

DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA ANTE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A TAXANOS EN CÁNCER DE MAMA.

Resultados en 175 procedimientos realizados en el Hospital Universitario Austral

Andrea Silvina Elías,^{****} Ricardo Zwiener,^{**} Claudio Paletta,^{***}
Mónica Varela,^{***} Justina Lady Martínez,^{***} Yoana Vanni,^{***} Diana
Montoya,^{*} Eduardo Beccar Varela,^{*} Brian Morris,^{*} Darío Schejtman,^{****}
Carlos Silva,^{***} Leonardo Mc Lean^{*}

RESUMEN

Los taxanos son una parte fundamental en el tratamiento del cáncer de mama. Las reacciones de Hipersensibilidad (RHS) a taxanos se registran en un 2-4% de las pacientes. Esta situación representa una gran dificultad y un impedimento para la administración del óptimo esquema elegido en cada caso. Los protocolos de desensibilización rápida a drogas (DRD) consisten en la administración de una dosis subóptima de la droga implicada en la RHS, seguida por progresivos incrementos de dosis, hasta lograr la infusión completa de la dosis calculada por ciclo.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la factibilidad, seguridad y efectividad de implementar el protocolo de DRD de 12 pasos desarrollado por el Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School y el Dana Farber Cancer Institute (BWH/DFCI) en pacientes con cáncer de mama que reaccionaron a taxanos.

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas (HC) de pacientes del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral de Argentina (HUA) que presentaron RHS a taxanos en el período de enero de 2012 a junio de 2014. Se registraron 20 pacientes con RHS a taxanos en las cuales se implementó el protocolo de DRD del BWH/DFCI.

* Servicio de Cirugía Mamaria, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

** Servicio de Alergia e Inmunología, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

*** Servicio de Oncología Clínica, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

**** Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

Correo electrónico de contacto: andreasilvinaelias@hotmail.com

Se realizaron 175 procedimientos en 20 pacientes, de los cuales 172 (98,3%) fueron exitosos y se completaron sin mediar síntomas de ningún tipo. Con lo cual, en nuestra serie, 17 pacientes (85%) lograron completar el esquema ideal de tratamiento para su enfermedad con la única implementación de un procedimiento de sencilla aplicación, bajo costo y alta efectividad.

Palabras clave

REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD (RHS) A TAXANOS. DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA. PROTOCOLO DRD 12 PASOS.

SUMMARY

Taxanes are a fundamental part when treating breast cancer. Hypersensitivity reactions (HSR) to taxanes have been recorded in about 2-4% of the patients. This condition involves a great difficulty as well as a stumbling block to optimally manage the chosen scheme in each case. The protocols for rapid drug desensitization (RDD) are based on administering a sub-optimal drug dose involved in HSR, followed by a dosage progressively increased, until complete infusion of the indicated dosage is achieved by the cycle.

The objective of our study is to evaluate the feasibility, safety and effectiveness of implementing the Protocol of RDD in 12 steps developed by Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and the Dana Farber Cancer Institute (BWH/DFCI) in breast cancer patients who react to taxanes.

Medical reports of patients have been analyzed retrospectively in the HUA Breast Cancer Center who experienced HSR to taxanes during January and June 2014. 20 patients have been recorded with HSR to taxanes and the RDD protocol was implemented according to the proposed model by the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and Dana Farber Cancer Institute (BWH/DFCI).

175 procedures were carried out in 20 patients of which 172 (98,3%) were successful and completed without any adverse symptoms. 17 patients (85%) managed to complete the ideal treatment scheme for their condition with the only implementation of a simple application procedure at low cost and high efficiency rate.

Key words

HYPERSENSITIVITY REACTIONS (HSR) TO TAXANES. RAPID DRUG DESENSITIZATION. PROTOCOL OF RDD IN 12 STEPS.

