



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD DE ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA**

**EFFECTIVIDAD DEL USO DE PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN EN
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CAUSADAS POR AGENTES
ANTINEOPLÁSICOS DE ACCIÓN CITOTÓXICA**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA**

Presentado por:

AUTORES: UCHARO CAPCHA, JENNIFER STEFANY
AVALOS MOLINA, ANA MARIA

ASESOR: Mg. CESAR ANTONIO BONILLA ASALDE

LIMA, PERÚ

2017

DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado a nuestras familias quienes son los pilares fundamentales de toda nuestra carrera profesional y de la calidad de persona que mostramos en nuestro trabajo.

Asimismo una gratitud especial a un ángel (Jackeline Ucharo Capcha) que nos legó su fortaleza para querer vencer una enfermedad como el cáncer que genera tanto sufrimiento.

AGRADECIMIENTOS

Al que con paciencia y alegría nos brinda los conocimientos para poder avanzar y culminar este peldaño importante de nuestra carrera profesional. Asimismo para realizar trabajos no sólo por cumplimiento sino por conocimiento.

ASESOR: Mg. Cesar Antonio Bonilla Asalde

JURADO

Presidente : Mg. Julio Mendigure Fernández

Secretario : Dra. Rosa Eva Pérez Siguas

Vocal : Dr. Hernán Hugo Matta Solís

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	vi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Objetivo	16
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión Sistemática	17
2.2. Población y muestra	17
2.3. Procedimiento de recolección de datos	17
2.4. Técnica de análisis	18
2.5. Aspectos éticos	18
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	19
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	33

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones 36

5.2. Recomendaciones 37

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 38

INDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1: Estudios revisados sobre la efectividad de los protocolos de desensibilización en pacientes oncológicos que reciben tratamiento con agentes antineoplásicos de acción citotóxica (taxanos y sales de platino).	19
Tabla 2: Resumen de estudios revisados sobre la efectividad de los protocolos de desensibilización en pacientes oncológicos que reciben tratamiento con agentes antineoplásicos de acción citotóxica.	29

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia acerca de la efectividad en el uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad causadas por agentes antineoplásicos de acción citotóxica.

Metodología: Es una revisión sistemática donde se incluyó artículos que consideran como muestras de estudio a pacientes adultos. De los cuales se eligieron 10 artículos, encontrando que el 40% de ellos correspondían a estudios de los Estados Unidos de Norteamérica; uno proviene de Grecia (10%), Japón (10%), España (20%) y Corea (20%). Teniendo en cuenta los diseños de investigación, incluimos: una revisión sistemática, cuatro estudios transversales analíticos, una cohorte, dos casos y controles, así como dos estudios descriptivos transversales.

Los artículos seleccionados fueron sometidos a una lectura crítica; la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación se evaluaron con el sistema GRADE.

Resultados: De los 10 artículos evaluados, el 90% de los estudios consideran el uso de los protocolos de desensibilización efectivos en un 100% en la reducción de reacciones de hipersensibilidad, debido que en la reintroducción de los taxanos y sales de platino, los pacientes no vuelven a presentar hipersensibilidad terminando de completar su dosis terapéutica.

Conclusiones: Existe alta eficacia con el uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad, en pacientes que reciben el tratamiento con agentes antineoplásicos de acción citotóxica como: taxanos y sales de platino, brindando al paciente la posibilidad de completar el tratamiento.

Palabras clave: "antineoplásicos", "hipersensibilidad a las drogas", "desensibilización inmunológica", "taxoides", "agentes alquilantes"

ABSTRACT

Objective: To systematize the evidence about the effectiveness in the use of desensitization protocols to reduce hypersensitivity reactions caused by cytotoxic antineoplastic agents.

Methodology: It is a systematic review where articles that consider adult patients as study samples were included. Of which 10 articles were chosen, finding that 40% of them corresponded to studies of the United States of America; one comes from Greece (10%), Japan (10%), Spain (20%) and Korea (20%). Taking into account the research designs, we included: a systematic review, four analytical cross-sectional studies, one cohort, two cases and controls, as well as two cross-sectional descriptive studies. The selected articles were subjected to a critical reading; the quality of the evidence and the strength of the recommendation were evaluated with the GRADE system.

Results: Of the 10 articles evaluated, 90% of the studies consider the use of effective desensitization protocols 100% in the reduction of hypersensitivity reactions, because in the reintroduction of taxanes and platinum salts patients do not return to they present hypersensitivity, finishing completing their therapeutic dose.

Conclusions: There is high efficacy with the use of desensitization protocols to reduce hypersensitivity reactions in patients receiving treatment with cytotoxic antineoplastic agents such as taxanes and platinum salts, giving the patient the possibility of completing treatment.

Key words: "Antineoplastics", "hypersensitivity to drugs", "immunological desensitization", "taxoids", "alkylating agents"

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

El cáncer es un problema de salud global; cada año mueren en el mundo 14 millones de personas por esta enfermedad mientras 10 millones de personas reciben el diagnóstico. Se espera que para el año 2020 la incidencia anual se eleve de 10 a 15 millones de enfermos con cáncer. Asimismo se señala el envejecimiento poblacional como principal razón de este incremento (1).

