



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Revisión sistemática do patrón clínico das reaccións de hipersensibilidade causadas por carboplatino en dúas áreas xeográficas: Massachusetts e España

Revisión sistemática del patrón clínico de las reacciones de hipersensibilidad causadas por carboplatino en dos áreas geográficas: Massachusetts y España.

Systematic review of the clinical pattern of hypersensitivity reactions caused by carboplatin in two geographic areas: Massachusetts and Spain.

Autor/a/es/as: Rodrigo Bianchi Stilman

Titor/a: Carmen Vidal Pan

Cotitor/a: Soledad Sánchez Sánchez

Departamento de Psiquiatría, Radioloxía, Enfermería, Saúde Pública e Medicina

Curso académico 2020-2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE:

Resumen	3
Abstract	4
Resumo	5
1. Introducción	6
2. Objetivos	15
3. Material y métodos	15
4. Resultados	17
4.1. Resumen de los artículos	17
4.2. Comparación de los artículos	29
5. Discusión y Conclusiones	37
6. Bibliografía	41

RESUMEN

-INTRODUCCIÓN: La creciente disponibilidad de fármacos y el incremento de su uso ha implicado un aumento en las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad frente al carboplatino pueden implicar la retirada del fármaco, conllevando a que el paciente no pueda recibir la primera, o incluso, la única línea terapéutica.

La desensibilización es un procedimiento que permite al paciente recibir, de manera segura el fármaco, cuando no existen alternativas similares. Esta técnica se fundamenta en la administración controlada de dosis crecientes de fármaco, induciendo en el paciente, una tolerancia temporal, permitiendo así que pueda continuar con su tratamiento.

-OBJETIVO: Analizar el patrón clínico de las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino, centrándonos en los síntomas y en la patología tumoral de base, así como el análisis de los síntomas observados durante los procedimientos de desensibilización

-DISEÑO Y FUENTES DE DATOS: Revisión sistemática de los artículos publicados en PubMed desde 2015 hasta diciembre de 2020 en España y Massachusetts

-RESULTADOS: Esta revisión se basa en la comparación de 5 artículos, en la que pacientes con diversas patologías tumorales han recibido carboplatino. Los síntomas cutáneos aparecen en el 100% de los pacientes, siendo el eritema la entidad más frecuente.

-CONCLUSIÓN: En la reacción de hipersensibilidad inicial a carboplatino la sintomatología cutánea es la más prevalente (eritema y prurito), seguido de sintomatología respiratoria, cardiovascular y gastrointestinal. Los pacientes afectos de tumor de ovario presentan especial susceptibilidad a desarrollar una reacción de hipersensibilidad.

El procedimiento de desensibilización es seguro, siendo poco frecuente la aparición de reacciones durante el mismo, las cuales, en caso de existir, suelen ser de menor gravedad que la reacción inicial. En relación con el carboplatino, la mayoría de los síntomas observados son cutáneos.

-PALABRAS CLAVE: revisión sistemática; carboplatino; hipersensibilidad; desensibilización; alergia; anafilaxia.

ABSTRACT

-INTRODUCTION: The increasing availability of pharmaceutical drugs and their use has implied an increase in hypersensitivity reactions.

Hypersensitivity reactions to carboplatin could lead to the discontinuation of the drug administration, even when it is the first or only therapeutic line.

Desensitization is a procedure that allows the patient to receive the pharmaceutical drug in a safe manner when there are no other similar alternatives. This technique is based on a controlled administration of incremental doses of the drug, inducing a temporary tolerance in the patient, thus allowing them to continue with the treatment.

-OBJECTIVE: To analyze the clinical pattern of hypersensitivity reactions to carboplatin focusing on the symptoms and the underlying tumor pathology, as well as the analysis of the symptoms observed during desensitization procedures.

-DESIGN AND DATA SOURCES: Systematic review of articles published in PubMed from 2015 to December 2020 in Spain and / or Massachusetts area.

-RESULTS: This review is based on the comparison of 5 articles, in which patients with various tumor pathologies have been administered carboplatin. Skin symptoms appear in 100% of patients, erythema being the most frequent one.

-CONCLUSION: The initial hypersensitivity reaction to carboplatin consists mainly of cutaneous symptoms (erythema and pruritus) but also respiratory, cardiovascular and gastrointestinal symptoms are shown, although to a minor extent. Patients with ovarian tumors are particularly susceptible to developing a hypersensitivity reaction.

Desensitization procedure is safe and the appearance of reactions during the process is infrequent. If reactions occur, they are usually less serious than the initial reaction. In the case of carboplatin, most of the observed symptoms are cutaneous.

-KEY WORDS: systematic review; carboplatin; hypersensitivity; desensitization; allergy; anaphylaxis.

RESUMO

-INTRODUCCION: A crecente dispoñibilidade de fármacos e o incremento do seu uso implicou un aumento nas reaccións de hipersensibilidade.

As reaccións de hipersensibilidade fronte ao carboplatino poden levar á retirada do fármaco, sen que se poida administrar a primeira, ou incluso, a única liña terapéutica.

A desensibilización é un procedemento que permite ao doente recibir o fármaco de maneira segura cando non existen alternativas similares. Dita técnica fundamentase na administración controlada de dosis crecentes do fármaco, inducendo así unha tolerancia temporal e permitindo ao doente continuar co tratamento.

-OBXETIVO: analizar o patrón clínico das reaccións de hipersensibilidade ao carboplatino centrándonos nos síntomas e na patoloxía tumoral de base, así como no análise dos síntomas observados durante os procedementos de desensibilización.

-DISEÑO E FONTES DE DATOS: Revisión sistemática dos artigos publicados en PubMed dende xaneiro de 2015 ata decembro de 2020 nas áreas de España e/o Massachusetts.

-RESULTADOS: Esta revisión basase na comparación de 5 artigos, nos que doentes con diversas patoloxías tumorais recibiron carboplatino. Os síntomas cutáneos aparecen no 100% dos Doentes, sendo o eritema a entidade máis frecuente.

-CONCLUSIÓNS: A reacción de hipersensibilidade inicial a carboplatino consiste especialmente en sintomatoloxía cutánea (eritema e prurito) máis tamén se observa sintomatoloxía respiratoria, cardiovascular e gastrointestinal, aínda que en menor medida. As doentes que padecían tumor de ovario presentan una especial suseptibilidade a sufrir unha destas reaccións.

O procedemento de desensibilización é seguro, sendo pouco frecuente a aparición de reaccións durante o mesmo, e no caso de mostrarse, son de menor gravidade ca reacción inicial. En relación co carboplatino, a maioría dos síntomas observados son cutáneos.

-PALABRAS CHAVE: revisión sistemática; carboplatino; hipersensibilidade; desensibilización; alerxia; anafilaxia

1.INTRODUCCIÓN

Las sales de platino son agentes alquilantes antineoplásicos, utilizados en varios tipos de tumores, destacando los ginecológicos, fundamentalmente el de ovario y el adenocarcinoma de pulmón. Dentro de estos agentes, los de mayor relevancia desde el punto de vista oncológico, son el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino por el perfil de administración y su seguridad. Los tres comparten su mecanismo de acción antineoplásico: sus metabolitos inhiben la síntesis de ADN generando enlaces cruzados intra e intercadena. (1) (2) (3)

El **cisplatino** es un platino de primera generación. Fue el primero en ser descubierto, en 1963 (4). Su introducción como terapia fue importante para diversos tipos de tumores, pero especialmente para el de ovario, testículo y cabeza y cuello (1) (3) (4). Tras su introducción, se observó la resistencia intrínseca de ciertos tumores, así como, la resistencia adquirida tras varios ciclos de terapia (3).

En la actualidad, su uso está más restringido debido a los efectos adversos que produce, entre ellos, nefrotóxicos, gastrointestinales, neurotóxicos, ototóxicos... (1) (3) (4).

El **carboplatino** es un platino de segunda generación, fue el segundo platino en ser aprobado. Tras el conocimiento de la toxicidad causada por el cisplatino, los esfuerzos se encaminaron hacia el descubrimiento de un análogo menos tóxico y que mantuviese las propiedades antineoplásicas (1) (3). La toxicidad del cisplatino se debe al grupo cloruro de su estructura, (3) (4) por lo que los esfuerzos se encaminaron hacia el descubrimiento de un análogo en el se que sustituía el grupo cloruro por otro más estable, manteniendo la eficacia antitumoral, lo que supuso el descubrimiento del carboplatino. (Figura 1) (3).

En la actualidad, este platino es más utilizado, que el cisplatino debido a su menor incidencia de toxicidad a nivel gastrointestinal y menor frecuencia de efectos adversos renales y neurológicos (1) (4) (5).

Este platino es la primera línea terapéutica en varios tumores ginecológicos, especialmente de ovario, tubáricos, mama, cérvix y peritoneales. También está indicado en tumores de pulmón de células pequeñas, vejiga, mesoteliomas y gliomas de bajo grado en niños (1) (4) (5) (6).

En los últimos años, se está observando un incremento en las reacciones de hipersensibilidad secundarias al carboplatino, especialmente por el aumento de su uso en los pacientes oncológicos. Estas reacciones, pueden verse, incrementadas de manera significativa en ciertos tipos de tumores. Un ejemplo claro, es la relación observada entre la mutación en los genes “*breast cáncer*” (BRCA) 1 ó 2 en mujeres con cáncer de ovario y la mayor probabilidad de presentar una reacción de hipersensibilidad a carboplatino (48% de los que presentan mutación frente a 6% de los que no la presentan), sobre todo tras exposiciones repetidas al mismo; así como producirse de manera más precoz (5).

Se ha descrito que en las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino se observan síntomas que se corresponden a una reacción tipo I, la cual será explicada detalladamente a lo largo de este documento. Las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino se ven

especialmente incrementadas tras recibir el paciente varias dosis de tratamiento, especialmente a partir del 8º ciclo (1) (2) (6).

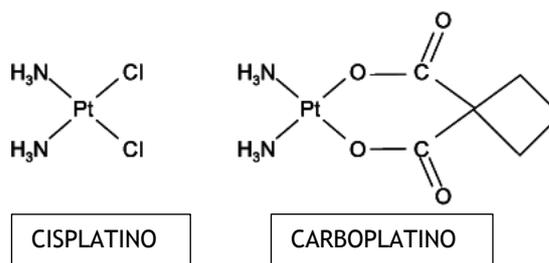


Figura 1. Estructura de cisplatino y de carboplatino (7)

El **oxaliplatino** es un platino de tercera generación. Inicialmente se demostró que era el único platino efectivo frente al cáncer colorrectal, si bien, su actividad en solitario era muy modesta, precisando la combinación con otros fármacos de manera sinérgica para incrementar su actividad. También está indicado en tumores gástricos, testiculares, pulmonares de células pequeñas e incluso pancreáticos. Su baja toxicidad y la actividad antineoplásica en ciertos tumores resistentes a cisplatino le convierten en un fármaco antineoplásico de importante uso (1) (3) (4).

Entre los tres platinos previamente descritos se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada. Un paciente con alergia al oxaliplatino presenta un riesgo elevado de sensibilización a cisplatino y carboplatino sin haber recibido dichos fármacos previamente (8).

Las reacciones de hipersensibilidad a platinos serán analizadas en detalle más adelante. En esta revisión nos centraremos en las reacciones producidas por el carboplatino

La hipersensibilidad es una respuesta exagerada del organismo frente a un estímulo externo, que puede desencadenar una reacción sistémica desde leve hasta grave e incluso comprometer la vida del paciente.

Clásicamente las reacciones de hipersensibilidad han sido clasificadas utilizando el esquema de Gell y Coombs que las divide en 4 tipos (I, II, III y IV) en base al mecanismo fisiopatológico presentado, la cronología y las células efectoras implicadas:

-Tipo I. Hipersensibilidad inmediata: Son reacciones frente a alérgenos solubles mediadas por inmunoglobulina E específica (IgE) y suelen tratarse de reacciones inmediatas. Estas reacciones requieren de una sensibilización previa por lo que no ocurren en la primera exposición al alérgeno.

