



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-109

VERSIÓN: 0

FECHA: 03/06/2020

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor1

Puerto Colombia, **20 de octubre de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cordial saludo,

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Yo, **MARIA JOSE ACUÑA GLORIA**, identificado(a) con **C.C. No. 1.050.040.202** de **SAN JACINTO, BOLIVAR**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

MARIA JOSE ACUÑA GLORIA.

C.C. No. 1.050.040.202 de SAN JACINTO, BOLIVAR



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-109

VERSIÓN: 0

FECHA: 03/06/2020

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor2

Puerto Colombia, **20 de octubre de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Puerto, Colombia

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JAVIER ENRIQUE LOPEZ ESTRADA**, identificado(a) con **C.C. No. 1.234.093.613** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUIMICO FARMACEUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Javier López Estrada

JAVIER ENRIQUE LÒPEZ ESTRADA.

C.C. No. 1.234.093.613 de BARRANQUILLA



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-110

VERSIÓN: 01

FECHA: 02/DIC/2020

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **20 de octubre de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:	<i>Maria Jose Acuña</i>						
Nombres y Apellidos:	MARIA JOSE ACUÑA GLORIA						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.050.040.202	
Nacionalidad:	Colombiana			Lugar de residencia:	Soledad, Atlántico		
Dirección de residencia:	Carrera 28 No. 42-17, La Arboleda						
Teléfono:				Celular:	3012060020		

Firma de Autor 2:	<i>Javier López Estrada</i>						
Nombres y Apellidos:	JAVIER ENRIQUE LÓPEZ ESTRADA						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.234.093.613	
Nacionalidad:	Colombiano			Lugar de residencia:	Soledad, Atlántico		
Dirección de residencia:	Carrera 7b No. 58-58, Los cusules						
Teléfono:				Celular:	3017115003		



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES.
AUTOR(A) (ES)	JAVIER ENRIQUE LÓPEZ ESTRADA Y MARIA JOSE ACUÑA GLORIA.
DIRECTOR (A)	DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROZA Y SAMIR BOLÍVAR GONZÁLEZ.
CO-DIRECTOR (A)	NO APLICA.
JURADOS	ELIN MANRIQUE Y JOSE FRANCISCO CASTRO
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	UNIVERSIDAD DEL ATLANTICO SEDE NORTE.
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	111
TIPO DE ILUSTRACIONES	DESCRIBIR TIPO DE ILUSTRACIONES: Ilustraciones, Tablas, gráficos y diagramas.
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN
A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS
MOLECULARES**

**JAVIER ENRIQUE LOPEZ ESTRADA
MARIA JOSE ACUÑA GLORIA**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
PUERTO COLOMBIA
2023**



**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN
A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS
MOLECULARES**

JAVIER ENRIQUE LOPEZ ESTRADA

MARIA JOSE ACUÑA GLORIA

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

DIRECTORES:

Q.F. ESP. MsC. DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROZA

Q.F. MsC. PhD. SAMIR BOLÍVAR GONZÁLEZ

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
PUERTO COLOMBIA**

2023

NOTA DE ACEPTACION

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, a Dios fiel compañero y guía quien me da la sabiduría, paciencia y fortaleza para alcanzar todos y cada uno de mis objetivos.

A mi papá, mi apoyo y amigo. Gracias por permitirme soñar y ayudarme en cada uno de mis proyectos.

A mi amigo Javier López por acompañarme, apoyarme y creer en mí, apoyo de cada una de mis ideas y quien hoy es mi compañero de proyecto.

A la Universidad del Atlántico por brindarme tener formación profesional, por ayudarme conocer mis verdaderas fortalezas y debilidades, y por permitirme conocer todo tipo de personas.

MARIA JOSE ACUÑA GLORIA

Dedico este trabajo a mi bella madre que desde el cielo sé que me observa orgullosa por a ver concretado este logro por el cual ella trabajo duro mucho tiempo.

A mi padre que desde muy pequeño me enseñó los valores del trabajo duro, a nunca rendirme y que cada esfuerzo trae su recompensa.

A mi esposa por ser ese pilar que faltaba en mi vida para seguir adelante ante la adversidad.

Al resto de mi familia y amigos que siempre me apoyaron y guiaron.

A la universidad, profesores y compañeros los cuales me enseñaron muchas cosas sobre la vida, los valores y sobre todo experiencias maravillosas que llevare en mi corazón toda la vida.

