

## Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos

### Hypersensitivity reactions to chemotherapeutics and biologics

Diana María Martínez-Castillo<sup>1</sup> , Juan Camilo Ardila-Herrera<sup>2</sup> ,  
Ana María Calle-Álvarez<sup>3</sup> , Carlos Fernando Chinchilla-Mejía<sup>4</sup> 

**Resumen.** Las reacciones a medicamentos han aumentado con el tiempo, estas implican ahora una carga importante de enfermedad, principalmente en los servicios de hospitalización. Los agentes quimioterapéuticos y biológicos son fármacos utilizados con frecuencia en enfermedades reumatológicas y neoplasias de diferente orden. Las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y monoclonales impactan en la calidad de vida, el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes y cáncer, es por eso que deben ser reconocidas y manejadas por un equipo de trabajo multidisciplinar. La desensibilización es una herramienta terapéutica que ofrece grandes beneficios a los pacientes con reacciones de hipersensibilidad, permitiéndoles la utilización de medicamentos de primera línea de manera segura y costoefectiva, con un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El objetivo de este artículo fue revisar la información y evidencia más reciente sobre las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos, y los datos sobre las opciones de desensibilización con estos medicamentos y su desenlace.

**Palabras clave:** hipersensibilidad a las drogas, alergia, agentes antineoplásicos, terapia biológica, desensibilización.

**Abstract.** Drug reactions have increased over time, they now imply a significant burden of disease mainly in hospital services. Chemotherapeutic and biological agents are drugs frequently used in different rheumatological diseases and neoplasms. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and monoclonal drugs

<sup>1</sup> Médica, Residente de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: diana.martinez@udea.edu.co.

<sup>2</sup> Médico, Residente de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica, Especialista en Alergología Clínica. Docente, Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico, Especialista en Pediatría, Especialista en Alergología Clínica, IPS Universitaria. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:63-80. <https://doi.org/10.36384/01232576.560>.

Recibido el 12 de octubre de 2021; aceptado el 18 de noviembre de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2022<sup>®</sup>.

*impact the quality of life, prognosis and mortality of patients with autoimmune diseases and cancer, that is why they must be recognized and managed by a multidisciplinary team. Desensitization is a therapeutic tool that offers great benefits to patients with hypersensitivity reactions, allowing them to use first-line drugs in a safe and cost-effective manner, with a significant impact on patient morbidity and mortality. The objective of this article was to review the most recent information and evidence on hypersensitivity reactions to chemotherapeutics and biologics, and data on desensitization options with these drugs and their outcome.*

**Keywords:** drug hypersensitivity, allergy, antineoplastic agents, biological therapy, desensitization.

## Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos hoy en día se consideran un problema importante de salud pública y se han asociado con el aumento en los ingresos hospitalarios, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas a medicamentos son una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial [1,2], y de acuerdo con el estudio de Lazarou, supone entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en Estados Unidos [3].

Dentro de las reacciones adversas a medicamentos, las reacciones de hipersensibilidad comprenden del 15% al 20% de los casos, y afectan al 7% de la población general y del 10% al 20% de todos los pacientes que se encuentran hospitalizados [4,5], sin embargo, la verdadera incidencia de alergia a medicamentos no se conoce [6].

Los datos para América Latina son escasos. Un estudio multinacional publicado en el 2014, que incluyó 868 reacciones a medicamentos de hipersensibilidad en 862 pacientes, mostró un predominio en el sexo femenino en la población adulta, que no fue significativo en adolescentes y niños. La

urticaria y el angioedema fueron las presentaciones clínicas más frecuentes (71%), mientras que la anafilaxia estuvo presente en el 27,3% de los casos [6].

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos se han asociado a consecuencias negativas importantes para los pacientes, como el hecho de que no reciban la terapia más apropiada para el manejo de una patología específica. Esto es particularmente cierto para medicamentos que se consideran irremplazables, como lo son las terapias biológicas, los agentes quimioterapéuticos, los antibióticos y antituberculosos, y el ácido acetilsalicílico para el manejo de las enfermedades cardiovasculares, donde dejar de utilizar el medicamento implicado en la reacción y/o utilizar una alternativa, se traduce en disminución de la efectividad del tratamiento, aumento de los costos y estadías hospitalarias más prolongadas, además de un impacto importante en la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes [7,8].

Específicamente, los agentes quimioterapéuticos y biológicos son importantes en el manejo de neoplasias malignas, enfermedades hematológicas, enfermedades autoinmunes y en-

fermedades inflamatorias crónicas, las cuales se asocian a una alta morbimortalidad, alta carga emocional para el paciente y alto costo para el sistema de salud [9].

El objetivo de esta publicación fue realizar una revisión acuciosa de la literatura disponible sobre las reacciones de hipersensibilidad a agentes biológicos y quimioterapéuticos, con el fin de ofrecer información actualizada sobre este tema, que sea de utilidad para la práctica clínica de alergólogos, oncólogos, hematólogos, reumatólogos y demás especialistas que se puedan ver enfrentados a este tipo de reacciones.

## Agentes biológicos

### Definición y clasificación

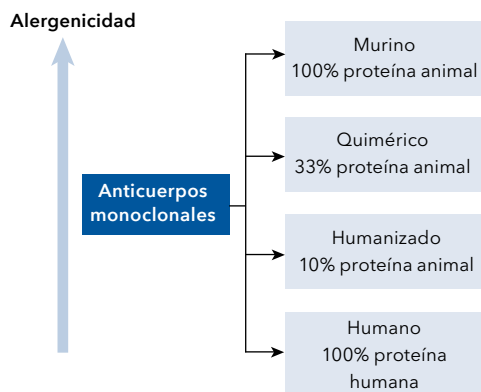
Los agentes biológicos se generan a partir de organismos vivos o son sintetizados a partir de productos fabricados, y tienen como blanco citoquinas específicas o receptores de señal de la superficie celular, por lo que generan efectos farmacológicos altamente dirigidos [10]. En los últimos años, el uso de estos medicamentos ha tenido un rápido crecimiento para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y trastornos, como lo son la prevención del rechazo de órganos trasplantados y el tratamiento de enfermedades relacionadas con alergología, neumología, reumatología, oncología y dermatología [9].