La sensibilización al alérgeno ocurre cuando éste entra en el organismo y es fagocitado por los macrófagos que presentan proteínas del mismo en su superficie. Estas células presentadoras de antígeno estimulan a los linfocitos T CD4⁺ de tipo Th2 que sintetizan interlequina (IL) 4. Esta interlequina estimula a los linfocitos B que proliferan hacia células plasmáticas y secretan grandes cantidades de IgE. Esta IgE se une a los mastocitos y a los basófilos mediante el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) situado en la membrana de estas células, quedando así sensibilizados y siendo esta exposición asintomática.

En la exposición al alérgeno posterior a la sensibilización, la IgE específica presente en la membrana de los mastocitos y basófilos es capaz de reconocer a ese antígeno, y su unión provoca la degranulación de dichas células y la consiguiente activación y liberación de mediadores. Esta liberación ocurre en dos fases: La fase temprana, que tiene lugar en los primeros minutos dando lugar a una liberación rápida y masiva de mediadores preformados, entre los que se encuentran las aminas vasoactivas, como la histamina; los proteoglicanos, como la heparina; proteasas, como la tripsina; y factores quimiotácticos. Los mediadores producen un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local. En la fase tardía, que tiene lugar de 4 a 8 horas después de la exposición al alérgeno, se sintetizan prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y citoquinas (IL-1, IL-4, IL-5, factor de necrosis tumoral (TNF) α ...). Esta reacción puede ocasionar diversos síntomas dada la implicación de diversos órganos, e incluso comprometer la vida del paciente, siendo el cuadro más grave la anafilaxia. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad, generalizada, de instauración rápida y potencialmente mortal.

En la clasificación de Gell-Coombs las reacciones de hipersensibilidad de tipo I quedaban restringidas a reacciones IgE-mediadas, pero se ha observado la existencia de reacciones tipo I no mediadas por IgE (9) (10) (11).

-Tipo II. Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos: Son reacciones mediadas por anticuerpos (inmunoglobulina (Ig) M e IgG), que al unirse a los antígenos de la superficie celular desencadenan una reacción de hipersensibilidad, a través de 3 mecanismos distintos: el primero, es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células *natural killer* (NK) y/o macrófagos, que se da, por ejemplo, en la fiebre reumática aguda. El segundo, se trata de reacciones dependientes del complemento, por ejemplo, en el síndrome de Goodpasture. Y, por último, el tercero, es la disfunción celular mediada por anticuerpos, como es el caso de la enfermedad de Graves o la miastenia gravis. (9) (10) (11).

-Tipo III. Reacciones mediadas por inmunocomplejos: Son reacciones en las que se produce daño tisular por inmunocomplejos. Los anticuerpos IgM e IgG se unen a antígenos solubles y forman inmunocomplejos que, en condiciones normales, serían eliminados por los macrófagos, pero en ciertas condiciones patológicas (exceso de antígenos o incapacidad del huésped para eliminarlos) favorecen el depósito en ciertos tejidos y la activación del complemento, provocando daño mediante inflamación. Esto, además, atrae macrófagos y neutrófilos que contribuyen a aumentar el daño tisular. Ejemplos de estas reacciones son el lupus o la enfermedad del suero causada por ciertos medicamentos (9) (10) (11).

-Tipo IV. Hipersensibilidad retardada: Son reacciones mediadas por linfocitos T helper CD4+ (Th1 o Th2), por linfocitos T citotóxicos CD8+ previamente sensibilizados, o incluso por la IL-8, permitiendo dividirlos en 4 subtipos según su mecanismo (a, b, c y d). (9) (10) (11).

Los síntomas de este tipo de hipersensibilidad pueden presentarse a partir de las 24 horas, siendo más frecuente su aparición más tardía, desde días a semanas, tras la exposición al alérgeno. Este es el motivo por el que se las conoce como reacciones de hipersensibilidad retardada. Entre los síntomas de estas reacciones destacan, sobre todo, los cutáneos, aunque también pueden implicarse otros órganos. Las entidades cutáneas más frecuentemente observadas son la dermatitis de contacto, el exantema maculopapular, siendo las más graves las

reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), dentro de las cuales diferenciamos: el exantema pustuloso agudo generalizado (AGEP), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), el eritema con eosinofilia y síntomas sistémicos por fármacos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (NET), teniendo todas ellas una repercusión clínica severa y potencialmente mortal (9) (10) (11) (12) (13) (8) (14).

En los últimos años, se está observando un incremento significativo de las reacciones de hipersensibilidad frente a fármacos. Esto puede deberse, en gran parte, a la aparición de nuevos fármacos para distintas patologías como el cáncer o enfermedades inflamatorias crónicas, siendo especialmente importante cuando se ve afectada la primera línea terapéutica, implicando un peor manejo de la enfermedad, la expectativa y/o a la calidad de vida, al retirar dicho fármaco (12)

La clasificación de Gell y Coombs en la actualidad dificulta el encuadre de nuevas reacciones de hipersensibilidad cuyo mecanismo fisiopatológico no se encuadra en ningún apartado de esta clasificación. Las reacciones mediadas por liberación de citoquinas serían un ejemplo claro de ello (13) (8) (15).

Este es el motivo por el que se precisa de un esquema más adecuado de clasificación, el cual fue propuesto por consenso en el Practical Allergy Report (PRACTALL). Este ha proporcionado una clasificación inclusiva de las reacciones de hipersensibilidad, en base al fenotipo, el endotipo y biomarcadores celulares (9) (13) (8).

ENDOTIPO:

Mecanismos mediadores y células efectoras implicadas en las reacciones de hipersensibilidad que explican las propiedades observables de un fenotipo. (15).

En base al endotipo nos centraremos en la explicación de las distintas reacciones de hipersensibilidad:

-Reacciones tipo 1(IgE y no IgE): Estas reacciones se producen por la activación de mastocitos o basófilos. Clásicamente, se definían estas reacciones como mediadas por IgE, pero este mecanismo no es el único. Existen mecanismos dentro de este tipo de reacciones conocidos como no IgE, que pueden darse incluso sin una sensibilización previa al antígeno y en ausencia de IgE (12) (13) (8) (15).

Las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino son generalmente mediadas por IgE.

En relación a las reacciones no mediadas por IgE, se ha descrito que ciertos fármacos pueden activar directamente a los mastocitos, sin necesidad de IgE, mediante una proteína transmembrana, el receptor X2 acoplado a proteína G (MRGPRX2) que actúa como receptor para estos. También se ha visto que este tipo de reacciones puede estar mediado por anticuerpos IgM o IgG que interaccionen con antígenos y activen a los mastocitos o basófilos, así como la activación en cascada del complemento provocando una liberación inespecífica de histamina (12) (13) (8) (15).

-Reacciones mediadas por liberación de citoquinas: Estas reacciones son interesantes por lo novedoso de las mismas. Las células efectoras son macrófagos, monocitos y células T (Figura 2), que tras su activación liberan factores proinflamatorios, citoquinas, como TNF- α , IL-6, IL-1B. Estas reacciones son característica de los anticuerpos monoclonales y también se han observado en las reacciones con oxaliplatino (12) (13) (8) (15).

-Reacciones mixtas: Estas reacciones son aquellas en las que se presentan de manera simultánea reacciones de hipersensibilidad de tipo I y de las mediadas por liberación de citoquinas (12) (13) (8) (15).

FENOTIPO:

Define las características clínicas del episodio en base al mecanismo celular que subyace en la reacción. La caracterización del fenotipo se puede basar en la sintomatología presentada, la gravedad de la reacción, el tiempo de latencia y el fármaco al que hubo exposición (12) (13).

-Síntomas: Durante las reacciones de hipersensibilidad se pueden observar una amplia variedad de síntomas que se desarrollan en la Tabla 1 en base al órgano afectado. La identificación de los síntomas presentados nos ayudará a orientar el tipo de reacción (Tabla 3). (15) (16).

La presencia de sintomatología constitucional y/o neuromuscular nos orientará hacia una reacción mediada por liberación de citoquinas. Mientras que, la presencia de sintomatología predominantemente cutánea, como prurito, urticaria, y/o angioedema; respiratoria como tos o sibilancias; y nasooocular, nos indicaría una reacción de hipersensibilidad de tipo I. Si en la reacción observamos de manera simultánea síntomas que pueden pertenecer a cualquiera de las dos reacciones de hipersensibilidad previamente descritas, nos orientaría hacia una reacción mixta. Por último, si la sintomatología aparece tras días a semanas de la exposición al fármaco y se observan síntomas cutáneos como el exantema maculopapular, pensaríamos en una reacción tipo IV.

En la Tabla 3 se recoge la sintomatología característica de cada tipo de reacción, pero esto no excluye que pueda asociar también otro tipo de sintomatología como respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal, etc (13) (15) (16).

Tabla 1. Síntomas agrupados por constelaciones

CONSTELACIÓN	SÍNTOMAS
Cutáneos	Prurito
	Eritema
	Urticaria
	Angioedema
	Exantema maculopapular
Respiratorios	Congestión nasal
	Estornudos
	Tos
	Sibilancias
	Disnea
	Desaturación de oxígeno
Orofaringeos	Dolor de pecho
	Opresión de garganta
	Prurito
	Disfonía
Cardiovasculares	Edema lingual/ de úvula
	Taquicardia
	Opresión en el pecho
	Síncope
	Hipertensión
Gastrointestinales	Hipotensión
	Nauseas
	Vómitos
	Dolor abdominal
Neuromusculares	Diarrea
	Convulsiones
	Entumecimiento
	Dolor lumbar
Constitucionales	Cefalea
	Fiebre
	Tiritona
	Diaforesis
	Malestar general
	Debilidad

-Gravedad: Las reacciones de hipersensibilidad también pueden ser clasificadas en base a la gravedad de la reacción presentada. Varios esquemas fueron propuestos para este fin, como, por ejemplo, el criterio de Ring y Messemer modificado, aunque el más utilizado es la clasificación de Brown (Tabla 2) (17). En esta clasificación, las reacciones de hipersensibilidad se identifican como ‘leve’ o grado 1; como ‘moderada’ o grado 2; y por último como ‘grave’ o grado 3. La reacción leve es aquella en la que hay un solo sistema afectado, que generalmente es la piel. La reacción moderada es aquella en la que están afectados dos o más sistemas, con frecuente implicación del sistema respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal, sin presentar alteración de las constantes vitales. La reacción grave es aquella en la que están afectados dos o más sistemas, asociando alteración en las constantes vitales como la hipotensión (tensión arterial sistólica menor de 90mm Hg), la hipoxia (saturación de oxígeno menor al 92%), o el compromiso neurológico (alteración del nivel de conciencia, convulsiones...) (12) (13)

Existen ciertos cofactores que pueden influir en la gravedad de la reacción siendo causantes de potenciar la gravedad de la misma. Estos factores pueden ser dependientes del

paciente como, edad, sexo, y comorbilidades que el paciente presente, como patología pulmonar, cardiológica y/o mastocitosis, y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes. También existen factores dependientes del fármaco como la ruta de administración y el número de dosis. Por último, también influyen factores externos como calor, frío, ejercicio, alcohol y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (13) (14).

Tabla 2. Clasificación de Brown de la gravedad de la reacción.

Grado	Severidad	Nº sistemas afectados	Signos vitales anormales
1	Leve	1	No
2	Moderada	≥2	No
3	Grave	≥2	Sí (Hipotensión, hipoxia o compromiso neurológico)

-Tiempo: En base al tiempo, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser clasificadas en inmediatas y retardadas.

Las inmediatas, ocurren generalmente en la primera hora tras la administración del fármaco, aunque se pueden observar de 1 a 6 horas tras la exposición a éste.

Las retardadas son aquellas que pueden ocurrir después de la primera hora, aunque, habitualmente, ocurren días o incluso semanas tras la exposición al fármaco.

En los pacientes que estén en terapia con quimioterápicos, es importante conocer que, con frecuencia, están siendo premedicados con esteroides y antihistamínicos, favoreciendo el enmascaramiento de los síntomas más precoces y la observación de reacciones tardías, lo cual puede suponer una dificultad a la hora de caracterizar la reacción (12) (13) (8) (14).

-Fármaco: El fármaco administrado es fundamental a la hora de caracterizar las reacciones ya que el fenotipo observado en la reacción de hipersensibilidad varía en función del fármaco administrado. En relación con los quimioterápicos, se han observado mecanismos muy heterogéneos, entre ellos reacciones de hipersensibilidad de tipo I, tanto IgE como no IgE; reacciones mediadas por IgM/IgG; por liberación de citoquinas; por activación del complemento... (12) (13). El carboplatino, fármaco en el que nos centraremos en esta revisión, suele asociarse con reacciones de hipersensibilidad de tipo I IgE mediada (tabla 2) (6) (18) (19).

