

DEBAT EN DESSENSIBILITZACIÓ A QUIMIOTERÀPICS

29 de setembre de 2017

Hospital Universitari de Bellvitge

Ponent:

-Dr. Ricardo Madrigal Burgaleta
Servicio de Alergología Hospital Universitario Ramón y Cajal

Contrast d'opinió:

-Dra. Anna Sala Cunill
Unitat d'Al·lergologia Hospital Universitari Vall d'Hebron
-Dr. Jaume Martí Garrido
Unitat Funcional al·lergologia ICO-HUB

INDICACIONES / DIAGNÓSTICO

- **Opinión/experiencia en las reacciones tardías graves (DRESS/NET) con fármacos imprescindible.**
RMB: No tenemos experiencia con tardías graves por agentes quimioterápicos/biológicos en el momento actual. Con las reacciones tardías leves como el exantema máculopapular se sigue el mismo procedimiento de estudio que para otros fármacos (pruebas cutáneas, provocación, etc.). En caso de diagnóstico cierto de exantema máculopapular con un agente quimioterápico, se someten a desensibilización, con buenos resultados.
- **Según su experiencia, ¿tiende más a realizar una desensibilización o una provocación ante una reacción en duda? ¿De qué factores depende?**
RMB: Para todas las reacciones, independientemente de su plausibilidad clínica en la valoración inicial, se sigue el mismo protocolo de estudio.
En la medida de lo posible siempre se plantea inicialmente la provocación tras el estudio con marcadores de riesgo in vivo (pruebas cutáneas) e in vitro (triptasa basal, IgE total, IgE específica). La decisión final sobre el someterse a provocación es MULTIDISCIPLINAR y la palabra final la tiene el paciente (que ha sido empoderado en discusión personalizada y coordinada entre servicios) en base a dos pilares: 1) La indicación clínica de tratamiento por parte del oncólogo y 2) la valoración de riesgo por parte del alergólogo.
Para ambos pilares (1 y 2) se tienen en cuenta muchísimos factores, especialmente los datos publicados para cada población. Y entre esta infinidad de factores, efectivamente, encontramos asunto varios como cuántos ciclos requiere el paciente.
- **¿Debería de existir un consentimiento informado para la desensibilización y otro para realización de pruebas cutáneas (dos diferentes)?**
RMB: Debe existir consentimiento informado para cada procedimiento, con el objetivo de conseguir un paciente empoderado y bien informado, capaz de tomar decisiones sobre su

salud. Asimismo, debe existir un consentimiento de indicación por parte del oncólogo. Es una decisión multidisciplinar consensuada y firmada entre paciente-oncólogo-alergólogo.

- **¿La indicación de desensibilización siempre es clínica pese a pruebas cutáneas negativas? ¿Qué valor le da a las pruebas cutáneas?**

RMB: La indicación de recibir un quimioterápico frente al que el paciente ha reaccionado viene de una discusión del oncólogo con el paciente, en la que el alergólogo puede asesorar. El alergólogo decide posteriormente con el paciente la mejor manera para poder recibir esta medicación indicada.

La selección de candidatos para desensibilización siempre viene después de los resultados de las pruebas cutáneas y la provocación.

En caso de no poder tener estos resultados por cualquier motivo (por ejemplo, paciente de alto riesgo que no consiente provocación), debemos tomar la decisión en base a los datos disponibles, teniendo en cuenta que la negatividad en las pruebas cutáneas no descarta el diagnóstico de hipersensibilidad ni garantiza la no-aparición de reacciones futuras.

El valor de las pruebas cutáneas es distinto según fármaco y según poblaciones. Asimismo, el valor de las pruebas cutáneas está muy influido por factores como el tiempo transcurrido desde la reacción y las concentraciones empleadas.

- **Las pruebas cutáneas con Paclitaxel: ¿crean demasiados falsos positivos?**

RMB: Nuestro grupo ha demostrado la existencia de falsos positivos empleando la concentración de 6 mg/ml en intradermorreacción (ID). No existen datos que nos hagan sospechar falsos positivos con prick.