La quimioterapia es un tipo de tratamiento del cáncer que usa fármacos citotóxicos para destruir células cancerosas. Estos fármacos pueden usarse para curar el cáncer, para reducir las posibilidades de reincidencia y para detenerlo o hacer lento su crecimiento. Asimismo de no poder ejercer funciones anteriores solo se brindara a título paliativo para poder realizar el control y alivio de síntomas (2).

Los agentes antineoplásicos son fármacos sistémicos que pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor (3).

La acción de los antineoplásicos (taxoides y agentes alquilantes) es actuar a nivel del ADN y mitosis de las células tumorales. El efecto citotóxico se presenta dañando a las células sanas que se encuentran

en el entorno de las células tumorales como son la vía digestiva, hematológicas, piel, genitourinarias, etc. (4).

En relación a las reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos, estos pueden resultar en anafilaxia, que es una condición que amenaza la vida, dada por activación de IgE, mastocitos y con la posterior liberación de mediadores como histamina, metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas), proteasas, y proteoglicanos. Estos participan en el desarrollo de los síntomas clásicos: eritema, rash, prurito, broncoespasmo, disnea entre otros de acuerdo al citostásico administrado (5).

Cortijo y colaboradores (6), refieren que las reacciones de hipersensibilidad (RH) son respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por acción farmacológica ni toxicidad del medicamento, pero si producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Todos los quimioterápicos tienen potencial de causar una RH, pero han sido asociados con un mayor riesgo las sales de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel).

El manejo de los pacientes variará según la severidad de la reacción de hipersensibilidad. Los pacientes con grado 1 y 2: generalmente pueden continuar con la quimioterapia sin cambios; pacientes con grado 3: se debe cambiar el tratamiento, pero desgraciadamente esta opción a veces está limitada por la quimiosensibilidad del tumor, entonces se recomienda disminuir la velocidad de infusión, administrar pre medicación y aplicar protocolos de desensibilización; en pacientes con RH grado 4: es obligatorio suspender la quimioterapia, de ahí que en esta revisión sistemática, se consideraron estudios que incluyeron pacientes con grado de severidad 2 y 3 de la reacción de hipersensibilidad (7).

Las sales de platino (cisplatino, carboplatino y Oxaliplatino) son considerados uno de los grupos con más riesgo de desarrollar una RH. La incidencia en el cisplatino es baja alcanzando del 1 y el 5%. Asimismo ocurre a los minutos de iniciar la infusión y tras la administración previa de 6 o más ciclos sin complicaciones. Por otro lado con el carboplatino han sido descritas RH más frecuentes debido a su mayor utilización. También la RH con el Oxaliplatino oscila entre el 12 y el 15%, aunque solo en un 0,5% a 2% estas reacciones son severas (8).

Taxanos (paclitaxel y docetaxel) es un fármaco semisintético que se encuentra en el *Taxus baccata*, un árbol del tejo europeo. Se utiliza principalmente para el tratamiento de cáncer de mama, de ovario, de próstata y el cáncer de pulmón de células no pequeñas. La incidencia de RH con paclitaxel y docetaxel es alta (30%), pero su administración con premedicación de corticoides y antihistamínicos disminuye esta cifra hasta el 2% y 4%. Estas ocurren en los primeros minutos de infusión del fármaco y generalmente en la primera o segunda dosis (9).

La desensibilización es la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco causante de la reacciones de hipersensibilidad (RH) administrado en periodos prolongados (4-12 horas), hasta alcanzar la dosis terapéutica total. Con la utilización de estos protocolos, se consigue alcanzar la tolerancia temporal, en la cual el paciente no reaccione y permita así su administración, esta se realiza en forma individualizada valorando los riesgos de una nueva reacción frente al potencial beneficio del tratamiento (10).

El presente estudio plantea evaluar el efecto producido por un protocolo de desensibilización para prevenir las reacciones de hipersensibilidad, en condiciones de rutina o habituales de los servicios de oncología, de ahí que se ha denominado como efectividad, debido a que la eficacia hace referencia al impacto o efecto de una acción llevada a cabo en mejores condiciones posibles o experimentales con la finalidad de

conseguir un beneficio, situación que se da sobre todo en los ensayos clínicos controlados aleatorizados, pero en esta revisión ninguno de los estudios ha incluido este diseño (11).

El propósito principal del estudio es dar a conocer la importancia del uso de los protocolos de desensibilización para prevenir reacciones de hipersensibilidad que puedan poner en riesgo la vida del paciente oncológico.

Asimismo que se considere la elaboración de protocolos de desensibilización para estandarizar el accionar en la administración de los antineoplásicos, que permitan completar el tratamiento propuesto, disminuyendo la progresión de la enfermedad y de esta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.2. Formulación del problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes que reciben tratamiento antineoplásico de acción citotóxica (taxanos y sales de platino)	Uso de protocolo para desensibilización	No uso de protocolo para desensibilización	Efectividad: reducción de reacciones por hipersensibilidad

¿Cuál es la efectividad del uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico de acción citotóxica?