Tabla 3. Relación endotipo-fenotipo en reacciones de hipersensibilidad

Tipo reacción	Endotipo (células efectoras)		Ejemplo fármaco	Constelaciones típicas y síntomas
Tipo I	Mastocitos y basófilos	IgE	Carboplatino	1.Cutáneos: prurito, urticaria, angioedema 2.Respiratorios: tos, sibilancias 3. Nasooculares: rinorrea, conjuntivitis, congestión nasal, estornudos
		No IgE	Antiinflamatorios no esteroideos	
Mediada por citoquinas	Macrófagos, monocitos y células T		Anticuerpos monoclonales	1.Constitucionales: fiebre, tiritona/escalofríos 2.Neuromusculares: Dolor lumbar y cefalea
Mixtas	-Mastocitos y basófilos - Macrófagos, monocitos y células T		Oxaliplatino	No hay síntomas típicos, pueden presentarse síntomas de ambas reacciones de manera simultánea
Tipo IV	Linfocitos T		Cotrimoxazol	1.Cutáneos: exantema maculopapular, eccema

BIOMARCADORES:

Son indicadores biológicos objetivamente cuantificables que posibilitan la identificación del endotipo, facilitando el diagnóstico de la reacción de hipersensibilidad (13) (20).

En la actualidad, existe variedad de biomarcadores, nos centraremos en aquellos con una relevancia especial para lo analizado en este trabajo, tales como la prueba cutánea, la prueba de la activación de basófilos, la IgE sérica específica, la determinación sérica de triptasa y de interleuquina 6 (13) (20).

-Prueba cutánea (prick test e intradermorreacción): Este biomarcador es especialmente útil para identificar las reacciones de hipersensibilidad tipo I. En los platinos, concretamente en el carboplatino, se ha demostrado una fuerte correlación entre la prueba cutánea positiva y la aparición de síntomas correspondientes a una reacción de hipersensibilidad tipo I, con una buena sensibilidad. Según el estudio realizado por “Gómez *et al*” (21), en el que se le realizó la prueba cutánea a 54 pacientes que estaban siendo tratados con carboplatino, el ratio de falsos negativos fue del 8,5% (8) (13) (15) (21) (22).

El periodo óptimo para realizar la prueba cutánea con elevada fiabilidad es de 6 semanas hasta 6 meses tras la reacción de hipersensibilidad. De esta manera, se supera el periodo refractario, permitiendo el restablecimiento de la reactividad cutánea y asegurando la desaparición en el sistema circulatorio de los medicamentos utilizados para tratar la reacción, reduciéndose de esta forma la aparición de resultados falsos negativos. En determinados casos es necesario realizar las pruebas cutáneas en un período inferior al indicado, como, por ejemplo, en el caso de pacientes oncológicos en los que su ciclo quimioterápico se realiza con una frecuencia de 3 semanas, y en los que no es conveniente la pérdida de ciclos, dejando transcurrir solo 2/3 semanas tras la reacción (13) (15).

-IgE sérica específica: Los niveles de IgE específica pueden ser cuantificados en la alergia alimentaria, respiratoria, a veneno de himenópteros y ocasionalmente a medicamentos.

Este biomarcador presenta la ventaja de permite obtener resultados verdaderamente positivos rápidamente tras la reacción, sin necesidad de esperar varias semanas como sí ocurre con la prueba cutánea (13) (8) (15).

En el momento actual no existen estudios suficientes que validen la IgE sérica específica en la mayoría de los medicamentos. (13) (15).

En relación con los platinos se ha observado, que mientras la IgE sérica presenta una mayor especificidad, la prueba cutánea tiene mayor sensibilidad (15). Concretamente, en el caso del carboplatino, podemos observar en el estudio de “*Caiado et al*”, realizado sobre 12 pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino a los que se le realizó la prueba cutánea y se cuantificó la IgE sérica específica (23), observándose una especificidad de 100%, siendo la sensibilidad del 58,3% (23).

-Test de activación de basófilos: Los basófilos y los mastocitos comparten célula progenitora común y características bioquímicas, siendo sensibilizados por la misma IgE. Esto conlleva que los basófilos se consideren, una representación fiable de la sensibilización de los mastocitos (13) (15).

En condiciones normales, cuando los basófilos están en reposo, el marcador de superficie CD63 se encuentra en la membrana de los gránulos citoplasmáticos. Este marcador pasará a expresarse en la membrana de superficie de los basófilos cuando estos sean activados y se produzca la degranulación. El test de activación de basófilos se basa en la medición del marcador de superficie CD63 mediante citometría de flujo, obteniéndose así una medida fiable del nivel de sensibilización de los basófilos y consecuentemente de los mastocitos. Este biomarcador es útil, por tanto, para diagnosticar reacciones de hipersensibilidad de tipo I (13) (8) (15).

La utilidad de esta prueba varía en función del fármaco. En el caso de los platinos, la prueba cutánea es más fiable para caracterizar el riesgo de reacción, pero el test de basófilos se puede utilizar de manera complementaria, aportando información adicional. En el estudio realizado por “*Giavina-Bianchi et al*”, en el que se realizó el test de activación de basófilos en 15 pacientes alérgicos a platinos que estaban siendo sometidos a desensibilización (24), se constata una especificidad cercana al 100%, y una sensibilidad del 73% (24) (13) (8).

-Triptasa: La triptasa es una proteasa presente en mastocitos y basófilos que se libera durante la degranulación, tras la activación de los mismos. La determinación de la concentración plasmática de triptasa es útil para identificar las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Esta medición se realiza a los 30 minutos del inicio de la reacción, 2 horas después del comienzo de la misma, y por último a las 24 horas para conocer los niveles basales del paciente. De acuerdo con esto, determinaremos si el aumento de triptasa ha sido significativo basándonos en un incremento del 20% respecto a la triptasa basal y, al menos, 2 ng/mL respecto al nivel basal, que en condiciones normales variará entre 0 y 11 µg/L. (13) (8) (15).

-IL-6: En las reacciones mediada por liberación de citoquinas se ha observado niveles elevados de esta interleuquina, siendo el nivel basal aquel que en condiciones normales se encuentra entre 0-5,9 pg/mL (15).

2. OBJETIVOS

Objetivo principal del estudio:

Análisis del patrón clínico de las reacciones de hipersensibilidad por carboplatino centrándonos en los síntomas y en la patología tumoral de base.

Objetivo secundario del estudio:

Análisis del patrón clínico de las reacciones de hipersensibilidad por carboplatino durante el procedimiento de desensibilización centrándonos en los síntomas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha utilizado la base de datos de PUBMED y se incluyó en la búsqueda los artículos publicados desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020.

Se buscó en la citada base de datos utilizando la siguiente combinación de términos MeSH: (Carboplatin hypersensitivity) OR (Carboplatin allergy) OR (Carboplatin desensitization) OR (Carboplatin anaphylaxis) OR (Platin hypersensitivity) OR (Platin allergy) OR (Platin desensitization) OR (platin anaphylaxis) OR (platinum hypersensitivity) OR (platinum allergy) OR (platinum desensitization) OR (platinum anaphylaxis).

Se revisaron los artículos, se examinaron sus títulos/resúmenes, y se estudiaron los textos completos de los artículos relevantes para su inclusión. Se seleccionaron todos los artículos que incluían pacientes con reacciones de hipersensibilidad siempre que se especificase las que correspondían a carboplatino. Así como aquellos artículos que realizaban intervenciones de desensibilización sobre pacientes con reacciones de hipersensibilidad inicial a carboplatino y reflejaban los resultados del proceso.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados entre enero de 2015 y diciembre de 2020.
- Publicados en las áreas geográficas de España y/o Massachusetts.
- Realizados en seres humanos (adultos y niños).
- Escritos en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Artículos en los que a pesar de colaborar investigadores de España y/o Massachusetts, no incluían pacientes de estas áreas.
- Artículos que incluían pacientes de varias áreas geográficas, incluyendo España y/o Massachusetts, pero no especificaban la población correspondiente a cada hospital.

- Artículos que reflejasen reacciones de hipersensibilidad a platinos, pero no especificasen que fuesen derivadas del carboplatino.
- Artículos con una población menor de 5 pacientes.

Una vez seleccionados los artículos se evaluó su impacto utilizando las herramientas de Journal Citation Report (JCR) y Scimago Journal Ranking (SJR) de las revistas en que fueron publicados.

En total, 993 artículos (Figura 2) resultaron de la búsqueda, que tras acotar a las áreas geográficas que nos interesaban se redujeron a un total de 82 resultados potencialmente válidos. Posteriormente se redujo al período de tiempo que interesaba (2015-2020) siendo el resultado 44 artículos para revisar, evaluar y analizar.

De estos 44 por la lectura del título o abstract se descartaron 32, quedando 12 en los que se realizó una lectura completa del documento, seleccionándose finalmente 5 que cumplían todos los criterios y fueron utilizados para el estudio (Tabla 4).

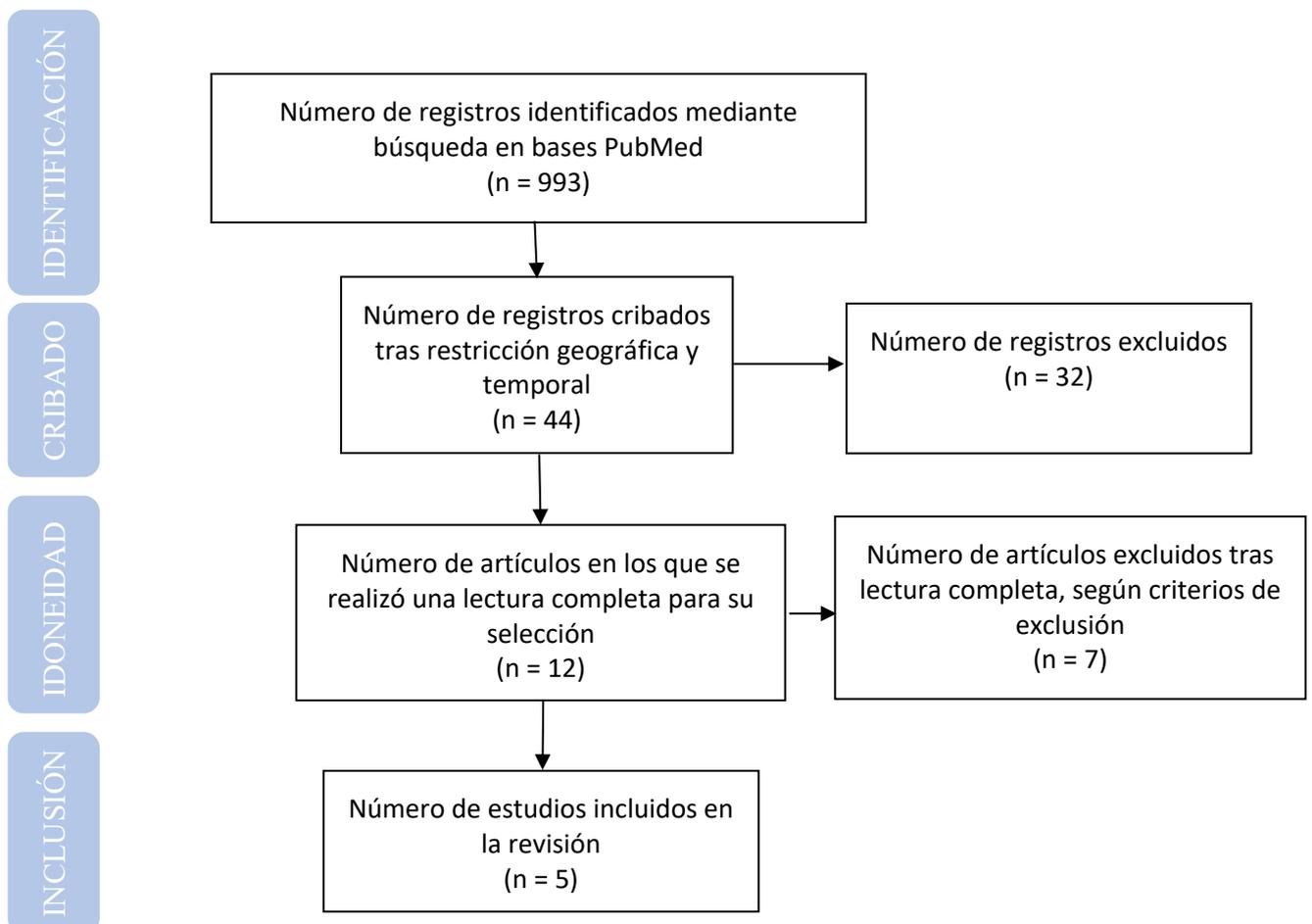


Figura 2. Diagrama de flujo representando la inclusión de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Tabla 4. Descripción de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

Autor	Título	Año	Revista	Factor de impacto	
				JCR	SJR
A.L. Wang et al (25)	Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy	2015	Annals of Allergy, Asthma & Immunology	4,969	1,07
C. Vidal et al (26)	A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents	2016	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	7,574	1,73
E. Pérez-Rodríguez et al (27)	Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol	2018	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	7,574	1,73
P. Rodríguez del Río et al (28)	Initial experience with carboplatin desensitization: A case series in a paediatric hospital	2018	Pediatric Allergy and Immunology	4,699	1,27
P.E. Deak et al (29)	Nanoallergen platform for detection of platin drug allergies	2019	The Journal of Allergy and Clinical Immunology	10,228	3,28

4. RESULTADOS

4.1 Resumen de artículos:

-A. L WANG ET AL (2015):

Artículo con título “*Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy*”.