JAVIER ENRIQUE LÓPEZ ESTRADA

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por el cumplimiento de este proyecto, por ayudarnos y llenarnos de perseverancia, paciencia y sabiduría.

A nuestros padres Fela Lucia Estrada, Javier López Acosta y Víctor Acuña por ser esa fuerza y apoyo en momentos de decline, por recordarnos cada día que podíamos lograrlo y que nunca hay que rendirse.

A nuestros hermanos porque para ellos somos su ejemplo a seguir, ayudándonos a avanzar y superar cada obstáculo que se presente.

A nuestros profesores, DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROZA y SAMIR BOLÍVAR GONZÁLEZ; y amigos por su gran apoyo, dedicación, esfuerzo y compromiso. Muchas gracias.

Al grupo de profesores de la Universidad Del Atlántico por el compartimiento de sus conocimientos, por su paciencia, por hacer parte de esta formación. ¡Gracias!

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS PROCESOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS DESCRITOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES

RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos es un problema que ha padecido la humanidad a lo largo del tiempo y sigue en aumento en el siglo XXI debido a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos. Estas reacciones son impredecibles y pueden ser graves, afectando la calidad de vida del paciente. La comunidad científica busca avanzar en la comprensión molecular de estas reacciones y al desarrollo de técnicas de desensibilización.

Por ello esta investigación pretende realizar una búsqueda actualizada sobre los procesos de desensibilización a fármacos, los protocolos de desensibilización basados en casos clínicos y sus mecanismos moleculares.

Dada la naturaleza de la investigación, se optó por un enfoque descriptivo con revisión sistemática de la literatura y búsquedas en diversas fuentes, incluyendo bases de datos científicas, adicionalmente, se usaron las guías CONSORT y CARE para evaluar los estudios clínicos encontrados. La selección de la información fue basada en idioma, factor de impacto, e índice H de los autores y la organización de dicha información fue realizada en tablas.

Tras aplicar todos los criterios de selección, se seleccionaron 51 artículos para la revisión. La mayoría de los artículos estaban en inglés (92%) y algunos en español (8%).

Se consideró el factor de impacto de las revistas para garantizar la calidad, los artículos con índice H alto ($H > 10$) se incluyeron independientemente del factor de impacto de la revista.

Los resultados indicaron que hay una cantidad considerable de información disponible sobre la desensibilización a fármacos, pero se necesita más investigación para mejorar la eficacia de los métodos.

Se analizaron las vías moleculares que regulan la desensibilización, destacando la importancia de comprenderlas para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento.

Se identificó una variedad de protocolos de desensibilización, adaptados a las necesidades individuales de los pacientes, resaltando la importancia de la personalización del tratamiento.

La investigación destaca la importancia de continuar investigando y actualizando los protocolos de desensibilización a fármacos para abordar las reacciones de hipersensibilidad de manera efectiva y segura.

PALABRAS CLAVE: hipersensibilidad, desensibilización, fármacos, mecanismos moleculares.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions to drugs is a problem that humanity has suffered throughout time and continues to increase in the 21st century due to the availability of new therapeutic agents. These reactions are unpredictable and can be serious, affecting the patient's quality of life. The scientific community seeks to advance the molecular understanding of these reactions and the development of desensitization techniques.

Therefore, this research aims to carry out an updated search on drug desensitization processes, desensitization protocols based on clinical cases and their molecular mechanisms.

Given the nature of the research, a descriptive approach was chosen with a systematic review of the literature and searches in various sources, including scientific databases. Additionally, the CONSORT and CARE guidelines were used to evaluate the clinical studies found. The selection of the information was based on language, impact factor, and H index of the authors and the organization of said information was carried out in tables.

After applying all selection criteria, 51 articles were selected for the review. Most articles were in English (92%) and some in Spanish (8%).

The impact factor of the journals was considered to guarantee quality; articles with a high H index ($H > 10$) were included regardless of the impact factor of the journal.

The results indicated that there is a considerable amount of information available on drug desensitization, but more research is needed to improve the effectiveness of the methods.

The molecular pathways that regulate desensitization were analyzed, highlighting the importance of understanding them to develop prevention and treatment strategies.

A variety of desensitization protocols were identified, tailored to the individual needs of patients, highlighting the importance of personalization of treatment.

The research highlights the importance of continuing to research and update drug desensitization protocols to address hypersensitivity reactions effectively and safely.

KEY WORDS: hypersensitivity, desensitization, drugs, molecular mechanisms.