- **Las pruebas cutáneas a Irinotecan a ¿le crean falsos positivos?**

RMB: Nuestro grupo no ha encontrado falsos positivos. Otros grupos afirman que sí. En cualquier caso, dado que las pruebas cutáneas no están validadas, es lógico pensar que pueden existir falsos positivos y falsos negativos; pero, no sabemos en qué medida. Concentración de la dilución de 20mg/ml en prick y de 2-20mg/ml en ID.

- **Medidas de protección en el manejo de los quimioterápicos y para realizar pruebas cutáneas o desensibilización. ¿Hacéis algún tipo de formación en manejo de quimioterápicos? ¿Hay alguno que se tenga que tener más cuidado?**

RMB: Todo personal expuesto debe recibir formación reglada y valoración específica por Salud Laboral (incluso personal de limpieza o personal temporal). Cualquier persona expuesta. El Servicio al uso (generalmente Farmacia) debe aportar las medidas de protección necesarias.

- **¿Previo a la desensibilización, hacéis algún estudio genético o usáis algún biomarcador para poder predecir una buena respuesta a la desensibilización o un mayor riesgo de reacción?**

RMB: A día de hoy no tenemos ningún biomarcador confirmado como predictor de buena respuesta a la desensibilización.

En un artículo reciente de nuestro grupo observamos que la triptasa sérica puede ser útil para identificar pacientes con mastocitosis. Pero no se ha confirmado como predictor de respuesta a la desensibilización.

Existen factores asociados a la aparición de reacciones durante la desensibilización y se sigue investigando al respecto.

- **¿Contraindicaciones absolutas?**
RMB: Para desensibilización: Reacciones tardías graves. Reacciones no candidatas a desensibilización. No indicación de tratamiento. No consentimiento.
- **¿Qué hace con las reacciones postinfusionales?**
RMB: Consideramos inmediatas aquellas que ocurren durante la infusión o en la hora siguiente a haber finalizado la infusión. Consideramos no-inmediatas aquellas que transcurren más allá de la primera hora tras finalizar la infusión. Consideramos para desensibilización RÁPIDA INTRAVENOSA aquellas que ocurren antes de 48 horas. Las que ocurren después, se manejan de forma individualizada y tras decisión colegiada.

CIRCUITO HOSPITALARIO

- **¿Qué circuito sigue en su centro (desde la reacción hasta la desensibilización)? Aviso directo, contacto con Farmacia hospitalaria, Oncología...**
RMB: Durante la reacción se avisa a Alergología y se cuadra citas de forma adecuadas. El paciente se va del Hospital tras la reacción con todo organizado. Se consensúa con Farmacia, UVI disponibilidad de camas/medicamentos y se guarda en calendario de la forma más parecida posible a su esquema quimioterápico inicial, para evitar cambios. Se coordina con sus médicos oncólogos. Triple confirmación informática (oncólogo, alergólogo, farmacia) para cada procedimiento con medicamentos. Se realizan pruebas cutáneas, in vitro y provocaciones con medicamentos asociados (leucovorin, premedicación, etc) antes de la siguiente cita con su oncólogo. Se aprovecha siguiente cita con oncólogo para discutir con los resultados qué hacer. Si existe indicación, se mantiene la cita que ya tenía prevista el paciente como administración normal de su ciclo para provocación/desensibilización.
- **¿Todas las desensibilizaciones están a cargo del médico?**
RMB: Desensibilizaciones iniciales y provocaciones: UVI a cargo de intensivista y rotante en planta de alergia. Desensibilizaciones posteriores en Área Técnica de Alergología a cargo de Alergología (área especializada con varios médicos y enfermeras).
- **¿Cuándo una sensibilización ya ha sido bien tolerada con un alergólogo presente y con una pauta determinada, a partir de qué número enfermería las controla?**
RMB: Enfermería las controla siempre. Pero enfermería entrenada del Servicio de Alergología y con supervisión directa de médico. La aparición de reacción es impredecible y normalmente muy rápida. Enfermería no puede administrar medicación (por ejemplo, adrenalina) si no lo indica un médico. Por tanto, debe haber un médico capaz de tratar anafilaxias presente. Y alergólogo especializado en desensibilizaciones rápidamente disponible.
Recomendamos supervisión en un área perteneciente al Servicio de Alergología, de forma óptima.
- **¿Cuál es el número máximo de desensibilizaciones que cree que debe asumir un médico por día?**
RMB: Depende del nivel de supervisión requerido. En nuestro Hospital, el Director del Programa de Desensibilización está al cargo de un máximo de 7 como última llamada. En caso de desensibilizaciones en UVI, hay varios médicos de presencia (intensivista,

alergólogo). En el caso de desensibilizaciones bien toleradas y realizadas en Área Técnica, hay un alergólogo para 4 procedimientos.