Los biológicos se clasifican en tres categorías principales, que incluyen citoquinas, anticuerpos monoclonales (mAbs) y proteínas de fusión. Las citoquinas son proteínas secretadas con funciones de crecimiento, diferenciación y activa-

ción, que regulan y dirigen las respuestas inmunitarias. Los mAbs se dirigen contra proteínas solubles como citoquinas, moléculas de superficie celular, inmunoglobulina E (IgE) y antígenos tumorales. Por último, las proteínas de fusión son formas solubles de receptores o ligandos naturales que tienen una alta afinidad por sus respectivos ligandos o anticuerpos [11].

Para la nomenclatura de estos agentes, la OMS estableció unas pautas, en las cuales cada denominación común internacional de un anticuerpo monoclonal está compuesta por un prefijo aleatorio, por un subtema A, que indica la clase de diana (molécula, célula y órgano) al cual está dirigido; por un subtema B, que indica la especie en la que se basa la secuencia de inmunoglobulina del anticuerpo monoclonal, y por la terminación mab [12]. Los anticuerpos quiméricos tienen una región constante humana y una región variable murina, los humanizados tienen una región variable humana, excepto por las regiones determinantes complementarias, y los mAbs completamente humanos tienen regiones tanto constantes como variables de origen humano. Aunque la inmunogenicidad es menor en estos últimos, se han descrito casos de urticaria y anafilaxia con mAbs completamente humanos [13,14] (**figura 1**).

Actualmente se encuentran aprobados más de 150 agentes biológicos, y este número cada vez es más amplio [9]. Como resultado, se ha observado un incremento de sus efectos adversos, tanto inmunológicos como no inmunológicos [15]. Para comprender mejor estas reacciones adversas, es importante tener en cuenta algunas diferencias clave entre los fármacos y los agentes biológicos. Contrario a la mayoría de los fármacos, que son compuestos pequeños con pesos mo-



**Figura 1.** Clasificación de los anticuerpos monoclonales (mAbs). Los mAbs según su origen pueden ser murinos (100% proteína animal), quiméricos (33% proteína animal), humanizados (10% proteína animal) o humanos (100% proteína humana). La alergenidad de estos anticuerpos depende de esto, siendo más alérgicos los anticuerpos murinos y menos alérgicos los humanos.

leculares inferiores a 1 kDa, los agentes biológicos son proteínas de mayor tamaño que están diseñadas para ser estructuralmente similares a las proteínas autólogas con pesos moleculares mucho mayores de 1 kDa, además, los fármacos son compuestos sintéticos, mientras que los agentes biológicos se producen con técnica de genética molecular y se purifican a partir de células modificadas genéticamente. Otra particularidad importante es que la mayoría de los agentes biológicos se administran por vía parenteral, pues de otro modo serían digeridos y degradados en el tracto gastrointestinal, mientras que la mayoría de los fármacos se pueden administrar por vía oral o parenteral. Por último, los agentes biológicos se procesan, pero no se metabolizan, en cambio los fármacos son metabolizados y esto puede producir intermediarios que son inmunogénicos [11].

## Epidemiología

La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad a biológicos es difícil de cuantificar, ya que estos agentes pertenecen a una categoría de medicamentos muy amplia, en crecimiento constante, y cada uno de los productos tiene composiciones diferentes. Para rituximab se ha descrito una prevalencia del 5% al 10%, para infliximab del 2% al 3% y para trastuzumab del 0,6% al 5%. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas para omalizumab, natalizumab, basiliximab, abciximab y cetuximab [10].

En una revisión de la base de datos Biobadaser de la Sociedad Española de Reumatología en 2018, se notificaron 8.253 efectos secundarios en 4.454 pacientes tratados con agentes biológicos. De estos, el 86,4% se clasificaron como no graves, 13,2% como graves y el 38% fueron mortales [16].

Otro punto para tener en cuenta es que cada paciente tiene condiciones y comorbilidades específicas que van a influir en la susceptibilidad, umbral y gravedad de las reacciones. Por ejemplo, el rituximab desencadena con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que en aquellos con linfoma [17], y las reacciones relacionadas con la velocidad de infusión del infliximab son más comunes en pacientes con artritis reumatoide que en pacientes con espondiloartritis y vasculitis seronegativas [18]. Otros factores como la afectación renal, la hospitalización frecuente y la exposición a más de dos agentes biológicos, se han encontrado como factores de riesgo para reacciones de hipersensibilidad en niños [14].

## Clasificación de las reacciones adversas

Se han propuesto diferentes formas de clasificar las reacciones adversas a agentes biológicos, la más aceptada es la publicada por Pichler y colaboradores en el año 2006, en la cual proponen clasificarla en cinco tipos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ) [19]. Las reacciones tipo  $\alpha$  son predecibles de acuerdo con la actividad farmacológica del agente biológico, se observa especialmente con citoquinas administradas en altas dosis o por liberación de altas concentraciones de ellas. Las reacciones tipo  $\beta$  son reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones tipo  $\gamma$  se producen por una alteración en el equilibrio del sistema inmune, lo que lleva a infecciones, autoinmunidad o enfermedad atópica. En las reacciones tipo  $\delta$  se genera una reactividad cruzada debido a un antígeno que se expresa en varias células de tejidos o al dirigirse a un antígeno con una estructura similar. Finalmente, las reacciones tipo  $\epsilon$  representan los efectos secundarios no inmunológicos [11].

En este documento se profundizará en las reacciones tipo  $\beta$ , es decir, las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones se clasifican en reacciones inmediatas, que incluyen reacciones relacionadas con la perfusión, reacciones de liberación de citoquinas, reacciones inmunológicas tipo I y reacciones mixtas; y no inmediatas, como las reacciones tipo III y las reacciones tardías de tipo IV [11].

Las reacciones producidas por la perfusión aguda y por liberación de citoquinas se caracterizan por fiebre, prurito, enrojecimiento, taquicardia, hipertensión, disnea, vómitos y síncope, que pueden presentarse con la primera administración del medicamento, a diferencia de las reacciones mediadas

por IgE, las cuales requieren exposición repetida al antígeno [15]. Sin embargo, se han informado excepciones en donde la primera dosis de cetuximab e infliximab puede desencadenar anafilaxia, debido a la presencia de anticuerpos IgE preexistentes contra galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (alfa-gal), un oligosacárido presente en las carnes de mamíferos y en la cadena pesada de cetuximab, infliximab y otros anticuerpos monoclonales [20,21].

