos negativos	49%	66%
Pruebas cutáneas (prick e ID)		
	(95% CI)	
Sensibilidad	0,575 (0,422 - 0,728)	
Fracción de verdaderos positivos (sensibilidad %)	57,5%	
Especificidad	0,917 (0,806 - 1,02)	
Fracción de verdaderos negativos (especificidad %)	91,7%	
Valor predictivo positivo	92% (81,4 - 102,6)	
Valor predictivo negativo	56,4% (40,8 - 72,0)	
Cociente de probabilidad +	6,9 (1,8 - 26,7)	
Cociente de probabilidad -	0,4 (0,3 - 0,7)	
Fracción de falsos positivos	8,3%	
Fracción de falsos negativos	42,5%	
Historia Clínica		
	(95% CI)	
Sensibilidad	0,976 (0,622 - 1,028)	
Fracción de verdaderos positivos (sensibilidad %)	97,6%	
Especificidad	0,04 (-0,037 - 0,117)	
Fracción de verdaderos negativos (especificidad %)	4%	
Valor predictivo positivo	62,5% (50,6 - 74,4)	
Valor predictivo negativo	50% (-19,3 - 119,3)	
Cociente de probabilidad +	1,01 (0,9 - 1,1)	
Cociente de probabilidad -	0,6 (0,0 - 9,2)	
Fracción de falsos positivos	96%	
Fracción de falsos negativos	2,4%	

LEYENDA:

Calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para la determinación de IgE específica (puntos de corte en 0,10 y 0,35 UI/L), utilizando el diagnóstico final como Patrón Oro. Para evitar posibles sesgos, las provocaciones controladas se realizaron independientemente de los resultados de IgE específica frente a oxaliplatino. Asimismo, se calcularon estos índices para las pruebas cutáneas y la Historia Clínica.

Se excluyeron aquellos pacientes con un diagnóstico final sin confirmar (aquellos que no cumplieron criterios para ser diagnosticados como "positivos" o "negativos"). Del total de 74 pacientes que reaccionaron con oxaliplatino, se excluyeron 10 pacientes porque no cumplieron criterios para ser considerados positivos o negativos.

TABLA 11: Valoración de la historia clínica, las pruebas cutáneas (prick e intradermorreacción) y la determinación de IgE específica como pruebas diagnósticas en el subgrupo de los 41 pacientes remitidos por haber reaccionado con oxaliplatino que fueron sometidos a Provocación Controlada, utilizando como Patrón Oro el resultado de la Provocación Controlada:

IgE específica frente a oxaliplatino	Punto de corte 0,10 UI/L (95% CI)	Punto de corte 0,35 UI/L (95% CI)
Sensibilidad	0,118 (0,035 - 0,308)	0,059 (0,047 - 0,072)
Fracción de verdaderos positivos (sensibilidad %)	11,8%	5,9%
Especificidad	0,667 (0,478 - 0,855)	0,875 (0,743 - 1,007)
Fracción de verdaderos negativos (especificidad %)	66,7%	87,5%
Valor predictivo positivo	20% (-4,79 - 44,79)	25% (-17,43 - 67,43)
Valor predictivo negativo	51,61% (34,02 - 69,2)	56,75% (40,79 - 72,72)
Cociente de probabilidad +	0,35 (0,08 - 1,55)	0,4 (0,05 - 4,14)
Cociente de probabilidad -	1,32 (0,94 - 1,84)	1,07 (0,88 - 1,30)
Fracción de falsos positivos	33,34%	12,5%
Fracción de falsos negativos	88,24%	94,12%
Historia Clínica		
	(95% CI)	
Sensibilidad	0,941 (0,422 - 1,128)	
Fracción de verdaderos positivos (sensibilidad %)	94,11%	
Especificidad	0,042 (-0,038 - 0,122)	
Fracción de verdaderos negativos (especificidad %)	4,2%	
Valor predictivo positivo	41,02% (25,58 - 56,46)	
Valor predictivo negativo	50% (-19,29 - 119,29)	
Cociente de probabilidad +	0,98 (0,84 - 1,13)	
Cociente de probabilidad -	1,41 (0,09 - 21,03)	
Fracción de falsos positivos	95,8%	
Fracción de falsos negativos	5,89%	

LEYENDA:

Calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para la determinación de IgE específica (puntos de corte en 0,10 y 0,35 UI/L), utilizando el resultado de la Provocación Controlada como Patrón Oro. Para evitar posibles sesgos, las provocaciones controladas se realizaron independientemente de los resultados de IgE específica frente a oxaliplatino. Asimismo, se calcularon estos índices para la Historia Clínica. Dado que ningún paciente con pruebas cutáneas positivas presentó una provocación controlada positiva, resulta imposible calcular los índices para las pruebas cutáneas en este subgrupo de pacientes.

Se excluyeron aquellos pacientes que no se sometieron a Provocación Controlada. Del total de 74 pacientes que reaccionaron con oxaliplatino, se excluyeron 33 pacientes porque no se sometieron a provocación.

5. Discusión

5.1. ESTUDIO A: Validación de un nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa como herramienta terapéutica para pacientes con hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos en un periodo de tiempo de un año.

5.1.1. Efectividad.

Durante un periodo de tiempo de un año, se realizaron 189 desensibilizaciones a varios agentes citostáticos mediante un nuevo protocolo de desensibilización rápida. Todos los pacientes pudieron recibir su dosis final, excepto uno (que decidió retirar su consentimiento para continuar sin haber concluido una primera desensibilización con reacciones irruptivas); esto prueba la efectividad del nuevo protocolo a la hora de administrar agentes quimioterápicos a pacientes alérgicos a los mismos.

5.1.2. Seguridad.

5.1.2.1. Seguridad: Reacciones irruptivas.

La mayoría de las desensibilizaciones (94%) se llevaron a cabo sin reacciones irruptivas y la mayoría de ellas (61,5% de todas las reacciones) fueron leves, lo que demuestra un buen perfil de seguridad. Las reacciones moderadas o graves sólo se observaron durante 4 desensibilizaciones y no se observó ninguna anafilaxia, ni ninguna muerte. La mayoría de las reacciones irruptivas ocurrieron durante los últimos pasos del protocolo, como se ha observado en otras series (8). En nuestra experiencia, el empleo de bombas de infusión automáticas con opciones multi-paso programables pueden ayudar a garantizar mejores niveles de seguridad porque facilitan el trabajo de Enfermería y evitan posibles errores humanos fruto del cambio periódico (cada 15 minutos) del cambio de ritmo de infusión. Por otro lado, acortar el protocolo no ha aumentado aparentemente el número ni la

gravedad de las reacciones cuando se comparan los resultados con los de otros grupos (8). Sin embargo, este perfil de seguridad diferente podría verse influenciado por diferencias en nuestra población.

5.1.2.2. Seguridad: Manejo en ulteriores procedimientos.

Aunque la mayoría de las desensibilizaciones se realizaron sin presentar reacciones irruptivas, aproximadamente la mitad (48%) de los pacientes sufrieron una reacción durante su primera desensibilización. El empleo de premedicación mediante ácido acetilsalicílico y montelukast en pacientes que fueron desensibilizados nuevamente tras haber presentado reacciones irruptivas (sin variar el protocolo salvo la adición de la premedicación) hizo que los pacientes toleraran el siguiente procedimiento sin incidencias (salvo un paciente que requirió modificar su protocolo con pasos adicionales, presentando buena tolerancia a partir de la tercera desensibilización). El empleo de 500 mg de ácido acetilsalicílico en lugar de 325 mg (por motivos de disponibilidad comercial) no generó efectos adversos en los pacientes. Creemos, en base a esta experiencia, que la premedicación sistemática con ácido acetilsalicílico y montelukast podría mejorar la tolerancia de la desensibilización y debería emplearse de forma rutinaria para reducir el número de pacientes reactivos; esto, además, es consistente con otros artículos publicados (81).

5.1.2.3. Características de nuestra población de pacientes desensibilizados.

5.1.2.3.a. Características: Generalidades.

Nuestra población de pacientes desensibilizados tiene una mayor representación de pacientes varones que otras series (22). Las reacciones iniciales fueron principalmente moderadas o graves; solamente un 26% de los pacientes sufrieron una reacción inicial leve. Las prevalencias de atopia y alergia a medicamentos no fueron distintas de las que presenta la población general (5).

5.1.2.3.b. Características: Particularidades del grupo en tratamiento con oxaliplatino.

Los fármacos culpables implicados también difieren de los publicados por otras series; de manera que presentamos 38 desensibilizaciones a oxaliplatino realizadas en 10 pacientes; esto supone presentar los datos de la mayor serie de pacientes hasta la fecha con hipersensibilidad confirmada a oxaliplatino (sometidos a estudio de hipersensibilidad sistemático incluyendo provocación controlada) que recibieron su tratamiento con oxaliplatino mediante desensibilización rápida intravenosa. Estos pacientes sufrieron un total de 6 reacciones irruptivas (todas leves, excepto una reacción moderada). Estas reacciones aparecieron durante la primera desensibilización en 5 pacientes (50%). Añadir ácido acetilsalicílico y montelukast como premedicación al protocolo garantizó la tolerancia posterior, excepto en un paciente que sufrió una reacción leve durante su segunda desensibilización y requirió pasos adicionales en el protocolo para lograr buena tolerancia a partir de la tercera desensibilización.

5.1.3. Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo *in vivo*: Pruebas cutáneas.

5.1.3.1. Pruebas cutáneas: Taxanos.

Experiencias previas (33, 83) alegan que las pruebas cutáneas con taxanos tienen poco valor diagnóstico; sin embargo, nosotros encontramos dos paciente con pruebas cutáneas positivas a paclitaxel en este estudio. Además, se han publicado casos de reacciones IgE dependientes a paclitaxel (35) y, por tanto, pensamos que el empleo rutinario de pruebas cutáneas con taxanos podría ser de utilidad como marcador de riesgo.

5.1.3.2. Pruebas cutáneas: Platinos.

Existe un número de estudios que asocian un resultado negativo en las pruebas con carboplatino a un bajo riesgo de sufrir una reacción (62).

Existen datos de experiencia española previa intentando buscar concentraciones óptimas para las pruebas cutáneas con oxaliplatino de la mano de Herrero T y cols (28). Demostraron para el prick a 1 mg/ml y 10 mg/ml, en una serie de casos, la existencia de positividad a 10 mg/ml. Asimismo, encontraron positividad para la intradermorreacción (realizada a diferentes concentraciones: 0,001 mg/ml, 0,01 mg/ml y 0,1 mg/ml). Desde esta publicación ha crecido el interés en perfeccionar el diagnóstico de hipersensibilidad a este fármaco y ya en 2010 un artículo de revisión de opinión de expertos (8) recomienda emplear 5 mg/ml para el prick y concentraciones de 0,5 mg/ml y 5 mg/ml para la intradermorreacción. No obstante, las pruebas cutáneas con oxaliplatino aún no han sido validadas. Se han extraído diversas conclusiones de estudios con pequeñas poblaciones, sin capacidad de arrojar resultados consistentes. Autores como Markman, Pagani, Leguy-Seguín, Garufi, Zanotti y cols. (62, 84-88) han aportado mucha luz en el diagnóstico de hipersensibilidad a platinos y resumimos aquí su experiencia. Algunos de ellos, buscando la posible utilidad de las pruebas cutáneas con oxaliplatino, estiman que son positivas en un 75-80% de pacientes que han sufrido un cuadro clínico compatible con una reacción de hipersensibilidad; sin embargo, esas reacciones no fueron confirmadas. Buscando ya el significado predictivo de estas pruebas, existen estudios que sugieren que una prueba cutánea negativa con platinos muestra un bajo riesgo de anafilaxia y esto se ha estudiado de manera especial con el carboplatino; sin embargo, están descritas anafilaxias con oxaliplatino pese a pruebas negativas. En estudios más ambiciosos, realizando pruebas cutáneas sistemáticas previamente a presentar reacción en pacientes expuestos, algunos autores concluyen que una prueba cutánea positiva con platinos puede predecir una reacción de hipersensibilidad en pacientes que han recibido varias administraciones y, en este sentido, se ha descrito que un 75% de pacientes sin historia de reacción previa que positivizan pruebas cutáneas (realizadas sistemáticamente antes de los ciclos de forma preventiva) presentan una reacción de hipersensibilidad con la exposición a platinos.

Pese a estos datos aislados en cuanto al diagnóstico con platinos en general y con oxaliplatino en particular que, sin duda, son de interés: Son necesarios más estudios con un diseño específico para obtener sensibilidad, especificidad y valores predictivos para las pruebas cutáneas con oxaliplatino.

5.1.4. Marcadores diagnósticos y marcadores de riesgo *in vitro*: Determinación de IgE específica frente a oxaliplatino.

Se han realizado pocos estudios con ImmunoCAP® de ThermoFischer Scientific Phadia AB en pacientes alérgicos al oxaliplatino. En el Simposium de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica de 2008 se presentó una serie de casos de 5 pacientes con anafilaxia por oxaliplatino que presentaban positividad en prueba cutánea e ImmunoCAP®. Asimismo, en el congreso anual de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology del 2010 se presentó una serie de 24 pacientes (12 oxaliplatino y 12 carboplatino) de dos centros hospitalarios. Los datos arrojaban una buena sensibilidad (75%) y una especificidad baja (28,5%); no obstante, el Patrón Oro elegido para definir verdaderos positivos o negativos podría ser controvertido.

En nuestro estudio, aplicándose a nuestra población concreta, los resultados orientan a que la determinación de IgE específica para oxaliplatino, mediante la técnica de ImmunoCAP® de ThermoFischer Scientific Phadia AB, es muy específica pero poco sensible para identificar pacientes alérgicos al oxaliplatino. Sin embargo, somos conscientes de que existe un sesgo que podría estar afectando a los resultados, sobreestimando la especificidad e infravalorando la sensibilidad. Este sesgo de selección viene dado principalmente por la elección del Patrón Oro (que se ajusta al Patrón Oro del estudio alergológico positivo: Provocación controlada positiva) y a que muchos pacientes con prueba cutánea positiva no han concedido su consentimiento para someterse a provocación controlada. Pese a desconocerse con exactitud los valores predictivos de las pruebas cutáneas; esto podría estar ocultando a pacientes que han sido dados como positivos y que son en realidad negativos. Por tanto, se requerirían estudios prospectivos con diseño específico para validar correctamente estas técnicas

diagnósticas, en ese sentido, el **ESTUDIO B**, que pasamos a discutir a continuación, arroja datos extraídos de una mayor cantidad de pacientes.

5.2. ESTUDIO B: Validación de la prueba diagnóstica de provocación controlada en el estudio de las reacciones de hipersensibilidad frente a agentes antineoplásicos y biológicos en un periodo de tiempo de tres años.

5.2.1. Puntos clave

- Este es el primer estudio en que se presentan datos sobre provocaciones controladas (más de 100) con agentes antineoplásicos y agentes biológicos. El 64% (67/104) de todas las provocaciones controladas fueron negativas y, por tanto, se descartó hipersensibilidad en el 36% (67/186) de todos los pacientes remitidos (evitando, por tanto, la necesidad de desensibilización en estos pacientes y permitiéndoles continuar normalmente con sus tratamientos).

- Esta es la primera vez que se aportan datos sobre cocientes de probabilidad, junto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos para las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica en pacientes que se han sometido a provocación controlada para confirmar o descartar hipersensibilidad.

5.2.2. Provocación controlada: experiencia previa como prueba diagnóstica.

En el **ESTUDIO A**, encontramos que el 21% de todos los pacientes remitidos habían presentado una provocación negativa con agentes antineoplásicos y biológicos, con el **ESTUDIO B**, ampliamos esos datos preliminares de forma específica.

Previamente al **ESTUDIO A**, no se han publicado datos de provocación controlada con estos fármacos; sin embargo, la provocación controlada se ha empleado de forma segura como piedra angular de los protocolos diagnósticos en el estudio de hipersensibilidad a diferentes fármacos: antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos betalactámicos, antibióticos distintos a betalactámicos,

inhibidores de la bomba de protones, etc. (71-73, 89). Un artículo reciente, que evaluó pacientes con historia clínica inequívoca de urticaria y/o angioedema tras la toma de antiinflamatorios no esteroideos, en el que los pacientes se sometían a provocación controlada con antiinflamatorios no esteroideos, se observó que el 21% (16/75) de los pacientes no reaccionaron con ninguno de los fármacos causales (90). Los datos al respecto en antibióticos betalactámicos varían dependiendo de la población y el tipo de reacción; sin embargo, muchos pacientes con reacciones aparentemente claras de hipersensibilidad frente a estos fármacos también presentan un porcentaje similar de provocaciones controladas negativas (52, 89, 91).

5.2.3. Provocación controlada previa a la desensibilización rápida.

La provocación controlada no se ha usado hasta el momento como herramienta diagnóstica previa a la desensibilización rápida a agentes antineoplásicos y biológicos en trabajos previos (22, 40, 92-94). Sin embargo, tanto el **ESTUDIO A** como otros trabajos recientes publicados por nuestro grupo, demuestran que la provocación controlada previa a la desensibilización rápida podría ser necesaria e incluso óptima para ciertos fármacos (43-44, 82). Asimismo, otros autores (en el caso del manejo diagnóstico y terapéutico de la hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos o AINE) han empleado la provocación controlada previa a la desensibilización rápida incluso en pacientes con reacciones graves (74).

En nuestra población, el 32% de los platinos, el 40% de los taxanos y el 30% de los agentes biológicos, presentaron una provocación controlada negativa y no requirieron, por tanto, someterse a desensibilización rápida. A raíz de estos datos, creemos que incluir la provocación controlada dentro de los protocolos diagnósticos previos a la desensibilización puede reducir la cantidad de pacientes que finalmente se someten a desensibilización rápida. Asimismo, los datos sobre provocación controlada se deberían presentar clara y abiertamente en aquellos estudios que se dediquen a estudiar procedimientos de desensibilización, porque

omitir la provocación controlada en los protocolos diagnósticos previos a la desensibilización puede llevar a importantes sesgos de selección (por ejemplo: un alto porcentaje de pacientes no alérgicos que se someten a desensibilización rápida y, por tanto, favorecen una sobreestimación de la efectividad y la seguridad del procedimiento).

5.2.4. Provocación controlada: Seguridad y manejo.

Aunque el 49% de las provocaciones controladas positivas se caracterizaron por presentar reacciones leves, hasta el 11% de las provocaciones controladas positivas presentaron una reacción grave. La provocación controlada en una prueba de alto riesgo y debe realizarse en centros especializados y equipados con recursos específicos, personal experto y un área especial para llevar a cabo estas técnicas (43-44, 48, 82).

La apropiada selección del paciente candidato a provocación controlada (mediante estratificación del riesgo, pruebas cutáneas y, en el futuro cercano, determinación de IgE específica) así como el manejo por parte de expertos en alergia a medicamentos son los puntos clave para evitar riesgos innecesarios. Aunque algunos grupos se han esforzado por encontrar factores de riesgo que pudieran predecir reacciones graves durante las provocaciones controladas con fármacos (95), los resultados de las provocaciones controladas continúan siendo impredecibles en cada paciente individual.

No existen guías internacionales para la provocación controlada con agentes antineoplásicos y biológicos, así que los protocolos de provocación controlada podrían variar localmente. El protocolo de provocación controlada presentado durante este estudio con objetivo de validación de técnicas se basa en la readministración del fármaco sospechoso bajo condiciones estándar similares a las que ocasionaron la reacción inicial (con el objeto de evitar una posible inducción de tolerancia causada por ritmos de infusión más lentos o premedicaciones intensificadas).

En nuestra población, 35 de los 37 pacientes con provocación positiva, independientemente de la gravedad de su reacción, toleraron el "protocolo de reinicio" sin presentar reacciones adicionales. Por tanto, cuando nos enfrentamos a una provocación controlada positiva con agentes antineoplásicos o biológicos, reiniciar cautelosamente la infusión del agente causal una vez se hayan controlado los síntomas puede ser una manera de proceder muy útil para garantizar que los pacientes reciben el tratamiento deseado independientemente del resultado de la prueba de provocación. Estudios previos con paclitaxel (34) y antiinflamatorios no esteroideos (74) han observado este fenómeno de tolerancia al fármaco causal en los minutos u horas inmediatamente posteriores a la reacción de hipersensibilidad.