Las necesidades pueden ser varias según procedimiento y según institución.

- **¿Cuándo deberían realizarse las pruebas cutáneas? 7, 14, 21 días post-reacción. ¿Mejor coincidiendo el día de la visita inicial por el alergólogo (muy pronto para firmar el consentimiento), o mejor el mismo día de la desensibilización programada (muy justo)?**
RMB: En la medida de lo posible, al menos 4 semanas después de la reacción y antes de 6 meses. Para evitar falsos negativos y falsos positivos.
Si no es posible porque el paciente requiere tratamiento ya, entonces, lo más tarde posible pero antes del procedimiento. Pueden repetirse posteriormente.
- **Experiencia en desensibilizaciones en la UCI, si la hubiere. En qué caso se realizan en UCI.**
RMB: En UVI, provocaciones. Desensibilizaciones: Primeras desensibilizaciones o pacientes especiales. (En definitiva, los procedimientos que en nuestra población consideramos de riesgo según nuestros datos).
- **Protocolo en caso de reacción en una desensibilización: cursar triptasas, mandar a urgencias/UCI en caso necesario... ¿Hay establecido un circuito interno en su centro?**
RMB: Debe estar todo protocolizado y por escrito.

DESENSIBILIZACIÓN

Control de constantes

- **¿Cada cuánto debe realizarse la toma de constantes: ¿cada Step? ¿cada cambio de bolsa?**
RMB: Debería monitorizarse al paciente, ya que en ocasiones se pueden intuir cambios antes de que acontezca la reacción (HTA, fiebre, taquicardia, etc.).
- **¿Es necesario tomar la Tª al igual que otras constantes?**
RMB: Sí, por lo explicado anteriormente.
- **¿Es necesario medir también la Saturación de O2, incluso en pacientes que no tengan antecedentes de patología respiratoria?**
RMB: Sí, por lo explicado anteriormente.

Pautas

- **Experiencia en protocolos de desensibilización de 1 sola bolsa, si la hubiere.**
RMB: Únicamente con Cetuximab. Buenos resultados. Desgraciadamente, dadas las medidas de seguridad en nuestro Hospital para admón. de quimioterápicos (pre cargar sistemas con suero), se hace imposible generalizar los protocolos de una bolsa. De hecho, con cetuximab hemos pasado a 3 bolsas.
- **¿Tiene en cuenta la velocidad de infusión recomendada en ficha técnica para cada agente quimioterápico?**
RMB: Se tiene en cuenta para la infusión final. La desensibilización se ajusta a la ficha técnica en la medida de lo posible. No obstante, el oncólogo es quien tiene la última palabra sobre la velocidad final (muchas veces debe reducirse la velocidad final por efectos no relacionados con la hipersensibilidad).
Hay que tener cuidado al hablar de "velocidad". Si hablamos de "velocidad" no podríamos seguir el protocolo de desensibilización que, por ejemplo, en nuestro caso en ocasiones

alcanza los 400 ml/h. Lo que importa es la dosis administrada por unidad de tiempo (en las fichas técnicas suelen hablar de mg/min o de pasar toda la dosis en tantas horas).

En medicamentos como el paclitaxel, importa también la concentración por motivos no alérgicos (a concentraciones superiores a un número concreto, puede precipitar y eso podría hacer que requiriéramos diluirlo en más volumen y ajustar la desensibilización).

En medicamentos como los platinos hay que asegurarse de que usamos GLUCOSADO, incluso al lavar la vía.