INTRODUCCIÓN

Los taxanos son una parte fundamental en el tratamiento integral del cáncer de mama, considerados indispensables para pacientes con estadios avanzados de la enfermedad; actualmente su uso se extiende también a estadios iniciales que presenten factores de mal pronóstico.⁽¹⁾

El término *hipersensibilidad* es ampliamente usado en la literatura oncofarmacológica, pero sin una definición común. Lo más aceptado es definirla como una reacción inesperada con signos y síntomas que no son consistentes con la toxicidad conocida de la droga.^(1, 2, 5, 6, 15)

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) son un evento cada vez más común; generalmente son de tipo severas e incluso con reporte fatales,⁽²⁾ impidiendo a quienes las presentan recibir el esquema de tratamiento más eficaz. Sin premedicación se reportan tasas de hasta 30% de RHS, aunque con esquemas de premedicación estándar esta cifra descende al 4%.^(1, 2, 5, 12)

Con el progresivo aumento en la indicación de taxanos y, por ende, de las RHS, nos enfrentamos a menudo ante la situación de tener que abandonar la primera elección de tratamiento de nuestras pacientes y rotar a una segunda opción, habitualmente menos ventajosa de acuerdo con la evidencia actual. Diversos estudios reportan, además, una "reactividad cruzada" entre ambas drogas de alrededor del 90%.^(3, 10, 11) Es decir que, ante una RHS a un taxano, la opción de rotar por otro de similar estructura es poco recomendada. Ante el indiscutible hecho de que esta problemática afectaba profundamente el manejo y pronóstico de la enfermedad, y en búsqueda de una solución a la misma, se propuso la aplicación de un protocolo de Desensibilización Rápida a Drogas (DRD) en nuestro hospital.

La desensibilización rápida a drogas (DRD) es un procedimiento que permite tolerancia clínica temporal a una droga mediante la administración

gradualmente incrementada de pequeñas dosis hasta completar el total de la dosis terapéutica indicada de la droga alérgeno para esa aplicación. Sin embargo, esta tolerancia no se mantiene en el tiempo, por lo cual se debe instaurar un nuevo protocolo de DRD cada vez que el paciente sea expuesto a la medicación alérgica.⁽¹²⁾

El Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School y el Dana Farber Cancer Institute (BWH/DFCI) desarrollaron y aplican desde hace más de 10 años el protocolo de DRD de 12 pasos que permite la administración de la droga alérgeno en un plazo de 5,8 hs por cada aplicación.^(2,4,5,12) No obstante, existen escasos trabajos publicados con respecto a RHS a taxanos en cáncer de mama e incluyen series pequeñas. Probablemente esto se deba a que son pocos los centros que desarrollan protocolos de DRD.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la factibilidad, efectividad y seguridad de implementar el protocolo de DRD de 12 pasos del BWH/DFCI aplicado a pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama tratadas en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral (HUA) que presentaron RHS a taxanos.

MATERIAL Y MÉTODO

Con un diseño retrospectivo y observacional, se analizaron las historias clínicas de las pacientes sometidas a quimioterapia por cáncer de mama que presentaron RHS a taxanos entre enero del 2012 y junio 2014, respecto de las cuales, luego de ser reevaluadas por el Comité Multidisciplinario del Centro Mamario del HUA, se determinó que la terapia con taxanos continuaba siendo la opción terapéutica más ventajosa en cada caso y cuyos tratamientos fueron realizados enteramente dentro del Centro Mamario del HUA. Previo al inicio del tratamiento todas las pacientes realizaron una entrevista con un único médico (RZ) del Servicio de Alergia e Inmunología del HUA, quien confec-

Tabla I. Ejemplo de planificación del protocolo de DRD según el modelo de BWH/DFCI para una dosis de paclitaxel de 300 mg

Total dose	300 mg	Solution concentration (mg/ml)	Dose in each solution (mg)		
Solution A	250 ml	0.012	3.0 ^a		
Solution B	250 ml	0.120	30.0 ^a		
Solution C	250 ml	1.200	300.0 ^a		