Para minimizar los riesgos, creemos que el empleo de provocaciones controladas y "protocolos de reinicio" sólo se deberían llevar a cabo por parte de alergólogos expertos con experiencia clínica en alergia a medicamentos y acceso a un equipo multidisciplinar que permita un acercamiento individualizado para cada paciente, con estrategias de gestión del riesgo, personal adecuadamente entrenado e instalaciones apropiadas (áreas especiales para estas técnicas, como por ejemplo camas en UVI Médica) (20, 43, 48).

5.2.5. Factores asociados con el diagnóstico final.

Como se muestra en la tabla 9, en los pacientes con historia de reacciones previas con el mismo fármaco sospechoso se observó un riesgo aumentado de presentar un diagnóstico final positivo (RR, 2,99; 95% CI, 1,69-9,44). Muchas de estas reacciones son leves y o bien no se recogen en la Historia Clínica o bien el paciente ni siquiera las comenta (muchas veces por no considerarlas importantes, otras por miedo a que se le retire su tratamiento) (51, 76, 82). Instaurar medidas que motiven la detección temprana de reacciones leves durante la administración de agentes antineoplásicos o biológicos y la derivación rápida al especialista en Alergología podrían prevenir los riesgos de los errores como las "provocaciones no controladas" (en otras palabras: administrar, en un entorno inadecuado y por parte de personal sin entrenamiento específico y/o sin conocimiento de la

reacción previa, un fármaco sospechoso de haber causado una reacción de hipersensibilidad a un paciente que no se haya sometido a una valoración alérgica).

Todos los fármacos bajo sospecha presentaron un riesgo reducido de presentar un diagnóstico final positivo cuando se compararon con los platinos, esto podría explicarse por un posible potencial sensibilizante mayor o por otras causas. Por otro lado, en los agentes biológicos se observó un riesgo aumentado (RR, 2,31; 95% CI, 1,21-9,83) de presentar un diagnóstico final sin confirmación, posiblemente a causa de la amplia variedad de alternativas terapéuticas que se encuentra para estos tratamientos.

Los síntomas cutáneos se asociaron a un riesgo aumentado de diagnóstico final positivo (RR, 2,46; 95% CI, 1,41-8,47). En el **ESTUDIO A**, hasta el 90% de los pacientes con un diagnóstico final positivo presentaron este tipo de síntomas. Los síntomas gastrointestinales se asociaron con un riesgo aumentado de diagnóstico positivo (RR, 2,87; 95% CI, 1,69-16,07) y estos datos son consistentes con hallazgos similares previos (57). Los síntomas cardiovasculares se asociaron con un riesgo aumentado de presentar un diagnóstico final sin confirmación (RR, 3,15; 95% CI, 1,79-12,28) y esto podría explicarse porque los síntomas cardiovasculares se encuentran en reacciones graves que pueden llevar a eludir la provocación controlada por alto riesgo o a cambiar a alternativas terapéuticas por miedo a reexponer al paciente al fármaco bajo sospecha. En cualquier caso, en base a nuestros datos y a los datos de otros grupos (43, 44, 82, 90), creemos que los síntomas, la impresión clínica o la Historia Clínica por sí mismas pueden no llevarnos a un diagnóstico cierto y esto puede estar influenciado por diversos factores, incluyendo distintas entidades que pueden presentarse con síntomas similares a la anafilaxia (79, 96).

Por otra parte, algunos factores (sexo, tiempo de latencia entre administración y reacción, síntomas neuromusculares, fiebre/escalofríos, etc.) no se asociaron con el diagnóstico final. Al contrario que lo que se opina generalmente, no encontramos asociación entre la gravedad de la reacción inicial y el diagnóstico

final (en nuestra población y siguiendo nuestros protocolos diagnósticos). Como se observó en el ESTUDIO A, no encontramos asociación entre los antecedentes de atopia o la alergia a otros medicamentos confirmada y el resultado en el diagnóstico final. Adicionalmente, un estudio (97) encontró asociación entre el riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad con carboplatino y el hecho de reintroducir este tratamiento en pacientes que habían recibido previamente carboplatino pero llevaban un periodo de descanso sin tratamiento superior a 12 meses. Nos referimos a esta reintroducción como "retratamiento" y no encontramos asociación entre retratamiento y el resultado en el diagnóstico final en nuestra población.

Estas disparidades con otros grupos podrían estar causadas por un sesgo de selección por su parte, al no haber sometido a provocación controlada como comprobación objetiva de hipersensibilidad a sus pacientes en estudio.

5.2.6. Pacientes que presentaron reacción con oxaliplatino: pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y posibles fenotipos.

Durante el periodo del estudio se valoraron 74 pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino. El 55% (41/74) de ellos se sometió a provocación controlada y el 59% (24/41) de estas provocaciones controladas fueron negativas. Treinta y tres pacientes que habían reaccionado con oxaliplatino no se sometieron a provocación controlada y estos fueron los motivos para no hacerlo: Un 6% (2/33) cambió a un tratamiento alternativo, un 15% (5/33) se clasificaron con pacientes de alto riesgo durante la estratificación de riesgo y un 78% (26/33) no consintieron someterse a provocación controlada tras explicación exhaustiva de su valoración individual de la relación beneficio/riesgo de acuerdo a su reacción inicial y los resultados de sus pruebas cutáneas.

Se siguió a todos los pacientes que presentaron una provocación controlada negativa y dos de ellos fueron "convertidores positivos": pacientes que habían presentado pruebas cutáneas, serológicas y provocación controlada negativas, pero que posteriormente positivizaron y presentaron una reacción, como se

muestra en la tabla 8. Los pacientes "convertidores positivos" con oxaliplatino ya se han descrito en trabajos previos (94). Nuestros dos "convertidores positivos" se habían sometido al estudio alergológico al menos seis meses después de haber sufrido la reacción de consulta y resulta interesante saber que otros autores han encontrado relación entre estos intervalos temporales y la aparición de "convertidores positivos" (77). En base a estos datos, creemos que los pacientes que han reaccionado con oxaliplatino, y que posteriormente han presentado una provocación controlada negativa, podrían beneficiarse de un seguimiento estrecho que incluyera pruebas cutáneas de cribado; medidas preventivas similares ya han sido propuestas por otros autores (85).

Varios pacientes presentaron fiebre y/o escalofríos durante sus reacciones iniciales con oxaliplatino (TABLA 8); pero, el "paciente 32", que había presentado exclusivamente escalofríos y fiebre durante la reacción inicial (sin otros síntomas asociados), presentó una anafilaxia grave durante la provocación controlada y sus niveles de triptasa se elevaron a 39,6 ng/ml. Como se ha descrito previamente (51, 82), la aparición de fiebre o escalofríos durante la administración de quimioterapia en esquemas que contengan platinos o leucovorin pueden ser el prelude de reacciones anafilácticas más graves en administraciones posteriores. En base a estos datos, creemos que los pacientes que presentan estos síntomas atípicos para hipersensibilidad podrían beneficiarse de valoración alergológica cautelosa (51).

Tanto la determinación de IgE y las pruebas cutáneas con oxaliplatino han arrojado datos de buena especificidad, valores predictivos positivos y cocientes de probabilidad positivos. Estos resultados son especialmente robustos para la determinación de IgE específica frente oxaliplatino, ya que la provocación controlada se llevó a cabo independientemente del resultado de la determinación de IgE específica. Sin embargo, los resultados para las pruebas cutáneas podrían estar sobreestimados, ya que muchos pacientes con pruebas cutáneas positivas no se sometieron a provocación controlada tras explicarles exhaustivamente los riesgos individuales del procedimiento en relación a sus características, su reacción y el resultado en las pruebas cutáneas. En cualquier caso, la sensibilidad,

el valor predictivo negativo y el cociente de probabilidad negativo para ambas pruebas es sorprendentemente bajo; pero, estos datos son compatibles con lo observado en el ESTUDIO A. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo están directamente relacionados con la prevalencia del evento/enfermedad estudiados; por tanto, el resultado que hemos obtenido de estos indicadores sería sólo aplicable a nuestra población, como dato de validación interna.

5.2.7. Hallazgos adicionales: falsos positivos en las pruebas cutáneas.

Siete pacientes con pruebas cutáneas positivas (todas ellas intradermorreacción) con paclitaxel 6 mg/ml, oxaliplatino 5 mg/ml y carboplatino 10 mg/ml presentaron una provocación controlada negativa y no presentaron reacciones durante el seguimiento. Esto podría explicarse por sensibilización subclínica, atopia latente o concentraciones irritantes (92, 98), pero serían necesarios más estudios para esclarecer las causas de este fenómeno.

5.2.8. Limitaciones generales.

Existen ciertas limitaciones de este estudio en cuanto a las conclusiones para los grupos "agentes biológicos" y "otros fármacos", en concreto: el tratarse de grupos con menor número de pacientes y de características más homogéneas, el amplio espectro de fármacos estudiados y la posibilidad de distintos mecanismos implicados en las reacciones de estos grupos de fármacos.

6. Conclusiones

6.1. ESTUDIO A: Validación de un nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa como herramienta terapéutica para pacientes con hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos en un periodo de tiempo de un año.

A) En el seno de un Programa de Desensibilización, manejado por expertos en desensibilización a fármacos y en un ambiente multidisciplinar, este nuevo protocolo de desensibilización rápida intravenosa ha demostrado ser una herramienta terapéutica efectiva para la hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos.

B) Este protocolo está diseñado para durar aproximadamente 4 horas (el protocolo de desensibilización rápida intravenosa más corto que conocemos) y permite desensibilizaciones en una mañana.

C) Este nuevo protocolo se ha empleado con éxito (validado *in vivo*) para diferentes fármacos (oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, ciclofosfamida y rituximab), así como para diferentes tipos de reacciones inmediatas (IgE dependientes e IgE independientes).

D) Por otro lado, hemos profundizado en la valoración de pruebas diagnósticas novedosas como la determinación de IgE específica frente a oxaliplatino mediante la técnica del ImmunoCAP® de Thermo Fischer Scientific Phadia AB y concluimos que podría ser una técnica mínimamente invasiva y de bajo riesgo de mucha utilidad en el futuro.

E) Además, la población incluida en este estudio nos permite presentar los resultados de la primera serie de pacientes (con hipersensibilidad demostrada mediante un protocolo diagnóstico con provocación controlada) desensibilizados a oxaliplatino publicada, validando una alternativa terapéutica segura y efectiva

que cambiará sustancialmente el manejo clínico de los pacientes alérgicos a oxaliplatino.

F) Finalmente, concluimos que, según nuestra experiencia y la de otros grupos, el empleo universal de estas técnicas por parte de Programas de Desensibilización multidisciplinares (liderados por alergólogos expertos en desensibilización) podría garantizar el acceso de muchos pacientes a terapias de primera elección (de las que se ven privados a día de hoy) y, por tanto, el manejo de estos pacientes en Programas de Desensibilización adecuados debería convertirse en práctica clínica diaria habitual en los hospitales que pretendan ofrecer unos cuidados médicos adaptados al siglo XXI.

6.2. ESTUDIO B: Validación de la prueba diagnóstica de provocación controlada en el estudio de las reacciones de hipersensibilidad frente a agentes antineoplásicos y biológicos en un periodo de tiempo de tres años.

A) Estos son los primeros datos de provocación controlada llevada a cabo en más de 100 pacientes que se estudiaron por haber sufrido reacciones de hipersensibilidad con agentes antineoplásicos y biológicos.

B) Estos datos nos hacen concluir que la implementación de la provocación controlada en los protocolos diagnósticos de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos es de vital importancia, ya que se podría descartar hipersensibilidad en un porcentaje considerable de pacientes (en nuestra población de estudio, 36% de todos los pacientes remitidos) y, por tanto, esto reduciría el riesgo de diagnósticos falsos positivos de hipersensibilidad a fármacos basados en historias clínicas "inequívocas" o "sugestivas".

C) Cuando se emplea como método diagnóstico antes de la desensibilización rápida, la provocación controlada es de vital importancia para evitar que pacientes sin hipersensibilidad sean sometidos a desensibilización rápida sin necesidad (en nuestra población, dependiendo del fármaco sospechoso, entre el 30% y el 56% de los pacientes remitidos por haber sufrido una reacción de

hipersensibilidad presentaron una provocación controlada negativa y, por tanto, pudieron evitar ser desensibilizados innecesariamente).

D) En base a los datos presentados, creemos que la provocación controlada es esencial cuando más de un fármaco está implicado en la reacción, cuando necesitamos validar pruebas diagnósticas y cuando intentamos identificar resultados falsamente positivos o negativos en las pruebas diagnósticas como las pruebas cutáneas o la determinación de IgE específica.

D) Aunque el 64% de todas las provocaciones controladas fueron negativas, hasta en el 11% de las provocaciones controladas positivas los pacientes sufrieron una reacción grave. A la vista de estos datos, concluimos que la provocación controlada es una técnica arriesgada que debe ser llevada a cabo por alergólogos expertos con acceso a instalaciones adecuadas.

E) Estos son los primeros datos que se han presentado sobre indicadores para valoración de pruebas diagnósticas en el estudio de la hipersensibilidad a oxaliplatino (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad). Estos datos nos hacen concluir que, siempre que sean positivos, las pruebas cutáneas y la determinación específica de IgE son buenas técnicas diagnósticas para confirmar hipersensibilidad. Sin embargo, los resultados negativos parecen ser menos útiles y requerirían provocación controlada, siempre que sea posible de acuerdo a la estratificación del riesgo, para alcanzar un diagnóstico.

7. BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Castells MC. Anaphylaxis and hypersensitivity reactions. New York: Humana Press : Springer; 2011.
- (2) Adkinson NF, Middleton E. Middleton's allergy: principles & practice. 7th ed. Edinburgh ; New York: Mosby/Elsevier; 2009.
- (3) Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000 Dec;23(6):483-507.
- (4) Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-cell activation. Pichler WJ in Pichler WJ Drug hypersensitivity. Basel ; New York: Karger; 2007.
- (5) Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Aug;5(4):309-316.
- (6) Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. Edited by P. G. H. Gell and R. R. A. Coombs. 2dth ed. Oxford: Blackwell; 1968.
- (7) Drug desensitization in Oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. Castells Mc in Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Basel ; New York: Karger; 2007.
- (8) Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Jan;9(1):39-53.
- (9) Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, Kijima M, Ishikawa T, Chishima T, et al. Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009 Sep;39(9):616-620.
- (10) Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011 Dec;41(12):1679-1689.
- (11) Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013 Jul;68(7):844-852.

- (12) Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009 Aug;29(3):585-606.
- (13) Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 Mar;102(3):179-87; quiz 187-9, 222.
- (14) Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003 Jun;24(3):253-262.
- (15) Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs* 2009 Jan;20(1):1-6.
- (16) Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007 May;12(5):601-609.
- (17) Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008 Jun;13(6):725-732.
- (18) Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981 Jan;94(1):66-72.
- (19) Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994 Apr;53(1):121-122.
- (20) Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Oct;105(4):259-273.
- (21) Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park)* 2004 Nov;18(13):1671-5; discussion 1676, 1680, 1683-4.
- (22) Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Sep;122(3):574-580.
- (23) Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des* 2008;14(27):2892-2901.

(24) Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 Aug;6(4):271-277.

(25) Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004 Nov;95(2):370-376.

(26) Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005 Nov;99(2):393-399.

(27) Stahl M, Koster W, Wilke H. Reaction after oxaliplatin--prevention with corticosteroids? *Ann Oncol* 2001 Jun;12(6):874.

(28) Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sanchez MN, De Barrio M, et al. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(5):327-330.

(29) 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):347-350.

(30) Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, Beyth Y, Altaras M. A modified, prolonged desensitization protocol in carboplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996 Oct;98(4):841-843.

(31) Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014 Apr 17.

(32) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994 Dec;12(12):2654-2666.

(33) Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990 Jul;8(7):1263-1268.

(34) Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic

oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):102-105.

(35) Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):170-171.

(36) Adverse side effects to biological agents. Pichler WJ in Pichler WJ *Drug hypersensitivity*. Basel ; New York: Karger; 2007.

(37) Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2012 Jan;8(1):43-52; quiz 53-4.

(38) Bavbek S, Aydin O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011 Sep;66(9):1256-1257.

(39) Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 Jan;7(1):55-63.

(40) Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec;124(6):1259-1266.

(41) Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010 Nov;65(11):1357-1366.

(42) Morales AR, Shah N, Castells M. 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;94(5):575-580.

(43) Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. Reply. *Allergy* 2013 Nov;68(11):1483-1484.

(44) Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Urena-Tavera MA, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 May-Jun;2(3):346-348.

(45) Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(2):72-9; quiz 2 p following 79.

(46) Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies: indications and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014 Aug;14(8):453-014-0453-5.

(47) Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002 Jan;57(1):45-51.

(48) Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003 Sep;58(9):854-863.

(49) Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:37-40.

(50) Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Mar;115(3 Suppl 2):S483-523.

(51) Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E. Desensitizing oxaliplatin-induced fever: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(6):435-436.

(52) Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004 Nov;59(11):1153-1160.

(53) Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3 Suppl):S67-73.

(54) Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003 Oct;58(10):961-972.

- (55) Levine BB, Redmond AP, Fellner MJ, Voss HE, Levytska V. Penicillin allergy and the heterogenous immune responses of man to benzylpenicillin. *J Clin Invest* 1966 Dec;45(12):1895-1906.
- (56) Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003 Jul;13(3):176-181.
- (57) Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Aug;114(2):371-376.
- (58) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20.
- (59) Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977 Feb 26;1(8009):466-469.
- (60) Giavina-Bianchi P, Caiado J, Picard M, Pur Ozyigit L, Mezzano V, Castells M, et al. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy* 2013 Nov;68(11):1482-1484.
- (61) Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003 Nov;97(5):1381-1395.
- (62) 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):4611-4614.
- (63) Martin-Lazaro J, Firvida JL, Berges-Gimeno P. Anaphylaxis after oxaliplatin allergy skin testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(4):269-270.
- (64) Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006 Nov-Dec;56(6):354-365.
- (65) Popescu NA, Sheehan MG, Kouides PA, Loughner JE, Condemi JJ, Looney RJ, et al. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996 Jan;97(1 Pt 1):26-33.

- (66) Balsari A, Lombardo N, Ghione M. Skin and perivascular toxicity induced experimentally by doxorubicin. *J Chemother* 1989 Oct;1(5):324-329.
- (67) Clancy CM. Mistake-proofing in health care: lessons for ongoing patient safety improvements. *Am J Med Qual* 2007 Nov-Dec;22(6):463-465.
- (68) Kumar S, Steinebach M. Eliminating US hospital medical errors. *Int J Health Care Qual Assur* 2008;21(5):444-471.
- (69) Aboumatar HJ, Winner L, Davis R, Peterson A, Hill R, Frank S, et al. Applying Lean Sigma solutions to mistake-proof the chemotherapy preparation process. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010 Feb;36(2):79-86.
- (70) Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014 Apr;69(4):420-437.
- (71) Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Aug;130(2):547-549.
- (72) Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011 Jul;66(7):818-829.
- (73) Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013 Sep;68(9):1203-1206.
- (74) Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Mar;90(3):338-341.
- (75) Lee SY, Kang HR, Song WJ, Lee KH, Han SW, Cho SH. Overcoming oxaliplatin hypersensitivity: different strategies are needed according to the severity and previous exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 May;73(5):1021-1029.

(76) Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010 Jul;94(4):835-52, xiii.

(77) 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 Feb;129(2):443-447.

(78) Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008 May;77(2):157-169.

(79) Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012 Aug;12(4):389-399.

(80) Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981 Apr;94(4 Pt 2):557-592.

(81) Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 Feb;102(2):155-160.

(82) Urena-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Apr;135(4):1066-1067.

(83) Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):824-829.

(84) Pagani M, Bonadonna P, Senna GE, Antico A. Standardization of skin tests for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145(1):54-57.

(85) Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res* 2014 Jan;34(1):537-540.

- (86) Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):726-730.
- (87) Garufi C, Cristaudo A, Vanni B, Bria E, Aschelter AM, Santucci B, et al. Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2003 Mar;14(3):497-498.
- (88) Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001 Jun 15;19(12):3126-3129.
- (89) Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009 Feb;64(2):183-193.
- (90) Blanca-Lopez N, J Torres M, Dona I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013 Jan;43(1):85-91.
- (91) Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010 Mar;65(3):327-332.
- (92) Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Jun;123(6):1262-7.e1.
- (93) Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(2):108-112.
- (94) Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 Jan-Feb;2(1):40-45.
- (95) Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Feb;123(2):406-410.


(96) Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet* 2006 Sep 16;368(9540):1023-1032.

(97) Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, 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 Apr;105(1):81-83.

(98) Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013 Jun;68(6):702-712.


