

CASOS CLÍNICOS

Protocolo de desensibilización a cisplatino

Cisplatin desensitization protocol

Sr. Director:

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a antineoplásicos se definen como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del fármaco, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Son poco frecuentes, y generalmente están asociadas a determinados grupos de antineoplásicos como los derivados del platino, taxanos, asparaginasas, anticuerpos monoclonales o epipodofilotoxinas¹.

Las manifestaciones clínicas de las RHS son muy diversas, e incluyen sofocos, alteraciones en el ritmo cardíaco y la presión arterial, disnea y broncoespasmo, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todo tipo de erupciones cutáneas².

El mecanismo de acción asociado al desarrollo de dichas reacciones no se conoce en su totalidad, ya que no ha sido evaluado, y varía de un fármaco a otro^{2,3}. En el caso de las sales de platino, las RHS son de tipo I (mediadas por inmunoglobulina E), y se caracterizan por la degranulación de basófilos y mastocitos con la consiguiente liberación masiva de histamina y otras sustancias pro-inflamatorias⁴. La reacción anafiláctica a cisplatino es una complicación infrecuente y potencialmente mortal. Su incidencia (entre 1-5%) resulta difícil de conocer de manera exacta ya que la definición de RHS es muy amplia y su mecanismo patogénico no está bien definido³. Dichas reacciones suelen ocurrir a los pocos minutos de iniciar la infusión y tras la administración de varios ciclos previos (requiere un periodo de sensibilización previo)⁵.

Los protocolos de desensibilización (PD) tienen el objetivo de alcanzar una tolerancia temporal al fármaco por parte del paciente, permitiendo así su administración. Consisten en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco causante de la RHS hasta alcanzar la dosis terapéutica total durante periodos de tiempo prolongados (4-12 h)⁶.

En numerosas ocasiones, las RHS a platinos son eventos adversos que representan un reto, ya que o bien las

alternativas terapéuticas de segunda línea son menos efectivas o no se dispone de tratamiento alternativo⁶. Es por ello que la decisión de reexponer a un paciente a un fármaco que le ha desencadenado una RHS se debe realizar de forma individualizada valorando en cada caso los riesgos de una nueva reacción frente al potencial beneficio del tratamiento de primera elección^{7,8}.

A continuación se describe un protocolo de desensibilización a cisplatino en paciente con reacción anafiláctica a dicho citostático.

Descripción del caso

Varón de 71 años diagnosticado de carcinoma epidermoide de pulmón no microcítico estadio IIIb. Inició tratamiento quimioterápico con cisplatino 75 mg/m² día 1, y vinorelbina oral 60 mg/m² días 1 y 8, cada tres semanas, combinado con radioterapia. Coincidiendo con la infusión del segundo ciclo de cisplatino, el paciente presentó un episodio de disnea brusca con caída de la saturación de oxígeno hasta el 70%, que recuperó parcialmente con corticoterapia y oxígeno a alto flujo. La gravedad de dicha reacción fue clasificada según la Common Toxicity Criteria (versión 4.0)⁹ en RHS grado 3, en la que se recomienda cambiar el tratamiento, opción a veces limitada por la quimiosensibilidad del tumor, o bien aplicar protocolos de desensibilización en aquellos pacientes en los que no se desee discontinuar la terapia. Se decidió la realización de pruebas cutáneas con cisplatino, para confirmar la posible asociación entre la reacción anafiláctica y la administración de dicho citostático. Además, debido a la existencia de una importante reactividad cruzada entre las sales de platino cuya incidencia aún no ha sido establecida⁸, se decidió realizar dichas pruebas con los tres análogos de platino. Las soluciones madre utilizadas fueron: cisplatino 1 mg/ml, carboplatino 10 mg/ml y oxaliplatino 5 mg/ml. A partir de éstas, se realizaron diluciones 1/10000, 1/1000, 1/100 y 1/10 de los tres platinos para administración intradérmica.