1.3. Objetivo

Sistematizar la evidencia acerca de la efectividad del uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad, en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico de acción citotóxica.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

Es una revisión sistemática cuya unidad de análisis son los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Además son imprescindibles para la práctica de una enfermería basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones de la práctica Clínica (12).

2.2. Población y muestra

La población está constituida por la revisión sistemática de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos, con una antigüedad no mayor de cinco años y que responden a artículos publicados en idioma inglés.

2.3. Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de estudios de investigación que tuvieron como tema principal la efectividad del uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad en pacientes con tratamiento antineoplásicos de acción citotóxica. De todos los artículos encontrados, se incluyeron los más importantes según nivel y calidad de evidencia, así mismo se excluyeron los menos relevantes.

Se estableció la búsqueda con artículos científicos de texto completo. Además se verifico los términos en los descriptores de ciencias de la salud (Decs) para poder mejorar el acceso a los artículos de revistas científicas.

El algoritmo utilizado para la búsqueda es:

Hipersensibilidad a las drogas AND antineoplásicos AND desensibilización inmunológica

Antineoplásicos AND desensibilización AND taxoides

Desensibilización inmunológica AND hipersensibilidad AND agentes alquilantes

Desensibilización inmunológica AND taxoides AND cisplatino

Terapia por hipo sensibilización OR carboplatino AND antineoplásicos

Bases de Datos:

Se utilizaron Pubmed, Journal britani, Elsevier.

2.4. Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de tablas de resumen (Tablas N° 1 y N° 2) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de ellos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y en los que existe discrepancia, así como una evaluación crítica e intensiva de cada artículo de acuerdo a los criterios técnicos establecidos y a partir de ello establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación, verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas 1:

Estudios revisados sobre la efectividad de los protocolos de desensibilización en pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico de acción citotóxica (taxanos y sales de platino).

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Toki M, Muhammad W, y Kostantinos S.	2014	Las reacciones de hipersensibilidad asociadas con Oxaliplatino y su manejo clínico. Hypersensitivity reactions associated with Oxaliplatin and their clinical management (13).	Expert Opinion on drug Safety https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307143 / doi: 10.1517/14740338.2014.963551. Epub 2014 Oct 11. GRECIA	Volumen 13 Número 11

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Revisión Sistemática	Población: 8 artículos Muestra: 8 artículos	Artículos	No referido	En el estudio la administración de Oxaliplatino se realiza con premedicación y tiempo de infusión prolongada manifestándose reacciones de hipersensibilidad leve a moderada en un 23.8%. Por ello en caso de reacciones de hipersensibilidad severas es efectivo realizar la desensibilización completando su infusión al 90%.	Los estudios indican que en caso de reacciones de hipersensibilidad severas es eficaz el uso de protocolos de desensibilización.

DATOS DE LA PUBLICACION

2. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W. et al.	2016	La seguridad, los costos y la eficacia del fármaco rápida desensibilización a quimioterapia y anticuerpos monoclonales. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies (14).	Journal Allergy Clin Immunol Pract https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621/doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.019. Epub 2016 Feb 16. EE.UU	Volume 4 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Analítico	Población = 370 Muestra = 20	Registros médicos	El estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional Partners (Brigham and Women 's Hospital y el Dana Farber Cancer Institute).	La desensibilización rápida del fármaco permitió que los pacientes reciban de forma segura la dosis total del medicamento al que fueron reactivos en un 81% a 98%.	El estudio concluye que el uso de la desensibilización rápida del fármaco es rentable y eficaz para que los pacientes oncológicos continúen con su tratamiento de primera línea.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Lee SY, Kang HR, Song WJ, Lee KH, Han SW, Cho SH.	2014	La superación de hipersensibilidad al Oxaliplatino: Se necesitan diferentes estrategias en función de la gravedad y la exposición previa. Overcoming oxaliplatin hypersensitivity: different strategies are needed according to the severity and previous exposure (15).	Cancer Chemother Pharmacol https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696124/ doi:10.1007/s00280-014-2437-5. Epub 2014 Apr 3. Korea	Volume 73 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Analítico	Población: 173 Muestra: 38	Registros médicos	Este estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional del Hospital de la Universidad Nacional de Seúl.	Se observó que los pacientes que recibieron algún ciclo de quimioterapia con Oxaliplatino tardaban en presentar reacción de hipersensibilidad, en cambio a los que no recibieron ninguna exposición previa con el Oxaliplatino presentaban mayor reacción de hipersensibilidad. Por otro lado conforme aumenta el grado de hipersensibilidad (3 y 4) el éxito de la premedicación disminuye, en este caso se aplicaron con éxito los protocolos de desensibilización en un 89%.	El estudio concluye que se debe prestar atención a los pacientes que hayan recibido Oxaliplatino en los primeros ciclos de quimioterapia, debido a que el uso de protocolos de desensibilización en estos casos brinda mayor efectividad en la prevención de las hipersensibilidades grado 3 y 4.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Parque HJ, Lee JH, Kim SR, Kim SH, Park KH, Lee et al.	2016	Un nuevo protocolo de desensibilización practica para reacciones de hipersensibilidad inmediata inducida por Oxaliplatino: un enfoque necesario y útil. A New Practical Desensitization Protocol for Oxaliplatin-Induced Immediate Hypersensitivity Reactions: A Necessary and Useful Approach (16).	Journal Allergy Clin Immunol Pract https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326984/doi: 10.18176/jiaci.0038. Seúl, Korea	Volumen 26 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Casos y controles	Población 27 Muestra = 12	Registros médicos	Estudio aprobado por el comité de revisión institucional en el hospital Severance. Se brindó consentimiento informado a todos los pacientes.	Se administró Oxaliplatino a 271 pacientes de los cuales 45 presentaron reacciones de hipersensibilidad inmediata. De ellos 39 necesitaban continuar el tratamiento por lo que se aplicó a los pacientes el protocolo de desensibilización de 11 pasos propuesto, siendo efectivo al 100%, logrando así completar su tratamiento.	Este estudio concluye, que gran parte de pacientes tratados con Oxaliplatino interrumpen el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad. Proponiendo la aplicación de un protocolo de desensibilización con resultados satisfactorios en la Práctica Clínica.