8. Apéndice 1: Consentimientos informados y documentos específicos

8.1. Consentimiento informado para pruebas cutáneas y provocación controlada.

	APELLIDOS: NOMBRE: SERVICIO: CAMA: Fecha Ingreso: <input type="text" value="N.H.C."/>
CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<p style="text-align: center;">PRUEBAS CUTÁNEAS Y PROVOCACIONES ORALES Y/O I.M. CON MEDICAMENTOS</p> <p>SERVICIO: ALERGIA</p> <p>MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS..... NOMBRE:.....</p> <p>Por presentar un diagnóstico de presunción de "Alergia a Medicamentos" y debido a que no existen alternativas para llegar a un diagnóstico firme, se le propone la práctica de pruebas cutáneas y provocaciones orales y/o I.M. con medicamentos.</p> <p>¿En qué consiste?</p> <p>Dichas pruebas se llevarán a cabo en el Laboratorio de Alergia y consisten en ir administrando dosis progresivamente crecientes a intervalos de 60-120 minutos cada una de ellas, hasta alcanzar dosis terapéuticas del medicamento objeto de la prueba.</p> <p>¿Qué riesgos tiene?</p> <p>Cualquiera de las pruebas anteriormente señaladas pueden causar una reacción adversa valorada de leve (urticaria) a grave (shock anafiláctico).</p> <p>De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este Hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.</p> <p>En su situación personal: existe además riesgo de</p> <p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntar al médico que le atiende.</p> <p>El paciente D./Dña. o su representante legal declara que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas. • ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema. • CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas. <p style="text-align: right;">Madrid, de de</p> <p>Fdo: EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL Fdo: EL MÉDICO INFORMANTE</p>	

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA REALIZACION DE PRUEBAS CUTÁNEAS Y PROVOCACIONES CON MEDICAMENTOS

8.2. Consentimientos informados de indicación de tratamiento con el agente sospechoso por parte del médico tratante.

	APELLIDOS: NOMBRE: SERVICIO: CAMA: Fecha Ingreso: <input type="text" value="N.H.C."/>
CONSENTIMIENTO INFORMADO	
INDICACIÓN ALTAMENTE PRIORITARIA DE REEXPOSICIÓN A UN FÁRMACO CON SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD	
SERVICIO: ALERGOLÓGÍA	
MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS.....NOMBRE:	
Su médico responsable (reflejado arriba) informa al Servicio de Alergología de que ha presentado una reacción de hipersensibilidad a un fármaco y existe una indicación altamente prioritaria para emplearlo en su caso personal por los siguientes motivos:	
Por tanto, solicita al Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal la valoración de reexposición a este fármaco.	
El médico que informa ha explicado al paciente de forma comprensible:	
<ul style="list-style-type: none"> • La necesidad absoluta de emplear el fármaco • Los riesgos generales posibles del procedimiento son • Los riesgos específicos para el paciente son • Los riesgos graves como para comprometer su vida son • Además se le ha notificado que, en su situación personal existe riesgo de • Las consecuencias derivadas de no someterse a este procedimiento son • Las alternativas posibles son • Que la reexposición debe supervisarse y llevarse a cabo por el Servicio de Alergología. 	
El paciente D./Dña. o su representante legal declara que:	
<ul style="list-style-type: none"> • HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas. • ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema. • CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas. 	
Madrid, de de	
Fdo: EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL	Fdo: EL MÉDICO INFORMANTE

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA INDICACION ALTAMENTE PRIORITARIA DE REEXPOSICION A UN FARMACO CON SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid

APELLIDOS:

NOMBRE:

SERVICIO:

CAMA:

Fecha Ingreso:

N.H.C.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INDICACIÓN ABSOLUTA DE REEXPOSICIÓN A UN FÁRMACO CON
SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD**

SERVICIO: ALERGOLOGÍA

MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS **NOMBRE:**

Su médico responsable (reflejado arriba) informa al Servicio de Alergología que existe una indicación absoluta para emplear un fármaco frente al que usted ha presentado una reacción de hipersensibilidad, que requiere tratamiento en un breve plazo de tiempo y que no existe alternativa para tratar su enfermedad.

Por tanto, solicita al Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal la valoración y realización de la reexposición.

El médico que informa ha explicado al paciente de forma comprensible:

- La necesidad absoluta de emplear el fármaco
- Los riesgos generales posibles del procedimiento son
- Los riesgos específicos para el paciente son
- Los riesgos graves como para comprometer su vida son
- Además se le ha notificado que, en su situación personal existe riesgo de
- Las consecuencias derivadas de no someterse a este procedimiento son
- Las alternativas posibles son
- Que la reexposición debe supervisarse y llevarse a cabo por el Servicio de Alergología.

El paciente D./Dña. o su representante legal declara que:

- **HA RECIBIDO INFORMACIÓN** sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas.
- **ESTÁ SATISFECHO** con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema.
- **CONCEDE SU CONSENTIMIENTO** para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas.

Madrid, de de

Fdo:
EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL

Fdo:
EL MÉDICO INFORMANTE

CI.558

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA INDICACION ABSOLUTA DE REEXPOSICION A UN FARMACO CON SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD

8.3. Consentimiento informado específico para la recogida de datos.

	Hospital Universitario Ramón y Cajal Servicio de Alergología	
---	---	--

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE REGISTRO DE DATOS PROGRAMA DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS SERVICIO DE ALERGOLOGÍA

Debido a su patología específica ha entrado a formar parte del Programa de Desensibilización a Fármacos del Servicio de Alergología. Se le invita, además, a formar parte del registro de datos del Programa de Desensibilización a Fármacos, como a todos los pacientes incluidos en él.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Propósito y antecedentes: ¿Qué es este registro de datos y cuáles son sus objetivos?

En la actualidad existen muchas dudas sobre la alergia a fármacos. Los datos obtenidos del Programa de Desensibilización a Fármacos del Servicio de Alergología podrían ayudar a responder estas dudas.

Sus datos clínicos y los resultados de las pruebas se almacenarán junto con los datos de otros pacientes y serán analizados para diferentes proyectos de investigación siempre en relación con su patología actual motivo de su consulta en nuestro Servicio. Estos proyectos de investigación serán evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro hospital antes de su inicio.

Le informamos, asimismo, de que el CEIC ha dado el visto bueno al contenido de esta hoja de información/consentimiento informado que ahora le presentamos.



Procedimientos: ¿Cómo se va a llevar a cabo este registro de datos?

Si usted consiente participar, será sometido a la evaluación alérgica completa habitual y rutinaria a la que se someten en nuestro Servicio a todos los pacientes con su patología actual, por parte de personal experto entrenado y bajo estrecha supervisión médica en áreas de seguridad diseñadas a tal efecto.

La única diferencia respecto a la evaluación de los pacientes alérgicos a medicamentos que no participen en el registro de datos es que los resultados de todas sus pruebas serán incluidos en el registro de datos del Programa de Desensibilización a Fármacos (lea el apartado de confidencialidad y protección de datos personales).

Beneficios: ¿Cuáles son los beneficios esperados para los participantes?

Dando su permiso para guardar y analizar sus datos clínicos usted no obtiene un beneficio directo.

El objetivo último es mejorar el conocimiento de la patología de estudio y que, en el futuro, los pacientes puedan beneficiarse de ello (no se descarta que usted mismo se pudiera beneficiar de los nuevos datos, pero esto no se lo podemos garantizar).

Su participación es voluntaria

Su participación es completamente voluntaria. Incluso después de haber firmado el consentimiento, usted puede reconsiderar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin que ello afecte a su atención médica en el futuro.

Pago a los participantes

No existe compensación económica por su participación.

Pago a los investigadores

Los investigadores que participan en este registro de datos del Programa de Desensibilización no reciben ninguna compensación económica.

Confidencialidad y protección de datos personales

De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y al Real Decreto 1720/2007, los datos personales que se solicitan (por ejemplo, edad, sexo y datos relacionados con la salud) son necesarios para alcanzar los propósitos del estudio, y sólo pueden ser empleados para los objetivos científicos del proyecto.

Se le asignará un código numérico y no será identificado por el nombre en ningún informe de investigación. Su identidad no se revelará a ninguna persona, excepto en caso de emergencia médica o si la ley así lo requiere. Sus datos anonimizados se incluirán en una base de datos segura, y sólo el alergólogo/investigador que le trate y el investigador autorizado y responsable del análisis de los datos tendrán acceso a los mismos. Del mismo modo, sus muestras de sangre se identificarán con un código numérico y se enviarán a los investigadores básicos, quienes no tendrán acceso a sus datos personales.

Los resultados de este registro de datos del Programa de Desensibilización se pondrán en conocimiento de la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones, pero los pacientes participantes nunca serán identificados.

De acuerdo a la legislación vigente usted tiene derecho a acceder a sus datos personales, asimismo, tiene derecho a corregir y eliminar información que esté justificada. Si usted deseara hacerlo, debe preguntar al médico responsable del estudio (los datos de contacto del mismo se muestran a continuación).

Investigador responsable

El Dr. Emilio Álvarez Cuesta, Jefe de Servicio del Servicio de Alergia del Hospital Universitario Ramón y Cajal, es el investigador responsable de este Programa. Si tiene cualquier duda durante su participación, por favor, contacte con nuestro Servicio de Alergología en el teléfono 913368624. Asimismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital

**FORMULARIO DE ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN EL REGISTRO DE DATOS
DEL PROGRAMA DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS
SERVICIO DE ALERGOLOGÍA**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO |
| <ul style="list-style-type: none"> • Autorizo al Programa de Desensibilización a Fármacos del Servicio de Alergología a incluir los datos relevantes de mi historia clínica en el registro de datos (y en los artículos de investigación derivados de estos) entendiéndolo que mi identidad será confidencial tal y como exige la ley. • He recibido copia de la hoja de información y del documento de consentimiento informado. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nombre del médico responsable que realizó la explicación: _____

Presto libremente mi consentimiento para el uso de mis datos incluidos en el registro de datos del Programa de Desensibilización a Fármacos:

Nombre del participante o representante: _____

D.N.I. del participante o representante: _____


Fecha: _____

Firma: _____

Nombre del investigador responsable: _____


Firma: _____ Fecha: _____

8.4. Consentimiento informado para desensibilización.

	APELLIDOS: NOMBRE: SERVICIO: CAMA:
CONSENTIMIENTO INFORMADO	Fecha Ingreso: <input data-bbox="1082 607 1318 651" type="text" value="N.H.C."/>
DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS	
SERVICIO: ALERGOLOGÍA	
MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS NOMBRE:	
<p>Por presentar indicación absoluta o altamente prioritaria para el empleo del fármaco frente al que ha presentado una reacción de hipersensibilidad, se ha solicitado al Servicio de Alergología valorar la realización de una desensibilización al mismo, acorde a las características de su caso particular y según los protocolos del Hospital Universitario Ramón y Cajal para la administración de ese fármaco concreto.</p>	
¿EN QUÉ CONSISTE?	
<p>Dicho procedimiento se llevará a cabo en el Área Técnica de Alergología o en UVI Médica (según el caso) y consiste en ir administrando dosis progresivamente crecientes a intervalos de 15-30 minutos cada una de ellas, hasta alcanzar dosis terapéuticas del medicamento.</p>	
¿QUÉ RIESGOS TIENE?	
<ul style="list-style-type: none"> • El procedimiento puede causar una reacción adversa valorada de leve (urticaria) o grave (shock anafiláctico). De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este Hospital están dispuestos para intentar solucionarlas. • En su situación personal existe además riesgo de 	
¿CUÁNTAS VECES HABRÁ QUE REALIZARLO?	
<p>Tras una desensibilización la hipersensibilidad supuesta puede volver a manifestarse de nuevo clínicamente; por tanto, en ciertos casos puede ser necesaria la administración del fármaco siempre en pauta de desensibilización.</p>	
<p>El paciente D./Dña. o su representante legal declara que:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas. • ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema. • CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas. 	
Madrid, de de	
Fdo: EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL	Fdo: EL MÉDICO INFORMANTE

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS

8.5. Hoja de recogida de datos de la reacción inicial y de las reacciones durante las provocaciones controladas o desensibilizaciones.

	APELLIDOS: NOMBRE: DOMICILIO: TELEFONO: NIF: FECHA: N.H.C.: CIPA: NASS:
	REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS
FECHA REACCIÓN: _____ EDAD PACIENTE: _____ HORA REACCIÓN: _____ PESO PACIENTE: _____	
FÁRMACO Nombre _____ en _____ ml de suero: SSF0.9% <input type="checkbox"/> SG5% <input type="checkbox"/> Tiempo transcurrido desde el inicio de la infusión hasta la reacción: _____ Volumen administrado: _____ Velocidad de infusión: _____ Numero de ciclos previos: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 o más <input type="checkbox"/>	
CARACTERÍSTICAS DE LA REACCIÓN 1. Constantes: PA: _____ SO2: _____ FC: _____ T: _____ 2. Síntomas:	
Cutáneos <input type="checkbox"/> Urticaria localizada <input type="checkbox"/> Urticaria generalizada <input type="checkbox"/> Prurito <input type="checkbox"/> Eritema <input type="checkbox"/> Angioedema Respiratorios <input type="checkbox"/> Rinitis <input type="checkbox"/> Tos irritativa <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Sibilancias <input type="checkbox"/> Desaturación	Gastrointestinales <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Diarrea ORL <input type="checkbox"/> Nudo faríngeo <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Disfonía <input type="checkbox"/> Estridor
<input type="checkbox"/> Fiebre < 38° C <input type="checkbox"/> Fiebre > 38° C <input type="checkbox"/> Dolor lumbar <input type="checkbox"/> Mareo <input type="checkbox"/> Diaforesis <input type="checkbox"/> Escalofrío <input type="checkbox"/> Otros datos:	Síntomas de alarma <input type="checkbox"/> Hipotensión <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Cianosis <input type="checkbox"/> Confusión <input type="checkbox"/> Sens. muerte inminente <input type="checkbox"/> Pérdida de consciencia <input type="checkbox"/> Pérdida control esfínteres <input type="checkbox"/> Parada respiratoria <input type="checkbox"/> Parada cardíaca
Triptasa sacada 1 hora después de la reacción: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
MEDICACIÓN ADMINISTRADA (Primero detener infusión del fármaco, dar voz de alarma y tumbar al paciente) <input type="checkbox"/> Adrenalina 0,5 mg IM <input type="checkbox"/> Fluidoterapia con SSF0,9% <input type="checkbox"/> Hidrocortisona 100 mg IV/IM <input type="checkbox"/> Salbutamol nebulizado <input type="checkbox"/> Dexclorfeniramina 5 mg IV/IM <input type="checkbox"/> Oxigenoterapia	
Pautas a seguir / evolución:	
Facultativo/Cargo: Servicio: Fecha firma:	
HC-32 Carretera de Colmenar Km. 9.100 28034 Madrid, España Telf. 913368000	32

REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS

9. Apéndice 2: Publicaciones derivadas del Programa de Desensibilización

9.1. ESTUDIO A.

Autores: Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, Gomez de Salazar E, Alvarez-Cuesta E.

Título: Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment.

Revista: Allergy 2013 Jul;68(7):853-61.

Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment

R. Madrigal-Burgaleta^{1,*}, M. P. Berges-Gimeno¹, D. Angel-Pereira¹, R. Ferreiro-Monteagudo², C. Guillen-Ponce², C. Pueyo³, E. Gomez de Salazar³ & E. Alvarez-Cuesta^{1,*}

¹Allergy Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain; ²Clinical Oncology Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain; ³Pharmacy Department, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

To cite this article: Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, Gomez de Salazar E, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013; **68**: 853–861.

Keywords

chemotherapy; desensitization; drug allergy; ImmunoCAP; oxaliplatin.

Correspondence

Ricardo Madrigal-Burgaleta, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Servicio de Alergia, Ctra Colmenar Viejo km 9, 100. 28034 Madrid, Spain.
Tel.: +34 913368625
Fax: +34 913368624
E-mail: rmadbur@hotmail.com

*First author credit should be shared by first and last authors.

Accepted for publication 5 December 2012

DOI:10.1111/all.12105

Edited by: Werner Aberer

Abstract

Background: Desensitization to antineoplastic agents is becoming a standard of care. Efforts to establish and improve these techniques are being made at many institutions. Our aims are to evaluate a new rapid desensitization protocol designed to be shorter (approximately 4 h) and safer (reducing hazardous drugs exposure risks) and to assess the oxaliplatin-specific immunoglobulin E (IgE) as a novel diagnostic tool.

Methods: Prospective, observational, longitudinal study with patients who, for a 1-year period, suffered reactions to antineoplastic agents and were referred to the Desensitization Program at Ramon y Cajal University Hospital (RCUH). Patients were included or excluded as desensitization candidates after anamnesis, skin testing, risk assessment, and graded challenge. Specific IgE was determined in oxaliplatin-reactive patients. Candidate patients were desensitized using the new RCUH rapid desensitization protocol.

Results: Of 189 intravenous rapid desensitizations, 188 were successfully accomplished in the 23 patients who met inclusion criteria for desensitization (of 58 referred patients). No breakthrough reactions occurred in 94% of desensitizations, and most breakthrough reactions were mild. In 10 oxaliplatin-reactive patients, 38 desensitizations were successfully accomplished. Sensitivity for oxaliplatin-specific IgE was 38% (0.35UI/l cutoff point) and 54% (0.10UI/l cutoff point); specificity was 100% for both cutoff points.

Conclusions: In the hands of a Desensitization Program, managed by drug desensitization experts, this new protocol has proven an effective therapeutic tool for hypersensitivity to several antineoplastic agents (oxaliplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, and rituximab); moreover, it improves safety handling of hazardous drugs. We report the first large series of oxaliplatin desensitizations. Oxaliplatin-specific IgE determination could be helpful.

Hypersensitivity reactions (HSR) to antineoplastic agents are an increasing important problem. Severity ranges from mild symptoms to life-threatening anaphylaxis, and even death (1, 2). For example, reactions to carboplatin and oxaliplatin have been reported with incidences from 12 to 17%, and more than 50% of the reactive patients develop moderate to severe symptoms (1, 3, 4). Many patients presenting with HSR are doomed to therapy discontinuation for fear of

inducing more severe reactions (1), even before the disease becomes refractory to treatment; so, survival prognosis is jeopardized (5). For these reasons, HSR are recognized as important contributors to disease, as impediments to the best treatment of various conditions, including neoplastic maladies (6).

The need to offer first-line therapy to the increasing number of patients who have suffered a HSR has spurred the

improvement of rapid desensitizations (7). This procedure allows patients to receive medications to which they have previously suffered HSR with few or no side effects while escalating to the full therapeutic dose in hours (7). In the last years, rapid desensitization has become a standard of care in some institutions for safely administering first-line therapies to drug-allergic patients (8).

The primary outcome of this study is to evaluate a new rapid desensitization protocol (designed to be shorter, applicable to several drugs, personalized, and to have definite safety advantages) as a therapeutic tool after protocolized diagnostic approach (including anamnesis, skin testing, risk assessment, and graded challenge).

The secondary outcome is to assess oxaliplatin-specific immunoglobulin E (IgE) as a novel diagnostic tool.

The additional outcome is to assess our practical approach to antineoplastics HSR (a specific Desensitization Program focused on safest access to best treatments for our patients).

Methods

Informed consent statement

This study was approved by the Ramon y Cajal University Hospital (RCUH) Ethics Committee (institutional register number: 273/12), which validated informed consents that needed signing by patient, allergist, and referring oncologist.

Patient population

We carried out a prospective, observational, longitudinal study with the patients who, between May 2010 and May 2011, had suffered HSR to antineoplastic agents in our Hospital and had been referred to the Allergy Division Desensitization Program.

Initial reaction

We collected signs and symptoms during initial reactions as recent articles (1). We included 'fever/chills', for it has been reported by other authors (9, 10). Initial reactions were classified into two groups according to their elapsed time from drug administration to HSR (≤ 48 or >48 h). Moreover, they were classified in five severity groups as proposed by the National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (11).

Risk assessment

Patients were divided into two groups (high or low risk). We took on account risk assessment in previous publications (1, 12). We considered high-risk patients those who met any of the following criteria: patients with previous severe reaction (such as a history of intubation and cardiovascular collapse), patients with comorbidities where exposure might provoke situations beyond medical control (such as uncontrolled asthma or lung disease with forced expiratory volume <1 l in 1 s, or unavoidable use of β -blockers), and pregnant women.