Otros aditivos de agentes biológicos como manitol, albúmina, polisorbato, látex, papaína y trometamol, también pueden tener potencial antigénico [22-24]. Específicamente el polisorbato es un tensoactivo que se ha asociado con activación directa de mastocitos no mediada por IgE, a través de radicales de peróxido que se generan por degradación natural de estas moléculas que puede ser acelerada por el calor y/o la exposición a la luz [10].

La reacción aguda relacionada con la infusión, es la reacción de hipersensibilidad a los medicamentos más común a los mAb, sin embargo, su mecanismo fisiopatológico aún no se conoce. En caso de reacciones leves a moderadas es útil el uso de premedicación con antihistamínicos, antileucotrienos, antipiréticos, corticosteroides y la disminución de la velocidad de infusión [17,25,26].

Las reacciones por la liberación de citoquinas son causadas especialmente por TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$  e IL-6 por parte de monocitos, macrófagos, células T citotóxicas y células NK [27]. La presentación puede ser leve, con síntomas similares a la gripa, o producir afecciones graves como insuficiencia renal, disfunción cardíaca, edema pulmonar e incluso la muerte [28]. El tratamiento de las formas leves y moderadas consiste en disminuir la velocidad de

infusión, administrar líquidos endovenosos y premedicar al paciente con corticosteroides, AINE y acetaminofén. Las reacciones graves suelen ser clínicamente indistinguibles de las reacciones mediadas por IgE, y el tratamiento es similar a la anafilaxia [15].

Las reacciones de hipersensibilidad por IgE están mediadas por la unión de la IgE específica de antígeno al receptor FcεRI en la superficie de basófilos y mastocitos, lo que lleva a liberación de mediadores como histamina, factor activador de plaquetas, cisteinil leucotrienos, triptasa y prostaglandinas, los cuales producen enrojecimiento, cefalea, obstrucción de las vías respiratorias e hipotensión [15]. Los niveles séricos elevados de estos mediadores, especialmente la triptasa, son útiles para el diagnóstico diferencial con reacciones no mediadas por IgE [29].

El manejo de estas reacciones es el mismo que el de la anafilaxia por otras causas, es decir, se debe realizar evaluación de la vía aérea, la respiración y la circulación, y suspender de inmediato la infusión del medicamento. El tratamiento de primera línea es la administración intramuscular de adrenalina, la cual se debe repetir a los 5 a 10 minutos si no hay mejoría. También es importante la administración de oxígeno si el paciente lo requiere, posicionarlo adecuadamente, y administrar medicamentos de segunda y tercera línea según la presentación clínica, entre los que se incluyen líquidos endovenosos, corticosteroides, antihistamínicos y broncodilatadores [15].

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos de tipo III, surgen cuando complejos inmunes se depositan en los tejidos y causan lesiones a nivel local (reacción de Arthus) o sistémico. Se ha descrito este tipo

de reacciones con infliximab, etanercept y adalimumab [30-32]. También se han reportado algunas reacciones de hipersensibilidad de inicio tardío tipo IV con el uso de agentes biológicos, como erupción cutánea, vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica, aunque estas reacciones son raras [33-35].

Por otra parte, algunas reacciones de hipersensibilidad pueden en realidad representar una manifestación exagerada del efecto terapéutico esperado del medicamento, es el caso de medicamentos que inhiben CTLA4 y PD-1, proteínas que regulan la respuesta inmune adaptativa. Al bloquear estas moléculas se puede desencadenar una respuesta inmune agresiva [10].

## Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de un paciente con una posible reacción de hipersensibilidad a mAbs debe ir dirigido a determinar de qué tipo ocurrió, su gravedad y el agente responsable [10,36]. Para las reacciones inmediatas se recomienda medir los niveles séricos de triptasa entre 30 y 120 minutos después de la reacción, para diferenciar la anafilaxia de las reacciones relacionadas con la perfusión y el síndrome de liberación de citoquinas.

El aumento de la triptasa sérica durante un episodio anafiláctico puede alcanzar su punto máximo entre 15 a 60 min después del inicio de la reacción, con disminución posterior de los niveles, y es indicativo del grado de desgranulación de los mastocitos. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el momento de la recolección de las muestras y la gravedad de la reacción. Para la interpretación de la triptasa sérica en el momento agudo, se debe contar también con la triptasa

sérica basal, la cual debe ser medida 24 horas posterior a la resolución de los síntomas. Se propone que la triptasa sérica aguda debe considerarse elevada cuanto es 1,2 veces mayor a la triptasa sérica basal + 2 ( $[1,2 \times \text{sBT}] + 2$ ) [37].

Para determinar la gravedad de las reacciones, generalmente se utiliza la clasificación de Brown modificada [38] (**tabla 1**).

Posteriormente los esfuerzos van dirigidos a esclarecer el agente implicado. Si se sospecha una reacción mediada por IgE, se deben realizar pruebas cutáneas con el agente culpable a las 4 a 6 semanas después de la reacción [15], sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son bajas, pues existen datos limitados sobre las concentraciones máximas no irritantes de los diferentes mAbs y no se han definido protocolos estandarizados disponibles para agentes biológicos, excepto para adalimumab, etanercept, infliximab y omalizumab [39]. Además, estos medicamentos son costosos, por lo que usar incluso una pequeña dosis para las pruebas cutáneas puede ser difícil, e incluso en algunos casos utilizar solo una pequeña parte del producto hace que la dosis empaquetada sea inutilizable para la administración terapéutica, por lo que el costo de la prueba sería igual al de recibir una dosis completa [10].

En caso de que las características clínicas no sugieran una reacción me-

diada por IgE, el nivel de triptasa sérica esté dentro de la normalidad y las pruebas cutáneas con el fármaco culpable sean negativas, se recomienda realizar un desafío gradual, iniciando con 1/10 de la dosis total del medicamento, con la administración del resto de la dosis a los 30 minutos, siempre y cuando no se haya producido reacción [40,41].