DATOS DE LA PUBLICACION

5. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Gary A, Gressel G, English D, Nelson W, Carrusillo N, et al.	2016	Desensibilización del platino en pacientes con hipersensibilidad al carboplatino: estudio retrospectivo de una sola institución. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity: A single-institution retrospective study (17).	Gynecologic Oncology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789084/doi: 10.1016/j.ygyno.2016.09.027 Epub 2016 Oct 24. EE.UU	Volumen 144 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Analítico	Población: No referido Muestra = 129	Registros médicos	Se obtuvo del Comité de Investigaciones Humanas de Yale (HIC # 1308012505).	El protocolo de desensibilización rápida permitió que el 73% de los pacientes puedan recibir la infusión de carboplatino sin reacción. Asimismo se observó que los pacientes más jóvenes presentaron mayor grado de hipersensibilidad.	Este estudio científico es el más grande de su tipo porque muestra un protocolo de desensibilización seguro, eficaz y rápido (3.5h). Donde mayoría de los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad y una prueba cutánea positiva completaron el protocolo de desensibilización sin reacciones. Por otro lado se identificó que la edad es un factor de riesgo para presentar un alto grado de hipersensibilidad.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Álvarez E, Madrigal R, Ángel D, Ureña A, Zamora M, López P, et al.	2015	Profundizando en piedras angulares de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos: valor de herramientas de diagnóstico antes de la desensibilización. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization (18).	European Journal of Allergy and Clinical Immunology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25832325/doi: 10.1111/all.12620 . Epub 2015 Apr 24. España	Volumen 70 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Cohortes	Población: 186 Muestra = 104	Registros Médicos	El Comité de Ética Hospital Universitario Ramón y Cajal aprobó el protocolo de estudio y consentimientos informados validados que requiere la firma por parte del paciente, alergias, y médico de referencia.	Se evaluaron 186 pacientes, 104 (56%) fueron sometidos a prueba temporal de tolerancia. 64% de pruebas cutáneas fueron negativas (es decir, se excluyó hipersensibilidad). Por otro lado los resultados inmunológicos (IgE) pueden contribuir en la prevención de hipersensibilidad (RR 3,99 IC 95%).	El estudio muestra la importancia de la aplicación del DPT (prueba de provocación de fármaco) antes de aplicar un protocolo de desensibilización porque se esa manera se evita realizar desensibilizaciones innecesarias. Asimismo refiere que la desensibilización es una tolerancia temporal del fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Okayama T, Ishikawa T, Sugatani K, Yoshida N, Kokura S, et al.	2015	Las reacciones de hipersensibilidad a Oxaliplatino: Identificar los factores de riesgo y juzgar la Eficacia de un protocolo de desensibilización. Hypersensitivity reactions to Oxaliplatin: Identifying the risk factors and Judging the Efficacy of a Desensitization Protocol (19).	Clinical Therapeutics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862137 /doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.012. Epub 2015 Apr 7. Japón	Volumen 37 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Casos y Controles	Población = 162 muestra = 28	Registros médicos	Comisión de Ética de la Universidad Prefectural de Medicina de Kyoto	Se evaluaron 162 pacientes de los cuales 28 presentaron reacción de hipersensibilidad al Oxaliplatino con una dosis acumulativa de 301 – 1126 mg que se alcanza entre la 5 a 17 infusión. Además 3 pacientes a los que se realizó la prueba de desensibilización según protocolo completo con éxito el tratamiento en un 89%.	El estudio concluye que el ser varón (OR 3,62) y tener valores de elevados del recuento de eosinofilos en sangre periférica (OR 35.118 PAG 0,046) podrían ser un predictor de hipersensibilidad al Oxaliplatino. Además, confirman que los protocolos de desensibilización resultaron eficaces para completar el tratamiento en pacientes con hipersensibilidad.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA Jr., Long A.	2014	Gestión de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino y paclitaxel en un centro de infusión para pacientes de Oncología ambulatoria: Una revisión de 5 años. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review (20).	Journal Allergy Clin Immunol Pract https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531 /doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.010. Epub 2014 May 23. EE.UU	Volumen 2 Número 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Analítico	Población= 476 Muestra = 152	Registros médicos	Se obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional del Hospital General de Massachusetts	Se identificaron 152 pacientes con reacciones de hipersensibilidad específicamente al carboplatino y Taxol. Al comparar ambos fármacos se observan que presentan diferentes signos y síntomas de hipersensibilidad. Por otro lado de 40 pacientes con hipersensibilidad al Carboplatino, 7 fueron expuestos al fármaco nuevamente con éxito, y de los expuestos al Taxol nuevamente 91% terminaron el tratamiento.	En este estudio se concluye que la hipersensibilidad presentada en carboplatino y Taxol es diferente tanto en síntomas clínicos como en su aparición de acuerdo al ciclo recibido de quimioterapia. La mayoría de los pacientes con hipersensibilidad severa no fueron puestos a prueba nuevamente. Asimismo la mayoría de los pacientes con hipersensibilidad leve a moderada fueron puestos a prueba y tolerando su tratamiento con éxito.