Step	Solution	Rate (ml/h)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	A	2	15	0.006	0.006
2	A	5	15	0.015	0.021
3	A	10	15	0.030	0.051
4	A	20	15	0.060	0.111
5	B	5	15	0.150	0.261
6	B	10	15	0.300	0.561
7	B	20	15	0.600	1.161
8	B	40	15	1.200	2.361
9	C	10	15	3.000	5.361
10	C	20	15	6.000	11.361
11	C	40	15	12.000	23.361
12	C	75	184.4	276.639	300.000
Total time = 5.8 h				Total dose = 300 mg ^a	

^a The sum of the doses in Solutions A, B, and C equals 333 mg. Total dose infused is 300 mg.
Standard 3-solution, 12-step desensitization protocol for a total paclitaxel dose of 300 mg

cionaba la historia clínica detallada acorde a la especialidad e informaba acerca del procedimiento con sus potenciales riesgos y beneficios. Se obtenía Consentimiento Informado firmado por la paciente antes de cada procedimiento de desensibilización.

Antes de la recolección de datos, esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución y por la Unidad de Asesoramiento y Promoción de la Investigación (UAPI) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.

Todas las pacientes tratadas con taxanos en este período habían recibido premedicación de acuerdo con un protocolo estándar de premedicación en el que se administraron 40 mg de dexametasona –o un corticosteroide equivalente– vía oral 12 y 6 horas antes de la infusión, más 50 mg de difenhidramina y un antagonista de receptor H₂ (ranitidina 50 mg) vía endovenosa 30 minutos antes de la infusión del taxano.⁽¹⁾ Se registraron edad de las pacientes y características del tumor por el cual se indicó el tratamiento. Se consignó cuál fue el taxano implicado en la reacción en cada caso (Docetaxel/Paclitaxel), número de ciclo en que se presentó la

RHS, miligramos infundidos y tiempo transcurrido desde el inicio de la aplicación hasta la aparición del primer síntoma.

Se definió *reacción de hipersensibilidad* como la aparición de al menos un síntoma o signo no consistente con la toxicidad conocida de la droga durante su aplicación, constatado por el médico y registrado en la historia clínica. Se consignaron y agruparon los tipos de síntoma de acuerdo a que fueren cutáneos, respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales o asociados a dolor.^(3,4)

Consideramos reacciones severas a aquellas en las que se presentó: disnea, edema laríngeo, broncoespasmo o desaturación de oxígeno, dolor de pecho, alteraciones significativas en la presión arterial y/o pérdida de la conciencia.^(2,4)

Se utilizó el protocolo de DRD de 12 pasos y 3 soluciones del BWH/DFCI que combinan graduales incrementos en la velocidad de infusión y concentración del taxano, administrando el total de la dosis en un lapso de 5,8 horas (Tabla 1).^(2,4,5,12) Los primeros procedimientos se llevaron a cabo en áreas de cuidados críticos UCO o UTI y, una vez

corroborado el apropiado entrenamiento y afianzamiento de la técnica y que el equipo fue cobrando experiencia en el manejo y control de estas pacientes, los sucesivos procedimientos se llevaron a cabo en el Hospital de Día (HDD) del HUA, con la presencia del Especialista en Alergia e Inmunología y una enfermera, exclusiva para cada paciente, entrenada en Oncología y capacitada para la implementación del protocolo. Se ubicó en la cabecera de cada paciente medicación de reanimación, incluyendo epinefrina, antihistamínicos y broncodilatadores, además de oxígeno suplementario para asegurar su rápida administración en caso de ser requerida. Se consiguió en semanas el tiempo ideal planificado originalmente para completar el tratamiento (previo a la aparición de la RHS) y el tiempo utilizado para hacerlo con la implementación de DRD.^(2,4)

La efectividad del método fue definida como la finalización del número de ciclos planificados en un plazo de tiempo no mayor a 6 semanas de retraso respecto del plan ideal, además de la ausencia de cualquier signo o síntoma de RHS durante el procedimiento. Definimos seguridad como la ausencia de eventos considerados severos o de necesidad de internación prolongada por más de 24 horas.