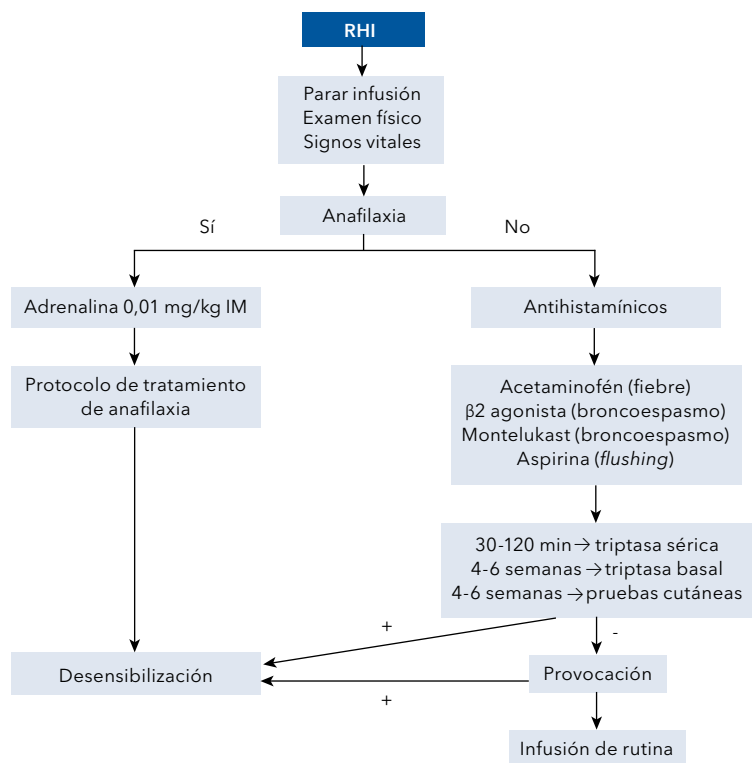
Si se confirma una reacción mediada por IgE o si el paciente reacciona con el desafío gradual, se recomienda administrar el medicamento por medio de un protocolo de desensibilización, en caso de que deba continuar recibiendo el medicamento y de que no exista un tratamiento alternativo igualmente eficaz [10,40] (**figura 2**).

### Reactividad cruzada

Respecto a la reactividad cruzada entre los diferentes agentes biológicos, la información es escasa. Se sabe que entre los inhibidores de TNF- $\alpha$  es rara, por lo que en caso de hipersensibilidad al infliximab, se pueden utilizar otros inhibidores de TNF- $\alpha$  como etanercept o adalimumab como alternativas seguras [42]. Dentro de los factores que pueden influir en la reactividad cruzada entre los mAbs, se encuentra la similitud estructural y la especificidad del objetivo, es decir, si dos o más mAbs se unen al mismo antígeno, podrían provocar reacciones de hipersensibilidad similares [10].

**Tabla 1.** Clasificación de la gravedad de las reacciones inmediatas

Leve	Moderada	Grave
Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario o angioedema localizado, náuseas	Disnea, estridor, sibilancias, emesis, confusión, presíncope, diaforesis, dolor abdominal, presión torácica	Cianosis o $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ , hipotensión (presión sistólica $< 90$ mmHg) en adultos, colapso o incontinencia



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de reacciones inmediatas. Frente a un paciente con una reacción de hipersensibilidad inmediata se debe parar la infusión y realizar un examen físico acucioso, incluyendo los signos vitales para evaluar el estado actual del paciente. Si se define que el paciente presentó una anafilaxia, se debe administrar adrenalina a una dosis de 0,01 mg/kg IM y seguir el protocolo de manejo de la anafilaxia. En caso de que el paciente deba recibir nuevamente este tratamiento, deberá hacerlo mediante un protocolo de desensibilización. Si el paciente no tiene una anafilaxia, se administrarán antihistamínicos y otros medicamentos de acuerdo con los síntomas presentados. Se recomienda hacer medición de triptasa tanto en el momento agudo como 4 a 6 semanas después, y realizar pruebas cutáneas 4 a 6 semanas posteriores para clasificar la reacción. Si estos exámenes son negativos, se recomienda realizar una prueba de provocación, si esta es negativa se puede administrar el medicamento de manera habitual. Si por el contrario es positiva o las pruebas realizadas son positivas, el medicamento debe ser administrado mediante un protocolo de desensibilización. RHI: reacción de hipersensibilidad inmediata. Adaptado y modificado [15].

## Agentes quimioterapéuticos

### Definición

La quimioterapia se basa en la inhibición de la proliferación de células cancerosas por medio de compuestos que son tóxicos para estas, pero también para las cé-

lulas sanas, por lo que se asocia a efectos adversos importantes, entre estos, las reacciones de hipersensibilidad [43].

### Epidemiología

Las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos han ido en aumen-



to debido a su uso más frecuente y al advenimiento de nuevos fármacos. Dos clases de agentes causan la mayoría de las reacciones en adultos: platinos y taxanos [44]. Para niños, la L-asparaginasa cobra relevancia particular [45].

La prevalencia de las reacciones varía entre estudios. Se ha reportado una prevalencia del 2% al 10% para taxanos [46,47]. Para platinos oscila entre el 46% en pacientes que han recibido más de 15 infusiones, hasta el 27% en aquellos que recibieron 7 o más, y 1% en individuos que han recibido 6 o menos infusiones [48]. Particularmente para el oxaliplatino, varía entre el 12% y el 75%, dependiendo de la reexposición al medicamento y el antecedente de reacción de hipersensibilidad previa, lo cual aumenta considerablemente su reaparición [49-51].

Dentro de los factores de riesgo clínicos relacionados con las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a platinos, se destacan la edad más joven, el sexo femenino, la exposición previa al medicamento y el intervalo libre de uso del fármaco entre 3 y 5 años [49,51]. Para los taxanos, los antecedentes de atopia, reacciones cutáneas, la presencia de disfunción respiratoria, obesidad y el estado posmenopáusico, parecen desempeñar un papel relevante [48,52]. En los niños influye la infusión intravenosa, un curso repetido de tratamiento, un intervalo de tiempo  $\geq 1$  semana entre infusiones, dosis  $> 6.000 \text{ UI/m}^2$  y quimioterapia de agente único, estos en el caso de uso de L-asparaginasa [45].

### **Clasificación de las reacciones**

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden generar por mecanismos alérgicos y no alérgicos. Las reacciones alérgicas incluyen las reacciones inmediatas, cuyo mecanismo es mediado por inmunoglobulinas, y las no inmediatas mediadas principalmente por células T. Por otra parte, las reacciones no alérgicas están relacionadas con mecanismos inmunes inespecíficos [53].