Las pruebas cutáneas realizadas con cisplatino fueron positivas para la solución madre y negativas para el resto de diluciones. En los demás análogos de platino, las pruebas resultaron todas negativas, por lo que, se decidió protocolizar una pauta de desensibilización para la administración del siguiente ciclo de cisplatino.

Tabla 1. Soluciones y esquema de administración del protocolo de desensibilización

Solución	Concentración solución	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen administrado (ml)	Dosis administrada (mg)
Solución A (1/100)	0,0056 mg/ml	2	15	0,5	0,0028
		5	15	1,25	0,007
		10	15	2,5	0,014
		20	15	5	0,028
		TOTALES	60	9,25	0,0618
Solución B (1/10)	0,056 mg/ml	5	15	1,25	0,07
		10	15	2,5	0,14
		20	15	5	0,28
		40	15	10	0,56
		TOTALES	60	18,75	1,05
Solución C (1/1)	0,56 mg/ml	10	15	2,5	1,4
		20	15	5	2,8
		40	15	10	5,6
		80	171,375	230,5	129,08
		TOTALES	216,375	248	138,88

El PD consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco (140 mg). El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco. Se prepararon tres soluciones de las siguientes diluciones: 1/100; 1/10 y 1/1, con un volumen total de 250 ml. La primera solución se utilizó en los cuatro primeros pasos, la segunda en los cuatro siguientes, y la tercera solución en los últimos cuatro pasos. La velocidad de infusión se incrementó cada quince minutos, de forma que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso se mantuvo la velocidad constante hasta acabar de administrar la dosis total. En la tabla 1 se resumen las soluciones y el esquema de administración del protocolo de desensibilización.

La administración se realizó en hospital de día bajo estrecha monitorización y supervisión médica, con una duración total de 5 horas y 37 minutos. El paciente no presentó ninguna RHS durante la infusión del citostático mediante el PD ni posteriormente.

Comentario

Aunque en la actualidad todavía no se conocen los mecanismos moleculares que permiten la desensibilización, se cree que al aplicar el medicamento en dosis graduales se logra saturar los receptores de IgE evitando la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores.

A pesar de que los datos de incidencia de RHS por cisplatino varía de unos estudios a otros (1-5%)⁸ se considera inferior a la del resto de sales de platino. En nuestro caso, la RHS se presentó tras la administración del se-

gundo ciclo, hecho que difiere de los estudios publicados, en los que la incidencia aumenta tras la administración de seis o más ciclos previos⁸. Sin embargo, el tratamiento concomitante de cisplatino con radioterapia que tuvo lugar en este caso, ha sido definido por algunos autores como uno de los principales factores predisponentes implicado en dichas RHS⁵.

En el caso de pacientes que experimenten una RHS moderada-severa, la reexposición al fármaco debe ser valorada individualmente, teniendo en cuenta la gravedad de la reacción inicial y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, y realizada de forma progresiva mediante un PD.

El establecimiento de un PD por parte de los servicios de alergia, oncología y farmacia, permitió en este paciente la administración del tratamiento quimioterápico de primera elección de manera segura.

Bibliografía

1. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs*. 2009;20:1-6.
2. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:253-62.
3. Sakaeda T, Kadoyama K, Yabuuchi H, Satoshi N, Kyoko S, Yukinari S, et al. Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Med. Sci*. 2011;8:332-8.
4. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:126-37.
5. Basu R, Rajkumar A, Datta NR. Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles. *Int J Clin Oncol*. 2002;7:365-7.
6. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2892-901.

7. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61:1575-84.
 8. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2012;36:148-58
 9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 National Institutes of Health National Cancer Institute 2010 [consultado 12 Ene 2013]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>
- C. Sangrador Pelluz^{1*}, M. Martínez García², M. D. Pérez-Serrano Lainosa¹ y E. Soler Company¹
- ¹*Servicio de Farmacia.* ²*Servicio de Alergia, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia (España).*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cris_19_sp@hotmail.com (Cristina Sangrador Pelluz).
- Recibido el 5 de febrero de 2013; aceptado el 8 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.542