RESULTADOS

En el período estudiado, se registraron 20 pacientes con cáncer de mama que presentaron RHS durante el tratamiento con taxanos. El promedio de edad fue de 41 años (rango 26-67 años). La terapia con taxanos estaba indicada en 15 pacientes (75%) como tratamiento adyuvante o neoadyuvante, y 5 pacientes (25%) eran metastásicas y la indicación del taxano correspondía a primera o segunda línea de tratamiento.

La RHS fueron provocadas por paclitaxel en 15 pacientes (75%) y docetaxel en 5 (25%). De las 20 pacientes, 18 (90%) tuvieron RHS durante la aplicación de su primer o segundo ciclo de taxanos (10 en el 1° y 8 en el 2°) y 2 pacientes (10%) después del sexto ciclo. Todas

las pacientes presentaron los síntomas a los pocos minutos de iniciada la infusión con un promedio de 5,11 mg infundidos y un promedio de 5,8 minutos transcurridos antes del inicio de los síntomas.

Las RHS fueron de tipo: Severa en 15 pacientes (75%) y Moderada en 5 (25%).

Los síntomas más frecuentes fueron: rash, presente en 17 pacientes (85%) y variando desde localización facial única y leve hasta muy intenso y generalizado; disnea, presente en 12 pacientes (60%); dolor torácico, referido por 9 pacientes (45%); prurito, en 7 pacientes (35%); taquicardia en 6 pacientes (30%); dolor abdominal, en 5 pacientes (25%). Síntomas menos frecuentes pero de gran importancia fueron: hipertensión, presente en 3 pacientes (15%); hipotensión, en 3 pacientes (15%); y síncope, en 2 pacientes (10%). Un síntoma poco descrito en la bibliografía pero que se presentó en 14 (70%) de las pacientes de nuestra serie fue la sensación de desasosiego, excitación y angustia de súbita aparición, sin importancia clínica pero de gran impacto emocional en las pacientes.

Del total de procedimientos, 27 se llevaron a cabo en áreas de cuidados críticos UCO o UTI y 148 en HDD. De los 175 procedimientos de DRD realizados, 172 (98,3%) fueron exitosos y se completaron sin mediar síntomas de ningún tipo.

En 3 procedimientos de distintas pacientes se registraron síntomas anafilácticos severos durante la infusión. Las 3 pacientes lo presentaron en el primer ciclo DRD: 1 de ellas durante el paso 1, 1 paciente durante el paso 2 y la tercera durante el paso 3 del protocolo de 12 pasos; por ello, en todas se suspendió inmediatamente la administración de la solución y se aplicaron las medidas de manejo predeterminadas por protocolo,⁽⁴⁾ con restitución *ad integrum* antes de los 30 minutos de iniciados los síntomas. Las pacientes fueron controladas en sala de observación durante 8-12 horas antes de su externación, y no se registraron nuevos síntomas inmediatos ni tardíos. Fueron derivadas luego al

Servicio de Oncología para replantear estrategia terapéutica. No se desafió a una nueva DRD a ninguna de estas 3 pacientes por ser lo dispuesto en el protocolo aprobado por la institución

Las 17 pacientes restantes completaron los esquemas que inicialmente había sido el recomendado por el Comité Multidisciplinario del Centro Mamario del HUA. El retraso promedio en los tratamientos con la implementación del protocolo de DRD fue de 1,8 semanas con respecto al tiempo planificado en el esquema de tratamiento original.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que el protocolo de DRD propuesto por el BWH/DFCI constituye un recurso terapéutico factible, efectivo y seguro. La implementación de este protocolo, además de un especialista en Alergia e inmunología y una enfermera de Oncología entrenada en el protocolo por cada paciente, solo requiere escasos insumos de bajo costo y de uso muy habitual, lo que hace que este procedimiento resulte sumamente aplicable a la práctica diaria. Coincidiendo con los datos reportados por Feldweg, Castells y Gastaminza,^(2,4,5,8,12) las DRDs fueron completadas con éxito en más de 90% de los ciclos –en nuestra serie en 98,3%–, lo cual permitió que 17 de las 20 pacientes afectadas por esta problemática, con un promedio de edad de 41 años, logaran recibir la terapéutica ideal para enfrentar esta grave patología y con un mínimo retraso de 1,8 semanas con respecto al plan inicial.