El objetivo de este estudio fue la descripción de un protocolo de estratificación de riesgo, en base a la realización de desensibilizaciones consecutivas según el resultado de las pruebas cutáneas llevadas a cabo antes de cada procedimiento en un grupo de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a carboplatino o a oxaliplatin.

En cuanto al protocolo de estratificación del riesgo, los pacientes eran sometidos a una prueba cutánea. A aquellos en los que la prueba cutánea inicial resultaba positiva, se les realizaba un protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos descrito en el estudio de “*C.-W. Lee et al*” (30) . Por el contrario, aquellos en los que la prueba cutánea inicial resultaba negativa, eran sometidos a una desensibilización de 2 bolsas y 8 pasos, descrita con anterioridad en el artículo de “*Hesterberg et al*” (31). En los pacientes con prueba cutánea inicial negativa,

se repetía la prueba cutánea antes de cada nuevo procedimiento de desensibilización. Si la prueba resultaba negativa hasta un total de tres veces, el paciente era considerado no alérgico. Si, por el contrario, en alguna de estas tres ocasiones la prueba se positivizaba, la siguiente administración del fármaco se realizaba a través de un protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos.

En este estudio se utilizó una muestra de 142 pacientes, mayores de edad, procedentes del Hospital General de Massachusetts, entre los años 2008 y 2012. De los 142 pacientes, 92 habían presentado una reacción de hipersensibilidad a carboplatino. En este grupo de pacientes se observó una media de edad de 58,2 años. Siendo 98,9% (91 de 92) mujeres y 1,1% (1 de 92) hombres. Entre estos pacientes, el 93,5% (86 de 92) fueron blancos, el 2,2% (2 de 92) negros, el 2,2% (2 de 92) asiáticos y el 2,2% (2 de 92) hispanos. De esta muestra un 70,7% (65 de 92) eran atópicos y el 29,3% (27 de 92) no atópicos.

En cuanto a los tumores presentados, el 94,6% (87 de 92) de estos pacientes padecían cáncer de ovario, mientras que el 3,3% (3 de 92) carcinoma de pulmón de células pequeñas y el 2,2% (2 de 92) cáncer de pulmón no microcítico. En este estudio no se encuentran recogidos otros tumores bajo tratamiento con carboplatino.

El número mediano del ciclo de quimioterapia en que tuvo lugar la reacción de hipersensibilidad fue el noveno y la gravedad mediana presentada fue moderada. En este estudio la reacción fue considerada moderada cuando había afectación cutánea generalizada o angioedema, sin ser este laríngeo.

En este artículo, en las reacciones iniciales de hipersensibilidad al carboplatino, se observa una amplia variedad en los síntomas observados, siendo eritema el más frecuente de todos (tabla 5). En relación con la sintomatología cutánea, la entidad más frecuente fue el eritema que se observó, en el 56,5% (52 de 92) de los pacientes que habían presentado una reacción de hipersensibilidad en este estudio. Este síntoma fue seguido en frecuencia por el prurito, en el 51,1% (47 de 92); la urticaria en el 15,2% (14 de 92) y el angioedema en el 3,3% (3 de 92) de los pacientes.

Respecto a la sintomatología respiratoria, el síntoma más frecuente fue la disnea, observada en el 15,2% (14 de 92) de los pacientes, seguida en frecuencia por la rinitis, presente en el 9,8% (9 de 92) de los pacientes; el dolor de pecho, en el 8,7% (8 de 92); la tos, en el 3,3% (3 de 92); y la desaturación de oxígeno en el 2,2% (2 de 92) de los pacientes.

En cuanto a los síntomas gastrointestinales, el más observado fueron las náuseas o vómitos, presentes en el 19,6% (18 de 92) de los pacientes con reacción de hipersensibilidad a carboplatino. El siguiente síntoma más frecuente es el dolor abdominal, en el 9,8% (9 de 92); y la disfagia y la diarrea, observadas, cada una en un 1,1% (1 de 92) de los pacientes.

En relación con el espectro cardiovascular, lo más frecuente fueron los cambios observados en la tensión arterial (en este artículo no se especifica si hipotensión o hipertensión), padecidos por el 17,4% (16 de 92) de los pacientes. Los siguientes síntomas cardiovasculares más observados fueron la opresión en el pecho, en el 6,5% (6 de 92), y la taquicardia en el 4,3% (4 de 92) de los pacientes.

Respecto a los síntomas orofaríngeos, lo más padecido fue el prurito orofaríngeo, en el 9,8% (9 de 92) de los pacientes. Este síntoma fue seguido en frecuencia por el edema de glotis, presente en el 5,4% (5 de 92) de los pacientes con reacción de hipersensibilidad a carboplatino; odinofagia, en el 3,3% (3 de 92) y disfonía en el 2,2% (2 de 92).

En cuanto a los síntomas constitucionales, el más frecuente fue la diaforesis en el 4,3% (4 de 92) de los pacientes, seguido de aturdimiento en el 3,3% (3 de 92), la tiritona en el 2,2% (2 de 92) y por último la debilidad generalizada en el 1,1% (1 de 92) de los pacientes.

Finalmente, de los síntomas neuromusculares, los más padecidos fueron las parestesias y la cefalea, presentes en el 4,3% (4 de 92) de los pacientes. A continuación, el dolor musculo esquelético fue presentado en el 2,2% (2 de 92) de los pacientes y finalmente el tinnitus, la parálisis facial, la disartria y el mareo, observados en el 1,1% (1 de 92).

La cantidad de pacientes y el porcentaje que representan respecto a cada constelación sintomática no se puede extraer en este estudio, ya que no recoge información detallada al respecto, por lo que no será tenido en cuenta para la parte de los resultados en la que nos centramos en las constelaciones sintomáticas.

Tabla 5. Síntomas de las reacciones de hipersensibilidad iniciales.

Constelación	Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Constitucionales	Tiritona	2	2,2%
	Debilidad generalizada	1	1,1%
	Diaforesis	4	4,3%
	Aturdimiento	3	3,3%
Cutáneos	Eritema	52	56,5%
	Urticaria	14	15,2%
	Prurito	47	51,1%
	Angioedema	3	3,3%
Orofaringeos	Edema de glotis	5	5,4%
	Disfonía	2	2,2%
	Odinofagia	3	3,3%
	Prurito orofaríngeo	9	9,8%
Cardiovascular	Opresión en el pecho	6	6,5%
	Taquicardia	4	4,3%
	Hipertensión/hipotensión	16	17,4%
Respiratorios	Dolor de pecho	8	8,7%
	Disnea	14	15,2%
	Tos	3	3,3%
	Rinitis	9	9,8%
	Desaturación oxígeno	2	2,2%
Gastrointestinales	Nauseas o vómitos	18	19,6%
	Dolor abdominal	9	9,8%
	Disfagia	1	1,1%
	Diarrea	1	1,1%
Neuromusculares	Dolor musculo esquelético	2	2,2%
	Parestesias	4	4,3%
	Tinnitus	1	1,1%
	Mareos	1	1,1%
	Parálisis facial	1	1,1%
	Cefalea	4	4,3%
	Disartria	1	1,1%

En este estudio se realizaron un total de 574 desensibilizaciones en pacientes en tratamiento con carboplatino u oxaliplatino. Este artículo no ha podido ser tenido en cuenta en las conclusiones, dada la imposibilidad para compararlo con los otros artículos y analizar el patrón clínico de las reacciones de hipersensibilidad por carboplatino durante el procedimiento de desensibilización. Esto es debido a que en este artículo no concretan el número de desensibilizaciones realizadas a carboplatino, así como tampoco el número de pacientes que presentaron reacción durante la desensibilización, ni los síntomas presentados durante estas desensibilizaciones.

-C. VIDAL ET AL (2016):

Artículo con título “*A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents*”.

El objetivo de este estudio es presentar un innovador protocolo de desensibilización con el uso de una única bolsa, demostrando su eficacia y seguridad y presentando, así, una solución para el problema de estabilidad existente con el docetaxel.

Para esto se utilizó una muestra de 12 pacientes procedentes del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela en tratamiento con taxanos o carboplatino entre julio de 2013 y abril de 2016, que habían presentado al menos una reacción de hipersensibilidad a su tratamiento.

En este artículo todos los pacientes fueron mujeres con una mediana de edad de 50 años (rango entre 35 y 72 años), que habían recibido este tratamiento por padecer cáncer de ovario y/o mama.

En esta muestra de 12 pacientes, 8 presentaron reacción de hipersensibilidad a carboplatino.

Respecto a los tumores presentados el 100% (8 de 8) de los pacientes padecían cáncer de ovario y uno de ellos también de mama (12,5%). El número medio de ciclo de tratamiento en el que presentaron una reacción de hipersensibilidad fue en el ciclo 9 siendo la mediana 8,5 ciclos.

En este artículo se consideró una reacción inicial de hipersensibilidad como grave cuando presentaba al menos uno de los siguientes síntomas: dolor en el pecho, disnea, desaturación de oxígeno, opresión de garganta, o cambios en la tensión sanguínea. El resto de reacciones fueron consideradas como leves. El 75% (6 de 8) de los pacientes padecieron una reacción grave, siendo leve en el 25% (2 de 8) restante. De los 8 pacientes, 7 (87,5%) presentaron una prueba cutánea positiva tras la reacción de hipersensibilidad a carboplatino. Los datos generales de los pacientes tratados con carboplatino incluidas en este estudio están resumidos en la Tabla 6 (tabla 6).

Tabla 6. Datos generales de los pacientes a estudio.

Paciente	Edad	Tumor	Nº Ciclo en que reaccionó
1	54	Ovario	11
2	63	Ovario	8
3	61	Ovario	13
4	72	Ovario	7
5	53	Ovario	11
6	35	Ovario	9
7	47	Ovario	8
8	53	Ovario y mama	7

En este artículo se observa que la constelación sintomática más presentada en las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino más presentada fue la cutánea, seguida, en orden decreciente de frecuencia, de la respiratoria, la cardiovascular, la gastrointestinal y finalmente la orofaríngea.

Con respecto a los síntomas padecidos en las reacciones iniciales de hipersensibilidad (tabla 7) en este artículo, la entidad más observada fue el eritema.

Agrupando la sintomatología en constelaciones, observamos que el 100% (8 de 8) de los pacientes presentan síntomas cutáneos, siendo el eritema el más observado en el 62,5% (5 de 8) de los pacientes que reaccionaron a carboplatino. Los siguientes en frecuencia fueron el prurito, en el 50% (4 de 8), y la urticaria en el 37,5% (3 de 8).

Respecto a la sintomatología respiratoria, que se presentó en el 62,5% (5 de 8) de los pacientes, la disnea fue el síntoma más frecuente, en el 37,5% (3 de 8) de los pacientes, observándose, a continuación, dolor de pecho, broncoespasmo y desaturación de oxígeno, cada uno en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes.