CONTENIDO

1. Glosario	17
2. Introducción	19
3. Objetivos	21
3.1. Objetivo General	21
3.2. Objetivos Específicos	21
4. Metodología	22
4.1. Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta	22
4.2. Criterios de selección de la información.	22
4.2.1. Idioma	23
4.2.2. Ventana de observación.	23
4.2.3. Factor de impacto.	23
4.2.4. Índice H o de Hirsch	24
4.2.5. Organización de la información	24
5. Resultados de la consulta bibliográfica.	24
5.1. Resultados	26
5.2. Resultados según el idioma.	27
5.3. Resultados según el factor de impacto	27
5.4. Resultados según el índice h	28
6. HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS.	32
6.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.	32
6.2. GENERALIDADES.	32
6.3. TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD.	33
6.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS	33
6.4. GRUPOS FARMACOLÓGICOS.	36
6.5. MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA HIPERSENSIBILIDAD.	41
6.5.1. VÍAS MOLECULARES E INMUNOLÓGICAS.	41
6.5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	47
6.5.3. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS.	52
6.6. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS.	56
6.6.1. LISTADO DE FÁRMACOS.	56
6.6.2. REACCIONES ADVERSAS, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES.	61

6.6.3. ESTRATEGIAS PARA DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO, EVALUACIÓN Y VALORACIÓN AL PACIENTE.	67
6.6.4. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN.	73
6.6.5. TRATAMIENTOS.	92
6.6.6. CRITERIOS PARA ATENCIÓN ESPECIALIZADA.	92
6.7. PRESENTE Y FUTURO DE LOS PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS.	93
6.7.1. INVESTIGACIÓN A VÍAS MOLECULARES E INMUNOLÓGICAS.	93
6.7.2. REPORTE DE NUEVOS CASOS CLÍNICOS.	99
1.1.1. BENEFICIOS PARA LA SALUD PÚBLICA.	102
7. CONCLUSIÓN	103
8. BIBLIOGRAFÍA	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Criterios de selección.	25
Figura 2. Diagrama de flujo basado en la guía Prisma.	26
Figura 3. Resultados obtenidos según el idioma.	27
Figura 4. Efectos de los mediadores producidos por los mastocitos en la hipersensibilidad de tipo I.	41
Figura 5. Mecanismos efectores de enfermedad mediados por anticuerpos (tipo II).	44
Figura 6. Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	45
Figura 7. La base celular de la hipersensibilidad tipo IV.	46
Figura 8. Pruebas complementarias para la identificación del desencadenante en reacciones de hipersensibilidad.	69
Figura 9. Algoritmo de pruebas de hipersensibilidad para reacciones adversas a medicamentos.	72
Figura 10. Diagrama esquemático que representa la β -hexosaminidasa de mastocitos	95
Figura 11. Modelo simplificado que compara los resultados de mastocitos activados y desensibilizados rápidamente.	96

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factor de impacto de las revistas.	28
Tabla 2. Índice h de los autores principales de los artículos.....	29
Tabla 3. Escala de Naranjo para la determinación de la relación causal entre fármaco sospechoso y la reacción adversa al medicamento..	68
Tabla 4. Protocolo de desensibilización al ASA propuesto por Rossini et al.....	73
Tabla 5. Protocolo de desensibilización a bendamustina.	78
Tabla 6. Protocolo de desensibilización a Lenalidomida desarrollado por Lee et al.	79
Tabla 7. Protocolo de desensibilización para Iarionidasa	81
Tabla 8. Protocolo de desensibilización para Iarionidasa	81
Tabla 9. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 6 pasos (1 día).	83
Tabla 10. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 14 pasos (1 día).	83
Tabla 11. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 10 pasos (>1 día).	84
Tabla 12. Protocolo de desensibilización con buprenorfina.	85
Tabla 13. Protocolo de desensibilización subcutánea con etanercept.	86
Tabla 14. Ejemplo de un protocolo de desensibilización de 12 pasos y 3 bolsas para pegloticasa.	87
Tabla 15. Protocolo de desensibilización para agalsidasa beta.	88
Tabla 16. Protocolo de desensibilización con rituximab de 12 pasos.	90
Tabla 17. Protocolo de desensibilización con rituximab de 16 pasos.	91

LISTADO DE ECUACIONES

ECUACIÓN 1. Cálculo del factor de impacto.	23
--	----

1. Glosario

ALERGIA: Respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune; estas últimas son las reacciones alérgicas a medicamentos. (1)