Allergological study: skin testing

Skin tests were performed (by trained personnel in adequate settings) after an interval which allowed for the resolution of symptoms and clearance from the circulation of anti-allergic medications (13), at least 2 weeks after initial reaction to minimize false-negative results (1). Skin testing was undergone according to previous studies (9, 13–15). Nonirritant concentrations used by our group are shown in Table 1. Doses for monoclonal antibodies were empirically obtained: full-strength solution according to manufacturer instructions (maximal concentration) and diluted further in normal saline to 1 : 10 (minimal concentration) (9). We avoided the use of doxorubicin and liposomal doxorubicin because of cutaneous toxicity (16). Whenever skin tests were positive, endpoint titration was undergone to determine whether the desensitization protocol needed adjusting to a different starting dose (17). Whenever skin tests were positive and the patient underwent desensitization, skin tests were repeated immediately after the desensitization procedure.

Allergological study: graded challenge

Patients in the low-risk group with negative results in their skin tests were subjected to graded challenge. It was undergone administering the drug according to the manufacturer instructions, β -blockers were held prior to the procedure, and it was undergone in Medical Intensive Care Unit (MICU) beds assigned to the program (12). Graded challenge was considered positive when it reproduced the original symptoms (12) or showed an objective HSR.

Table 1 Nonirritant concentrations used for skin testing with antineoplastic agents in patients referred to our Desensitization Program (9, 14, 15)

Drugs	Prick test concentration (mg/ml)	Intradermal test concentrations (mg/ml)
Carboplatin	10	1 and 10
Cisplatin	1	0.1 and 1
Oxaliplatin	5	0.5 and 5
Paclitaxel	6	1 and 6
Docetaxel	10	1 and 10
Rituximab	10	1 and 10
Infliximab	10	1 and 10
Cetuximab	5	0.5 and 5
Cyclophosphamide	10	1 and 10
Ifosfamide	10	1 and 10

Drugs were prepared by the Pharmacy Department Cytotoxic Unit. For skin prick test, a drop of the drug at the maximal concentration was applied to the volar surface of the forearm by the use of a skin prick test lancet. If prick test was negative, for intradermal injections, 0.03 ml of the drug (first at minimal concentration; and, if negative, maximal concentration) was injected. A positive reaction was defined as a wheal with a diameter at least 3 mm larger than that produced by a negative control (dilutor). Histamine (10 mg/ml) was used as a positive control (1).

Table 2 Ramon y Cajal University Hospital rapid desensitization protocol for a total dose of 200 mg of oxaliplatin (diluted in 250 ml of 5% glucose) originally meant to be infused in 2 h at a 125 ml/h rate

Total dose	200 mg	Solution concentration	Total dose in each solution (mg)	Drug
Solution A	250 ml	0.016 mg/ml	4.0	Oxaliplatin
Solution B	250 ml	0.160 mg/ml	40.0	Oxaliplatin
Solution C	250 ml	0.677 mg/ml	169.2	Oxaliplatin

Step	Solution	Rate (ml/h)	Administered volume (ml)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose infused (mg)
1	A	88	22	15	0.0	0.0
2	A	100	25	15	0.4	0.4
3	A	200	50	15	0.8	1.2
4	A	400	100	15	1.6	2.8
5	B	88	22	15	0.0	2.8
6	B	100	25	15	4.0	6.8
7	B	200	50	15	8.0	14.8
8	B	400	100	15	16.0	30.8
9	C	88	22	15		
10	C	125	250	120	169.2	200.0

Total infusion time: 255 min (4,25 h).

Not all the volume in solutions A and B is infused. Solution C is administered completely. Total dose in solution C is calculated by subtracting the cumulative dose administered in steps 1–8 from the total desired dose.

Whenever needed because of a positive skin test, additional solutions with lower concentrations than solution A may be added previous to solution A to ensure a starting dose as determined on the basis of an endpoint titration.

Solutions were prepared by the Pharmacy Department Cytotoxic Unit and then spiked at bedside by the specialized nursing staff with an individual infusion line previously primed with 22 ml of the dilutor substance. Steps 1, 5, and 9 are considered 'flushing steps' (in which 22 ml of dilutor substance are infused).

Step 10 may be adapted to the desired final infusion rate according to the standard regimes indicated by the referred oncologist (additional steps may be added to reach higher infusion rates while maintaining a dose increasing by 2-fold to 2.5-fold with each step).

Allergological study: Gold Standard

Patients with positive skin tests or positive-graded challenge were classified as patients with a positive allergological study.

Patients with a negative-graded challenge were classified as patients with negative allergological study.

Allergological study: oxaliplatin-specific IgE

Serum examples were collected from all oxaliplatin-reactive patients. These examples were sent to ThermoFisher Scientific Phadia AB in Uppsala, Sweden, for oxaliplatin-specific IgE determination by ImmunoCAP®. We calculated sensitivity and specificity for oxaliplatin-specific IgE (cutoff points in 0.10 and 0.35 UI/l) using our allergological study, Gold Standard, for the assessment.

Candidates for rapid desensitization

We considered candidate patients for rapid desensitization those who met these inclusion criteria: (i) patients who had suffered symptoms compatible with immediate type reactions during the drug infusion (or within 48 h); (ii) who had indication, by their referred oncologist, to be treated with the culprit drug; (iii) who signed the informed consents; and (iv)

who showed either a high-risk categorization or a positive allergological study for the culprit drug.

Patients with late reactions occurring beyond 48 h after infusion, severe immunocytotoxic reactions, vasculitis, bullous skin diseases like Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrosis (TEN), or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) were excluded (1, 17).

For candidate patients, all following treatments with the culprit antineoplastic were administered by means of rapid desensitization (6, 7, 18).

Administration of the RCUH rapid desensitization protocol

Hazardous drugs handling guidelines propose a variety of ways to reduce unnecessary occupational exposure to these agents, such as priming intravenous lines with a compatible nondrug solution before spiking the antineoplastic agent bag; and so, hospitals may implement this specific measure to prevent nursing staff from priming lines with hazardous agents in inadequate environments (18). However, an average line containing around 20 ml of a nondrug solution interferes with the possibility of administering the small volumes planned for the Brigham and Women's Hospital (BWH) standard chemotherapy rapid desensitization protocol (1, 6, 7, 9, 14, 17, 19–24). The alternative option of priming lines

with the antineoplastic itself was considered unacceptable due to the risk of spills and personnel/patient contamination. We modified the previously published protocols developed by the BWH to overcome this problem and designed a new rapid desensitization protocol (Table 2).

Infusion pumps with automatic multistep infusion options (Alaris[®] SE double channel) were used to avoid human errors associated with manually changing infusion rates every 15 min. We used 22 ml infusion systems for these pumps (Alaris[®] SE I pump smart site infusion set).

Only standard premedications for each drug (according to prescribing information by the manufacturer and institutional protocols) were used. No additional premedication was used for the procedure. Whenever possible, '*β-blockers were held for 24 h prior to desensitization, because of their possible interference with the therapeutic effect of epinephrine*' (1).

All desensitizations were conducted in MICU beds assigned to the Desensitization Program.

Breakthrough reactions during desensitizations were divided into five groups according to NCI Common Toxicity Criteria (11). Management of these breakthrough reactions is explained in Table 3.

If a patient who had suffered a breakthrough reaction during desensitization required a new desensitization, the protocol was administered unaltered, but adding pretreatment with acetylsalicylic acid 500 mg orally (instead of 325 mg, because of commercial availability) and montelukast 10 mg orally administered 2 days before the desensitization, based on

previous experience (8). Other measures like decelerating dose escalation with intermediate infusion steps or administering prophylactic medication prior to reactive steps were considered if necessary (1).

Effectiveness and safety assessment

To assess the effectiveness of this protocol, we took on account the number of procedures in which the expected final dose of the drug was administered. We also took on account the number of patients in which skin tests became negative after the procedure. To assess safety, all breakthrough reactions were collected.

Results

Flow of assessed reactions through anamnesis, skin testing, risk assessment, graded challenge

During a 1-year period, 58 patients were referred, and 23 of them met the inclusion criteria to be treated with rapid desensitization (Fig. 1).

Characteristics of candidate patients for desensitization

For the group of 23 desensitized patients, mean age was 56 years old, and 13 of them (56.5%) were women. All patients were being treated for malignancy, mainly breast

Table 3 Management of breakthrough reactions during desensitization following local guidelines, adapted from international guidelines (28, 29) and classified as proposed by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (11)

Grade 1 Mild reaction	Grade 2 Moderate reaction	Grade 3 Severe reaction	Grade 4 Life-threatening; disabling reaction
Immediately stop the drug infusion, check vital constants, call allergist and MICU personnel.			
No medication necessary. 30 min observation time required to guarantee patient does not develop a more severe reaction.	Consider administer intravenous therapy with antihistamines along with corticosteroids.	In case of anaphylaxis symptoms, administer first and promptly: 0.5 ml of adrenaline (1 mg/ml) intramuscularly. Consider administer intravenous therapy with antihistamines along with corticosteroids. Consider administer, whenever necessary: oxygen and nebulized bronchodilators.	

Antihistamines: dexchlorpheniramine 5 mg along with ranitidine 50 mg.

Corticosteroids: hydrocortisone 200 mg.

All this medications were readily available at bedside. Once the breakthrough reaction was controlled, the protocol was reinitiated from the step it had been paused.

Grade 1 (mild) reactions are mainly cutaneous (flushing or rash, drug fever <38°C), transient, and self-limited (they do not need medication, and stopping the infusion is enough for them to be controlled).

Grade 2 (moderate) reactions include those reactions that do not present with severe symptoms like hemodynamic changes, but do need drug administration to be stopped (rash, flushing, urticaria, dyspnea, drug fever >38°C, moderate rhinitis).

Grade 3 (severe) and grade 4 (life threatening; disabling) reactions stand for reactions that need urgent treatment, and either stand for anaphylaxis or may quickly evolve to anaphylaxis (grade 3: symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral medication(s) indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension. Grade 4: anaphylaxis).

Grade 5 stands for death due to the reaction, and it is not considered in this table.

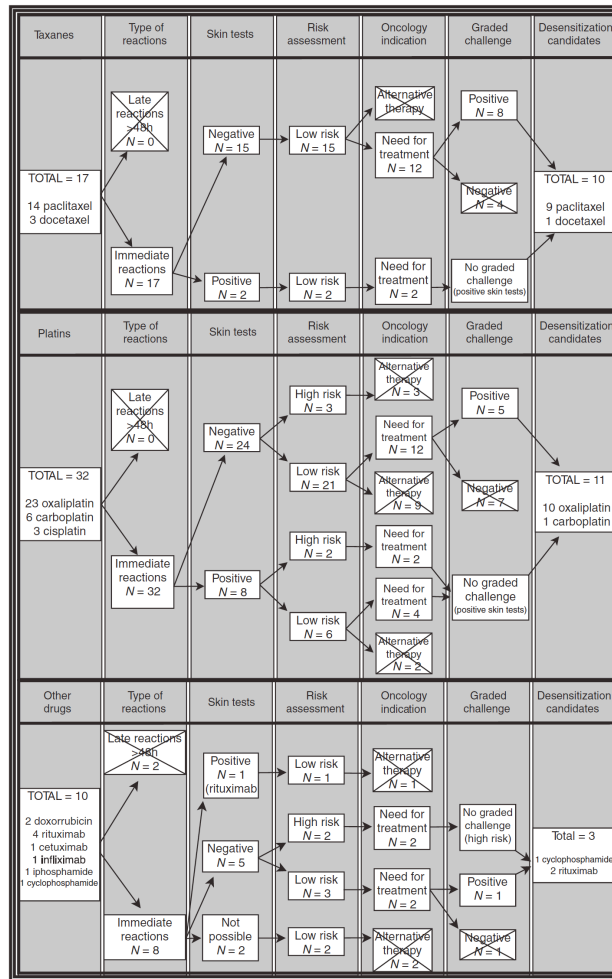


Figure 1 Flow diagram of assessed reactions in all patients from first referral to inclusion/exclusion for rapid desensitization. Divided into platins, taxanes, and other drugs. There are 24 initial reactions amenable to undergoing rapid desensitization in 23 candidate

patients because one patient met the inclusion criteria for 2 different drugs (docetaxel and cyclophosphamide). Excluded reactions are included in crossed boxes (X).

cancer (9/23), and colorectal cancer (8/23); but also for pancreatic cancer (2/23), non-Hodgkin lymphoma (2/23), lung cancer (1/23), and ovarian cancer (1/23). The prevalence of atopy (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic asthma, atopic dermatitis, or food allergy) was 30.4%. The prevalence of confirmed drug allergy was 13%. Culprit drugs in initial

reactions (to which patients were afterward desensitized) were platins (11/23; being 10/23 oxaliplatin and 1/23 carboplatin), taxanes (10/23; being 9/23 paclitaxel and 1/23 docetaxel), cyclophosphamide (1/23), and rituximab (2/23). One patient was desensitized to two different drugs (cyclophosphamide and docetaxel).

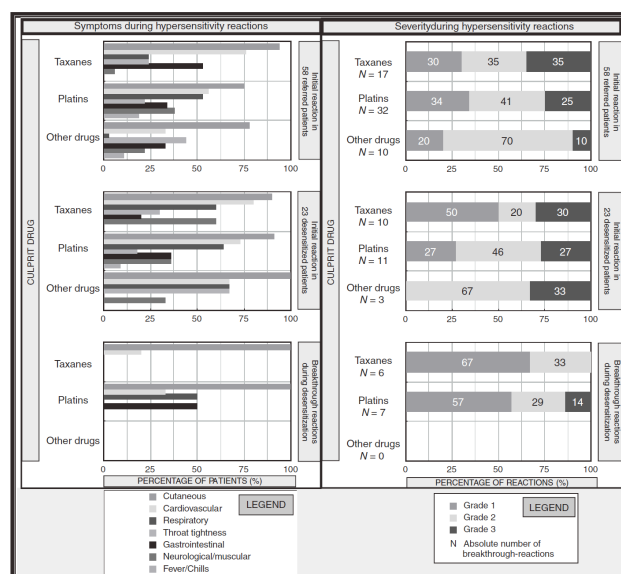


Figure 2 Characteristics and severity of initial reactions and breakthrough reactions.

In the group of 23 desensitized patients, initial reaction was moderate or severe (grade 2–4) in 65% of patients, and only 35% (8/23) of patients could be classified as having suffered a mild initial reaction (grade 1). Characteristics of initial reactions are shown in Fig. 2.

Desensitization outcomes

Of 189 intravenous rapid desensitizations undertaken, 188 were successfully accomplished with the RCUH 10-step protocol (38 oxaliplatin, 5 carboplatin, 137 paclitaxel, 2 docetaxel, 1 cyclophosphamide, 5 rituximab). Of 23 patients, 22 could receive their target dose (one patient treated with paclitaxel revoked her consent to finish the procedure after breakthrough reaction).

No reactions occurred in 94% of desensitizations (177/189), and mild reactions (grade 1) were observed in 4% of desensitizations (8/189). Moderate or severe reactions were only observed in 4 desensitizations. No reactions graded 4 (anaphylaxis) or 5 (death) were observed. A total of 13 reactions were observed in 11 patients (48% of all desensitized patients; being 6/11 oxaliplatin-reactive patients and 5/11 paclitaxel-reactive patients), with 1 paclitaxel-reactive patient suffering 2 reactions during the same desensitization. Further data on breakthrough reactions (compared with initial reactions) are shown in Fig. 2.

Of the total of 13 breakthrough reactions, 2 reactions (15%) occurred during the infusion of solution A (steps 1–4). During the infusion of solution B (steps 5–8), we also

observed 2 reactions; and, all the other reactions (69%) were observed during the infusion of solution C (steps 9–10). All reactive patients suffered their breakthrough reactions during the first desensitization, except for one oxaliplatin-reactive patient who suffered another reaction during the second desensitization, and needed additional steps.

Skin testing was undergone immediately after successful desensitizations, in all patients under treatment with platins and previous positive skin tests, showing negative results in 100% of patients. This could not be confirmed for taxanes because histamine control was inhibited (taxanes standard premedications included antihistamines and corticosteroids).

Oxaliplatin-specific IgE assessment

During the 1-year period of the study, 23 oxaliplatin-reactive patients were referred to the program. The results of their study with skin testing, controlled challenge, and ImmunoCAP[®] are shown in Table 4.

Discussion

A total of 189 desensitizations to several antineoplastic agents were undergone, by means of a new, short, rapid desensitization protocol in a 1-year period. All patients except for one (who revoked her consent to finish the procedure) could receive their target dose, proving this protocol effective in administering antineoplastic agents to patients who had previously suffered HSR to them.

Table 4 Results of the study with skin testing, controlled challenge, and ImmunoCAP® in patients reacting with oxaliplatin

Gender	Age	Prick 5 mg/ml	ID 0.5 mg/ml	ID 5 mg/ml	Controlled Challenge	Specific IgE (U/I)
F	67	Neg	Neg	Neg	NC	0.01
F	63	Neg	Neg	Neg	Pos	0.01
M	56	Neg	Pos	–	–	0.39
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0.10
F	49	Neg	Pos	–	–	13.97
M	48	Neg	Neg	Neg	Pos	0.04
F	67	Neg	Neg	Neg	Pos	0.00
M	48	Pos	–	–	–	1.55
M	51	Pos	–	–	–	0.84
M	55	Neg	Neg	Neg	Pos	1.44
M	65	Neg	Neg	Neg	Pos	0.11
M	63	Neg	Neg	Neg	Pos	0.00
M	44	Pos	–	–	–	0.08
F	72	Pos	–	–	–	0.33
F	59	Neg	Neg	Neg	NC	0.00
F	57	Neg	Neg	Neg	Pos	0.02
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0.12
F	62	Neg	Neg	Neg	NC	0.72
M	52	Neg	Neg	Neg	NC	0.00
M	80	Neg	Neg	Neg	Neg	0.00
M	42	Neg	Neg	Neg	Neg	0.02
F	63	Neg	Neg	Neg	NC	0.01
F	60	Neg	Neg	Neg	Neg	0.00

ImmunoCAP® assessment as a diagnostic tool		
	Cutoff point 0.10U/I (%)	Cutoff point 0.35U/I (%)
Sensitivity	54	38
Specificity	100	100

Neg, negative; Pos, positive; F, female; M, male; NC, patient does not sign informed consent; ID, intradermal test; positive results for ImmunoCAP® are enhanced in gray shade.

For the ImmunoCAP® assessment as a diagnostic tool, of the 23 oxaliplatin-reactive patients, only 16 patients with either positive or negative allergological study (Gold Standard) were included.

Most desensitizations (94%) were accomplished with no breakthrough reactions, and most reactions (61.5%) were mild. Moderate or severe reactions were only observed during 4 desensitizations. No deaths or anaphylaxis were reported. Most breakthrough reactions occurred during the last steps of the protocol (69% during steps 9–10), as it has been observed by other groups (1). These results show no obvious increase in the number or severity of breakthrough reactions when compared to results reported by other groups (1). However, different safety profiles could be influenced by differences in populations.

Most desensitizations were achieved with no breakthrough reactions, but approximately half of the desensitized patients (11/23) suffered a reaction during their first desensitization. The use of premedication with montelukast and acetylsalicylic acid (protocol unaltered) made the protocol successfully tolerated for all patients who went on with a second desensitization, except for one oxaliplatin-reactive patient who needed additional steps. The use of 500 mg of acetylsalicylic acid instead of 325 mg did not cause adverse effects

on any patients. We think that systematic premedication with acetylsalicylic acid and montelukast may improve desensitization tolerability and could be implemented to reduce the number of reactive patients, and this is coherent with previous data (8).

Our population of desensitized patients shows a higher representation of male patients than other series (14). Initial reactions were mainly moderate to severe, with only a 35% of patients having suffered a mild initial reaction. Atopy and drug allergy prevalence were not clearly higher in this population than in general population (25). Culprit drugs also differ from other series, reporting 10 oxaliplatin-reactive patients who underwent 38 desensitizations, with a total of 6 breakthrough reactions in 5 oxaliplatin-desensitized patients (all mild, except for one moderate reaction).

Previous experience (22, 26) finds skin testing with taxanes of little diagnostic value; however, we found two patients with positive skin tests to paclitaxel. Moreover, cases of IgE-dependent reactions to paclitaxel have been reported (27). We think skin testing with taxanes could be useful as a risk marker.

We report the first published data, up to our knowledge, on oxaliplatin-specific IgE determination by ImmunoCAP®. In our selected population, this diagnostic test is very specific but less sensitive. Selection bias may overestimate specificity and underestimate sensitivity. More studies are necessary to validate these diagnostic tools.