DATOS DE LA PUBLICACION

9. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Cortijo S, Nacle I, García I, Aguilera MJ, Herreros A, Cortés H, Et al.	2012	Eficacia de los protocolos de desensibilización Oxaliplatino.	Clinical and Translational Oncology	Volumen 15 Número 3
		Effectiveness of oxaliplatin Desensitizations protocols (21).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855191 /doi: 10.1007/s12094-012-0909-9. Epub 2012 Jul 25.	
España				

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Descriptivo	Población: 53 Muestra = 21	Registros médicos	Comité de ética del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.	Pacientes sometidos a tratamientos con Oxaliplatino que habían desarrollado una HSR a la droga. Un total de 53 protocolos de desensibilización se administraron a 21 pacientes, donde el 89% de los casos no se produjeron reacciones mientras que el fármaco era administrado. El 11% de los casos no presentaron reacciones lo suficientemente graves. Todos los pacientes fueron capaces de completar el protocolo de desensibilización.	Este estudio confirma que los protocolos de desensibilización de 14 pasos para el Oxaliplatino 3-4 horas son seguros y efectivos, permitiendo a los pacientes continuar con el tratamiento que en un principio causó una reacción de hipersensibilidad (HSR).

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Wong J, Morris S, Ling M, Banerji A, Long A.	2014	Hipersensibilidad al Oxaliplatino: Evaluación, Implicaciones de Pruebas cutáneas y desensibilización. Oxaliplatin Hypersensitivity: Evaluation, Implications of Skin Testing, and Desensitization (22).	Journal Allergy Clin Immunol Pract https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565767/doi:10.1016/j.jaip.2013.08.011 . Epub 2013 Nov 1. EE.UU	Volumen 2 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	conclusión
Cuantitativo Transversal Descriptivo	Población: Muestra = 48	Registros médicos	Junta del hospital General de Massachuset	Pacientes con diagnósticos gastrointestinales tratados con Oxaliplatino tuvieron hipersensibilidad en el curso 1 a 28 de quimioterapia con una media en el curso 8. Así también las reacciones fueron similares con el cisplatino y carboplatino. La prueba de piel resultado positiva en la mayoría de los pacientes y se relaciona con un factor de hipersensibilidad en desensibilizaciones posteriores. Se realizó 200 desensibilizaciones con seguridad del 60 a 75%.	El estudio concluye que el Oxaliplatino es común con otros agentes de platino pero también existen claras diferencias en la hipersensibilidad, como sexo, tipo de tumor, anemia hemolítica inducida por fármacos y la trombocitopenia. Asimismo las pruebas cutáneas fueron útiles para la estratificación del riesgo. Por otro lado todos las desensibilizaciones permitieron completar con éxito el tratamiento con Oxaliplatino.

Tabla 2

Resumen de estudios revisados sobre efectividad de protocolos desensibilización en pacientes oncológicos que reciben tratamiento con agentes antineoplásicos de acción citotóxica.