En cuanto a la sintomatología cardiovascular, que fue padecida por el 50% (4 de 8) de los pacientes, los síntomas más observados fueron la opresión en el pecho y la hipotensión, cada uno en el 25% (2 de 8) de los pacientes con reacción de hipersensibilidad inicial a carboplatino. El menos observado de esta constelación fue la hipertensión, en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes.

En relación con el espectro gastrointestinal, observado en el 37,5% (3 de 8) de los pacientes, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal, en el 25% (4 de 8) de los pacientes, seguido del dolor epigástrico, padecido por el 12,5% (1 de 8).

Finalmente, los síntomas orofaríngeos, fueron padecidos en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes, siendo el único observado el edema de glotis, en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes.

Tabla 7. Síntomas de las reacciones de hipersensibilidad iniciales.

Constelación	Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Cutáneos	Eritema	5	62,5%
	Urticaria	3	37,5%
	Prurito	4	50%
Orofaringeos	Edema de glotis	1	12,5%
Cardiovasculares	Opresión en el pecho	2	25%
	Hipotensión	2	25%
	Hipertensión	1	12,5%
Respiratorios	Dolor de pecho	1	12,5%
	Disnea	3	37,5%
	Broncoespasmo	1	12,5%
	Desaturación oxígeno	1	12,5%
Gastrointestinales	Dolor epigástrico	1	12,5%
	Dolor abdominal	2	25%

En este estudio fueron realizados 58 procedimientos de desensibilización, de los cuales 42 se realizaron en los pacientes que habían presentado una reacción de hipersensibilidad a carboplatino. La premedicación recibida en los 33 primeros procedimientos de desensibilización de los 42 realizados consistía en la administración el día anterior de 500 mg de ácido acetil salicílico y de 10 mg de montelukast; seguida de la administración de 20 mg de dexametasona 12 y 6 horas antes de la desensibilización; así como de 5 mg de dexclorfeniramina y 50 mg de ranitidina, por vía intravenosa, inmediatamente antes de iniciar el procedimiento. En los 9 procedimientos de desensibilización restantes, los pacientes no recibieron corticoesteroides como premedicación.

Respecto al total de procedimientos de desensibilización realizados, 41 de 42 (97,6%), fueron completados sin incidencias. Solamente en 1 desensibilización de estas 42 (2,4%) se observó reacción en un único paciente de los 8 desensibilizados, correspondiendo esto con el 12,5% de los pacientes. Esta reacción se produjo en el paso 14 de la 3ª desensibilización, resolviéndose de manera espontánea a los 10 minutos, completando el resto del procedimiento y alcanzando el total de la dosis. El único síntoma presentado en esta reacción fue prurito.

Este artículo presenta un novedoso procedimiento de desensibilización para carboplatino que varía con respecto a los tradicionales. En este, se utiliza una única bolsa, en vez de dos o tres, asegurando la estabilidad y la concentración del fármaco. El protocolo realizado es de 1 bolsa y 16 pasos con una duración de 4:30 horas.

-E. PÉREZ-RODRÍGUEZ ET AL (2017):

Artículo con título “*Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol*”.

El objetivo de este estudio fue presentar la experiencia en el Hospital Universitario de La Candelaria con un protocolo de desensibilización de bolsa única. Para el estudio se recopilaron los datos recogidos en el hospital entre enero de 2013 y diciembre de 2016 de pacientes tratados

con oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, cetuximab, rituximab y otros agentes quimioterápicos.

El estudio fue realizado en 90 pacientes, 60 (66,7%) mujeres y 30 (33,3%) hombres. Los 90 pacientes fueron desensibilizados a los distintos quimioterápicos mencionados, llevándose a cabo un total de 490 desensibilizaciones. En el total de las desensibilizaciones realizadas, se observaron 26 reacciones de hipersensibilidad (5,3%) en 16 pacientes (17,8%).

Dado que en este trabajo nos centraremos en el carboplatino, observamos que, de los 90 pacientes, 16 (17,8%) recibían tratamiento con carboplatino y habían padecido reacciones de hipersensibilidad al mismo, siendo el ciclo mediano en el que se produjeron las reacciones el noveno. De estos 16, 15 eran mujeres (93,8%) y 1 hombre (6,2%) con una edad media de 58,9 años (Tabla 8).

Los pacientes a tratamiento con carboplatino padecían sobre todo tumores ginecológicos, siendo el de ovario el más observado, estando presente en el 62,5% (10 de 16) de los pacientes, mientras que, el siguiente tumor más frecuente fue el de pulmón, que lo presentaron el 12,5% (2 de 16). Los tumores de mama, colon, mesotelioma, endometrio y cérvix se observaron, cada uno, en un 6,25% (1 de 16) de los pacientes.

Tabla 8. Datos generales de los pacientes a estudio

Paciente	Edad	Tumor	Nº Ciclo en que reaccionó
1	58	Ovario	9
2	55	Ovario	8
3	57	Ovario	20
4	48	Pulmón	7
5	70	Ovario	13
6	61	Ovario y Cólon	11
7	59	Ovario	13
8	56	Mesotelioma	6
9	60	Ovario	9
10	71	Ovario	8
11	56	Ovario	8
12	45	Mama	11
13	73	Ovario	7
14	60	Pulmón	9
15	61	Endometrio	10
16	52	Cervix	5

En este artículo se constata que la constelación sintomática más observada en las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino fue la cutánea, seguida, en orden decreciente de frecuencia, de la respiratoria, la gastrointestinal, la cardiovascular y finalmente la orofaríngea.

En lo que respecta a la sintomatología de las reacciones de hipersensibilidad iniciales a carboplatino (Tabla 9), se observa en este estudio que, la entidad más frecuente fue el eritema. La sintomatología cutánea se observa en el 100% (16 de 16) de los pacientes, dentro de esta, el eritema fue lo más padecido, presentándose en el 75% (12 de 16) de los pacientes. A

continuación, el siguiente síntoma más observado fue el prurito, en el 50% (8 de 16) de los pacientes, y, por último, la urticaria, que estuvo presente en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes.

El espectro sintomático respiratorio, fue el segundo en frecuencia en este artículo, presente en el 37,5% (6 de 16) de los pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron disnea y broncoespasmo, cada uno presente en el 18,75% (3 de 16) de los pacientes.

Se observa que de la sintomatología gastrointestinal, presente en el 18,75% (3 de 16) de los pacientes, los síntomas padecidos fueron vómitos, dolor abdominal y disfagia, cada uno presente en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes.

En cuanto al espectro sintomático cardiovascular, se presentó en el 18,75% (3 de 16) de los pacientes. Los síntomas más frecuentemente observados fueron la hipotensión, en el 12,5% (2 de 16) de los pacientes y la opresión en el pecho, en el 6,25% (1 de 16).

Finalmente, la sintomatología orofaríngea la padecieron el 6,25% (1 de 16) de los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad inicial al carboplatino, siendo la disfonía el único síntoma recogido de este grupo, presente en un 6,25% (1 de 16) de los pacientes.

Tabla 9. Síntomas de las reacciones de hipersensibilidad iniciales.

Constelación	Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Cutáneos	Eritema	12	75%
	Urticaria	1	6,25%
	Prurito	8	50%
Gastrointestinales	Vómitos	1	6,25%
	Dolor abdominal	1	6,25%
	Disfagia	1	6,25%
Cardiovasculares	Opresión en el pecho	1	6,25%
	Hipotensión	2	12,5%
Respiratorios	Disnea	3	18,75%
	Broncoespasmo	3	18,75%
Orofaringeos	Disfonía	1	6,25%

En relación a los procedimientos de desensibilización, la premedicación recibida por todos los pacientes fueron 5 mg de dexclorfeniramina y 50 mg de ranitidina intravenosos media hora antes de la desensibilización. Además, en el subgrupo del carboplatino, dependiendo de los síntomas y la gravedad de las reacciones se administraba aspirina 200mg cada 24 horas desde el día anterior (a todos aquellos que no tuviesen contraindicación), montelukast 20 mg cada 24 horas desde el día anterior (a aquellos que padecían síntomas respiratorios o presentaban historia de asma o enfermedad respiratoria obstructiva previa), cetirizina 10 mg cada 12 horas desde 3 días antes (a los cuatro últimos del subgrupo de carboplatino) y por último corticosteroides, metilprednisolona 1mg/kg de peso y 100 mg de hidrocortisona (a los cuatro primeros pacientes del subgrupo de carboplatino).

La desensibilización se llevo a cabo usando una solución del fármaco. La dosis del fármaco fue calculada de manera independiente para cada paciente teniendo en cuenta su superficie corporal y sus parámetros clínicos.

En los procedimientos de desensibilización si había reacción, se paraba la infusión, se trataba al paciente si estaba indicado, y una vez resuelta, se retomaba el procedimiento en el último paso tolerado.

Se realizaron un total de 67 ciclos de desensibilización a carboplatino en los 16 pacientes tratados con este fármaco. Se observaron, de los 67 ciclos, un total de 8 (11,9%) reacciones hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización a carboplatino en 4 (4 de 16) pacientes (25%) (tabla 10). Esto supone que de 67 se completaron 59 (88,1%) procedimientos sin reacción. En todos, el tratamiento fue completado.

En las 8 reacciones de hipersensibilidad padecidas durante los procedimientos de desensibilización, se objetivó sintomatología cutánea en el 100% (4 de 4) siendo el síntoma observado el eritema en el 100% (4 de 4); respiratoria en el 25% (1 de 4), siendo el broncoespasmo el síntoma observado en ese paciente; y gastrointestinal en el 25% (1 de 4), siendo el dolor abdominal el síntoma que padeció ese paciente.

Tabla 10. Reacciones en las desensibilizaciones.

Paciente	Tumor	Nº desensibilizaciones	Nº reacciones	Ciclo	Síntomas	Manejo
1	Ovario	6	1	6	Eritema	Antihistamínicos
2	Ovario	3	2	2	Eritema y dolor abdominal	Antihistamínicos, esteroides y ranitidina
				3		
7	Ovario	6	1	1	Eritema	Nada
8	Mesotelioma	8	4	4	Broncoespasmo	Epinefrina en ciclo 4
				5		
				6	Eritema	
				7		

-P. RODRÍGUEZ DEL RÍO ET AL (2018):

Artículo con título “*Initial experience with carboplatin desensitization: A case series in a paediatric hospital*”.

El objetivo de este estudio fue describir un protocolo de desensibilización utilizando una muestra de niños alérgicos a carboplatino de un hospital de Madrid.

El estudio incluye a 7 pacientes pediátricos, dos mujeres (28,6%) y cinco varones (71,4%), con una mediana de edad de 5 años (rango 17 meses-14 años). Todos ellos se encontraban a tratamiento con carboplatino por padecer gliomas de bajo grado (100%) (Tabla 11). De estos 7 pacientes, 6 presentaron reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 11. Datos generales de los pacientes a estudio

Paciente	Edad	Tumor	Nº Ciclo en que reaccionó
1	1 año 5 meses	glioma de bajo grado	6
2	2 años 9 meses	glioma de bajo grado	7
3	5 años	glioma de bajo grado	10
4	5 años	glioma de bajo grado	11
5	14 años	glioma de bajo grado	12
6	4 años 7 meses	glioma de bajo grado	12

En este artículo los dos únicos espectros sintomáticos observados durante las reacciones de hipersensibilidad iniciales a carboplatino fueron el cutáneo y el respiratorio. El cutáneo fue el más frecuente.

En lo que respecta a la sintomatología de las reacciones de hipersensibilidad iniciales a carboplatino (tabla 12), se constata en este estudio que, la entidad más frecuente fue el eritema. La sintomatología cutánea se observó en el 100% (6 de 6) de los pacientes, siendo el eritema lo más padecido, y presentándose en el 100% (6 de 6) de los pacientes. Los siguientes en frecuencia fueron el prurito, que se observó en el 66,7% (4 de 6), y la urticaria, en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes.

En cuanto a la sintomatología respiratoria, observada en el 50% (3 de 6) pacientes, los síntomas padecidos más frecuentemente fueron tos y desaturación de oxígeno, presentes cada uno en el 33,3% (2 de 6) de los pacientes y rinorrea, padecida en el 16,7% (1 de 6).