Sixty percent of patients referred to the program (35/58) had the opportunity to continue with their therapy (either by the use of desensitization or after a negative-graded challenge) within the Desensitization Program; however, 22 patients changed their treatments due to oncology indication or delayed reactions (Fig. 1).

In conclusion, in the hands of a Desensitization Program, this new desensitization protocol has proven an effective and safe therapeutic tool for hypersensitivity to antineoplastic agents. It is designed to last approximately 4 h and permits single-morning desensitizations. It was modified from the previously *in vivo* and *in vitro* standardized BWH protocol, to comply with safety measures for hazardous drugs handling at many institutions. It has been successfully used for different drugs (oxaliplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, and rituximab) and for different types of immediate reactions (IgE-dependent and IgE-independent). We present the first important series of oxaliplatin desensitizations to our knowledge; and, additionally, we find oxaliplatin-specific IgE determination may be a helpful novel diagnostic tool. Finally, we think universal establishment of Desensitization Programs to ensure patient's safe first-choice therapies, under multidisciplinary team approach by drug

desensitization experts and specialty trained personnel in appropriate installations, should be a standard of care in the 21st century.

Acknowledgments

We want to thank all the personnel involved in the RCUH Desensitization Program and ThermoFisher Scientific Phadia AB. We want to thank Mariana Castells and the BWH Desensitization Program team, for their inspirational efforts in research and development of desensitization techniques, which bring hope for many patients.

Author contributions

All the authors have contributed to the design of the article, and/or to the interpretation of data, and/or to drafting and critically revising the article for important intellectual content, and/or to the final approval of the version to be published.

Conflicts of interest

There are no potential conflicts of interest for any of the authors regarding this article. There are no financial interests, and there has not been any provision of study materials by their manufacturer for free or at a discount from current rates.

References

1. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010;**9**:39–53.
2. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994;**53**:121–122.
3. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;**17**:1141.
4. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer* 2003;**89**:477–481.
5. Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, Kijima M, Ishikawa T, Chishima T et al. Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009;**39**:616–620.
6. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:1679–8.
7. Castells MC. Drug Desensitization in Oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger, 2007; 413–425.
8. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;**102**:155–160.
9. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1259–1266.
10. Saif MW, Roy S, Ledbetter L, Madison J, Syrigos K. Fever as the only manifestation of hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin in a patient with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007;**13**:5277–5281.
11. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;**13**:176–181.
12. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;**58**:854–863.
13. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;**57**:45–51.
14. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DJ et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:574–580.
15. Popescu NA, Sheehan MG, Kouides PA, Loughner JE, Condemni JJ, Looney RJ et al. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;**97**:26–33.
16. Balsari A, Lombardo N, Ghione M. Skin and perivascular toxicity induced experimentally by doxorubicin. *J Chemother* 1989;**1**:324–329.
17. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;**65**:1357–1366.

18. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006;**56**:354–365.
19. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;**29**:585–606.
20. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des* 2008;**14**:2892–2901.
21. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;**6**: 271–277.
22. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;**96**:824–829.
23. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;**99**:393–399.
24. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;**95**:370–376.
25. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;**5**:309–316.
26. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990;**8**:1263–1268.
27. Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;**20**:170–171.
28. Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. 2012 update: world allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:389–9.
29. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(3 Suppl 2):S483–S523.

ESTUDIO B.

Autores: Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, Berges-Gimeno MP.

Título: Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization.

Revista: Allergy 2015 Jul;70(7):784-94.

Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization

E. Alvarez-Cuesta*, R. Madrigal-Burgaleta*, D. Angel-Pereira, A. Ureña-Tavera, M. Zamora-Verduga, P. Lopez-Gonzalez & M. P. Berges-Gimeno

Allergy Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

To cite this article: Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, Berges-Gimeno MP. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy* 2015; **70**: 784–794.

Keywords

chemotherapy agents; desensitization; drug provocation test; oxaliplatin; specific IgE.

Correspondence

Ricardo Madrigal-Burgaleta, MD, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Servicio de Alergia, Ctra Colmenar Viejo km 9, 100, 28034 Madrid, Spain.
Tel.: (+34)-913368340
Fax: (+34)-913368863
E-mail: rmadbur@hotmail.com

*These authors share first-author credit.

Accepted for publication 25 March 2015

DOI:10.1111/all.12620

Edited by: Pascal Demoly

Abstract

Background: Evidence regarding drug provocation test (DPT) with antineoplastic and biological agents is scarce. Our aim was to assess the usefulness of including DPT as a paramount gold standard diagnostic tool (prior to desensitization).

Methods: Prospective, observational, longitudinal study with patients who, during a 3-year period, were referred to the Desensitization Program at Ramon y Cajal University Hospital. Patients underwent a structured diagnostic protocol by means of anamnesis, skin tests (ST), risk assessment, and DPT. Oxaliplatin-specific IgE was determined in oxaliplatin-reactive patients (who underwent DPT regardless of oxaliplatin-specific IgE results). Univariate analysis and multivariate analysis were used to identify predictors of the final diagnosis among several variables.

Results: A total of 186 patients were assessed. A total of 104 (56%) patients underwent DPT. Sixty-four percent of all DPTs were negative (i.e., hypersensitivity was excluded). Sensitivity for oxaliplatin-specific IgE (0.35 UI/l cutoff point) was 34%, specificity 90.3%, negative predictive value 45.9%, positive predictive value 85%, negative likelihood ratio 0.7, and positive likelihood ratio 3.5.

Conclusions: These are the first reported data based on more than 100 DPTs with antineoplastic and biological agents (paclitaxel, oxaliplatin, rituximab, infliximab, irinotecan, and other drugs). Implementation of DPT in diagnostic protocols helps exclude hypersensitivity (in 36% of all referred patients), and avoids unnecessary desensitizations in nonhypersensitive patients (30–56% of patients, depending on culprit-drug). Drug provocation test is vital to validate diagnostic tools; consequently, quality data are shown on oxaliplatin-specific IgE and oxaliplatin-ST in the largest series of oxaliplatin-reactive patients reported to date (74 oxaliplatin-reactive patients). Identifying phenotypes and predictors of a diagnosis of hypersensitivity may be helpful for tailored plans.

Drug provocation test (DPT), or graded/diagnostic challenge, is the controlled administration of a drug to study hypersensitivity reactions (HSRs), and it is considered to be the gold standard to establish or exclude the diagnosis of hypersensitivity (1–3).

Although DPT with antineoplastic and biological agents is considered in some review articles (4–6), previous works do not clearly show data about DPT with these drugs (7–11), so evidence regarding this topic is scarce.

Drug desensitization is a therapeutic technique which induces a temporary state of tolerance to a drug responsible

for a proven HSR (12). An international consensus (12) as well as previous articles by our group (13–17) recommends diagnostic DPT (whenever feasible) prior to drug desensitization.

The primary endpoint of this study is to assess the usefulness of including DPT as a paramount gold standard diagnostic tool to rule out the diagnosis of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents in our population.

Secondary endpoint is to calculate sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratios for skin tests (ST) and oxaliplatin-specific IgE in our oxaliplatin-reactive population.

Additional endpoints are to identify characteristics of patients, drugs, or reactions that could be acting as risk factors or may need tailored plans.

Methods

Patient population

We carried out a prospective, observational, longitudinal study with the patients who, during a 3-year period (between January 2011 and January 2014), had suffered HSRs to antineoplastic and biological agents in the Ramon y Cajal University Hospital (RCUH) and had been referred to our Allergy Division's Desensitization Program.

Informed consent statement

The RCUH Ethics Committee approved the study protocol and validated informed consents that required signing by patient, allergist, and referring physician.

Diagnostic protocol: anamnesis/initial reaction

Signs and symptoms from initial reactions and characteristics of patients were collected as in previous articles by our group (13–17). Additionally, oxaliplatin-specific IgE was determined by ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific Waltham, MA USA) in all oxaliplatin-reactive patients. Regarding severity of the initial reaction, patients were classified in three groups according to a previous classification published by Brown (18): grade 1 or mild reactions (skin and subcutaneous tissues only), defined by generalized erythema, urticaria, periorbital edema, or angioedema; grade 2 or moderate reactions (features suggesting respiratory, cardiovascular, or gastrointestinal involvement), defined by dyspnea, stridor, wheeze, nausea, vomiting, dizziness (presyncope), diaphoresis, chest or throat tightness, or abdominal pain; and grade 3 or severe reactions (hypoxia, hypotension, or neurologic compromise), defined by cyanosis or $SpO_2 \leq 92\%$ at any stage, hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg in adults), confusion, collapse, loss of consciousness, or incontinence.

Diagnostic protocol: risk assessment

As in previous works by our group (13–17), patients were classified into two groups (high-risk or medium-/low-risk) according to their risk assessment.

Diagnostic protocol: skin testing

Trained personnel in adequate settings performed and assessed ST on all referred patients according to previous articles (12–17, 19). ST concentrations used by our group (5–8, 13, 14) are shown in Table 1.

Diagnostic protocol: drug provocation test

Drug provocation test was not performed in patients whose treatment was to be discontinued or changed to an alterna-

Table 1 Concentrations used for skin testing with antineoplastic and biological agents in patients referred to our Desensitization Program

Drugs	Prick test concentration (mg/ml)	Intradermal test concentrations (mg/ml)
Carboplatin	10	1 and 10
Cisplatin	1	0.1 and 1
Oxaliplatin	5	0.5 and 5
Paclitaxel	6	1 and 6
Docetaxel	10	1 and 10
Rituximab	10	1 and 10
Infliximab	10	1 and 10
Cetuximab	5	0.5 and 5
Bevacizumab	25	2.5 and 25
Irinotecan	20	2 and 20
Gemcitabine	38	3.8 and 38
Cyclophosphamide	10	1 and 10
Anakinra	150	15 and 150
Leucovorin	10	10 and 1

As in previous studies (13–17), drugs were prepared by the Pharmacy Department Cytotoxic Unit. For skin prick test, a drop of the drug at the maximal concentration was applied to the volar surface of the forearm by the use of a skin prick test lancet. If prick test were negative, for intradermal injections, 0.03 ml of the drug (first at minimal concentration, and, if negative, maximal concentration) was injected. A positive reaction was defined as a wheal with a diameter at least 3 mm larger than that produced by a negative control (dilutor). Histamine (10 mg/ml) was used as a positive control. As in previous studies (13–17), skin tests were performed at least 2 weeks after initial reaction, to avoid false-negative results. These concentrations were tested in at least 10 non-reactive patients to prove them nonirritant.

therapeutic option. Consequently, an additional informed consent confirming indication for treatment with the culprit-drug (signed by patients and referring physicians) was requested.

Patients with late reactions occurring beyond 48 h after infusion, severe immunocytotoxic reactions, vasculitis, bullous skin diseases such as Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) were excluded from DPT (12, 13).

Patients in the medium-/low-risk group who presented with reactions consistent with immediate-type HSRs during or shortly after (≤ 48 h) the culprit-drug infusion and who signed the informed consents (after in-depth explanation of their individual risk–benefit assessment) were subjected to DPT. The patient's next scheduled treatment was used as DPT (avoiding therefore problems such as delays or overdose), meaning that most patients (with some exceptions) were to be scheduled for DPT approximately 2–3 weeks after the initial reaction (depending on chemotherapy regimes and patient individual treatments). DPT was undergone in Medical Intensive Care Unit beds assigned to the Desensitization Program (1, 13–17).

Table 2 Comparisons between data from the anamnesis/initial reaction and the patient's final diagnosis (FD)

Univariate analysis				
Characteristics	Positive (n = 78)	Negative (n = 65)	Unconfirmed (n = 43)	P value
Gender				
Female	45	38	27	0.85
Male	33	27	16	
Atopy				
Yes	21	13	16	0.14
No	57	52	27	
Drug allergy				
Yes	14	12	11	0.57
No	64	53	32	
Severity (Brown)				
Grade 1	29	33	14	0.06
Grade 2	33	26	16	
Grade 3	15	6	13	
Elapsed time				
<15 min	30	23	19	0.59
15–60 min	34	26	13	
>60 min	14	16	11	
Previous reactions				
Yes	28	11	10	0.03
No	50	54	33	
Retreatment				
No	57	54	32	0.34
Yes	21	11	11	
Cutaneous				
Yes	67	43	36	0.01
No	11	22	7	
Gastrointestinal				
Yes	23	5	9	0.005
No	55	60	34	
Respiratory				
Yes	37	25	25	0.13
No	41	40	18	
Cardiovascular				
Yes	27	9	20	0.001
No	51	56	23	
Neuromuscular				
Yes	5	4	4	0.79
No	73	61	39	
Fever/chills				
Yes	15	12	9	0.95
No	63	53	34	
Culprit-drug				
Platins	50	31	14	0.004
Taxanes	17	17	9	
Biologicals	7	9	14	
Other	4	8	6	
Multivariate analysis				
Association variable—final diagnosis	RR	95% CI	P value	
Culprit-drugs				
Platins – positive	2.09	1.03–2.53	0.04	
Biologicals – unconfirmed	2.31	1.21–9.83	0.02	

Table 2 (continued)

Multivariate analysis			
Association variable—final diagnosis	RR	95% CI	P value
Previous reactions			
Cutaneous			
Yes – positive	3.99	1.69–9.44	0.002
Yes – positive	3.46	1.41–8.47	0.007
Gastrointestinal			
Yes – positive	2.87	1.69–16.07	0.004
Cardiovascular			
Yes – unconfirmed	3.15	1.79–12.28	0.002

Univariate analysis with the chi-square test was used for determining significant associations between final diagnosis (FD) and the following anamnesis/initial reaction variables: severity (mild, moderate, or severe), gender, elapsed time from drug administration to HSR onset (≤ 15 min; > 15 min; ≤ 60 min; > 60 min), previous reactions (generally unnoticed/overlooked mild reactions during previous administrations of the same culprit-drug), confirmed drug allergy, culprit-drug (platins, taxanes, biological agents, other drugs), atopy, 'retreatment' (starting new treatment with an antineoplastic drug the patient had previously received for a period of time, but had discontinued for a period over 12 months), and symptoms (cutaneous, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, neurologic/muscular, and fever/chills).

Multivariate analysis with multinomial logistic regression was used to confirm the importance of possible associations and identify significant predictors of the FD. Of all multivariate comparisons, only those which show a significant association as predictors of FD are presented here.

Drug provocation test consisted in administering the desired full dose of the culprit-drug according to manufacturer instructions. Infusion rates were the same as standard regimes. No additional premedication was used for the procedure (except for standard premedications according to manufacturer/institutional protocols). Beta-blockers and ACE inhibitors were held prior to the procedure (1, 13–17, 20). To keep standard regimes unaltered, additional required medications (other antineoplastics, leucovorin, etc.) were also administered as prescribed by referring physician.

Drug provocation test was considered positive when it reproduced the original symptoms or showed an objective HSR (1, 13–17). In case of a positive DPT, the infusion was held and the HSR was treated accordingly. Once symptoms were controlled and the patient was asymptomatic, the infusion was immediately (approximately within 30 min after the HSR) restarted at 1/4 of the final infusion rate for 15 min, and then increased to 1/2 of the initial infusion rate until all the medication was administered ('restart protocol').

Whenever needed, provocations with other drugs such as premedications, concomitant drugs (14), or additional antineoplastic or biological agents possibly involved in the initial reactions were performed before DPT with the culprit-drug.

All patients with a negative DPT were followed during subsequent standard drug administrations.

Table 3 Characteristics of the 186 patients referred to our Desensitization Program over a 3-year period, and features of their initial reactions

Characteristics	Number of patients (percentage)			
Primary diagnoses				
Colorectal cancer	86/186 (46)			
Breast cancer	34/186 (18)			
Ovarian cancer	19/186 (10)			
Non-Hodgkin lymphoma	17/186 (9)			
Pancreatic cancer	7/186 (4)			
Gastric cancer	5/186 (3)			
Lung cancer	4/186 (2)			
Crohn's disease	4/186 (2)			
Rheumatoid Arthritis	3/186 (2)			
Cervical cancer	3/186 (2)			
Laryngeal cancer	2/186 (1)			
Dermatomyositis	1/186 (0.5)			
Familial Mediterranean fever	1/186 (0.5)			
Culprit-drug				
Platins	95/186 (51)			
Oxaliplatin	74/186 (40)			
Carboplatin	16/186 (9)			
Cisplatin	5/186 (3)			
Taxanes	43/186 (23)			
Paclitaxel	39/186 (21)			
Docetaxel	4/186 (2)			
Biological agents	30/186 (16)			
Rituximab	17/186 (9)			
Infliximab	7/186 (4)			
Cetuximab	3/186 (2)			
Bevacizumab	2/186 (1)			
Anakinra	1/186 (0.5)			
Other drugs	18/186 (10)			
Irinotecan	11/186 (6)			
Liposomal doxorubicine	4/186 (2)			
Cyclophosphamide	2/186 (1)			
Gemcitabine	1/186 (0.5)			
History of atopy	51/186 (27)			
History of confirmed drug allergy	38/186 (20)			
Clinical features and severity of initial reactions				
	Platins (n = 95)	Taxanes (n = 43)	Biologicals (n = 30)	Other (n = 18)
Symptoms, %				
Cutaneous	71	90	77	72
Cardiovascular	34	33	33	6
Respiratory	47	55	60	22
Gastrointestinal	26	10	23	11
Neuromuscular	16	30	13	6
Fever/chills	21	5	27	28
Severity (Brown), %				
Grade 1	39	37	37	61
Grade 2	40	37	50	28
Grade 3	21	26	13	11

Table 4 Outcomes of 104 drug provocation tests (DPTs) with anti-neoplastic agents in 186 patients referred during a 3-year period to our Desensitization Program

	Positive, % (n = 37)	Negative, % (n = 67)	Not undergone, % (n = 82)
Platins (n = 95)	21	32	44
Taxanes (n = 43)	21	40	40
Biologicals (n = 30)	13	30	57
Other (n = 18)	22	56	22
All (n = 186)	20	36	44
Reasons for not undergoing DPT, %			
	Did not consent DPT (n = 41)	High-risk patients (n = 21)	Alternative therapy (n = 20)
Not undergone DPTs (n = 82)	50	26	24
Severity of HSRs during positive DPTs (Brown's classification), %			
	Mild (n = 18)	Moderate (n = 15)	Severe (n = 4)
Positive DPTs (n = 37)	49	41	11

HSR, hypersensitivity reaction; ST, skin tests; DPT, drug provocation test.

Final diagnosis

Patient's final diagnosis (FD) has been defined as 'positive' (positive ST and/or positive DPT) or 'negative' (negative DPT) in previous works by our group (13-17). Associations between FD and several variables were studied (Table 2).

Results

Patient characteristics

A total of 186 patients were referred to our Desensitization Program during a 3-year period. Mean age was 59 years (ranging from 9 to 81 years). Most patients were being treated for malignancy (177/186), but some patients were being treated for inflammatory disorders (9/186). More data are shown on Table 3.

Initial reaction

All reactions occurred within 48 h after culprit-drug administration, and all were consistent with immediate-type HSRs. We found no patients presenting with delayed-/late-type HSRs. Initial reaction was moderate or severe (grade 2 or 3)

in 59% (110/186), and 41% (76/186) of patients suffered a mild initial reaction (grade 1). Characteristics of initial reactions are shown in Table 3.

DPT outcomes

A total of 104 patients (56% of the total 186) underwent DPT with the culprit-drug: 67 of 104 (64% of all DPTs) were negative, and 37 of 104 (36% of all DPTs) were positive. Results are shown in further detail in Table 4.

Of the 37 patients with a positive DPT, four patients suffered a severe reaction: one oxaliplatin-reactive patient (severe anaphylaxis consisting on urticaria, dyspnea, wheeze, $SpO_2 \leq 92\%$, and hypotension); two paclitaxel-reactive patients (both presenting with erythema, severe back pain, and hypotension); and one rituximab-reactive patient (presenting with urticaria, dyspnea with $SpO_2 \leq 92\%$, throat tightness, abdominal pain, and vomiting). All of them needed adrenaline intramuscularly (as well as treatment with intravenous corticosteroids, intravenous antihistamines, oxygen, and nebulized bronchodilators), and recovered within 30 min after reaction.

Patients with a negative DPT were followed during their next administrations (up to eight additional administrations). One paclitaxel-reactive patient showed another HSR after three administrations, but it was finally related to another culprit-drug. Two oxaliplatin-reactive patients presented with HSRs during follow-up, and both became 'positive converters' (with positive ST and oxaliplatin-specific IgE; see Table 5).