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a quimioterapéuticos son las más comunes, y ocurren durante la administración del medicamento o en la primera hora de la exposición al mismo. Se caracterizan por urticaria, rinoconjuntivitis, broncoespasmo y anafilaxia, secundarias a la desgranulación de mastocitos y basófilos. También se ha descrito dolor abdominal y en la espalda como síntomas comunes. Algunos autores consideran abarcar como reacciones de hipersensibilidad inmediatas las ocurridas en las primeras 6 horas [45].

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a quimioterapéuticos son las más comunes, y ocurren durante la administración del medicamento o en la primera hora de la exposición al mismo. Se caracterizan por urticaria, rinoconjuntivitis, broncoespasmo y anafilaxia, secundarias a la desgranulación de mastocitos y basófilos. También se ha descrito dolor abdominal y en la espalda como síntomas comunes. Algunos autores consideran abarcar como reacciones de hipersensibilidad inmediatas las ocurridas en las primeras 6 horas [45].

### **Reactividad cruzada**

La reactividad cruzada entre platinos se ha reportado en varios estudios. El oxaliplatino parece ser la molécula más inmunogénica de las tres, ya que se ha evidenciado que los pacientes que reaccionan a este, también reaccionan a cisplatino y a carboxiplatino [54]. Por otra parte, a pesar de que se ha demostrado la tolerancia entre pacientes que han reaccionado al carboxiplatino con cisplatino [55], también se han visto pacientes que tienen reacciones que pueden ser potencialmente fatales [56]. Esto puede ser debido a la similitud entre sus estructuras y debido a que comparten 2 grupos de aminas primarias ( $\text{NH}_3$ ) que no tiene el oxaliplatino [54]. Por último, aquellos pacientes que reaccionan al carboxiplatino también pueden reaccionar al oxaliplatino, incluso durante la desensibilización del mismo como posible terapia alternativa [52,57].

En cuanto a los taxanos, la reactividad cruzada al parecer está asociada con los solventes de los fármacos, sin embargo, también existen hipótesis asociadas al efecto directo del taxano. Se ha reportado reactividad cruzada para el docetaxel como alternativa en pacientes después del uso de paclitaxel hasta en un 90% [58]. Estos hallazgos también se han corroborado en un estudio retrospectivo que evaluó la aparición de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel como alternativa del docetaxel y viceversa para ver su tolerancia, mostrando reactividad cruzada para ambos [59]. El nab-paclitaxel, una variante unida a albúmina en nanopartículas, parece surgir como una opción segura en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a otros taxanos. Esta evidencia se basa en reportes de caso y se cree que su tolerancia está asociada a su perfil de toxicidad no relacionado con el solvente [60,61].

## Diagnóstico

Para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a quimioterapéuticos, se pueden emplear las herramientas que comúnmente se usan en reacciones de hipersensibilidad con otros medicamentos. Las pruebas cutáneas pueden proporcionar una aproximación diagnóstica cuando las reacciones son mediadas por IgE, sin embargo, debe tenerse en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la región, ya que con base a esto el rendimiento de las pruebas puede variar. Los pacientes con reacciones más graves tienen mayor probabilidad de tener resultados positivos, y siempre hay que tener presente que la realización de una prueba cutánea no debe retrasar la reexposición con los quimioterapéuticos [39]. Es recomendado realizar una SPT (*Skin Prick Test*) previo a la realización de una prueba intradérmica

ca para disminuir el riesgo de inducir una reacción de hipersensibilidad inmediata. Estas pruebas idealmente deben ser realizadas al menos 2 semanas después de la reacción y ojalá antes de 6 semanas, con el fin de disminuir el riesgo de falsos negativos [62,63] (**tabla 2**).

La sensibilidad de la prueba cutánea con agente de platino varía entre un 59% a 77%, con un valor predictivo negativo de 93% a 95%, esto quiere decir que una prueba cutánea negativa se relaciona altamente con la ausencia de reacción de hipersensibilidad grave, sin embargo, la positividad de la prueba debe interpretarse con precaución [64].

Las pruebas cutáneas para taxanos parecen ser útiles para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad inmediatas, y tienen una mejor correlación cuando los pacientes han sufrido reacciones graves con compromiso cutáneo. Sin embargo, su interpretación debe ser individual [65].

La utilidad de estas pruebas radica principalmente como predictores de riesgo para el desarrollo de reacciones de avance durante los procedimientos de desensibilización. Además, las pruebas cutáneas negativas en serie pueden ayudar a caracterizar a los pacientes

**Tabla 2.** Concentraciones para pruebas cutáneas con quimioterapéuticos

Medicamento	SPT	IDT
Carboplatino	10 mg/mL	1 mg/mL
Oxaliplatino	1 mg/mL	0,1 mg/mL
Cisplatino	1 mg/mL	1 mg/mL
Paclitaxel	1 mg/mL	0,001 mg/mL
Docetaxel	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL
Nab-paclitaxel	NA	NA

SPT: *Skin Prick Test*; IDT: prueba intradérmica.

que pueden volver a recibir platinos en forma ambulatoria sin desensibilización [63]. Existen protocolos de riesgo desarrollados para guiar el procedimiento de desensibilización con platinos en estos pacientes, esto con base en los resultados de sus pruebas cutáneas.

En la práctica clínica, especialmente en países en desarrollo, existe cierta dificultad para la realización de pruebas cutáneas diagnósticas con dichos medicamentos, principalmente por el costo de estos, debido a que la realización de pruebas cutáneas requiere la utilización de una fracción del medicamento, lo que inhabilita la utilización del resto, y esto genera sobrecostos considerables, por lo tanto, es usual que no se realice en la práctica clínica en nuestros países.

En cuanto a la medición de IgE específica para platinos, existe evidencia que ha mostrado cierta utilidad, pero los estudios son escasos y de carácter investigativo. Se ha visto una correlación con la positividad de las pruebas que es directamente proporcional al límite de esta, pero su sensibilidad puede oscilar para algunos de los platinos entre un 38% a 54%. Aún falta investigación en el tema [63].