Diseño de Estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (sistema de Grade)	Fuerza de recomendación	País
Revisión Sistemática Las reacciones de hipersensibilidad asociadas con Oxaliplatino y su manejo clínico.	Los estudios indican que en caso de reacciones de hipersensibilidad severas es eficaz el uso de protocolos de desensibilización.	Alta	Alta	Grecia
Transversal Analítico La seguridad, los costos y la eficacia del fármaco rápida desensibilización a quimioterapia y anticuerpos monoclonales.	El estudio concluye que el uso de la desensibilización rápida del fármaco es rentable y eficaz para que los pacientes oncológicos continúen con su tratamiento de primera línea.	Moderada	Débil	EE.UU
Transversal Analítico La superación de hipersensibilidad al Oxaliplatino: Se necesitan diferentes estrategias en función de la gravedad y la exposición previa.	El estudio concluye que se debe prestar atención a los pacientes que hayan recibido Oxaliplatino en los primeros ciclos de quimioterapia, debido a que el uso de protocolos de desensibilización en estos casos brinda mayor efectividad en la prevención de las hipersensibilidades grado 3 y 4.	Moderada	Débil	Korea

<p>Casos y Controles</p> <p>Un nuevo protocolo de desensibilización practica para reacciones de hipersensibilidad inmediata inducida por Oxaliplatino: un enfoque necesario y útil.</p>	<p>Este estudio concluye, que gran parte de pacientes tratados con Oxaliplatino interrumpen el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad. Este estudio propone la aplicación de un protocolo de desensibilización con resultados satisfactorios en la Práctica Clínica.</p>	Moderada	Débil	Korea
<p>Transversal Analítico</p> <p>Desensibilización del platino en pacientes con hipersensibilidad al carboplatino: estudio retrospectivo de una sola institución.</p>	<p>Este es el estudio más grande de su tipo que muestra un protocolo de CD seguro, eficaz y rápido (3.5h). La mayoría de los pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al carboplatino o una prueba cutánea positiva completaron el protocolo de CD sin HSR. La edad se identificó como un factor de riesgo para la severidad de HSR durante CD.</p>	Moderada	Débil	EE.UU
<p>Cohortes</p> <p>Profundizando en piedras angulares de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos: valor de herramientas de diagnóstico antes de la desensibilización.</p>	<p>El estudio muestra la importancia de la aplicación del DPT (prueba de provocación de fármaco) antes de aplicar un protocolo de desensibilización porque se esa manera se evita realizar desensibilizaciones innecesarias. Asimismo refiere</p>	Moderada	Débil	España

	que la desensibilización es una tolerancia temporal del fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad.			
<p>Casos y Controles</p> <p>Las reacciones de hipersensibilidad a Oxaliplatino: Identificar los factores de riesgo y juzgar la Eficacia de un protocolo de desensibilización.</p>	<p>El estudio concluye que el ser varón y tener valores de elevados del recuento de eosinofilos podría ser un predictor de hipersensibilidad al Oxaliplatino. Además, confirman que los protocolos de desensibilización resultaron eficaces para completar el tratamiento en pacientes con hipersensibilidad.</p>	Moderada	Débil	Japón
<p>Transversal Analítico</p> <p>Gestión de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino y paclitaxel en un centro de infusión para pacientes de Oncología ambulatoria: Una revisión de 5 años</p>	<p>En este estudio se concluye que la hipersensibilidad presentada en carboplatino y Taxol es diferente tanto en síntomas clínicos como en su aparición de acuerdo al ciclo recibido de quimioterapia. La mayoría de los pacientes con hipersensibilidad severa no fueron puestos a prueba nuevamente. Asimismo la mayoría de los pacientes con hipersensibilidad leve a moderada fueron puestos a prueba y tolerando su tratamiento con éxito.</p>	Moderada	Débil	EE.UU

<p>Transversal Descriptivo Eficacia de los protocolos de desensibilización Oxaliplatino.</p>	<p>Este estudio confirma que los protocolos de desensibilización para el Oxaliplatino son seguros y efectivos, permitiendo a los pacientes continuar con el tratamiento que en un principio causó una reacción de hipersensibilidad (HSR).</p>	Baja	Muy débil	España
---	--	------	-----------	--------

<p>Transversal Descriptivo Hipersensibilidad al Oxaliplatino: Evaluación, Implicaciones de Pruebas cutáneas y desensibilización.</p>	<p>El estudio concluye que el Oxaliplatino es común con otros agentes de platino pero también existen claras diferencias en la hipersensibilidad, como sexo, tipo de tumor, anemia hemolítica inducida por fármacos y la trombocitopenia. Asimismo las pruebas cutáneas fueron útiles para la estratificación del riesgo. Por otro lado todos las desensibilizaciones permitieron completar con éxito el tratamiento con Oxaliplatino.</p>	Baja	Muy débil	España
---	--	------	-----------	--------

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda de datos se examinó la efectividad del uso de protocolos de desensibilización para reducir las reacciones por hipersensibilidad en pacientes tratados con antineoplásicos de acción citotóxica en especial con grupos de taxanos y sales de platino que presentan mayor incidencia en casos de reacciones de hipersensibilidad.

Se encontraron en su gran mayoría artículos científicos de moderada evidencia y para ello se utilizó la base de datos Pubmed, Medline, Elsevier y google académico.

Según los resultados obtenidos para la revisión sistemática, muestran que del total de 10 artículos revisados, el 90% coincide que los protocolos de desensibilización son eficaces y ayudan a concluir el tratamiento del paciente oncológico con éxito.