Interestingly, seven patients with positive ST showed a negative DPT and experienced no reactions during the follow-up: four paclitaxel-reactive patients with positive intradermal test (ID) to 6 mg/ml concentration; two oxaliplatin-reactive patients with positive ID to 5 mg/ml; and one carboplatin-reactive patient with ID to 10 mg/ml.

Additional DPTs (with concomitant drugs, premedications, etc.) were needed in most cases, but they were shown to be especially useful when facing chemotherapy regimens including leucovorin. Leucovorin is usually administered simultaneously with other drugs (e.g., oxaliplatin, irinotecan) (14). During this 3-year period, leucovorin was found to be the causal agent for the HSR in 11 of 186 patients (in whom DPT with the referral 'culprit-drug' was confirmed as negative).

All reactive patients were subjected to our 'restart protocol' for positive DPTs and all of them showed good tolerance to it, except for one paclitaxel-reactive patient who suffered a severe reaction during DPT and then persistent erythema and dyspnea when paclitaxel was restarted, and one oxaliplatin-reactive patient who suffered fever/chills and back pain during DPT, and also during restart.

Associations between FD and several variables

Univariate and multivariate analysis were used to study associations between FD and several anamnesis/initial reaction variables. Results are shown in further detail in Table 2.

Oxaliplatin-reactive patients

Seventy-four oxaliplatin-reactive patients were assessed during the 3-year period of the study. Characteristics of these specific patients and results of their diagnostic protocol are shown in Table 5. Additional data on ST and oxaliplatin-specific IgE statistical assessment as diagnostic tools are shown in Table 6.

Discussion

Highlighted results we find interesting for the reader

This is the first reported study in which more than 100 patients undergo DPT with antineoplastic and biological agents. Sixty-four percent (67/104) of all DPTs were negative. Hypersensitivity was excluded in 36% (67/186) of all referred patients (avoiding therefore the need for desensitization, and allowing them to normally continue with their treatments).

First time likelihood ratios along with sensitivity, specificity, PPV, and NPV are reported for oxaliplatin-specific IgE and ST in oxaliplatin-reactive patients who have undergone DPT to confirm or exclude hypersensitivity.

DPT: previous experience as diagnostic tool

In a recent publication by our group (13), we found that 21% of all referred patients showed a negative DPT with antineoplastic and biological agents. Moreover, DPT has been safely used as cornerstone in diagnostic protocols for hypersensitivity to several drugs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), betalactam antibiotics, antibiotics other than betalactams, and proton pump inhibitors (21–25). A recent article evaluating patients with unequivocal history of urticaria and/or angioedema after NSAID intake, in which all patients underwent DPT, showed that 21% (16/75) of patients did not react to any culprit-drug (25). Betalactam antibiotics data vary depending on populations and type of reaction; nevertheless, many patients with clear history of HSRs to these drugs show negative DPTs (22, 26, 27).

DPT prior to desensitization

Drug provocation test had never been used as a diagnostic tool prior to desensitization to antineoplastic and biological agents in previous works (7–11). Nevertheless, recent reports by our group with small samples of patients show that DPT prior to desensitization may be necessary and even optimal for several drugs (13–17), and other authors have used DPT even in patients with severe reactions (28). In our population, 32% of platins, 40% of taxanes, and 30% of biological agents showed a negative DPT; therefore, we believe protocols including DPT prior to desensitization may reduce the amount of patients who finally undergo desensitization. Data on DPT should be clearly stated in articles studying desensitization procedures, because omitting DPT prior to desensitization may lead to important selection bias (e.g., a high percentage of nonhypersensitive patients may undergo desensitization, and therefore, efficacy/effectiveness and safety could be overestimated).

Table 5 Characteristics and final diagnosis after completing the diagnostic protocol (anamnesis, skin testing (ST), oxalipatin-specific IgE, tryptase, drug provocation test) in 74 oxalipatin-reactive patients referred to our Desensitization Program during a 3-year period

#	Age	Sex	Grading initial HSR	Elapsed time (min)	Previous reactions	Previous exposures	RT	Skin testing	sigE (IU/l)	DPT	DPT Tryptase (ng/ml)	Initial symptoms					Final diagnosis (FD)					
												C	G	R	CV	N	F	F	N	F		
1	58	M	2	60	+	24	+	-	0.93	+	5.20	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
2	54	M	1	20	-	16	+	-	0.04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	73	F	1	30	-	9	-	-	0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	71	M	1	60	-	13	+	-	0.01	+	8.02	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
5	79	F	1	1440	-	0	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	71	F	1	10	-	23	-	5 ID	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	65	M	1	30	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	66	F	2	60	-	28	-	-	0	+	4.77	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
9	57	F	2	120	+	21	+	-	0.13	+	4.85	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
10	57	F	3	30	+	23	+	-	0	+	8.10	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
11	59	M	2	10	-	8	-	-	0.27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	57	M	2	120	+	2	-	-	0.05	+	5.20	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
13	64	F	2	30	-	15	+	-	0.26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	71	M	2	180	+	29	+	-	0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
15	66	F	2	40	+	19	+	-	0.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	59	M	1	30	-	12	+	-	0.76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	73	M	1	30	-	6	-	5 ID	0.32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	76	M	1	240	-	7	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	62	F	2	120	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	52	M	2	60	-	11	-	-	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	62	F	2	60	-	12	+	-	0.44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	50	M	1	60	-	25	+	-	0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	64	M	1	60	-	14	+	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	71	F	2	90	-	0	-	-	0.09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	69	M	1	40	-	6	-	-	0.01	+	4.77	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
26	55	M	2	30	-	8	-	-	0.09	+	6.07	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
27	66	F	2	30	+	8	-	-	0.03	+	3.70	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
28	63	F	2	30	-	3	-	-	0.01	+	2.25	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
29	48	M	1	90	+	5	-	-	0.06	+	1.23	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
30	80	M	1	60	-	15	-	-	0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	42	M	3	5	-	8	-	-	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	63	F	1	120	+	10	-	-	0	+	39.6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
33	77	M	2	120	-	1	-	-	0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	52	F	1	90	+	14	+	-	0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	50	M	1	10	+	7	-	5 SPT	0.72	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	84	M	3	60	-	9	+	0.5 ID	0.05	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
37	72	M	3	10	+	3	-	0.5 SPT	10.1	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
38	58	M	2	15	+	7	-	5 SPT	0.21	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
39	63	M	1	60	-	4	-	0.5 ID	0.33	NU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 5 (continued)

#	Age	Sex	Grading initial HSR	Elapsed time (min)	Previous reactions	Previous exposures	RT	Skin testing	sigE (IU/l)	DPT	DPT Tryptase (ng/ml)	Grading DPT HSR	Initial symptoms					Final diagnosis (FD)
													C	G	R	CV	N	
40	75	F	2	60	+	3	-	0.5 ID	0.02	NU			+	-	+	-	-	+
41	76	M	2	30	-	8	-	0.5 ID	0.36	NU			+	+	-	-	-	+
42	52	F	2	10	-	7	-	0.5 ID	0.4	NU			+	+	+	-	-	+
43	64	F	3	10	-	9	-	5 SPT	1.21	NU			+	+	+	-	-	+
44	64	M	1	10	+	26	+	5 ID	0.71	NU			+	-	-	-	-	+
45	65	M	2	10	-	5	-	0.5 SPT	2.28	NU			+	+	+	-	-	+
46	51	M	1	30	+	10	-	0.5 ID	0.03	NU			+	-	-	-	-	+
47	73	M	3	31	-	7	-	5 SPT	0.21	NU			+	+	+	+	-	+
48	76	F	3	20	-	14	-	5 SPT	4.6	NU			+	+	+	-	-	+
49	51	M	1	90	-	12	-	5 ID	0.26	NU			-	-	-	-	-	+
50	72	M	2	10	-	10	+	0.5 SPT	0.07	NU			+	+	+	-	-	+
51	50	M	2	120	-	0	-	-	0.03	NU			+	+	+	-	-	UC
52	74	M	2	120	-	12	+	-	0.05	NU			+	+	+	-	-	UC
53	80	F	3	100	-	1	-	NU	2.02	NU			+	+	+	-	-	UC
54	77	M	2	120	-	1	-	-	0.10	-			-	-	+	-	-	-
55	74	F	3	135	+	1	-	NU	0.89	NU			-	-	+	+	-	UC
56	81	F	2	30	-	5	-	NU	0.84	NU			+	+	+	+	-	UC
57	74	M	1	30	+	5	-	NU	0.22	NU			+	+	-	-	-	UC
58	57	F	3	120	-	13	-	-	0.04	+	16.8	2	+	+	+	-	-	+
59	63	M	3	10	-	19	-	-	0.05	+	5.84	1	+	+	+	-	-	+
60	55	M	1	20	+	9	+	-	0.08	+	2.05	1	+	+	+	-	-	+
61	48	M	2	5	-	12	+	5 SPT	0.32	NU			+	+	+	-	-	+
62	51	M	2	5	-	1	+	5 SPT	0.10	NU			+	+	+	-	-	+
63	51	F	2	60	-	4	+	-	0.09	NU			+	+	+	-	-	UC
64	33	M	2	10	-	4	-	-	0.03	NU			+	+	+	-	-	UC
65	62	M	3	45	-	7	-	5 SPT	4.88	NU			+	+	+	-	-	+
66	44	M	3	30	-	5	+	5 ID	0.07	NU			+	+	+	-	-	+
67	72	F	3	60	+	8	+	5 ID	0.36	NU			+	+	+	-	-	+
68	59	F	1	60	-	0	-	-	0.06	NU			+	+	+	-	-	UC
69	67	F	3	120	-	1	+	-	0	NU			-	-	+	-	-	UC
70	56	M	1	10	-	12	-	0.5 ID	0.81	NU			+	+	+	-	-	+
71	63	F	2	30	-	2	-	-	0.04	+	7.94	1	+	+	+	-	-	+
72	52	M	1	30	+	6	-	-	0.27	-			+	+	+	-	-	-
73	49	F	3	10	-	11	-	0.5 ID	10.1	NU			+	+	+	-	-	+
74	48	M	1	90	+	4	-	-	0.03	+	2.27	2	+	+	+	-	-	+

RT, Retreatment; sigE, specific IgE; HSR, hypersensitivity reaction; DPT, drug provocation test; C, cutaneous; R, respiratory; G, gastrointestinal; CV, cardiovascular; N, neuromuscular; F, fever/chills; SPT, skin prick test; ID, intradermal test; NU, not undergone; UC, unconfirmed final diagnosis. Tryptase in positive DPTs was obtained 60 min after reaction. Positive converters: Patient 15 and patient 21 presented with a HSR during follow-up after a negative DPT (after 2 and 3 uneventful administrations, respectively). Number 15 converted to a positive SPT 0.5 and sigE of 4.5. Number 21 converted to a positive ID 0.5 and sigE of 2.28 U/l.

Table 6 Assessing oxaliplatin-specific IgE and skin tests (prick test and intradermal test) as diagnostic tools in 74 oxaliplatin-reactive patients who included drug provocation test (DPT) in their diagnostic protocol

Oxaliplatin-specific IgE	Cutoff 0.10 U/l (95% CI)	Cutoff 0.35 U/l (95% CI)
Sensitivity	51% (37–65)	34% (29.9–47.1)
Specificity	71.9% (56.3–87.5)	90.3% (79.7–100)
PPV	73.5% (58.7–88.4)	85% (69.4–100)
NPV	48.9% (34.6–63.2)	45.9% (33.4–58.4)
Likelihood ratio +	1.8 (1.0–3.4)	3.5 (1.1–11.0)
Likelihood ratio –	0.7 (0.5–1.0)	0.7 (0.6–0.9)
ST (Prick and ID) (95% CI)		
Sensitivity	57.5% (42.2–72.8)	
Specificity	91.7% (80.6–102.7)	
PPV	92% (81.4–102.6)	
NPV	56.4% (40.8–72.0)	
Likelihood ratio +	6.9 (1.8–26.7)	
Likelihood ratio –	0.4 (0.3–0.7)	

We calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratios for oxaliplatin-specific IgE (cutoff points in 0.10 and 0.35 U/l), using final diagnosis (FD) as gold standard for the assessment. To avoid possible bias, DPTs were undergone regardless of oxaliplatin-specific IgE results.

Patients with ‘unconfirmed’ FD (patients who did not meet criteria to be considered either ‘positive’ or ‘negative’) were excluded. Of the total 74 oxaliplatin-reactive patients, 10 patients were excluded because they could not meet criteria to be considered either positive or negative in their FD.

DPT: safety and management

Even if mild reactions were found in 49% of DPTs and no deaths were reported, up to 11% of DPTs showed a severe reaction. DPT is a high-risk procedure to be performed in specialized centers equipped with specific resources, expert personnel, and a special area for these techniques (1, 13–17). Appropriate patient selection for DPT (by risk assessment, ST, and, in the near future, specific IgE) and management by drug-allergy experts are key-points to avoid unnecessary risks. Even if efforts have been made to find risk factors that may predict a severe reaction (29), DPT outcomes remain unpredictable in each individual patient.

No international guidelines for DPT with antineoplastic and biological agents have been published, so protocols could vary locally. Our DPT protocol is based on direct readministration of the culprit-drug under standard conditions (to avoid possible induction of tolerance due to lower infusion rates or intensified premedications).

In our population, 35 of the 37 DPT-reactive patients tolerated our ‘restart protocol’ with no additional reactions. Thus, whenever facing a positive DPT with antineoplastic or biological agents, cautiously restarting the culprit-drug infusion immediately after symptoms are controlled may be a

helpful approach to ensure reactive patients receive the desired antineoplastic or biological agent regardless of the DPT outcome. Previous studies with paclitaxel (30) and NSAID (28) have observed this phenomenon of culprit-drug tolerance within minutes–hours after a HSR with the culprit-drug.

To minimize risks, we believe the implementation of DPT protocols and ‘restart protocols’ should only be considered by expert allergists with clinical expertise in drug allergy and access to a multidisciplinary team approach to each individual patient, risk-management strategies, specialty-trained personnel, specific resources, and appropriate facilities (special areas for these techniques, such as MICU beds) (1, 3, 13).

Factors associated with a diagnosis

As is shown in Table 2, patients with history of previous reactions with the same culprit-drug showed an increased risk of a positive FD (RR, 3.99; 95% CI, 1.69–9.44). Many of these previous reactions are mild and not reported (14, 17, 31). Implementing measures to encourage early detection of mild reactions during antineoplastic or biological agents administration, and rapid referral to allergy specialists may prevent the risks of errors such as ‘uncontrolled DPTs’ (i.e., administering a culprit-drug to a reactive patient lacking allergy/risk assessment, in inappropriate environments, by untrained and/or unaware personnel).

All culprit-drugs showed a reduced risk of a positive FD when compared to platins. Interestingly, biological agents showed an increased risk (RR, 2.31; 95% CI, 1.21–9.83) of an unconfirmed FD, probably due to easy access to plenty therapeutic alternatives.

Cutaneous symptoms were associated with an increased risk of a positive FD (RR, 3.46; 95% CI, 1.41–8.47). In previous studies (13), over 90% of patients with a positive FD presented with these symptoms. Gastrointestinal symptoms (RR, 2.87; 95% CI, 1.69–16.07) were associated with an increased risk of a positive FD, and data are consistent with previous findings (18). Cardiovascular symptoms associated with an increased risk of unconfirmed FD (RR, 3.15; 95% CI, 1.79–12.28), and this could be explained by the fact that cardiovascular symptoms are found in severe reactions which may lead to avoiding DPT or to changing to alternative therapies. However, as we believe from our data and data from other groups (13–17, 25), symptoms or clinical history alone may not lead to a true diagnosis; this may be influenced by many factors, including other entities that may present with similar symptoms to anaphylaxis (20, 32).

On the other hand, some factors (gender, elapsed time, respiratory, neuromuscular, fever/chills, etc.) were not associated with FD. As opposed to common belief, we found initial reaction’s severity was not associated with a positive FD (in our study population and under our diagnostic protocol). As we suspected from previous studies (13), we found no association between atopy or drug allergy and the FD. One study (33) found association between the risk of HSRs with carboplatin and reintroducing treatment after drug-free periods >12 months. We refer to this reintroduction as ‘retreat-

ment', and we found no association between retreatment and FD in our population.

Oxaliplatin-reactive patients: ST, oxaliplatin-specific IgE, and possible phenotypes

Seventy-four oxaliplatin-reactive patients were referred and studied. Fifty-five percent (41/74) of them underwent DPT, and 59% (24/41) DPTs were negative. Thirty-three oxaliplatin-reactive patients did not undergo DPT, and the reasons for not undergoing DPT were as follows: 78% (26/33) did not consent to undergo DPT (after in-depth explanation of their individual risk-benefit assessment according to initial reaction and ST results), 15% (5/33) were classified as high-risk patients, and 6% (2/33) were changed to an alternative therapy.

All patients with negative DPT were followed: two of them became positive converters, as shown in Table 5. Oxaliplatin-reactive patients who become positive converters have been previously described (11). We believe oxaliplatin-reactive patients with negative DPT may benefit from close follow-up including screening ST. Similar preventive approaches have been previously proposed (34). Both of our positive converters underwent ST with a time interval >6 months after initial reaction; interestingly, other authors (35) have found association between positive conversion and these time intervals.

Several patients experienced fever/chills during their initial reactions with oxaliplatin (Table 5), but 'patient 32' (initial reaction consisting exclusively of fever/chills) presented with severe anaphylactic reactions during DPT, and patient's tryptase levels rose to 39.6 ng/ml. As it has been previously reported (14, 17), fever/chills during the administration of chemotherapy including oxaliplatin may be the prelude of more severe anaphylactic reactions during following administrations. Patients suffering these atypical symptoms (fever/chills) may also benefit from careful allergological assessment (17).

Both oxaliplatin-specific IgE and ST show good specificity, PPV, and positive likelihood ratio. This is especially true for oxaliplatin-specific IgE, as DPT was undergone regardless of the result of oxaliplatin-specific IgE. On the other hand, results for ST may be overestimated as many positive-ST patients did not consent DPT. In any case, sensitivity, NPV, and negative likelihood ratio for both tests seem surprisingly low, but are consistent with previous data (13). PPV and NPV are directly related to the prevalence of the studied disease/event; therefore, the results we show for PPV and NPV can only be applied to our population.

Additional findings: false-positive ST

Seven patients with positive ST (all of them positive intradermal tests) to paclitaxel 6 mg/ml, oxaliplatin 5 mg/ml, or carboplatin 10 mg/ml showed a negative DPT and no reactions during follow-up. Whether we are facing subclinical sensitiza-

tion, latent atopy, or irritant concentrations (9, 36) is yet to be established.

General limitations

There are some limitations to the study regarding conclusions for the groups of 'biological agents' and 'other drugs', namely the rather heterogenous study groups, the broad spectrum of drugs studied, as well as the most probably different mechanism involved.

Conclusions

- 1 These first reported data on DPT performed in more than 100 patients who have suffered HSRs to antineoplastic and biological agents make us conclude that implementation of DPT in diagnostic protocols is of vital importance when assessing these reactions, as hypersensitivity will be excluded in a considerable percentage of patients (36% of all referred patients, in our population) and therefore will reduce the risk of false-positive diagnosis of drug hypersensitivity based on 'suggestive' or 'unequivocal' clinical history.
- 2 Whenever used prior to desensitization, DPT is of vital importance for avoiding nonhypersensitive patients being subjected to desensitization (in our population, depending on culprit-drug, from 30% to 56% of patients referred after suffering a HSR showed a negative DPT and therefore could avoid desensitization).
- 3 We believe DPT is essential whenever more than one drug is involved in the reaction, when we need to validate diagnostic tools, and when we try to identify false-positive or false-negative results in diagnostic tools such as ST or specific IgE.
- 4 Even if 64% of all performed DPTs were negative, up to 11% of positive DPT showed a severe reaction: DPT is a risky technique and must be undergone by expert allergists in adequate facilities.
- 5 These first reported data on likelihood ratios, sensitivity, specificity, NPV, and PPV for ST and oxaliplatin-specific IgE (in oxaliplatin-reactive patients who have undergone DPT) make us conclude that, whenever positive, ST and oxaliplatin-specific IgE seem to be good tools to confirm oxaliplatin hypersensitivity. However, negative results seem less useful and require DPT, whenever feasible, to reach a diagnosis.

Acknowledgments

We are indebted to Dr. Alfonso Muriel, from the Clinical Biostatistics Unit, for his expertise and contributions with statistical analysis. We would like to thank all nurses from our team, and all participants in the multidisciplinary Desensitization Program of the Ramon y Cajal University Hospital Allergy Division, especially members from the Pharmacy Department, the Clinical Oncology Department, and the Medical Intensive Care Unit. Above all, we are

grateful for the active and enthusiastic collaboration of our patients.