Tabla 12. Síntomas de las reacciones de hipersensibilidad iniciales.

Constelación	Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Cutáneos	Eritema	6	100%
	Urticaria	1	16,7%
	Prurito	4	66,7%
Respiratorios	Tos	2	33,3%
	Rinorrea	1	16,7%
	Desaturación oxígeno	2	33,3%

Respecto a los procedimientos de desensibilización, de los 6 pacientes que padecieron reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino, 5 fueron sometidos a un total 31 desensibilizaciones con el protocolo clásico de 3 bolsas y 12 pasos con una duración total del proceso de 5:39 horas, aunque con alguna ligera modificación. Mientras que, al restante, dado que el carboplatino no estaba siendo efectivo, se decidió cambiar su tratamiento a otra línea terapéutica por lo que no se le realizaron procedimientos de desensibilización.

El intervalo entre dosis fue de 4 semanas y todos los pacientes recibieron como premedicación dexclorfeniramina y metilprednisolona (1mg/kg)

En este estudio se constata que el 60% (3 de 5) de los pacientes padecieron reacción de hipersensibilidad a carboplatino durante las desensibilizaciones. Pero, en realidad, el porcentaje de procedimientos en los que se observaron reacciones de hipersensibilidad fue de 16,1% (5 de 31) (tabla 13). Los procedimientos completados sin observarse reacción fueron el 83,9% (26 de 31), y el 40% (2 de 5) de los pacientes toleraron todos los ciclos sin incidencias.

Las reacciones de hipersensibilidad padecidas durante los procedimientos de desensibilización consistieron en el 100% de los casos (3 de 3) en sintomatología cutánea, siendo los síntomas observados en relación a este espectro el eritema, en el 100% (3 de 3), urticaria, en el 66,7% (2 de 3), y prurito, en el 66,7% (2 de 3); en el 33,3% de los pacientes (1 de 3) en sintomatología respiratoria, siendo el síntoma observado rinitis, también el 33,3% de los pacientes (1 de 3); y en el 33,3% de los casos (1 de 3) en sintomatología gastrointestinal, observándose náuseas en el 33,3% (1 de 3) de los pacientes.

Tabla 13. Reacciones en las desensibilizaciones

Paciente	Tumor	Nº desensibilizaciones	Nº reacciones	Ciclo (paso)	Síntomas	Manejo
1	Glioma	7	3	2 (12)	Eritema, urticaria y prurito	Dexclorfeniramina
				3 (12)		
				4 (12)		
4	Glioma	4	1	2 (12)	Eritema, prurito, urticaria y rinitis	Dexclorfeniramina y adrenalina IM
5	Glioma	5	1	3 (12)	Eritema en pecho y náuseas	Suspensión infusión

-P.E. DEAK ET AL (2019):

Artículo con título “*Nanoallergen platform for detection of platin drug allergies*”.

El objetivo de este estudio fue la descripción de un nuevo biomarcador, las nanopartículas, con la finalidad de identificar alergia a carboplatino u oxaliplatino, en aquellos pacientes que padecen tumores y han presentado pruebas cutáneas positivas.

Para la realización de este artículo se utilizó el suero de 10 pacientes (8 (80%) mujeres y 2 (20%) hombres) que habían padecido reacciones de hipersensibilidad iniciales al

tratamiento con carboplatino y oxaliplatino. De estos 10 pacientes, 6 (60%) fueron los tratados con carboplatino, todas mujeres con una edad mediana de 67,5 años.

En cuanto a los tumores que padecían estos pacientes (tabla 14), el de ovario fue el más frecuente, en el 66,7% (4 de 6) de los pacientes, mientras que, el de útero y el de lengua lo presentaron, cada uno, el 16,7% (1 de 6).

Tabla 14. Datos generales de los pacientes a estudio

Paciente	Edad	Tumor	Nº Ciclo en que reaccionó
1	75	Ovario	>10
2	68	Útero	16
3	64	Ovario	10
4	67	Ovario	>8
5	78	Ovario	>10
6	54	Lengua	9

En este artículo se observa que, en las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino (tabla 15) la sintomatología más observada fue la cutánea. A continuación, la siguiente en frecuencia fue la cardiovascular, seguida de la gastrointestinal y la orofaríngea, siendo las menos frecuentes la respiratoria, la neuromuscular y la constitucional.

Con respecto a los síntomas padecidos en las reacciones iniciales de hipersensibilidad (tabla 14) en este artículo, la entidad más observada fue el eritema.

La sintomatología cutánea, se presentó en el 100% (6 de 6) de los pacientes, dentro de esta, lo más frecuente fue el eritema, que lo padecieron el 100% (6 de 6). El siguiente síntoma más observado fue el prurito, en el 66,7% (4 de 6) de los pacientes.

En relación a la sintomatología cardiovascular, observada en el 50% (3 de 6) de los pacientes, los síntomas padecidos fueron opresión en el pecho, hipotensión, taquicardia e hipertensión, presentes, cada uno, en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes.

El espectro sintomático gastrointestinal se presentó en el 33,3% (2 de 6) de los pacientes, siendo el síntoma más padecido las náuseas en el 33,3% (2 de 6). El siguiente síntoma en frecuencia fue el dolor abdominal, observado en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino.

Los síntomas orofaríngeos fueron padecidos por el 33,3% (2 de 6) de los pacientes, en relación con estos, los síntomas observados fueron el prurito orofaríngeo y la odinofagia, presentados, cada uno, en el 16,7% (1 de 6).

En cuanto a la sintomatología respiratoria, que se observó en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes, el síntoma padecido fue la disnea, en el 16,7% (1 de 6).

En lo que respecta al espectro neuromuscular, presente en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes, lo más observado fue el dolor lumbar 16,7% (1 de 6).

Finalmente, de los síntomas constitucionales, padecidos por 16,7% (1 de 6), se presentó debilidad generalizada en el 16,7% (1 de 6).

Tabla 15. Síntomas de las reacciones de hipersensibilidad iniciales.

Constelación	Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Cutáneos	Eritema	6	100%
	Prurito	4	66,7%
Gastrointestinales	Náuseas	2	33,3%
	Dolor abdominal	1	16,7%
Cardiovasculares	Opresión en el pecho	1	16,7%
	Hipotensión	1	16,7%
	Hipertensión	1	16,7%
	Taquicardia	1	16,7%
Orofaringeos	Prurito orofaríngeo	1	16,7%
	Odinofagia	1	16,7%
Respiratorios	Disnea	1	16,7%
Neuromusculares	Dolor lumbar	1	16,7%
Constitucionales	Debilidad generalizada	1	16,7%

Los datos correspondientes a desensibilizaciones y sus posibles reacciones no son extraíbles de este artículo, al no estar estos especificados, por lo que no será tenido en cuenta a la hora de sacar conclusiones en lo que respecta al análisis del patrón clínico de las reacciones durante la desensibilización.

4.1 Comparación de los artículos:

Los pacientes en tratamiento con carboplatino observados en estos 5 artículos eran en su mayoría mujeres que padecían sobre todo tumores ginecológicos. El tumor más frecuentemente padecido por los pacientes de todos los artículos, excepto el de “*P. Rodríguez del Río et al*”, fue el de ovario (tabla 16), estando presente en el 94,6% (87 de 92) de los pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*”, en el 100% (8 de 8) de los pacientes del de “*C. Vidal et al*”, en el 62,5% (10 de 16) de los pacientes del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y en el 66,7% (4 de 6) de los pacientes del estudio de “*P.E. Deak et al*”.

En cuanto al tumor de pulmón, que se observa también de manera frecuente, aunque en menor proporción, lo padecían el 5,4% (5 de 92) de los pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*”, y el 12,5% (2 de 16) de los pacientes del estudio de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

El glioma de bajo grado se observa que lo padecían el 100% (6 de 6) de los pacientes del artículo de “*P. Rodríguez del Río et al*”, estando sólo presente en este, que es el único estudio realizado sobre población pediátrica.

El tumor de mama se observó en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”, estando presente también, en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

Los tumores colon, endometrio, cérvix y mesotelioma se constata que los padecen, cada uno de ellos, el 6,25% (1 de 16) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino del estudio realizado por “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

Finalmente, se observó como, tanto el tumor de útero como el de lengua, lo presentaban el 16,7% (1 de 6) de los pacientes del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

Tabla 16. Tumores que presentaban los pacientes de los artículos

Tumor	A.L. Wang et al (n=92)	C. Vidal et al (n=8)	E. Pérez-Rodríguez et al (n=16)	P. Rodríguez del Río et al (n=7)	P.E. Deak et al (n=6)	Total tumor (% paciente)
Ovario	87 (94,6%)	8 (100%)	10 (62,5%)	0	4 (66,7%)	109 (84,5%)
Pulmón	5 (5,4%)	0	2 (12,5%)	0	0	7 (5,4%)
Glioma	0	0	0	7 (100%)	0	7 (5,4%)
Mama	0	1 (12,5%)	1 (6,25%)	0	0	2 (1,6%)
Colon	0	0	1 (6,25%)	0	0	1 (0,8%)
Mesotelioma	0	0	1 (6,25%)	0	0	1 (0,8%)
Endometrio	0	0	1 (6,25%)	0	0	1 (0,8%)
Cervix	0	0	1 (6,25%)	0	0	1 (0,8%)
Útero	0	0	0	0	1 (16,7%)	1 (0,8%)
Lengua	0	0	0	0	1 (16,7%)	1 (0,8%)

Centrándonos en la sintomatología presentada durante las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino (tabla 17), observamos como la cutánea es la más observada en los 4 artículos comparados, presentándose en los 4 en el 100% de los pacientes.

Respecto al espectro de síntomas respiratorios, fueron también muy frecuentes, siendo los segundos más padecidos en la mayoría los artículos, excepto el de “*P.E. Deak et al*”. Se observaron en el 62,5% (5 de 8) de los pacientes del estudio de “*C. Vidal et al*”, en el 37,5% (6 de 16) de los pacientes de artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, en el 50% (3 de 6) de los pacientes del de “*P. Rodríguez del Río et al*”, y, por último, en el 16,7% (1 de 6) de los del estudio de “*P.E. Deak et al*”.

La sintomatología cardiovascular fue también frecuente, observándose que el 50% (4 de 8) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino del estudio de “*C. Vidal et al*” la padecían, así como, el 18,5% (3 de 16) de los pacientes del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y el 50% (3 de 6) de los pacientes de estudio de “*P.E. Deak et al*”.

La sintomatología gastrointestinal se observa en el 37,5% (3 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”, así como, en el 18,5% (3 de 16) de los del estudio de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y, finalmente, en el 33,3% (2 de 6) de los pacientes del de “*P.E. Deak et al*”.

En cuanto a los síntomas orofaríngeos, su presencia fue algo más reducida en todos los artículos, presentándose en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del estudio de “*C. Vidal et al*”, en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y en el 33,3% (2 de 6) de los pacientes del de “*P.E. Deak et al*”.

Finalmente, tanto la sintomatología neuromuscular como la constitucional, se observaron de manera escasa en los 4 artículos comparados, reduciéndose su presencia al 16,7% (1 de 6), cada una, de los pacientes del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

Tabla 17. Sintomatología de los estudios agrupada en constelaciones

Constelación	<i>A.L. Wang et al</i> (n=92)	<i>C. Vidal et al</i> (n=8)	<i>E. Pérez-Rodríguez et al</i> (n=16)	<i>P. Rodríguez del Río et al</i> (n=6)	<i>P.E. Deak et al</i> (n=6)	Total (n=36)
Cutáneos	N.E*	8 (100%)	16 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Respiratorios	N.E	5 (62,5%)	6 (37,5%)	3 (50%)	1 (16,7%)	15 (41,7%)
Cardiovasculares	N.E	4 (50%)	3 (18,5%)	0 (0%)	3 (50%)	10 (27,8%)
Gastrointestinales	N.E	3 (37,5%)	3 (18,5%)	0 (0%)	2 (33,3%)	8 (22,2%)
Orofaringeos	N.E	1 (12,5%)	1 (6,25%)	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (11,1%)
Neuromusculares	N.E	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (2,8%)
Constitucionales	N.E	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (2,8%)

*N.E: No especifica

En relación a cada síntoma individual, la entidad que más se observó en las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino en los 5 artículos comparados fue el eritema, seguido del prurito.