Consideramos al método seguro ya que solo en 1,7 % de las DRD se presentaron síntomas, por lo que se suspendió el procedimiento y no medió complicación de importancia asociada a este evento, lo que coincide con los valores reportados por Gottlieb, Madrigal Burgaleta y Castells en sus respectivas experiencias.^(2, 5, 7, 9, 12)

CONCLUSIONES

Es desconocida enteramente la fisiopatología de las RHS inducidas por taxanos y aún no existe forma de identificar a las pacientes que reaccionarán ante la infusión de estas drogas. Por esto, el protocolo de DRD 12 pasos del BWH/DFCI, tras demostrada factibilidad, efectividad y seguridad, se convirtió en una herramienta muy valiosa para nuestro centro. Constituye un modelo de fácil aplicación, y debería ser fuertemente considerada su utilización en pacientes que presentan RHS y en las que los taxanos continúen siendo la opción terapéutica más beneficiosa para enfrentar esta grave patología.

REFERENCIAS

1. Shepherd GM. *et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 253-262.2.
2. Feldweg AM. *et al.* Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 824-9.
3. Dizon DS. *et al.* Cross Sensitivity between paclitaxel and Docetaxel in a women's cancer program. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 149-151.
4. Castells M. *et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* vol. 122, num. 3: 574-580.
5. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 585-606.
6. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: diagnosis and management. *Am J Ther* 1996; 3(7): 515-20.
7. Gottlieb GR *et al.* Successful outpatient desensitization of cancer patients with hypersensitivity reactions to chemotherapy. *Community Oncology* 2010; 7: 452-457.

8. Gastaminza G *et al.* A New Rapid Desensitization Protocol for Chemotherapy Agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; vol. 21(2): 108-112.
9. Madrigal-Burgaleta R. *et al.* Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013; 68: 853-861.
10. Bernstein BJ. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1332-5.
11. Denman JP, Gilbar PJ, Abdi EA. Hypersensitivity reaction (HSR) to docetaxel after a previous HSR to paclitaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2760-1.
12. Castells M., Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1575-1584.
13. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 102-105.
14. Ferrari LAM. Are antineoplastics drug acute hypersensitive reactions a submerged or an emergent problem? *Tumori* 2014; 100: 9-14.
15. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2): 393-9.

DEBATE

Dr. Elizalde: ¿Qué tiempo les lleva el esquema de desensibilización?

Dra. Elías: La aplicación de cada aplicación, 5,8 horas.

Dr. Elizalde: ¿Y en qué tiempo?

Dra. Elías: Igual que como estaba planificado. El paclitaxel, semanal.

Dr. Elizalde: ¿A qué paciente eligen? ¿A aquella que hizo una reacción a la dosis normal?

Dra. Elías: Claro. La mayoría de las pacientes, como lo mostré, presentaron la reacción de hipersensibilidad en el primer o segundo ciclo del plan. Esas pacientes fueron reevaluadas por el comité, para ver si el taxano continuaba siendo la mejor opción terapéutica. Si no había una opción válida buena para cambiarlo, se la proponía para un protocolo de desensibilización que se aplicaba, en la mayoría de los casos, ya en la siguiente semana. En el medio hacían la consulta con el alergista, y en la siguiente semana –donde le hubiera tocado su aplicación de taxano– la hacía, pero implementando el protocolo de desensibilización.

Dr. Elizalde: ¿Cuál cree que es el mecanismo por el cual se desensibiliza? Porque si es un problema de dosis, empieza con baja dosis, va subiendo la dosis... ¿cuál sería el mecanismo por el cual a baja dosis no lo hace? ¿Se va adaptando?