Tokiy colaboradores (13) refieren que los protocolos de desensibilización con el Oxaliplatino son eficaces y exitosos permitiendo completar el tratamiento, pero que falta realizar más estudios sobre las estrategias en la desensibilización.

Cabe mencionar que este estudio muestra el inicio en la investigación de las reacciones de hipersensibilidad y su manejo clínico en la administración de

Oxaliplatino. Denotando ser una revisión sistemática posee limitaciones estructurales, sus resultados y conclusiones no son determinantes.

De igual manera Okayama y colaboradores (19), refiere que los factores de riesgo para desarrollar una reacción de hipersensibilidad son la edad y el aumento de eosinófilos en sangre, aunque el estudio es de poca población se observa una tasa de desensibilización alta con el Oxaliplatino.

Asimismo en un estudio realizado en España Cortijo y colaboradores (21) señalan que conforme se acumulan dosis de Oxaliplatino aumentan el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad (HSR) , se realizó un protocolo de desensibilización de 3- 5hrs siendo efectivas y seguras pudiendo los pacientes continuar con el medicamento hasta completar su dosis establecida.

Por otro lado los estudios realizados por Gary y colaboradores (17), Wong y colaboradores (22) al igual que Sloane y colaboradores (14), además de obtener desensibilizaciones en forma eficaz y segura brindando al paciente dosis completa del antineoplásico (carboplatino, cisplatino y Oxaliplatino) para tratar su cáncer. Refieren que las pruebas cutáneas contribuyen en prevenir y estratificar las reacciones de hipersensibilidad que pueden presentarse en cualquier curso de la quimioterapia.

Al analizar Álvarez y colaboradores (18) profundizaron en la hipersensibilidad a agentes antineoplásicos, refieren que la prueba de provocación de drogas es una forma diagnóstica de hipersensibilidad que se utiliza previo a las desensibilizaciones y que se debe tener seguimiento porque a pesar de disminuir reacciones de hipersensibilidad cada persona es un caso individual.

Banerji y colaboradores (20), realizó un estudio por 5 años de gestión en las reacciones de hipersensibilidad al carboplatino y paclitaxel mostrando que se necesitan diferentes estrategias en función a la gravedad y exposiciones previas

que actualmente no se han podido profundizar por lo costoso que es realizar los protocolos. Pero en su estudio a pesar de las limitaciones se realizó desensibilizaciones con éxito.

Por otra parte en el estudio realizado por Lee y colaboradores (15), refiere que se debe tener consideración a la exposición previa del Oxaliplatino especialmente cuando se recibe las primeras sesiones de quimioterapia. Asimismo se administró premedicación y los pacientes completaron con éxito las desensibilizaciones.

Parque y colaboradores (16) realizaron un nuevo protocolo de desensibilización de 11 pasos fácil y útil en la práctica clínica, se aplicó a 12 pacientes que tenían una edad media de 51 años, los que presentaron una reacción de hipersensibilidad en el ciclo 6 de quimioterapia, cuando iniciaron la desensibilización, previamente se realizó una prueba de piel que resulto positiva. El tiempo del protocolo de desensibilización fue de 3.5 – 4hrs siendo menor el tiempo al de los protocolos clásicos. Es por ello que resulta útil en la práctica clínica.

Los hallazgos de estos estudios son alentadores, aunque se hayan aplicado en muestras relativamente pequeñas, debido a los costos que implican realizar un protocolo y los riesgos que ello conllevan. Por otro lado a pesar de las limitaciones que se presentaron en los estudios se observó que la aplicación de los protocolos de desensibilización es efectiva al 100% en prevención de reacciones de hipersensibilidad.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre efectividad del uso de protocolo de desensibilización en pacientes que reciben tratamiento con agentes antineoplásicos de acción citotóxica, fueron hallados en la siguiente bases de datos Pubmed, Journal Britani, Elsevier, un artículo corresponde a revisión sistemática, cohortes, casos y controles, transversales analíticos y transversales descriptivos.

De los 10 artículos revisados, el 90% (n=9/10) muestran que el uso de protocolos de desensibilización son eficaces en la prevención de reacciones de hipersensibilidad con taxanos y sales de platino, generando así la confianza de poder terminar el tratamiento con éxito.

Asimismo se captaron como factores de riesgo para desarrollar reacciones de hipersensibilidad como son: la edad (jóvenes), el género (masculino), el aumento de eosinofilos, test de prueba en piel positivo previo a la infusión y la presencia de inmunoglobulinas E.

Por otra parte se observó que no se genera mayor inversión en estudios de alta evidencia por costos.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda tener las condiciones apropiadas para realizar las desensibilizaciones por que los tratamientos antineoplásicos son procedimientos que pueden comprometer la vida de los pacientes.

Por otro lado se ha observado que los estudios de alta evidencia son pocos, por ello se recomienda generar inversión e impulsar estudios de protocolos de desensibilización en el Perú.