- **¿En qué momento se plantea cambiar el protocolo (menos pasos, menos bolsas, menor tiempo en cada paso...) ante tolerancia a las desensibilizaciones previas? Cuando lleva tolerado dos, tres...**

RMB: No tenemos datos aún. A criterio individualizado.

- **¿Influye el tipo de reacción (anafilaxia, shock..) o bien las pruebas cutáneas positivas en el hecho de decidir un tipo de pauta? ¿Influye el QT usado en decidir un tipo de pauta u otra?**

RMB: Sí, y sobre todo influye en dónde se hará la desensibilización (UCI/área de técnicas). Efectivamente, influye en la ubicación. Existe la opción de utilizar una pauta más cautelosa (1 ó más bolsas adicionales) en casos de alto riesgo o según titulación a punto final. El medicamento podría influir en el futuro, pero actualmente no tenemos datos... excepto para el cetuximab... hasta ahora nos obligaba a una desensibilización con una bolsa, pero actualmente ya podemos diluirlo en varias bolsas.

- **¿Qué pauta utiliza en las reacciones infusionales?**

RMB: No hacemos esta diferenciación a la hora de decidir pautas. Se someten al protocolo estándar, quizás con distintas premedicaciones.

Premedicación

- **¿Qué premedicación pauta a una desensibilización a parte de la suya por ficha técnica? (AAS, Montelukast...) (¿algún estudio controlado en el mismo paciente con y sin premedicación adicional para ver respuesta?)**

RMB: Se ha visto buenos resultados con AAS y Montelukast (menores reacciones, a expensas de mayor incidencia de molestias digestivas y facilidad para aparición de sangrados en pacientes concretos con tendencia, por ejemplo, a la rectorragia...). Breslow publicó un artículo donde se comparaba con corticoides, con buenos resultados. No hay ningún estudio interno para compararlos con los que no lleven premedicación.

- **¿Usáis bomba de adrenalina como premedicación en los casos que presentan anafilaxias durante la desensibilización?**

RMB: No. No tenemos experiencia.

- **¿Tenéis experiencia en realizar desensibilizaciones sin premedicación adicional?**

RMB: No administramos premedicaciones adicionales. Sólo administramos premedicaciones adicionales por motivaciones/reacciones concretas tras un procedimiento.

En breve publicaremos un artículo sobre la desensibilización a paclitaxel incluso sin premedicación de ficha técnica (antihistamínicos y corticoides).

Las premedicaciones adicionales con antihistamínicos y corticoides, si no se necesitan por motivos concretos, sólo generan efectos tóxicos innecesarios y confusión (esconden los signos tempranos de reacción o, como por ejemplo la dexametasona, fomentan la aparición de flushing retardado).

- **¿Habéis encontrado diferencias en la necesidad de premedicación con los paciente que tienen pruebas cutáneas positivas comparado con los pacientes que tienen pruebas cutáneas negativas?**
RMB: No se ha estudiado de forma interna.
- **Ante una reacción en una desensibilización, la trata y sigue hasta terminar el mismo día o la suspende y reinicia otro día. ¿En el siguiente ciclo pauta premedicación, amplia pasos, hace una parada con premedicación en medio...aumenta el tiempo en cada paso...? ¿Añade tratamiento preventivo estimando cuándo va a volver a ocurrir la incidencia?**
RMB: Se para, se trata y se continúa hasta acabar el procedimiento.
Dependiendo del caso concreto, se suelen tomar las medidas que se consideren más adecuadas.
- **¿Qué premedicación usáis en las reacciones postinfusionales?**
RMB: Las mismas que en las reacciones inmediatas.

POSTDESENSIBILIZACIÓN

- **Tiempo de observación recomendable al terminar una desensibilización.**
RMB: Alrededor de 1 hora.
- **¿Dais postmedicación en las reacciones tardías? En caso afirmativo ¿Cuál para qué ocasiones (p.ex. cetiricina 3 días ante urticarias tardías...)?**
RMB: No existen datos. Generalmente no hay "postmedicación" (salvo la indicada para náuseas, por su oncólogo, etc.). En casos concretos podría requerirse y hay que individualizar.