Dentro de los síntomas **cutáneos** observamos:

-**Eritema**: Fue el síntoma más observado en cada uno de los artículos. Se presentó en el 56,5% (52 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, en el 62,5% (5 de 8) de los del de “*C. Vidal et al*”, en el 75% (12 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, en el 100% (6 de 6) de los pacientes de “*P. Rodríguez del Río et al*” y en el 100% (6 de 6) de los del de “*P.E. Deak et al*”.

-**Prurito**: observamos que el prurito lo padecieron el 51,1% (47 de 92) de los pacientes del estudio “*A.L. Wang et al*”, el 50% (4 de 8) de los del de “*C. Vidal et al*”, el 50% (8 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, el 66,7% (4 de 6) de los pacientes de “*P. Rodríguez del Río et al*” y, el 66,7% (4 de 6) de los del de “*P.E. Deak et al*”.

-**Urticaria**: se observó que la urticaria la presentaron el 15,2% (14 de 92) de los pacientes del estudio “*A.L. Wang et al*”, el 37,5% (3 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”, el 6,25% (1 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y el 16,7% (1 de 6) de los pacientes de “*P. Rodríguez del Río et al*”.

-**Angioedema**: esta entidad estuvo presente en el 3,3% (3 de 92) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino en el artículo de “*A.L. Wang et al*”.

Respecto a los síntomas **respiratorios** observamos:

-**Disnea**: se constata que la disnea la padecieron el 15,2% (14 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, el 37,5% (3 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”, el 18,75% (3 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y el 16,7% (1 de 6) de los pacientes de “*P.E. Deak et al*”.

-**Dolor de pecho**: observamos esta entidad en el 8,7% (8 de 92) de los pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*” y en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”.

-Tos: se observó que padecían tos el 3,3% (3 de 92) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino de artículo de “*A.L. Wang et al*” y el 33,3% (2 de 6) de los del artículo de “*P. Rodríguez del Río et al*”.

-Rinitis: la padecieron el 9,8% (9 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, no observándose en el resto de artículos.

-Desaturación de oxígeno: esta entidad se presentó en el 2,2% (2 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*” y en el 33,3% (2 de 6) de los del de “*P. Rodríguez del Río et al*”.

-Broncoespasmo: se observó que padecieron broncoespasmo el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*” y el 18,75% (3 de 16) de los pacientes del estudio de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

-Rinorrea: Finalmente, la rinorrea se presentó en el 16,7% (1 de 6), de los pacientes del artículo de “*P. Rodríguez del Río et al*”.

En cuanto a la sintomatología **cardiovascular**:

-Opresión en el pecho (angina): se observa este síntoma en el 6,5% (6 de 92) de los pacientes del estudio “*A.L. Wang et al*”, en el 25% (2 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*”, en el 6,25% (1 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”, y en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes de “*P.E. Deak et al*”.

-Taquicardia: se constata que la taquicardia la padecieron el 4,3% (4 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*” y en el 16,7% de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

-Hipotensión: observamos que esta entidad se presenta en el 25% (2 de 8) de los pacientes del estudio de “*C. Vidal et al*”, en el 12,5% (2 de 16) de los del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*” y en el 16,7% (1 de 6) de los del estudio de “*P.E. Deak et al*”.

-Hipertensión: se presentó hipertensión en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del artículo de “*C. Vidal et al*” y en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes del estudio de “*P.E. Deak et al*”.

En el artículo de “*A.L. Wang et al*” se recoge que se padeció cambios en la tensión arterial en el 17,4% (16 de 92) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino, sin especificarse si estos cambios se trataban de hipertensión o hipotensión.

En relación con los síntomas **gastrointestinales**:

-Náuseas o vómitos: se observó esta sintomatología en el 19,6% (18 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*” y en el 33,3% (2 de 6) de los pacientes del de “*P.E. Deak et al*”.

-Dolor abdominal: se constata que dolor abdominal lo presentaron el 9,8% (9 de 92) de los pacientes del estudio “*A.L. Wang et al*”, el 25% (2 de 8) de los pacientes del artículo de “*C.*

Vidal et al”, el 6,25% (1 de 16) de los del de “*E. Pérez-Rodríguez et al*” y el 16,7% (1 de 6) de los pacientes de “*P.E. Deak et al*”.

-Disfagia: los pacientes que padecieron disfagia fueron el 1,1% (1 de 92) del artículo de “*A.L. Wang et al*” y el 6,25% (1 de 16) del estudio de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

-Diarrea: se observó diarrea en el 1,1% (1 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, sin presentarse en el resto de los artículos.

-Dolor epigástrico: se presentó dolor epigástrico en el 12,5% (1 de 8) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino del artículo de “*C. Vidal et al*”, sin observarse en el resto de los artículos.

En lo que respecta a la sintomatología **orofaríngea**:

-Prurito orofaríngeo: se observó que el prurito orofaríngeo se presenta en el 9,8% (9 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*”, y en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

-Odinofagia: se constata que la odinofagia la padecieron el 3,3% (3 de 92) de los pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*” y el 16,7% (1 de 6) de los pacientes del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

-Disfonía: se presentó esta entidad en el 2,2% (2 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*” y en el 6,25% (1 de 16) de los pacientes del artículo de “*E. Pérez-Rodríguez et al*”.

-Edema de glotis: se observó que el edema de glotis lo padecieron el 5,4% (5 de 92) de los pacientes con reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino del artículo de “*A.L. Wang et al*” y el 12,5% (1 de 8) de los pacientes del estudio de “*C. Vidal et al*”.

En cuanto a los síntomas **constitucionales**:

Se observan únicamente entre los 92 pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*” la tiritona, en el 2,2% de los pacientes de este estudio (2 de 92), la diaforesis, en el 4,3% (4 de 92), y el aturdimiento, en el 3,3% (3 de 92).

Respecto a la debilidad generalizada, se constata su presencia en el 1,1% (1 de 92) de los pacientes del estudio de “*A.L. Wang et al*” y en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes del artículo de “*P.E. Deak et al*”.

Finalmente, respecto a la sintomatología **neuromuscular**:

Se observan de manera aislada entre los 92 pacientes del artículo de “*A.L. Wang et al*” las entidades de dolor músculo esquelético, en el 2,2% (2 de 92) de los pacientes de este estudio; parestesias, en el 4,3% (4 de 92); tinnitus, en el 1,1% (1 de 92); mareo, en el 1,1% (1 de 92); parálisis facial, en el 1,1% (1 de 92); cefalea, en el 4,3% (4 de 92); y disartria, en el 1,1% (1 de 92).

Por último, el dolor de lumbar se observa únicamente en el artículo de “*P.E. Deak et al*”, en el 16,7% (1 de 6) de los pacientes con reacción de hipersensibilidad inicial a carboplatino.

Tabla 18. Sintomatología de las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino

Constelación	Síntoma	<i>A.L. Wang et al (n=92)</i>	<i>C. Vidal et al (n=8)</i>	<i>E. Pérez-Rodríguez et al (n=16)</i>	<i>P. Rodríguez del Río et al (n=6)</i>	<i>P.E. Deak et al (n=6)</i>	Total (n=128)
Constitucionales	Tiritona	2 (2,2%)	0	0	0	0	2 (1,6%)
	Debilidad generalizada	1 (1,1%)	0	0	0	1 (16,7%)	2 (1,6%)
	Diaforesis	4 (4,3%)	0	0	0	0	4 (3,1%)
	Aturdimiento	3 (3,3%)	0	0	0	0	3 (2,3%)
Cutáneos	Eritema	52 (56,5%)	5 (62,5%)	12 (75%)	6 (100%)	6 (100%)	81 (63,3%)
	Urticaria	14 (15,2%)	3 (37,5%)	1 (6,25%)	1 (16,7%)	0	19 (14,8%)
	Prurito	47 (51,1%)	4 (50%)	8 (50%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)	67 (52,3%)
	Angioedema	3 (3,3%)	0	0	0	0	3 (2,3%)
Orofaringeos	Edema de glotis	5 (5,4%)	1 (12,5%)	0	0	0	6 (4,7%)
	Disfonía	2 (2,2%)	0	1 (6,25%)	0	0	3 (2,3%)
	Odinofagia	3 (3,3%)	0	0	0	1 (16,7%)	4 (3,1%)
	Prurito orofaríngeo	9 (9,8%)	0	0	0	1 (16,7%)	10 (7,8%)
Cardiovasculares	Opresión en el pecho (angina)	6 (6,5%)	2 (25%)	1 (6,25%)	0	1 (16,7%)	10 (7,8%)
	Taquicardia	4 (4,3%)	0	0	0	1 (16,7%)	5 (3,9%)
	Hipotensión/ hipertensión	16 (17,4%)	2(25%) / 1(12,5%)	2(12,5%) / 0 (0%)	0	1(16,7%)/ 1(16,7%)	23 (18%)
Respiratorios	Dolor de pecho	8 (8,7%)	1 (12,5%)	0	0	0	9 (7%)
	Disnea	14 (15,2%)	3 (37,5%)	3 (18,75%)	0	1 (16,7%)	21 (16,4%)
	Tos	3 (3,3%)	0	0	2 (33,3%)	0	5 (3,9%)
	Rinitis	9 (9,8%)	0	0	0	0	9 (7%)
	Desaturación oxígeno	2 (2,2%)	1 (12,5%)	0	2 (33,3%)	0	5 (3,9%)
	Broncoespasmo	0	1 (12,5%)	3 (18,75%)	0	0	4 (3,1%)
	Rinorrea	0	0	0	1 (16,7%)	0	1 (0,8%)

Tabla 18 (continuación). Sintomatología de las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino

Constelación	Síntoma	A.L. Wang et al (n=92)	C. Vidal et al (n=8)	E. Pérez-Rodríguez et al (n=16)	P. Rodríguez del Río et al (n=6)	P.E. Deak et al (n=6)	Total (n=128)
Gastrointestinales	Náuseas/vómitos	18 (19,6%)	0	1 (6,25%)	0	2 (33,3%)	21 (16,4%)
	Dolor abdominal	9 (9,8%)	2 (25%)	1 (6,25%)	0	1 (16,7%)	12 (9,4%)
	Disfagia	1 (1,1%)	0	1 (6,25%)	0	0	2 (1,6%)
	Diarrea	1 (1,1%)	0	0	0	0	1 (0,8%)
	Dolor epigástrico	0	1 (12,5%)	0	0	0	1 (0,8%)
Neuromusculares	Dolor musculo esquelético	2 (2,2%)	0	0	0	0	2 (1,6%)
	Parestesias	4 (4,3%)	0	0	0	0	4 (3,1%)
	Tinnitus	1 (1,1%)	0	0	0	0	1 (0,8%)
	Mareo	1 (1,1%)	0	0	0	0	1 (0,8%)
	Parálisis facial	1 (1,1%)	0	0	0	0	1 (0,8%)
	Cefalea	4 (4,3%)	0	0	0	0	4 (3,1%)
	Disartria	1 (1,1%)	0	0	0	0	1 (0,8%)
	Dolor lumbar	0	0	0	0	1 (16,7%)	1 (0,8%)

En base a la comparación de los tres artículos analizados respecto a los procedimientos de desensibilización a carboplatino (Tabla 19), se observa que el porcentaje de reacciones de hipersensibilidad observadas durante los mismos es ínfimo. Se constata que el 97,6% (41 de 42) de los procedimientos llevados a cabo en el estudio de “C. Vidal et al” se completaron sin observarse reacción, así como, el 88,1% (59 de 67) en el caso del artículo de “E. Pérez-Rodríguez et al” y el 83,9% (26 de 31) en el de “P. Rodríguez del Río et al”.

En cuanto a la sintomatología observada en las reacciones de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización (Tabla 19), el espectro sintomático más padecido fue el cutáneo, observado en el 100% de los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad de los tres artículos, siendo el único observado en el caso del artículo de “C. Vidal et al”.

La sintomatología respiratoria se presentó en el 25% (1 de 4) de los pacientes que sufrieron reacción de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización en el artículo de “E. Pérez-Rodríguez et al”, y en 33,3% (1 de 3) de los del artículo de “P. Rodríguez del Río et al”.