La prueba de activación de basófilos (BAT) se ha evaluado como prueba diagnóstica, principalmente para oxaliplatino y carboplatino, en donde se ha encontrado una especificidad hasta del 100%, y además se ha planteado la posibilidad de su utilidad como predictor de reacciones de avance en el proceso de desensibilización de estos pacientes, con una fiabilidad significativa [66].

## Desensibilización rápida

La desensibilización es un procedimiento terapéutico que consiste en la induc-

ción de un estado de no respuesta inmunológica al compuesto responsable de la reacción de hipersensibilidad, lo que lleva al paciente a una tolerancia parcial de este [67]. Este procedimiento permite alcanzar dosis terapéuticas completas en un tiempo relativamente corto, típicamente entre 4 y 12 horas.

Mantener la eficacia del medicamento es uno de los grandes objetivos de la desensibilización, es decir, que el paciente con cáncer que haya tenido una reacción de hipersensibilidad a alguno de los medicamentos de quimioterapia o biológicos, tenga igual o mejor expectativa de vida que aquellos que no tienen eventualidades durante el tratamiento. Los estudios han mostrado que, tanto en adultos como en niños, la eficacia de la terapia con agentes quimioterapéuticos administrados después de la desensibilización es la misma que sin una desensibilización previa [68,69].

La seguridad es otro de los parámetros importantes dentro de la evaluación de los pacientes sometidos a desensibilizaciones. Castells y colaboradores encontraron que la tasa de reacciones adversas durante 413 desensibilizaciones rápidas a agentes quimioterapéuticos era de 26,9%, y de estas solo 5,8% (24 de 413) eran reacciones anafilácticas graves. La gran mayoría (75%) de las reacciones se produjo en los pasos finales de los procedimientos de desensibilización, y el 67% de los procedimientos se toleraron sin ningún síntoma [70].

## Desensibilización a agentes biológicos

La desensibilización en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes biológicos es una herramienta importante para aquellos que deben

continuar recibiendo el medicamento y no existe una alternativa terapéutica con igual eficacia. Las personas candidatas a este manejo son los que presentan reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos tipo I y reacciones por liberación de citoquinas.

Los datos sobre la desensibilización con mAb son limitados, aunque se han publicado varios protocolos exitosos de desensibilización de agentes biológicos. Un protocolo de desensibilización comúnmente aplicado para estos medicamentos es de 12 pasos y 3 bolsas, que se ha aplicado previamente para desensibilización a antibióticos betalactámicos y agentes quimioterapéuticos. Según el riesgo de la reacción, se pueden administrar en 4 a 16 pasos con 2 o 4 bolsas [15,71].

Respecto a la seguridad, un estudio retrospectivo reciente evaluó 526 desensibilizaciones, y encontró que 404 (77%) se completaron sin reacción. Las reacciones fueron más probables en el paso 12. De todas las desensibilizaciones, el 15% tuvieron reacciones leves (grado I), 8% moderadas (grado II) y 0,4% graves (grado III) [30].

También se ha informado un protocolo de desensibilización a dasatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa que es administrado por vía oral, para reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío [72]. Además, tiene utilidad para reacciones inmediatas por adalimumab y etanercept que se administran de forma subcutánea [13,73].

En niños, se han realizado desensibilizaciones exitosas con rituximab y tocilizumab. De acuerdo con una serie de casos, que incluyó cinco niños con historia de anafilaxia con estos medicamentos, que se sometieron a desensibilizaciones, solo dos presentaron

reacción, y solo uno de ellos requirió administración de adrenalina [74].

## **Desensibilización a quimioterapéuticos**

Los protocolos de desensibilización rápida para quimioterapéuticos han mostrado seguridad, eficacia y costoefectividad como terapia para las reacciones de hipersensibilidad con estos medicamentos. Un enfoque multidisciplinar permite reducir el riesgo de anafilaxia y permite utilizar medicamentos oncológicos de primera línea mejorando la calidad de vida, el pronóstico y el bienestar para los pacientes [75].

Para los platinos, según el esquema de estratificación de riesgo propuesto por Otani y colaboradores, la elección del protocolo se basa en las pruebas cutáneas. Los pacientes con pruebas cutáneas positivas tendrán un procedimiento de desensibilización de 12 pasos, y en aquellos con pruebas negativas se realizará un procedimiento de desensibilización de 8 pasos, con pruebas cutáneas previas antes de cada desensibilización. Después de tres pruebas cutáneas negativas consecutivas y tolerancia de la desensibilización sin reacciones de avance (reacciones de hipersensibilidad ocurridas durante el protocolo de desensibilización), se puede continuar el procedimiento de manera ambulatoria con una velocidad de infusión del 50%. Si se experimentan reacciones de avance o se vuelve positiva la prueba cutánea, se realizará un procedimiento de desensibilización de 12 pasos [63]. Para los taxanes, los resultados de seguridad son variables, sin embargo, el protocolo propuesto por BWH-DFCI (*Brigham and Women's Hospital-Dana Farber Cancer Institute*) ha sido el más frecuentemente utilizado con seguridad reportada [62,70].

## Premedicación

El uso de premedicación con antihistamínicos y corticoesteroides en estos protocolos de desensibilización es controversial, pues ha mostrado en algunos estudios que su uso no modifica la aparición de reacciones [75]. Por lo tanto, actualmente la recomendación más aceptada es la individualización de estos pacientes.

La División de Alergias del RCUH (Hospital Universitario Ramón y Cajal) mostró que en pacientes con hipersensibilidad confirmada a paclitaxel, la desensibilización sola podría ser más que suficiente para controlar las reacciones alérgicas, y que la premedicación con antihistamínicos y corticosteroides no hizo ninguna diferencia en las reacciones presentadas durante el protocolo [75].

En pacientes con antecedente de reacciones de hipersensibilidad grave o recurrente a pesar de haber sido desensibilizados, se puede realizar un protocolo de premedicación, el cual varía según el concepto de los diferentes grupos de desensibilización en el mundo. Es así como grupos realizan un enfoque personalizado según el paciente, y otros se basan en las recomendaciones de las etiquetas de los medicamentos en cuestión [76].

Una premedicación estándar que se utiliza habitualmente es el uso de antihistamínicos y/o corticoides, sin embargo, se debe tener en cuenta que hasta el 10% de los pacientes puede tener reacciones de avance a pesar de este manejo [76]. Se recomienda hacerlo 20 minutos antes del inicio del protocolo, y que los antihistamínicos que se vayan a utilizar sean de segunda generación por su vida media más larga, ya que las reacciones durante la

desensibilización generalmente ocurren en los últimos dos pasos, además de tener menores efectos adversos comparados con los de primera generación [76].