CONCLUSIONES

1. ¿Qué porcentaje de las reacciones adversas a quimioterápicos precisan desensibilización?

RMB: En nuestros datos publicados, en un 36% de todos los pacientes remitidos se descarta hipersensibilidad gracias a una provocación negativa y se libran de desensibilización (pero ojo, dependiendo del medicamento sospechoso, entre un 30% y un 56% de todos los pacientes remitidos).

Y si miramos porcentajes dentro del grupo sometido a provocación: De las provocaciones realizadas entre un 60% y un 75% fueron negativas.

2. ¿Cuáles son los quimioterápicos que más frecuentemente producen reacciones y cuáles desensibilizáis?

RMB: Sobretudo los más frecuentemente usados: platinos y taxanos. Se desensibilizan todos si está indicado.

En el mundo de la desensibilización rápida intravenosa: Tenemos tres grandes modelos: platinos (oxaliplatino), taxanos (paclitaxel) y biológicos (rituximab)

3. Estratificación del riesgo en la indicación de la desensibilización.

RMB: En reacciones graves de cualquier tipo, la desensibilización suele indicarse directamente. No, de hecho, la gravedad de la reacción no se asocia ni a un diagnóstico de alergia, ni a una mala tolerancia a la desensibilización. En el resto de reacciones se valora el número de ciclos pendientes y el resultado de la provocación.

La estratificación del riesgo es un sistema complejo que se basa en tres pilares:

- 1) riesgos no evitables: características del paciente o del medicamento. Se tienen en cuenta

en el check list y se actúa en consecuencia. Por ejemplo: paciente cardiológico con betabloqueantes, se diseña una desensibilización ultracautelosa.

2) riesgos de sistema: selección adecuada de la ubicación y acceso a instalaciones, organización de personal. (Por ejemplo, no es lo mismo hacer una desensibilización un lunes a las 9 de la mañana que un domingo por la tarde. Tampoco es lo mismo hacer una desensibilización en el Ramón y Cajal que en una consulta privada. Tampoco es lo mismo con personal muy experto y acceso a UVI inmediato vs personal poco experto y no acceso a UVI). Todo esto son riesgos que deben estudiarse en el análisis de riesgo.

3) riesgos evitables: se evitan con protocolos de control, como la triple confirmación, la infusión automática, etc.

En nuestro Hospital se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que: reacción muy grave (colapso cardiovascular y/o intubación), FEV1 <1, embarazo, mastocitosis, cualquier enfermedad aguda o crónica que promueva que una anafilaxia se convierta en inmanejable (enfermedad de tres vasos, etc.).

En estos pacientes de alto riesgo no evitable, la recomendación, en general, suele ser guiada hacia evitar la provocación. Pero la decisión final se toma de forma multidisciplinar.

4. Relación con el oncólogo al decidir la indicación de desensibilización.

RMB: Se realizan sesiones diarias conjuntas con el servicio de Oncología para determinar qué pacientes son los candidatos a recibir una desensibilización y en qué condiciones, generalmente con los implicados.

Y reuniones de mayor número de personas al menos dos veces al año... oncología, farmacia, enfermería, etc.

5. Número de provocaciones y desensibilizaciones realizadas en el último año.

RMB: En los últimos 7 años hemos realizado más de 1000 desensibilizaciones rápidas intravenosas y más de 300 provocaciones controladas con agentes quimioterápicos y biológicos.

6. Resultado de las provocaciones.

RMB: En torno al 67% son negativas.

Si es negativa, se descarta al paciente como candidato a desensibilización (se descarta el diagnóstico de hipersensibilidad), teniendo en cuenta que pueden hallarse provocaciones negativas en pacientes alérgicos si no han estado recibiendo el fármaco desde hace unos +/-6 meses (en este perfil planteamos reprovocación).

7. Evaluación de la rentabilidad de la desensibilización.

RMB: Se realizan sesiones diarias conjuntas con el servicio de Oncología para determinar qué pacientes se proponen para desensibilizar. El número de ciclos de quimioterapia restantes se tiene en gran consideración.

No hemos realizado un estudio de costo-efectividad. Pero el grupo de Mariana Castells sí y lo ha publicado.