El espectro gastrointestinal se observó, también, en el 25% (1 de 4) de los pacientes que sufrieron reacción de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización en el

artículo de “E. Pérez-Rodríguez et al”, y en 33,3% (1 de 3) de los del artículo de “P. Rodríguez del Río et al”.

Refiriéndonos a los síntomas específicos padecidos en las reacciones de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización, observamos que el eritema fue el más presentado, observándose en el 100% (4 de 4) de los pacientes que padecieron reacción de hipersensibilidad del artículo de “E. Pérez-Rodríguez et al” y en el 100% (3 de 3), de los pacientes del estudio de “P. Rodríguez del Río et al”.

El prurito se observó en el 100% (1 de 1) de los pacientes con reacción de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización en el artículo de “C. Vidal et al” y en el 66,7% (2 de 3) de los pacientes del artículo de “P. Rodríguez del Río et al”. Se presentó urticaria en el 66,7% (2 de 3) de los pacientes que padecieron reacción hipersensibilidad durante la desensibilización también de este artículo.

Padecieron rinitis el 33,3% (1 de 3) de los pacientes del estudio de “P. Rodríguez del Río et al”. El broncoespasmo se observó en el 25% (1 de 4) de los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización del artículo de “E. Pérez-Rodríguez et al”.

Finalmente, padecieron náuseas el 33,3% (1 de 3) de los pacientes del estudio de “P. Rodríguez del Río et al”. Se observó dolor abdominal en el 25% (1 de 4) de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización del estudio de “E. Pérez-Rodríguez et al”.

Tabla 19. Número de procedimientos, reacciones y síntomas de los procesos de desensibilización

Artículos	Nº total pacientes desensibilización	Nº total procedimientos	Nº pacientes con reacción y (nº reacciones)	Nº Procedimientos sin reacción	Síntomas							
					CUT			RESP		GI		
					E	U	P	R	B	N	D	
<i>A.L. Wang et al</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. Vidal et al (n=8)</i>	8	42	1 (1)	41 (97,6%)	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. Pérez-Rodríguez et al (n=16)</i>	16	67	4 (8)	59 (88,1%)	4	0	0	0	1	0	0	1
<i>P. Rodríguez del Río et al (n=5)</i>	5	31	3 (5)	26 (83,9%)	3	2	2	1	0	1	0	0
<i>P.E. Deak et al</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	29	140	8 (14)	126 (90%)	7	2	3	1	1	1	1	1

E: Eritema; U: Urticaria; P: Prurito; R: Rinitis; B: Broncoespasmo; N: Náuseas; D: Dolor abdominal
CUT: Cutáneos; RESP: Respiratorios; GI: Gastrointestinales

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo es analizar mediante una revisión bibliográfica el patrón clínico de las reacciones iniciales de hipersensibilidad al carboplatino centrándonos en los síntomas y en la patología tumoral de base, así como, analizar la sintomatología presentada durante los procedimientos de desensibilización.

Se puede observar en los resultados, como la gran mayoría de los pacientes que presentaron reacción inicial de hipersensibilidad a carboplatino, en 4 de los 5 artículos, fueron mujeres. Esto posiblemente sea debido a que este quimioterápico es utilizado mayoritariamente en tumores ginecológicos, especialmente en el de ovario.

Se constata también, que la mayoría de los tumores que padecían los pacientes que presentaron reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino, son de ovario (el más frecuente en 4 de 5 artículos). Esto lo podríamos explicar también por su amplio uso en estos tumores, pero, por otro lado, es importante mencionar la influencia que puede tener la mutación en los genes BRCA 1 ó 2 en el incremento de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino en las mujeres que padecen cáncer de ovario, como fue explicado en la introducción, y que podía ser un posible factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de explicar el incremento en el número de reacciones observadas. De todas formas, para afirmar esto con seguridad, sería necesario realizar ulteriores pruebas que demuestren estas mutaciones en los pacientes estudiados, lo cual no es materia de este documento.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que el único artículo en el que no hubo ni mayor porcentaje de mujeres ni de tumores de ovario fue el de "*P. Rodríguez del Río et al*" que fue, a diferencia de los otros, realizado sobre población pediátrica, siendo todos los tumores observados gliomas de bajo grado, lo cual podría llevarnos a obtener conclusiones que no puedan aplicarse a la población general por las diferencias fisiológicas entre edad adulta y pediátrica.

Respecto a los síntomas presentados en las reacciones iniciales de hipersensibilidad al carboplatino, observamos que el espectro sintomático claramente predominante fue el cutáneo, presente en el 100% de los pacientes de los 4 artículos que se analizaron, teniendo también una alta frecuencia los respiratorios, los cardiovasculares y los gastrointestinales.

Los espectros sintomáticos menos observados fueron, con diferencia, el neuromuscular y el constitucional, siendo los último en frecuencia en los 4 artículos analizados, no teniendo, ni siquiera, presencia en 3 de los 4 estudios.

La sintomatología específica predominante en todos los artículos fue el eritema. El prurito fue el segundo síntoma más observado en todos los artículos. Ambos fueron los únicos observados en los 5 artículos.

Varios síntomas se observaron de manera aislada, siendo su presencia anecdótica al presentarse en un único paciente de un solo artículo. Entre estos síntomas se encontraban dolor lumbar, rinorrea, diarrea, dolor epigástrico, tinnitus, mareos, parálisis facial y disartria.

Con esto podemos afirmar que, según este trabajo, los pacientes que presentan una reacción de hipersensibilidad inicial a carboplatino padecen, de manera predominante, sintomatología cutánea con una alta probabilidad de presentar eritema y prurito. La sintomatología respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal es también frecuente, siendo rara y anecdótica, en general, la presencia de síntomas neuromusculares y constitucionales en este tipo de reacciones. Los pacientes que padecen tumor de ovario son especialmente susceptibles a presentar reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino.

Es importante resaltar que, como se mencionó previamente, el artículo de “*P. Rodríguez del Río et al*”, nos presenta un estudio en población pediátrica, pudiéndose esperar, que, por las diferencias fisiológicas dependientes de la edad, las conclusiones generales respecto a la sintomatología presentada en las reacciones iniciales de hipersensibilidad a carboplatino se viesen alterados en este artículo. Sin embargo, se constata que el espectro sintomático más frecuentemente padecido fue el cutáneo, seguido del respiratorio, y que el síntoma específico mayoritariamente observado fue el eritema, seguido del prurito, exactamente igual que en el resto de los artículos.

Tanto las constelaciones sintomáticas como los síntomas específicos más frecuentes observados en todos los artículos analizados nos orientan hacia un determinado fenotipo, que nos permite realizar una hipótesis acerca de cuál es el endotipo que subyace tras las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino. Posiblemente se traten de reacciones tipo I mediadas por IgE, ya que estas, como explicó en la introducción, generalmente se caracterizan por un fenotipo con sintomatología predominantemente cutánea, como prurito, urticaria, y/o angioedema; respiratoria como tos o sibilancias; y nasocular; al contrario que las reacciones mediadas por citoquinas, las cuales presentan especialmente sintomatología constitucional o neuromuscular, síntomas muy poco observados en estos pacientes (6) (18) (19). De todas formas, esto no se puede afirmar con certeza, ya que para poder confirmar esta teoría, se debería ampliar el estudio alergológico (realizando prueba cutánea, triptasa sérica, test de activación de basófilos, IgE sérica específica...) las cuales que no son materia a analizar de este trabajo.

En el estudio realizado por “*Markman et al (1999)*” (6) se afirmaba que las reacciones de hipersensibilidad iniciales a carboplatino se observaban tras repetidos ciclos de tratamiento con el fármaco. En este trabajo se obtiene la misma conclusión, siendo el ciclo mediano en el que se observa la reacción, en estos 5 estudios analizados, siempre posterior al octavo.

Los procedimientos de desensibilización son llevados a cabo con gran seguridad, siendo pocas las reacciones de hipersensibilidad que se observaron en esta revisión durante los procedimientos de desensibilización, dado que en todos los artículos analizados se observa que la mayoría de los procedimientos se completan sin incidencias.

En cuanto al espectro sintomático, vuelve a destacar el cutáneo, el cual estuvo presente en todos los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad durante la desensibilización. También fueron frecuentes los síntomas respiratorios y gastrointestinales, aunque en menor proporción. En este caso, el eritema, es también el más observado, seguido del prurito y después la urticaria.

Según este trabajo, la desensibilización a carboplatino es un procedimiento seguro, en el que se observan pocas reacciones de hipersensibilidad, siendo además estas más leves que las reacciones de hipersensibilidad iniciales, y que permite al paciente continuar y completar su tratamiento con carboplatino. En cuanto los pacientes que se someten a este proceso, aquellos que presentan reacciones de hipersensibilidad, padecerán con total probabilidad síntomas cutáneos como el eritema y/o el prurito siendo también probable, aunque en menor medida, observar síntomas respiratorios y/o gastrointestinales. Esto nos orienta a que este tipo de reacciones de hipersensibilidad, al igual que las reacciones de hipersensibilidad iniciales, presentan un fenotipo compatible con reacciones tipo I IgE mediadas, lo cual, también habría que confirmar ampliando el estudio alergológico.

Estas son las conclusiones obtenidas de este trabajo las cuales coinciden con lo publicado en la literatura. De todas formas, este documento presenta limitaciones principalmente, por utilizar un pequeño número de estudios que reúne en conjunto un número no demasiado grande de pacientes y por haber introducido una limitación geográfica (España y Massachusetts).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Caiado J, Castells M. Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015 abril; 15(4).
2. Shepherd GM. Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Drugs. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2003 junio; 24(3).
3. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007 agosto; 7(8).
4. Monneret C. Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2011 noviembre; 69(6).
5. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *British Journal of Cancer*. 2013 agosto; 109(4).
6. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Abril; 17(4).
7. Ho G, Woodward N, Coward J. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 Junio; 102(37-46).
8. Muraro A, Lemanske Jr RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017 Julio; 72(7).
9. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *Journal of allergy and clinical immunology: in practice*. 2020 Octubre; 8(9S).
10. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019 Noviembre; 40(6).
11. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*. 2001 Febrero; 158(1-2).
12. de las Vecillas L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Junio; 18(6).
13. Jakubovic BD, de las Vecillas L, Jimenez-Rodriguez TW, Sanchez MS, Castells M. Drug hypersensitivity in the fast lane. What clinicians should know about

- phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020 Junio; 124(6).
14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Abril; 69(4).
 15. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy L, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018 junio; 11(121-142).
 16. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch DM, Pasaoglu G, Sloane DE, Castells M. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Mayo; 8(5).
 17. Brown S. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 agosto; 114(2).
 18. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2005 enero-febrero; 15(1).
 19. Weidmann B, Mülleneisen N, Bojko P, Niederle N. Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *Cancer*. 1994 abril; 73(8).
 20. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010 noviembre; 5(6).
 21. Gomez R, Harter P, Luck HJ, Traut A, Kommos S, Kandel M, et al. Carboplatin Hypersensitivity. Does Introduction of Skin Test and Desensitization Reliably Predict and Avoid the Problem? A Prospective Single-Center Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009 octubre; 19(7).
 22. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Octubre; 129(2).
 23. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin-, Oxaliplatin-, and Cisplatin specific IgE: Cross-reactivity and Value in the Diagnosis of Carboplatin and Oxaliplatin Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013 septiembre-octubre; 1(5).
 24. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells M. Basophil Activation Test Is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 mayo-junio; 5(3).
 25. Wang A, Patil S, Long A, Banerji A. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015 noviembre; 115(5).
 26. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisen M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016 septiembre-octubre; 4(5).
 27. Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, et al. Outcome of 490 Desensitizations to

- Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018 septiembre-octubre; 6(5).
28. Rodríguez Del Río P, Andi6n M, Ruano D, Escudero C, Méndez-Brea P, Sánchez-García S, et al. Initial experience with carboplatin desensitization: A case series in a paediatric hospital. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 febrero; 29(11).
 29. Deak P, Kim B, Adnan A, Labella M, De Las Vecillas L, Castells M, et al. Nanoallergen platform for detection of platin drug allergies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 mayo; 143(5).
 30. Lee C, Matulonis U, Castells M. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecologic Oncology*. 2004 noviembre; 95(2).
 31. Hesterberg P, Banerji A, Oren E, Penson R, Krasner C, Seiden M, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: Clinical presentation and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 junio; 123(6).