Author contributions

All authors contributed to the design of the article, to the acquisition/analysis/interpretation of data, to draft the article, and to the final approval of the version to be published.

Conflicts of interest

There are no potential conflict of interests for any of the authors regarding this article. There are no financial interests, and there has been not any provision of study materials by their manufacturer for free or at a discount from current rates.

References

- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;**58**:854–863.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;**69**:420–437.
- Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**:259–273.
- Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*; in press. DOI 10.1007/s12016-014-8416-0.
- Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;**34**:615–632.
- Hsu Biatman KS, Castells MC. Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies: indications and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;**14**:453.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1259–1266.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:574–580.
- Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:1262–1267.
- Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;**21**:108–112.
- Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:40–45.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;**65**:1357–1366.
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Alvarez-Cuesta E et al. Hypersensitivity and desensitization to anti-neoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;**68**:853–861.
- Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;**135**:1066–1067.
- Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Reply. Allergy* 2013;**68**:1483–1484.
- Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Ureña-Tavera MA, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:346–348.
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E. Desensitizing oxaliplatin-induced fever: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;**23**:435–436.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:371–376.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;**57**:45–51.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. 2012 update: world allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:389–399.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA®. *Allergy* 2011;**66**:818–829.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;**64**:183–193.
- Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:547–549.
- Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013;**68**:1203–1206.
- Blanca-Lopez N, J Torres M, Dona I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:85–91.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;**59**:1153–1160.
- Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;**65**:327–332.
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;**90**:338–341.
- Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated

- respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:406–410.
30. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;**18**:102–105.
31. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;**94**:835–852.
32. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet* 2006;**368**:1023–1032.
33. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO 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**:81–83.
34. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res* 2014;**34**:537–540.
35. 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**:443–447.
36. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2013;**68**:702–712.

9.2. OTROS ESTUDIOS.

Autores: Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Alvarez-Cuesta E.

Título: Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations.

Revista: J Allergy Clin Immunol 2015; Vol. 135(4): 1066-67.

Autores: Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E.

Título: Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: A case report.

Revista: J Allergy Clin Immunol Pract 2014; Vol. 2(3): 346-348.

Autores: Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D.

Título: Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe.

Revista: Allergy 2013; Vol. 68(11): 1482-86.

Autores: Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E.

Título: Desensitizing oxaliplatin-induced fever: a case report.

Revista: J Investig Allergol Clin Immunol 2013; Vol. 23(6): 435-447

Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations

To the Editor:

Hypersensitivity reactions (HSRs) to antineoplastic agents are an increasingly important problem, and some patients may be doomed to therapy discontinuation for fear of inducing severe reactions.¹ HSRs to oxaliplatin have been reported, with the incidence ranging from 12% to 17%,¹ whereas very few cases of folic acid HSRs have been reported.² Folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX) and folic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan (FOLFIRI) regimens are used in colorectal cancer treatment.² In these regimens, folic acid and oxaliplatin (or irinotecan) are usually administered simultaneously; therefore, in the case of HSRs to folic acid, some may assume that the patient is experiencing an HSR to another likely medication such as oxaliplatin.²

Folinic acid is administered in our hospital as racemic calcium folinate (leucovorin). We retrospectively searched data of patients presenting with HSRs to chemotherapy including leucovorin, from January 2013 to January 2014, in the Desensitization Program database of the Ramon & Cajal University Hospital Allergy Division (which includes data from all patients referred for assessment after suffering an HSR to antineoplastic agents in this hospital). Drug provocation tests (DPTs) with leucovorin are performed systematically in our assessment protocol whenever leucovorin is included in the chemotherapy regime. During a 12-month period, 44 patients were assessed after suffering an HSR to a chemotherapy regime including leucovorin (35 FOLFOX; 9 FOLFIRI), and 5 of them were confirmed as leucovorin-reactive patients.

First case: 65-year-old man, stage IV gastric adenocarcinoma, FOLFOX treatment. He presented, during his first administration, with facial erythema and general urticaria 30 minutes after oxaliplatin/leucovorin was initiated.

Second case: 66-year-old woman, stage IV colon adenocarcinoma, FOLFOX treatment. She presented, during her 18th administration, with genital and scalp itching, rhinoconjunctivitis, and general malaise 50 minutes after oxaliplatin/leucovorin was initiated. The patient suffered unreported milder symptoms (limited general itching) during the previous administration.

Third case: 52-year-old woman, stage IV rectal adenocarcinoma, FOLFOX treatment. She presented, during her 19th administration, with intense chills 70 minutes after oxaliplatin/leucovorin was initiated. The patient suffered unreported milder symptoms (mild chills) during the previous administration.

Fourth case: 73-year-old man, stage IV colon adenocarcinoma, FOLFIRI treatment. He presented, during his first administration, with facial erythema, general urticaria, and eyelid angioedema 20 minutes after the infusion of irinotecan/leucovorin was initiated.

Fifth case: 80-year-old woman, stage IV colon adenocarcinoma. She received 10 FOLFOX administrations but discontinued because of blood-cell toxicity. She started FOLFIRI and, during her 8th administration, presented with dyspnea, chest pain, oxygen desaturation (85%), and facial erythema 10 minutes after irinotecan/leucovorin was initiated. She suffered unreported milder symptoms (limited chest pain) during the previous administration.

All patients were referred to our Desensitization Program. Trained personnel in adequate settings performed skin testing at least 2 weeks after the initial reaction to minimize false-negative results.¹ Skin tests (prick and intradermal) were performed and assessed according to previous studies.¹ Patients with negative skin test results were subjected to DPT: administering the desired full dose of the culprit drug according to manufacturer instructions.¹ The DPT result was considered positive when it reproduced the original symptoms or showed an objective HSR.¹ L-isomer calcium folinate is the purified single-enantiomer version of leucovorin, and it has been used with similar efficacy.³ To our knowledge, no reactions to L-isomer calcium folinate had been reported, and so we decided to test tolerance to this form of folic acid as a possible therapeutic alternative. Results are presented in Table I.

Cases 1 through 4 decided to avoid leucovorin. Case 5 decided with her oncologist to go on with FOLFIRI. We programmed a rapid desensitization to leucovorin. A case of oral leucovorin desensitization has been previously described,⁴ but diagnosis of hypersensitivity was not confirmed by DPT in that patient.⁴ Thus, we chose the (*in vitro* and *in vivo* validated) Brigham and Women's Hospital protocol,⁵ which we have previously used for other medications lacking published series of desensitized patients.⁶ The patient received the medication's full therapeutic dose by rapid desensitization, and she experienced no breakthrough reactions. She could safely continue with FOLFIRI treatment.

Even if few HSRs to leucovorin have been reported, we found a prevalence, during a 12-month period, of 11% (95% CI, 1.98% to 20.74%) in our population of FOLFOX/FOLFIRI-reactive patients. HSRs to leucovorin may be more frequent than it seems. We believe that leucovorin may act as a confusion factor. It has even been reported as a cause of recurring reactions to oxaliplatin, due to an incomplete diagnosis in which leucovorin had been overlooked.²

Case 3 suffered chills, back pain, elevated blood pressure, and fever. Case 5 suffered chills during DPT. Similar atypical symptoms have been reported in a leucovorin-reactive patient² and also in an oxaliplatin-reactive patient, in whom desensitization was also considered.⁷ The mechanisms of these reactions remain unknown.

Case 1 had a reaction during his first administration, and so sensitization to leucovorin may not necessarily need several exposures but may be acquired by other unknown mechanisms. All our patients had negative skin test results. One report shows positive skin test results to leucovorin, followed by positive DPT result, in a folic acid-reactive patient⁸; however, the clinical value of skin tests with leucovorin is yet to be established.

All our patients tolerated ingestion of foods containing natural folates and rejected DPT with folic acid. Cross-reactivity has been reported between folic acid and folic acid,⁸ and so we believe that folic acid (as in vitamin supplements) in leucovorin-reactive patients should be allowed only after ruling out cross-reactivity by negative DPT result. All leucovorin-reactive patients who underwent DPT with L-isomer calcium folinate had a reaction. Even if 2 patients rejected this DPT, we believe that L-isomer calcium folinate may not be a good alternative in leucovorin-reactive patients; however, more studies are needed to clarify the mechanisms and clinical relevance of these findings. Anyhow, we believe that the use of L-isomer calcium folinate in leucovorin-reactive patients should be allowed only after confirming tolerance by means of a negative DPT result.

TABLE I. Results of allergy workup in our leucovorin-reactive patients

Patients	ST to oxaliplatin/irinotecan	ST to both leucovorin and L-isomer calcium folinate	DPT with leucovorin	Tryptase levels during DPT with leucovorin (60 min after reaction) (ng/mL)	DPT with L-isomer calcium folinate	DPT with oxaliplatin/irinotecan
Case 1	Negative	Negative	Positive: urticaria	1.87	Positive: urticaria	Negative
Case 2	Negative	Negative	Positive: general urticaria, rhinoconjunctivitis	3.04	Positive: general urticaria, rhinoconjunctivitis, shortness of breath	Negative
Case 3	Negative	Negative	Positive: chills, back pain, elevated blood pressures, fever	2.46	Not performed	Negative
Case 4	Negative	Negative	Positive: general urticaria, eyelid angioedema	4.85	Not performed	Negative
Case 5	Negative	Negative	Positive: chills, chest pain, facial erythema	1.23	Positive: chills, facial erythema	Negative

ST concentrations used for oxaliplatin were 5 mg/mL and 0.5 mg/mL.¹ For irinotecan (20 mg/mL; 2 mg/mL), leucovorin (10 mg/mL; 1 mg/mL), and calcium folinate (10 mg/mL; 1 mg/mL) were empirically obtained: full-strength solution according to manufacturer instructions and diluted further in normal saline to 1:10, and these concentrations were tested in 10 control patients to prove them nonirritant.
ST, Skin test.

Our patients could continue their therapy either by avoiding leucovorin or by rapid desensitization (with adequate installations, standardized protocols, and expert personnel).

Up to 3 patients suffered overlooked milder symptoms during previous administrations. Helping patients identify and communicate these symptoms may prevent unnecessary risks.

In conclusion, we describe an important number of confirmed HSRs to leucovorin during a 1-year period. We show how patients reacting to leucovorin may also react to L-isomer calcium folinate. We believe that protocols studying FOLFOX/FOLFIRI HSRs should be undergone by drug allergy experts, and include systematic skin testing and DPT with folinic acid, to avoid infra-diagnosis and its resulting risks. Moreover, we report the first intravenous rapid desensitization to leucovorin in a reactive patient (confirmed by DPT).

We are indebted to Dr Federico Longo-Muñoz and Dr Reyes Ferreiro-Monteagudo, from the Medical Oncology Department, and Dr Marina Sanchez-Cuervo, from the Pharmacy Department, for their collaboration and clinical expertise. We thank all the participants in the multidisciplinary Desensitization Program of the Ramon & Cajal University Hospital Allergy Division.

Alicia Ureña-Tavera, MD*
Miriam Zamora-Verduga, MD*
Ricardo Madrigal-Burgaleta, MD
Denisse Angel-Pereira, MD
Maria Pilar Berges-Gimeno, MD, PhD
Emilio Alvarez-Cuesta, MD, PhD

From the Allergy Division, Ramon & Cajal University Hospital, Madrid, Spain. E-mail: rmadbur@hotmail.com.

*These authors share first-author credit.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

REFERENCES

1. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
2. Damaske A, Ma N, Williams R. Leucovorin-induced hypersensitivity reaction. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:136-9.

3. Kovoov PA, Karim SM, Marshall JL. Is leucovorin an alternative to racemic leucovorin? A literature review. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:200-6.
4. Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Gaouar H, Leynadier F. Two cases of allergy to leucovorin. *Rev fr allergol* 2003;43:342-3.
5. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
6. Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Ureña-Tavera MA, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:346-8.
7. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E. Desensitizing oxaliplatin-induced fever: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:435-6.
8. Dykewicz MS, Orfan NA, Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:386-9.

Available online November 7, 2014.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.045>

IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis

To the Editor:

Autoinflammatory diseases are a heterogeneous group of disorders mediated by abnormal activation of the innate immune system, resulting in recurrent episodes of systemic and organ-specific inflammation.¹ In recent years, the pace of autoinflammatory disease gene discovery has undergone a dramatic acceleration with the emergence of novel autoinflammatory phenotypes, highlighting the need to establish reliable diagnostic criteria through the analysis of extended case series.¹

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare autoinflammatory condition presenting with recurrent episodes of skin pustulation that are often accompanied by systemic inflammation (acute-phase response with neutrophilia) and concurrent psoriasis vulgaris (PV).² We and others demonstrated that a proportion of GPP cases carry recessive mutations of *IL36RN*, the gene encoding the IL-36 receptor antagonist.^{3,4} This anti-inflammatory protein modulates the activity of IL-36 α , β , and γ , a group of IL-1 family cytokines that have repeatedly been shown to be overexpressed in psoriatic lesions. Importantly, studies of animal models and human primary

Clinical Communications

Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: A case report

Denisse Angel-Pereira, MD*,
 María Pilar Berges-Gimeno, MD, PhD*,
 Ricardo Madrigal-Burgaleta, MD,
 María Alicia Ureña-Tavera, MD,
 Miriam Zamora-Verduga, MD, and
 Emilio Alvarez-Cuesta, MD, PhD

Clinical Implication

- This article presents the first successful rapid desensitization to a corticosteroid (methylprednisolone sodium hemisuccinate), performed in a patient with a multiple sclerosis relapse.

TO THE EDITOR:

Methylprednisolone is a corticosteroid used as first-line treatment in multiple sclerosis relapses. A meta-analysis has shown that high-dose short-term methylprednisolone administration speeds up recovery.¹ Methylprednisolone is used as methylprednisolone sodium hemisuccinate (MSH) for intravenous (IV) administrations to increase water solubility, improving IV delivery by including an esterification of methylprednisolone in the position C21.² Hypersensitivity to systemically administered corticosteroids is a rare finding,³ with a prevalence of less than 1%.² Methylprednisolone is one of the most common corticosteroids that caused allergic reactions.³ Some cases have been reported of immediate hypersensitivity to the succinated form of methylprednisolone, with positive skin tests,⁴⁻⁶ specific IgE, and basophil activation tests.⁵ Good tolerance to the unesterified molecule has been reported.⁶ Rapid desensitization (RD) induces a temporary state of tolerance to a medication, which allows patients who have experienced hypersensitivity reactions to medications to receive the optimal treatment for their disease.^{7,8} To our knowledge, no cases of RD to corticosteroids have been reported.

We describe the case of a 34-year-old man with atopy (allergic rhinoconjunctivitis) who recently was diagnosed with a multiple sclerosis relapse. He was immediately prescribed MSH (Solu-moderin, Pfizer S.L., Madrid, Spain) 1 g IV in 250 mL saline solution in a daily 1-hour-long infusion for 5 consecutive days. During the first administration, 15 minutes after starting the infusion, the patient developed facial, thoracic, and cervical pruritus, and hives. One hour after stopping the infusion, the symptoms ceased. No treatment was required. There was a previous exposure to a corticosteroid, intranasal budesonide (no previous exposures to methylprednisolone or MSH). He did not remember previous episodes of urticaria. He was immediately referred by his neurologists to our desensitization program to urgently assess the possibility of continuing the administration of MSH. Informed consent was signed by the patient, by his neurologist, and by his allergist. The patient underwent an urgent allergologic study (prick and intradermal test) with the

TABLE I. Corticosteroids used for skin testing (name and concentration)*

Corticosteroid	Prick test (undiluted) (mg/mL)	ID 1/10 (mg/mL)	ID 1/100 (mg/mL)
MSH	40	4	0.4
Methylprednisolone (unesterified, Urbason)	40	NP	NP
Betamethasone	6	0.6	0.06
Dexamethasone	4	0.4	0.04
Triamcinolone	40	4	0.4
Prednisolone (Estilsona oral suspension)	13.3	NP	NP
Prednisone	30	NP	NP
Hydrocortisone sodium phosphate	100	10	1

ID, intradermal; NP, Not performed (available only for oral use). Estilsona, Sonphar, S.L. Barcelona, Spain.

*Skin tests were performed (by trained personnel in adequate settings) according to previous studies^{4,5} and were prepared by the pharmacy department; for drugs that are available only as tablet form, general recommendations described on the literature were followed.⁹ "For skin prick tests and patch tests of drugs that are only available as a tablet, not in a soluble form, the tablets can be smashed in a mortar and diluted with 0.9% NaCl or petrolatum."

TABLE II. Solutions used for the desensitization protocol of 1 g of MSH

Solution	Total volume in each solution (mL)	Total dose in each solution (mg)	Concentration (mg/mL)	Medication
1	250	10	0.040	MSH
2	250	100	0.400	MSH
3	250	992.130	3.969	MSH

corticosteroids listed in Table I. Skin test procedures and preparation were performed according to previous articles.^{4-6,9} All the results were negative.

The patient underwent an urgent drug provocation test (DPT) with MSH (Solu-moderin) 1 g in a 250-mL saline solution 1-hour infusion performed by specialty trained personnel in intensive care facilities. He presented with hives in the head and neck 15 minutes after initiating the infusion. Because the DPT reproduced the original symptoms, it was considered positive.¹⁰ The patient's neurologists considered that IV MSH was the first choice treatment for his disease. Therefore, we programmed an RD for this drug according to the Brigham and Women's Hospital protocol,⁷ which has been previously validated *in vivo* and *in vitro* for other medications (described in Tables II and III). The patient received the medication's full therapeutic dose and experienced no breakthrough reactions during RD. Because RD is considered to maintain a status of temporary tolerance when the medication is maintained at pharmacologic levels by daily administration⁷; therefore, the next day, 1 g of MSH was administered (by trained personnel in an intensive care facility) according to standard manufacturer's

TABLE III. Desensitization protocol used for the administration of 1 g of MSH*

Step	Solution†	Rate (mL/h)	Time (min)	Administered volume (mL)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2	15	0.5	0.020	0.020
2	1	5	15	1.25	0.050	0.070
3	1	10	15	2.5	0.100	0.170
4	1	20	15	5.0	0.200	0.370
5	2	5	15	1.25	0.500	0.870
6	2	10	15	2.5	1.000	1.870
7	2	20	15	5.0	2.000	3.870
8	2	40	15	10.0	4.000	7.870
9	3	10	15	2.5	9.921	17.791
10	3	20	15	5.0	19.843	37.634
11	3	40	15	10.0	39.685	77.319
12	3	80	174.375	232.5	922.681	1000.000

*Total time: 339.375 min = 5.66 h.

†See Table II.

recommendations. Administrations of MSH (1 g in a 250 mL saline solution, administered at a rate of 250 mL/h, every 24 hours) were completed successfully during the next 4 days. No reactions were observed.

After the patient recovered, we continued the study to find therapeutic alternatives for future relapses. Skin tests were repeated after an interval, which allowed for the resolution of symptoms and clearance from the circulation of antiallergic medications (2 weeks after the last administration) to minimize false-negative results.^{8,9} All the tests had negative results. DPT was undergone with therapeutic doses of methylprednisolone without the succinated ester (Urbason, Sanofi-Aventis S.P.A, Barcelona, Spain) 1 g orally, and dexamethasone sodium phosphate (KERN PHARMA S.L. Barcelona, Spain) 8 mg IV, which showed negative results for both DPT.

We performed DPT with a harmless medication to study the possibility of tolerating other medications that may contain sodium succinate. We chose a succinated gelatin solution for the DPT (Gelafundina, B. Braun. Melsungen, Germany 20 g of succinated gelatin in 500 mL of saline solution, in a 1-hour infusion). The patient tolerated the infusion, and no reactions were observed. We report, to our knowledge, the first successful RD to MSH. It was performed with a patient with a multiple sclerosis relapse and immediate hypersensitivity to the succinated form of methylprednisolone (confirmed by DPT). Physiopathologic mechanisms for corticosteroid hypersensitivity have not been clarified and may possibly be heterogeneous.² It is thought that corticosteroids probably act only as haptens because of their low molecular weight,³ and this fact may contribute to negative skin test results.

Our patient experienced an immediate reaction, but we could not clarify the underlying mechanism. We could not demonstrate the presence of IgE by skin tests; however, these tests have not been standardized.³ Nevertheless, other researchers⁴ found positive intradermal skin tests with methylprednisolone succinate (either at 10 mg/mL or at 0.01 mg/mL) in 4 of the 4 patients who they report who were reactive to methylprednisolone succinate. We report the case of a patient who tolerated unesterified methylprednisolone; so we believe that the succinated ester of methylprednisolone may play a role in eliciting the reaction by an unknown mechanism.