Es importante continuar con el uso de protocolos de desensibilización para reducir las hipersensibilidades y que el paciente alcance la dosis terapéutica deseada por que en ello se encuentra la posibilidad de su curación o progresión de la enfermedad.

Asimismo esperamos que este estudio sea el inicio de incentivo y estandarización de protocolos de desensibilización para todas las instituciones especializadas del cuidado Oncológico en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Incidencia mundial del cáncer. Organización mundial de la salud. Reino unido. OMS. 2012.
2. Bases conceptuales del cáncer y sus modalidades de tratamiento. Instituto nacional del cáncer. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016.
3. Benedi J, Gómez del río M. Fármacos antineoplásicos. Farmacia profesional. 2012; 20(2): 60-65.
4. Gastaminza G, De la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, J Espinos et al. Un nuevo protocolo de desensibilización rápida para los agentes de quimioterapia. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 108-12.
5. Castells M, Sandro MC, Simarro M. La hipersensibilidad a agentes antineoplásico: mecanismos y el tratamiento con la rápida desensibilización. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 1575-1584.
6. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farm Hosp. 2012; 36:148-58.
7. Huiwen E, Kuang Y, Hiang M, Alcasabas P, Pel-chi L. Evaluación y manejo de reacciones de hipersensibilidad a los agentes de quimioterapia. Postgrad Med J. 2015 Mar; 91(1073):145-50.
8. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Reacciones de hipersensibilidad a la quimioterapia: seguridad y la rápida desensibilización de 413 casos. Journal Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 574-580.

9. Quan L, Cohn D, Waller A, Backes P, Copeland L, Fowler J, et al. Desensibilización rápida 4 pasos para los pacientes de oncología ginecológica con insuficiencia renal leve a bajo riesgo, reacciones de hipersensibilidad moderadas a carboplatino/cisplatino. *Gynecologic oncology*. 2014; 135(8): 90-94.
10. Madrigal RB, Berges MP, Pereira AD, Monteagudo R, Ponce C, Pueyo C et al. Hipersensibilidad y la desensibilización a los agentes antineoplásicos: resultados de 189 procedimientos con un nuevo protocolo corto y novedoso evaluación herramientas de diagnóstico. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 68 (7): 853-61.
11. Bouza A. Reflexiones acerca del uso de los conceptos de eficiencia, eficacia y efectividad en el sector salud. *Revista cubana de salud pública*. 2000; 26(1): 50-56.
12. Ferreira I, Urrutia G, Coello PA. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Española Cardiología*. 2011; 64 (8): 688-96.
13. Toki MI, Muhammad WS, Kostantinos NS. Las reacciones de hipersensibilidad asociadas con oxaliplatino y su manejo clínico. *Expert Opinion on drug Safety*. 2014; 13(11): 1545-54.
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow M, Barry W, Ida F, et al. La seguridad, los costos y la eficacia de fármaco rápida desensibilización a quimioterapia y anticuerpos monoclonales. *Journal Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(3): 497-504.
15. Lee SY, Kang HR, Song WJ, Lee KH, Han SW, Cho SH. La superación de hipersensibilidad al Oxaliplatino: se necesitan diferentes estrategias en función de la gravedad y la exposición previa. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 73(5): 1021-1029.
16. Parque HJ, Lee JH, Kim SR, Kim SH, Park KH, Lee et al. Un nuevo protocolo de desensibilización practica para reacciones de

- hipersensibilidad inmediata inducida por Oxaliplatino: un enfoque necesario y útil. *Journal Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 26(3): 168-175.
17. Gary A, Gressel G, English D, Nelson W, Carrusillo N, et al. Desensibilización en pacientes con hipersensibilidad al carboplatino: Estudio retrospectivo de una sola institución. *Gynecologic oncology.* 2016; 144(1): 4-6.
 18. Álvarez E, Madrigal R, Ángel D, Ureña A, Zamora M, López P, et al. Profundizando en piedras angulares de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos y biológicos: valor de herramientas de diagnóstico antes de la desensibilización. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015; 70(7): 784-794.
 19. Okayama T, Ishikawa T, Sugatani K, Yoshida N, Kokura S, et al. Las reacciones de hipersensibilidad a Oxaliplatino: identificar los factores de riesgo y juzgar la eficacia de un protocolo de desensibilización. *Clinical therapeutics.* 2015; 37(6) 1259-1269.
 20. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA Jr., Long A. Gestión de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino y paclitaxel en un centro de infusión para pacientes ambulatorios Oncológicos: una revisión de 5 años. *Journal Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(4): 428-433.
 21. Cortijo S, Nacle I, García I, Aguilera MJ, Herreros A, Et al. Eficacia de los protocolos de desensibilización al Oxaliplatino. *Clinical and Translational Oncology.* 2012; 15(3): 219-225.
 22. Wong J, Morris S, Ling M, Banerji A, Long A. Oxaliplatino hipersensibilidad: evaluación, consecuencias de las pruebas de la piel, y la desensibilización. *Journal Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 2(1): 40-45.