Según la gravedad y los hallazgos clínicos en la reacción inicial, se pueden administrar medicamentos adicionales previos al procedimiento [15]. Se puede usar acetaminofén y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para evitar la fiebre y el dolor. En pacientes que presentaron broncoespasmo se puede administrar montelukast y  $\beta_2$  agonistas de corta acción. Las dosis bajas de benzodiazepinas pueden ser útiles para tratar la ansiedad durante la desensibilización [30]. En pacientes en los que se sospecha que la reacción fue causada por un síndrome de liberación de citoquinas, puede ser apropiada la premedicación con infusión de líquidos endovenosos [15].

## Manejo de reacciones de avance

Se define como reacciones de avance a aquellas manifestaciones clínicas que se presentan durante el proceso de la desensibilización. En pacientes que manifiestan reacciones de avance leves o moderadas, no es necesario suspender la desensibilización ni pensar en el fracaso de esta; las diferentes reacciones sucedáneas pueden ser manejadas de manera sintomática [76].

Se debe disminuir la velocidad de infusión o suspenderla e iniciar manejo con medicamentos como antihistamínicos, antileucotrienos, analgésicos, ansiolíticos y corticoides dependiendo de los síntomas del paciente, todo esto bajo la supervisión del alergólogo encargado del procedimiento, quien será el responsable del reco-

nocimiento de la gravedad de dichas reacciones [76].

Cuando estas reacciones han sido controladas, se puede continuar el protocolo de desensibilización iniciando en el paso anterior en el que se produjo la reacción, y para futuros protocolos se debe tener en cuenta la gravedad de los síntomas para adicionar pasos en el protocolo o pensar en una premedicación personalizada [68]. Una recomendación es la administración de una dosis adicional de antihistamínico al comienzo del paso anterior del que se produjo la reacción previa [15,30].

### Costoefectividad

En el estudio de Sloane y colaboradores en el que se analizaron 2.177 desensibilizaciones con el propósito de evaluar costos en relación con los pacientes no desensibilizados, se encontró que los pacientes desensibilizados tuvieron menos ingresos hospitalarios, y además, costos globales menores que los pacientes no desensibilizados. Los costos de los pacientes no desensibilizados fueron 31% más altos que los pacientes desensibilizados [65].

### Conclusiones

Dado el creciente uso y disponibilidad de agentes quimioterapéuticos y biológicos en los últimos años, es de esperar evidenciar un aumento en los casos de reacciones adversas a estos fármacos. Por lo tanto, conocer los mecanismos implicados en dichas reacciones permitirá una adecuada clasificación, aspecto que es indispensable a la hora de definir qué pacientes se beneficiarán de estudios alergológicos diagnósticos y terapéuticos.

## Referencias

1. **Jiménez ÓE, Navarro-Pemán C, González-Rubio F, Lanuza-Giménez FJ, Montesa-Lou C.** Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica* 2017;91:1-17.
2. **Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos.** Sistema de notificación para el público en general. Ginebra, Suiza: OMS; 2012. Acceso 15 de julio de 2021. Disponible en [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO-UMC\\_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf).
3. **Bush T.** Adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;280:1742-1744.
4. **Gomes ER, Demoly P.** Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-316. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000173785.81024.33>.
5. **Thong BY, Tan TC.** Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x>.
6. **Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al.** Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:282-289. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.019>.
7. **Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH.** Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:342-347. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61804-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61804-2).
8. **Giavina-Bianchi P, Jares E, Aun MV, Thong B.** Drug hypersensitivity reactions in the Americas: Similarities and differences. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:447-448. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.02.007>.
9. **Gülsen A, Wedi B, Jappe U.** Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J* 2020;29:32-61. <https://doi.org/10.1007/s15007-020-2550-1>.

10. **Hong D, Sloane DE.** Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:35-41. <https://doi.org/10.1016/j.anaei.2019.04.015>.
11. **Patel SV, Khan DA.** Adverse reactions to biologic therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:397-412. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.012>.
12. **Sala-Cunill A, Luengo O, Cardona V.** Biologics and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:439-446. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000550>.
13. **Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF.** Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:547-548. <https://doi.org/10.1016/j.anaei.2011.03.014>.
14. **Soyer O, Demir S, Bilginer Y, Batu ED, Sonmez HE, Arici ZS, et al.** Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:833-840. <https://doi.org/10.1111/pai.13114>.
15. **Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE.** Hypersensitivity reactions to biologics: From bench to bedside. *Curr Treat Options Allergy* 2020;7:71-83. <https://doi.org/10.1007/s40521-020-00242-2>.
16. **Sanchez-Piedra C, Hernández-Miguel MV, Manero J, Roselló R, Sánchez-Costa JT, Rodríguez-Lozano C, et al.** Objetivos y metodología de la fase III de BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2019;15:229-236. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.001>.
17. **Vultaggio A, Castells MC.** Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:615-632. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.008>.
18. **Vultaggio A, Matucci A, Parronchi P, Rossi O, Palandri F, Romagnani S, et al.** Safety and tolerability of infliximab therapy: Suggestions and criticisms based on wide clinical experience. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:367-374. <https://doi.org/10.1177/039463200802100214>.
19. **Pichler WJ.** Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-920. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x>.
20. **Chitnavis M, Stein DJ, Commins S, Schuyler AJ, Behm B.** First-dose anaphylaxis to infliximab: a case of mammalian meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1425-1426. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.044>.
21. **Arnold DF, Misbah SA.** Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:2735-2736. <https://doi.org/10.1056/NEJMc080834>.
22. **Price KS, Hamilton RG.** Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:313-319. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3003>.
23. **Perino E, Freymond N, Devouassoux G, Nicolas JF, Berard F.** Xolair-induced recurrent anaphylaxis through sensitization to the excipient polysorbate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:664-666. <https://doi.org/10.1016/j.anaei.2018.02.018>.
24. **Corominas M, Gastaminza G, Lobera T.** Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:212-225.
25. **del Carmen-Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M.** Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:217-233. <https://doi.org/10.1159/000335637>.
26. **Khan DA.** Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:115-120. <https://doi.org/10.1016/j.anaei.2016.05.013>.
27. **Wing M.** Monoclonal antibody first dose cytokine release syndromes-mechanisms and prediction. *J Immunotoxicol* 2008;5:11-15. <https://doi.org/10.1080/15476910801897433>.
28. **Yildizhan E, Kaynar L.** Cytokine release syndrome. *J Oncol Sci* 2018;4:134-141. <https://doi.org/10.1016/j.jons.2018.09.002>.
29. **Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ.** The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:335-348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.003>.
30. **Isabwe GAC, Garcia-Neuer M, de Las Vecillas-Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M.** Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:159-170. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.018>.