In 1 publication,⁶ a list of medications that contained succinated esters was given to the patient to avoid these medications as a preventive measure because of the severity of the reaction, but

none of the medications, including in the list, was tested to confirm tolerance or hypersensitivity to them. Our patient tolerated other medications that contained succinated esters (succinated gelatin); so, it is possible that this kind of reaction is not necessarily due to the succinate moiety as it has been previously concluded.² Therefore, we recommend undergoing DPTs before forbidding the use of other medications that contained succinate esters, when taking into account a previous individual risk assessment evaluation.^{8,10}

Hypersensitivity to drugs may be a contributor to disease by means of not being able to use first-choice therapies.⁷ RD could be an alternative in patients with hypersensitivity to MSH who are experiencing a multiple sclerosis relapse, when it is mandatory to administer this treatment promptly to accelerate the recovery of the neurologic symptoms.¹ In our patient, a hypersensitivity reaction to MSH was confirmed, and he could continue his treatment after RD. Moreover, we could confirm by DPT good tolerance to the unesterified methylprednisolone. In our case report, quick and thorough allergologic assessment allowed our patient to receive his first-choice therapy according to his referring neurologists' indications.

Acknowledgments

We thank Dr Diez-Gomez and Dr Costa-Frossard for their involvement in the optimal clinical assessment and management of this patient.

Allergy Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

*These authors contributed equally to the article and are considered first authors.

No funding was received for this work.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication November 26, 2013; revised December 28, 2013; accepted for publication December 30, 2013.

Available online ■ ■ ■

Corresponding author: Denisse Angel Pereira, MD, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Servicio de Alergia, Ctra Colmenar Viejo km 9, 100. 28034, Madrid, Spain.
E-mail: dangelp30@hotmail.com

2213-2198/\$36.00

© 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.12.011>

REFERENCES

1. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.

2. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009; 64:978-94.
3. Torres MJ, Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:273-9.
4. Rachid R, Leslie D, Schneider L, Twarog F. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:524-8.
5. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Blanca-Lopez N, Canto G, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 2010;65: 1376-80.
6. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. Succinate as opposed to corticosteroid itself allergy. *Allergy* 2008;63:1640-6.
7. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
8. Madrigal-Bugaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
9. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
10. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.

Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe

DOI:10.1111/all.12228

We would like to acknowledge Madrigal-Burgaleta et al. (1) for their wonderful report on rapid desensitization (RD) to antineoplastic drugs, with the description of 189 desensitizations performed in 23 patients. Continued reports on the safety and efficacy of RD to drugs emerging from different institutions are essential to allow the dissemination of desensitization programmes. The authors' RD protocol is not novel, being based on the Brigham and Women's Hospital/Dana Farber Cancer Institute (BWH/DFCI) desensitization protocol (2, 3), with fewer steps and higher starting dose, which may not be applicable universally to high-risk patients. Faster desensitization protocols in immediate and delayed drug hypersensitivity reactions have exhibited higher risks and failure rates (4, 5).

The starting dose of the Madrigal-Burgaleta et al. protocol is 80-fold higher than the one used in the 12-step BWH/DFCI protocol and is equivalent to its step 7 (2, 3). In a cohort of 98 patients desensitized with the BWH/DFCI protocol, of which 80% had a severe initial reaction, 25% of all reactions induced by desensitization occurred during the first 8 steps, highlighting the potential risks of higher starting doses (2). Also, despite the use of different grading systems for assessing the severity of immediate HSRs between the two studies, it could be argued that a higher percentage of patients with severe initial reactions were included in the BWH/DFCI series (80%) compared with the present study in which 30% were considered to have had a severe reaction. Madrigal-Burgaleta et al. used a grading system based on the 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' guidelines developed to describe adverse drug reactions induced by chemotherapy in patients with cancer, whereas the BWH/DFCI studies used the classification proposed by Brown (6). In this light, further data are needed before the modifications made to the BWH/DFCI protocol by Madrigal-Burgaleta et al. can be considered safe for all patients with HSRs to antineoplastic drugs. The recent EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group includes as future needs for improving drug desensitization (5): (i) multicenter clinical trials with standardized and well-characterized patients; (ii) comparison of different protocols in one well-characterized patient group and comparison of one protocol in various, well-characterized patient groups.

Although the authors suggest starting with higher doses, they also state that more dilute initial doses could be used, depending on skin test endpoint titration. However, the predictive values of skin tests to antineoplastic drugs were

not determined, and, currently, studies outcomes and consensus support the use of more dilute starting solutions in all RD, despite the higher total time of administration (2-4). The authors showed that 70% of their patients with negative skin tests to oxaliplatin who undergone controlled provocation had positive challenges, indicating a poor predictive value for oxaliplatin skin testing. Although other reports indicate a higher rate of positive skin test to oxaliplatin, the true predictive value of a negative skin test is not available (7). As suggested by the authors, recent preliminary data with oxaliplatin-specific serum IgE indicate that *in vitro* testing could be a very promising complementary diagnostic tool for the identification of allergic patients (7).

It should be emphasized that the BWH/DFCI desensitization protocol complies with safety measures for hazardous drug handling. The tubing of each bag is primed by pharmacy with the antineoplastic drug and is equipped with a connecting device that prevents any contact with the drug. The system is then connected to a running saline line in close proximity to the patient, allowing delivery of small volumes during the initial steps of desensitization (2, 3). This method avoids unnecessary priming steps with saline that prolongs and interrupts desensitization.

Desensitization has become a cornerstone in the management of immediate hypersensitivity reactions (HSRs) to chemotherapy and monoclonal antibodies among other medications. It is the only effective procedure for overcoming HSRs to first-line therapy, thus representing an important advance in patients' treatment and prognosis. This initially empiric procedure is now supported by *in vivo* and *in vitro* evidence (2, 3, 8) and we thank Madrigal-Burgaleta et al. for providing further evidence of its efficacy.

Author contributions

All authors meet the three conditions:

- 1 Substantial contributions to conception of the correspondence.
- 2 Drafting the article and revising it critically for important intellectual content.
- 3 Final approval of the version to be published.

Conflict of interest

No conflict of interest exists regarding the publication of this article.

P. Giavina-Bianchi¹, J. Caiado², M. Picard³, L. Pur Ozyigit⁴, V. Mezzano⁵ and M. Castells⁶

¹Clinical Immunology and Allergy Division, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;

²Department of Immunoallergy, Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon, Portugal;

³Department of Medicine, Division of Allergy and Immunology, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada;

⁴Department of Allergy and Immunology, American Hospital, Istanbul, Turkey;

⁵Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile;

⁶Department of Medicine, Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
E-mail: pbianchi@usp.br

References

- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;**68**:853–861.
- 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. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:574–580.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1259–66.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;**65**:1357–1366.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;**68**:844–852.
- Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:371–376.
- Caiado J, Pereira-Santos M, Venenalm L, Costa L, Pedro E, Barbosa M et al. *In vitro* diagnosis in hypersensitivity to platinum [Abstract]. *Allergy* 2011;**66**(Suppl. 94):5–6.
- Sancho-Serra MDC, 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**:1004–1013.

REPLY

We would like to thank Giavina-Bianchi et al. for their comments on our recent publication (1). Several issues are brought out, and we would like to briefly clarify some key points:

- Regarding starting dose: In the hands of our Desensitization Program (equipped with specific resources, expert personnel, and a special area for these therapeutic techniques), the Ramon y Cajal University Hospital (RCUH) Rapid Desensitization (RD) standard protocol showed a very good safety profile in our population (1). Breakthrough-reactions during the infusion of solution A (steps 1–4) were only observed in 0.5% of 189 desensitizations (one patient suffered two reactions during the infusion of solution A of a first desensitization). We encourage Giavina-Bianchi (Brazil), Caiado (Portugal), Picard (Canada), Pur Ozyigit (Turkey) and Mezzano (Chile) to publish their own data, placing an emphasis on their different populations, experiences and practical approaches.
- Skin test endpoint-titration is a cornerstone in the daily practice of any allergist, and its use is specifically taken into account in a recent consensus statement on rapid desensitization for drug hypersensitivity endorsed by the European Network of Drug Allergy and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on drug hypersensitivity (2).

- Giavina-Bianchi et al. suggest that the priming steps with dilutor substance prolong and interrupt desensitization. To our knowledge, there are no published data to support this assertion. Our published data demonstrated the short 10-step RCUH RD standard protocol to be effective and safe in our population, with objective after-desensitization skin tests negativization (supporting the fact that the desensitization is correctly achieved). Priming steps with dilutor substance are one of the key issues for the RCUH RD standard protocol to comply with our institutional requirements for handling hazardous drugs. Priming tubes with hazardous agents and using special devices to avoid contact with the drug are valid measures which, however, may be not always allowed at many institutions, due either to safety local requirements or to time-availability at the pharmacy, for example. Therefore, other institutions may encounter similar local problems, and may thus find our approach to antineoplastic hypersensitivity a useful tool for their desensitization programs.

Our framework for our daily work is: thinking globally, and acting locally (by means of a multifaceted and multidisciplinary approach), focusing on continual improvement and process optimization strategies. Our cornerstones regarding this topic are: to identify high-risk patients is a must, to understand that some patients may need a tailor-made plan, and to take into account diagnostic Gold Standard should be

Correspondence

Graded Challenge (whenever possible, according to risk stratification) prior to the indication of desensitization.

Once all the previous matters have been clarified, we summarize by highlighting: 10-step RCUH RD standard protocol has been successfully used for different drugs (oxaliplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide and rituximab) and for different types of immediate reactions (IgE-dependent and IgE-independent) with an excellent safety profile (and improved compliance with our institutional hazardous drugs handling guidelines) in a significant number of patients from our population, allowing for single-morning desensitizations (approximately 4 h). Additionally, we present a specific practical approach other groups may adopt for their local populations, and we report the first important series of desensitizations to oxaliplatin, along with cutting-edge data on a novel diagnostic tool for these patients: oxaliplatin-specific IgE determination.

'Eppur si muove', Galileo Galilei (3).

References

1. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteaigudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;**68**:853–861.
2. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;**65**:1357–1366.
3. Baretta GMA. *The Italian Library. Containing An Account of the Lives and Works of the*

Most Valuable Authors of Italy. With a Preface. Exhibiting The Changes of the Tuscan Language, from the barbarous Ages to the present Time. London: Printed for A. Millar, 1757.

Author contributions

All of the authors, in agreement with all co-authors of the original article, have contributed to the design of the article, and/or to the interpretation of data, and/or to the drafting and critical revision of the article for important intellectual content, and/or to the final approval of the version to be published of this reply letter.

Conflicts of interest

There are no potential conflicts of interest for any of the authors regarding this article. There are no financial interests.

E. Alvarez-Cuesta, R. Madrigal-Burgaleta, M. P. Berges-Gimeno and D. Angel-Pereira
Allergy Division, Ramon y Cajal University Hospital,
Madrid, Spain
E-mail: ealvarezcuesta@gmail.com

Diversity of allergens contained in dog saliva

DOI:10.1111/all.12264

Most individuals sensitized to cats react to Fel d 1, and standardized extracts are based on particular concentrations of this allergen. In contrast, a distinctive major dog allergen recognized by the specific IgE of dog-sensitized individuals has not been identified. Several dog allergens, including Can f 1, Can f 2, and Can f 3, have been traditionally considered relevant to particular individuals sensitized to dogs, with Can f 2 (lipocalin) and Can f 3 (albumin) being responsible for cross-reactivity among mammals. More recently, other dog allergens (Can f 4, Can f 5, and Can f 6) have been identified and proven clinically relevant to particular individuals and also responsible for cross-reactivity among species (1–3).

Mammalian allergens can occur in a variety of sources, and different raw materials are used for the production of allergenic extracts. These materials include dander, hair, epithelium, pelt, skin scrapings, and hides. Dog raw materials differ in allergenic composition, with dander containing greater Can f 1 concentrations than epithelia. Dander is the

most common material used for the preparation of dog allergenic extracts.

The fact that no major clinically relevant dog allergens that affect most sensitized individuals exist, combined with the heterogenic composition of dog raw materials, is responsible for the presence of a number of products in the market with differential diagnostic value. Standardized allergenic extracts for immunotherapy are lacking.

In the May issue of *Allergy*, Polovic et al. (4) described the interesting finding that dog saliva contains allergens, not previously identified in dander, and suggested that saliva could have an increased diagnosis potential, compared with other materials. The authors of this article collected saliva samples from 14 individual dogs belonging to 11 different breeds and compared their allergenic content with that measured in a dog dander sample commercially obtained.

As expected, a large variation of different allergen concentrations was detected between individual dogs, and the authors propose that particular dog breeds could be less

Desensitizing Oxaliplatin-Induced Fever: A Case Report

R Madrigal-Burgaleta,¹ MP Berges-Gimeno,¹ D Angel-Pereira,¹ C Guillen-Ponce,² ML Sanz,³ E Alvarez-Cuesta¹

¹Allergy Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

²Medical Oncology Division, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

³Department of Allergology and Clinical Immunology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Key words: Oxaliplatin. Hypersensitivity. Fever. Desensitization. ImmunoCAP.

Palabras clave: Oxaliplatino. Hipersensibilidad. Fiebre. Desensibilización. ImmunoCAP.

Symptoms of hypersensitivity reactions to oxaliplatin range from cutaneous reactions, such as flushing, pruritus, and urticaria to life-threatening respiratory and cardiovascular conditions, including bronchospasm, chest pain, and hypotension [1]. Oxaliplatin-induced fever may lead to discontinuation of treatment in some patients [2]; however, fever has been reported to be an idiosyncratic reaction caused by chemotherapy and, therefore, not amenable to rapid desensitization [3].

Desensitization has been shown to be successful in small series of individuals diagnosed with oxaliplatin hypersensitivity, and patients were able to continue their treatment, which, otherwise, would have been discontinued [1,3]. We found no publications in which a desensitization protocol was used to prevent oxaliplatin-induced fever.

We report the case of a 64-year-old man presenting with fever, shivering, general malaise, and headache as the manifestations of an adverse reaction to oxaliplatin-based chemotherapy administered to treat metastatic colorectal cancer. These manifestations were not observed during the first infusions, but appeared 30 minutes after starting the 10th infusion. The symptoms recurred in the next 3 infusions despite the use of a slow infusion rate and intensified premedication with antipyretics, corticosteroids, and antihistamines. Treatment was suspended. After discontinuation of treatment with oxaliplatin, the patient tolerated all drugs involved in the reaction except for oxaliplatin. Given that the patient had undergone several ineffective lines of therapy, he was referred to our Desensitization Program in order to assess administration of oxaliplatin.

In all the reactive administrations, blood and intravenous

access cultures were negative, the results of blood tests were normal, and the patient did not have any infectious symptoms. An additional allergy workup with skin testing was performed 20 days after the last reaction to minimize false-negative results, as follows [1]: oxaliplatin prick test (5 mg/mL) and intradermal tests (0.5 mg/mL, 5 mg/mL) with histamine as the positive control and diluent as the negative control. The results were negative. Specific oxaliplatin immunoglobulin (Ig) E by ImmunoCAP was <0.35 IU/L (samples for ImmunoCAP were sent to ThermoFisher Scientific Phadia AB in Uppsala, Sweden). The results of the basophil activation test were positive (samples for this test were sent to Clínica Universidad de Navarra in Pamplona, Spain).

The patient was classified as low-risk (no heart or lung diseases, forced expiratory volume in 1 second >1 L, no treatment with β -blockers, mild adverse reaction) and underwent programmed in-patient desensitization according to the standardized Brigham and Women's Hospital protocol [1]. The procedure was performed in the medical intensive care unit. The patient received only standard oncology premedication (no additional premedications with antihistamines, corticosteroids or antipyretics were added) and tolerated the final dose of oxaliplatin with no breakthrough reactions. Six additional desensitization procedures were performed in our Desensitization Program, with no breakthrough reactions. Therapy was subsequently changed owing to progression of cancer.

Fever is not considered to be a classic feature of immediate type hypersensitivity. However, onset of fever associated with oxaliplatin has been reported. This type of fever follows a specific pattern [2,4-6]: it starts during infusion of oxaliplatin or immediately after (hours, as opposed to days); it does not necessarily occur in the presence of immediate hypersensitivity symptoms such as wheals, angioedema, hypotension, or bronchospasm; it usually appears when the patient has undergone several administrations; it does not respond well to antipyretic therapy; it is self-limiting (<48 hours); no clinical or laboratory signs of infection or alteration in blood test results are recorded; and, re-exposure to oxaliplatin triggers fever despite the use of intensified premedication with antihistamines, corticosteroids, and antipyretics. In most cases, fever is accompanied by marked discomfort, which can lead to discontinuation of treatment, thus jeopardizing prognosis [2].

Ulrich-Pur et al [5] found transient pathological elevations of interleukin (IL) 6 that were clearly related to elevations in body temperature following administration of oxaliplatin. The authors refer to an as yet undefined mechanism of IL-6 release and do not state whether infusion of oxaliplatin results directly in release of IL-6 or whether the increased expression of the IL-6 is a bystander effect of another, undefined oxaliplatin-induced phenomenon. In their report on hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies, Brennan et al [7] reported that fever was a feature of reactions that

were otherwise suggestive of type I hypersensitivity reactions (Gell and Coombs). This type of fever was also commonly observed in the absence of reactions consistent with immediate hypersensitivity, which the authors thought might be caused by on-target or off-target effects of monoclonal therapy. They also speculated that these fevers could be part of an IgE- or mast cell-mediated reaction, given that mast cells produce tumor necrosis factor α and other pyrogens.

Saif et al [4] report the case of a patient for whom fever during one infusion was observed prior to an anaphylaxis-like reaction during the following infusion. Moreover, fevers of this type seem to appear after multiple previous infusions, thus suggesting a sensitization mechanism. The impossibility of preventing these reactions using intensified premedication with corticosteroids and antihistamines, the reappearance of fever in subsequent administrations, the positive response in the basophil activation test, and the induced tolerance to the drug with a desensitization protocol lead us to suspect that these fevers could be part of an IgE- or mast cell/basophil-mediated reaction.

Nevertheless, given that the basophil activation test has not been validated for diagnosis of hypersensitivity to oxaliplatin, our findings based on this technique are not conclusive.

Standardized rapid chemotherapy desensitization protocols such as those of the Brigham and Women's Hospital are a safe and effective therapeutic option. In patients who have experienced hypersensitivity reactions, they can be used to guarantee first-choice treatments when administered by a specially trained allergist with experience in drug desensitization as part of a multidisciplinary approach [1]. Our patient experienced fever as the only manifestation of hypersensitivity to oxaliplatin and was able to continue his therapy after assessment, tailored treatment plans, and individualized management in our Desensitization Program.

In conclusion, despite being unable to clarify the pathophysiology of oxaliplatin-induced fever, we believe that this manifestation could be considered a symptom of hypersensitivity. Therefore, we recommend referring patients who experience this type of fever to the allergy department for a complete workup. Such an approach could prevent future onset of more severe symptoms. Desensitization should be considered an optional therapeutic tool.

Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

Conflicts of Interest

Maria L Sanz is Editor in Chief of the Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.

Previous Presentations

The data from this study were presented in part in poster form at the 2011 meeting of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

References

1. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(1):39-53.
2. Salinas-Hernández P, Cortés-Funes H, Hitt-Sabag R. Oxaliplatino y fiebre. Presentación de 4 casos. *Rev Oncología.* 2001;3:155-8.
3. Castells MC. Drug Desensitization in Oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity.* Basel: Karger; 2007. p. 413-25.
4. Saif MW, Roy S, Ledbetter L, Madison J, Syrigos K. Fever as the only manifestation of hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin in a patient with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13(39):5277-81.
5. Ulrich-Pur H, Penz M, Fiebiger WC, Schull B, Kornek GV, Scheithauer W, Raderer M. Oxaliplatin-induced fever and release of IL-6. *Oncology.* 2000;59:187-9.
6. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer.* 2003;97:2301-7.
7. Brennan PJ, Rodríguez-Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1259-66.

|| Manuscript received October 13, 2012; accepted for publication February 1, 2013.

Ricardo Madrigal-Burgaleta
Hospital Universitario Ramon y Cajal
Servicio de Alergia
Ctra Colmenar Viejo km 9,100
28034 Madrid, Spain
E-mail: rmadbur@hotmail.com