Dra. Elías: Este esquema de desensibilización se usó para muchas otras drogas antes de emplearse para quimioterápicos; y, antes de probarse de esta manera –en exposiciones mínimas, en mínimos goteos y en dosis incrementadas–, se probó de otras formas: se probó pasar menos dosis, se probó pasar la misma dosis en mucho tiempo; y todas estas habían fracasado por una u otra causa. Y esta combinación –que se usaba, por ejemplo, para desensibilización a penicilina–, estas diluciones mínimas con graduales incrementos, es la que demostró las mejores tasas de éxito. Antes de este protocolo, el mismo grupo había iniciado el mismo protocolo pero con cuatro soluciones, o sea con una dilución todavía menor antes que esta; y, después de que fueron cobrando experiencia, se dieron cuenta de que con tres soluciones era suficiente. La manera en que se

desensibiliza no se sabe. Se sabe que tienen éxito.

Dr. Elizalde: El éxito es solamente de desensibilización; ustedes no pueden afirmar otro éxito; no pueden decir, por el momento, a pesar de que hay un *delay* muy corto de 1,8 semanas, que el resultado final va a ser el mismo.

Dra. Elías: En principio, el objetivo era que completaran el tratamiento.

Dr. Elizalde: Pero completar el tratamiento a veces en un tiempo mayor puede no tener el mismo resultado. El éxito está en la desensibilización. No sé si se puede hablar de un éxito terapéutico; para ello, deberían comparar estas pacientes desensibilizadas con aquellas que no necesitaron desensibilización y ver si el resultado terapéutico es el mismo. Porque puede ser que este *delay* de 1,8 semanas de media que tienen, les traiga aparejado una recaída con anterioridad o un efecto no deseado.

Dra. Elías: Sí, es posible.

Dr. Elizalde: Creo que sería el próximo paso a evaluar.

Dra. Elías: Sí, estamos cerca todavía. 1,8 semanas son 12 días de retraso en el esquema original. En lugar de 12 tardaron 13,8.

Dr. Elizalde: Nadie dice que es largo, pero en medicina uno más uno nunca es dos, y las cosas se demuestran a través de la metodología científica. Yo coincido con ustedes en que 1,8 es un tiempo demasiado corto, y es probable, y solo probable, que no tenga ninguna diferencia terapéutica; pero, para poder decir que no hay diferencia terapéutica, hay que demostrarlo.

Dr. Barbera: Pero, en muchas pacientes que hacen 12 semanas sin problemas, por algún otro inconveniente, por ahí también es bastante frecuente que haya un pequeño *delay*.

Dr. Elizalde: Tal vez no tenga importancia, pero el tema es que no se puede afirmar. Yo creo que, aunque el *delay* sea pequeño, uno tiene que abstenerse:

o me parece que no debiera afirmar que esto da el mismo resultado terapéutico hoy. Con el tiempo, probablemente, sí lo puedan afirmar, porque teóricamente, en forma abstracta, en esta gimnasia intelectual, en esta extrapolación que hacemos, nos lo parezca lógico. Pero la lógica en medicina no siempre es real.

Dr. Lebrón: Ante todo felicito a los autores. porque me parece un tema muy interesante, sobre todo para los que hacemos quimioterapia con cierta frecuencia. ¿No hubo ninguna muerte?

Dra. Elías: No.

Dr. Lebrón: Cuando empezamos a hacer el esquema, fundamentalmente con docetaxel, tuvimos muchos sustos, porque uno se pega unos sustos tremendos cuando la paciente hace edema de glotis directamente.

Dr. Elizalde: Pero es con el que menos efectos tuvieron.

Dr. Lebrón: No, tuvieron más efectos con el docetaxel que con el paclitaxel.

Dr. Elizalde: No, tuvieron más con el paclitaxel.

Dra. Elías: Tuvimos más efectos con el paclitaxel, pero porque también era la droga más indicada.