31. **Bavbek S, Ataman Ş, Akıncı A, Castells M.** Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:629-632. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.009>.
32. **O'Meara S, Nanda KS, Moss AC.** Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1-6. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436951.80898.6d>.
33. **Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A.** Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13:1948-1950. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf350>.
34. **Urosevic-Maiwald M, Harr T, French LE, Dummer R.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap in a patient receiving cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Dermatol* 2012;51:864-867. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05356.x>.
35. **Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al.** Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:334-340. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.014>.
36. **Maggi E, Vultaggio A, Matucci A.** Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:55-63. <https://doi.org/10.1586/eci.10.90>.
37. **Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zielkiewicz L, Albanese J, et al.** Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy* 2019;74:1157-1165. <https://doi.org/10.1111/all.13752>.
38. **Brown SG.** Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-376. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>.
39. **Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.** Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-712. <https://doi.org/10.1111/all.12142>.
40. **Hong DI, Dioun AF.** Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.11.007>.
41. **Bonamichi-Santos R, Castells M.** Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: Reactions to taxanes and monoclonal antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:375-385. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8556-5>.
42. **Castells MC.** Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:335-348. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.011>.
43. **Chabner BA, Roberts TG.** Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5:65-72. <https://doi.org/10.1038/nrc1529>.
44. **Picard M, Castells MC.** Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:177-191. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8416-0>.
45. **Turgay-Yagmur I, Guzelkucuk Z, Yarali N, Ozyoruk D, Toyran M, Civelek E, et al.** Evaluation of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:350-356. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.010>.
46. **Henry A, Charpiat B, Perol M, Vial T, de Saint Hilaire PJ, Descotes J.** Paclitaxel hypersensitivity reactions: assessment of the utility of a test-dose program. *Cancer J* 2006;12:237-245. <https://doi.org/10.1097/00130404-200605000-00013>.
47. **Ratanajarusiri T, Sriuranpong V, Sitthideatphai-boon P, Poovoravan N, Vinayanuwat C, Parinyanitikul N, et al.** A Difference in the incidences of hypersensitivity reactions to original and generic taxanes. *Chemotherapy* 2017;62:134-139. <https://doi.org/10.1159/000450748>.
48. **Koshiba H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, et al.** Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:460-465. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a1bf2e>.
49. **Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, et al.** Hypersensitivity to



- oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:1. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-1>.
- 50. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al.** Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009;76:36-41. <https://doi.org/10.1159/000178163>.
- 51. Sohn KH, Kang DY, Kim JY, Lee SY, Lee KH, Han SW, et al.** Incidence and risk of oxaliplatin-induced hypersensitivity in patients with asymptomatic prior exposure: A prospective observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1642-1648.e1642. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.026>.
- 52. Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP.** Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgrad Med J* 2015;91:145-150. <https://doi.org/10.1136/postgrad-medj-2014-132686>.
- 53. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al.** International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437. <https://doi.org/10.1111/all.12350>.
- 54. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M.** Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:494-500. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.06.002>.
- 55. Kolomeyevskaya NV, Lele SB, Miller A, Riebandt GC, Blum BL, Odunsi KO, et al.** Oxaliplatin is a safe alternative option for patients with recurrent gynecologic cancers after hypersensitivity reaction to Carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:42-48. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000307>.
- 56. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI.** Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994;53:121-122. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1098>.
- 57. Rose PG, Metz C, Link N.** Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-1606. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000295>.
- 58. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al.** Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol* 2006;100:149-151. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.004>.
- 59. Sánchez-Muñoz A, Jiménez B, García-Tapia-dor A, Romero-García G, Medina L, Navarro V, et al.** Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:904-906. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0753-3>.
- 60. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al.** Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1154-1164.e1112. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.039>.
- 61. Pellegrino B, Boggiani D, Tommasi C, Palli D, Musolino A.** Nab-paclitaxel after docetaxel hypersensitivity reaction: case report and literature review. *Acta Biomed* 2017;88:329-333. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6138>.
- 62. Picard M.** Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:679-693. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.07.004>.
- 63. Otani IM, Wong J, Banerji A.** Platinum chemotherapy hypersensitivity: Prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:663-677. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.06.003>.
- 64. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J.** Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.05.539>.
- 65. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al.** Role of skin tests in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to taxanes: Results of a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:990-997. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.018>.
- 66. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC.** Basophil activation test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:728-736. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.006>.

- 67. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al.** General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-1366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x>.
- 68. Kendirlihan R, Gümüşburun R, Çerçi P, Özbek E, Altın S, Çelebi Sözen Z, et al.** Rapid drug desensitization with chemotherapeutics (platins, taxanes, and others): A single-center retrospective study. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:114-122. <https://doi.org/10.1159/000496745>.
- 69. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, Liotti L, Crisafulli G, Cardinale F, et al.** Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed* 2019;90:20-29. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8158>.
- 70. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al.** Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.044>.
- 71. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al.** Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.12.019>.
- 72. Karaatmaca B, Aytac S, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O.** Successful oral desensitization with dasatinib in delayed cutaneous hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:216-217. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.011>.
- 73. Bavbek S, Lee MJ.** Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: Insulin and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:761-771. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.06.001>.
- 74. Demir S, Soyer O, Bilginer Y, Sag E, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al.** Desensitisation overcomes rituximab- and tocilizumab-related immediate hypersensitivity in childhood. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:552-557.
- 75. Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, Bernal-Rubio L, Guerra E, Berges-Gimeno MP, et al.** Assessment of antihistamines and corticosteroids as premedication in rapid drug desensitization to paclitaxel: Outcomes in 155 procedures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1356-1362. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.013>.
- 76. Fouda GE, Bavbek S.** Rituximab hypersensitivity: From clinical presentation to management. *Front Pharmacol* 2020;11:572863. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.572863>.