Dr. Lebrón: En general, nosotros tenemos más efectos con el docetaxel, que me parece que tiene bastante más toxicidad que el paclitaxel en el momento inmediato. A los 15 minutos empiezan con sensación de prurito, con urticaria y con sensación de desasosiego porque pueden respirar muy mal, les pica la lengua; entonces, directamente, a veces hay que cortar el goteo y esperar un rato. Nosotros hacemos la desensibilización en todas las pacientes. No hacemos ninguna aplicación con docetaxel sin un esquema de desensibilización previa, que, por otra parte, es bastante sencillo. ¿Hubo algunas pacientes que tuvieron que retirarlas y cambiarles el esquema?

Dra. Elías: Tres pacientes.

Dr. Lebrón: ¿Tuvieron complicaciones alejadas?

Dra. Elías: Con respecto al protocolo, ninguna. Salvo las tres pacientes que tuvieron que cambiar el esquema, nada más.

Dr. Elizalde: ¿A qué se refiere con complicación alejada? Porque no están hablando de efectos adversos; están hablando de sensibilidad, de alergia.

Dr. Lebrón: A veces hay algunas drogas que te dejan alguna complicación alejada.

Dr. Elizalde: Lo peor que pasa con los taxanos es la polineuropatía periférica, y acá no está evaluado porque no es un problema alérgico. Ellos lo que evaluaron es la alergia.

Dr. Lebrón: Sí, tenés razón.

Dra. Elías: Además no se modificaba la dosis, que de todos modos estaba indicada.

Dr. Elizalde: Claro, la dosis final es la misma.

Dr. Lebrón: Nosotros, de cualquier manera, vimos más neuropatías periféricas con pacli que con docetaxel. Y después otra observación: estoy de acuerdo con el Dr. Barbera en que el *delay* es corto: 1,8 semanas en pacientes con la cuales no sabés si vas a seguir o no, porque realmente preocupa muchísimo saber si por una quimioterapia pueden tener un accidente mortal; entonces, a veces se espera bastante, generalmente entre la primera aplicación y volver a hacer una segunda; porque los familiares se quejan, la paciente se resiste; es un tema que hay que manejar con mucha cautela.

Dr. Elizalde: Con respecto al *delay*, yo quisiera agregar algo. La media tiene poco valor, porque, si bien la *n* es pequeña, la media engloba a todos. Habría

que ver si hay algún punto de corte, si hay algunas pacientes que tuvieron un *delay* de 4,2 semanas o de 2 meses, no lo sé. Habrá que ver. La media es un valor abstracto, sirve; la *n* es chica, y coincido con vos en que 1,8 como media es aceptable. Ahora, dentro de este 1,8 ¿cuántos tiraron para abajo?

Dra. Elías: La paciente que más retraso tuvo fue de 5 semanas: lo atribuimos al protocolo, pero tenía que ver con problemas de neutropenia que no le permitían hacer la aplicación, con o sin protocolo.

Dr. Elizalde: Pero la neutropenia no tiene que ver con esto.

Dra. Elías: Esa paciente tenía neutropenia. Yo sé que no tiene que ver con esto, pero la incluimos como una complicación o causa de retraso de protocolo –si bien no tenía que ver con el protocolo en sí– porque era una paciente que estaba dentro del protocolo.

Dr. Lebrón: Yo creo que el problema del *delay* se da en muchísimos esquemas, no solamente con los taxanos. Hoy en día, que dependés del banco de drogas, hay cantidad de pacientes que vienen y dicen que no les entregaron la droga porque se acabó el stock que había –pasa con antraciclinas inclusive, hasta con CMF–. Hay muy pocos centros que cumplen exactamente con el esquema programado cada tres semanas y que administran toda la droga. Porque muchos empiezan a disminuir la droga cuando ven que tienen complicaciones. Así que el *delay* en las aplicaciones de quimioterapia es un problema recurrente. Yo creo que inclusive eso influye en los resultados. Cuando se cumplen estrictamente los plazos, creo que los resultados son mejores que cuando hay *delay*, y cuanto más prolongado sea el *delay*, peor.

Dr. Elizalde: Sin duda.