ANTICUERPOS MONOCLONALES: Los anticuerpos monoclonales son una poderosa herramienta para el diagnóstico de laboratorio y un instrumento cada vez más utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades. Los anticuerpos son capaces de generar numerosas respuestas tras su unión a los antígenos. (2)

ANTIGENO: Antígeno es toda sustancia capaz de interactuar con el receptor de células T o B. A veces se hablará de una molécula, otras de una bacteria, un virus o una célula. (3)

DESENSIBILIZACIÓN: Una desensibilización se define como la situación temporal en la que un paciente con una alergia a un medicamento pasa de un estado extremadamente sensible a otro en el que es capaz de tolerarlo. El procedimiento se realiza administrando dosis crecientes del fármaco durante un período en el que se disminuye la capacidad de respuesta. Las dosis iniciales administradas han de ser muy bajas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis terapéutica en horas o días. (4)

FÁRMACO: Fármaco o sustancia medicinal es toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento; es decir, un fármaco es el principio activo del medicamento. (5)

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), manteniendo un criterio clínico, la definió como “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”. (6)

GRANULOCITOS: Los granulocitos son un tipo de glóbulo blanco que tienen gránulos pequeños. Estos gránulos contienen proteínas. Este tipo específico de granulocitos son neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los granulocitos, específicamente los neutrófilos, ayudan al cuerpo a combatir infecciones bacterianas. (7)

HIPERSENSIBILIDAD: La hipersensibilidad a los medicamentos es una reacción adversa provocada por una respuesta inmunológica desencadenada por el consumo de un medicamento o, bien, por la reacción a uno de sus metabolitos. (8) Una reacción de hipersensibilidad debe tener unas características independientes de las acciones propias del medicamento, dependientes de una respuesta anómala del paciente. (9) Estas reacciones obedecen a un patrón de factores del individuo y del medicamento, que definen el grado de alergenidad del fármaco; con base

en sus características se puede desarrollar cualquier tipo de daño inmunológico (Gel & Coombs).

LEUCOCITOS: Leucocitos o también llamados glóbulos blancos son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. (10)

RECEPTORES: Los receptores farmacológicos son macromoléculas proteicas, las que pueden tener grupos lipídicos o hidrocarbonados. Se localizan en la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo celular. Funcionalmente se distinguen dos dominios en un receptor farmacológico, el dominio de unión a ligando y el dominio efector. (11)

2. Introducción

La hipersensibilidad a fármacos es un problema de creciente relevancia en el siglo XXI debido al aumento en la disponibilidad de nuevos medicamentos. (12) Esta respuesta inmunitaria excesiva o inadecuada a medicamentos puede tener graves consecuencias para la salud de los pacientes y limitar las opciones de tratamiento.

En la actualidad, la medicina moderna depende en gran medida de una amplia gama de fármacos para tratar diversas condiciones médicas. Sin embargo, a medida que se introducen nuevos medicamentos en el mercado, aumenta la probabilidad de que algunos pacientes experimenten reacciones adversas de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden variar desde síntomas leves, como picazón, hasta reacciones potencialmente mortales, como la anafilaxia. La hipersensibilidad a fármacos no solo afecta la salud de los pacientes, sino que también plantea desafíos clínicos importantes al limitar las opciones de tratamiento disponibles.

Históricamente, cuando un paciente desarrollaba una hipersensibilidad a un medicamento, la única opción era suspender ese fármaco y buscar alternativas, lo que a veces resultaba en tratamientos menos efectivos o más tóxicos. Sin embargo, la desensibilización se ha convertido en una estrategia esencial en situaciones en las que no existen alternativas viables. La desensibilización implica administrar dosis progresivamente crecientes del fármaco al paciente para mejorar su tolerancia sin desencadenar una reacción adversa grave. Esta técnica ha demostrado ser eficaz en la práctica clínica, pero aún existen lagunas significativas en la comprensión de sus mecanismos moleculares y protocolos específicos para diferentes grupos de pacientes. (13)

La investigación sobre la desensibilización a fármacos es crucial por diversas razones. En primer lugar, su impacto en la calidad de vida de los pacientes es notable. La desensibilización permite a los pacientes continuar utilizando medicamentos críticos para su salud, lo que mejora su calidad de vida y pronóstico. Esto, a su vez, reduce el impacto económico y social, ya que la hipersensibilidad a los fármacos puede llevar a hospitalizaciones prolongadas y tratamientos costosos. La desensibilización puede reducir estos costos y minimizar esta carga.

Además, comprender mejor los mecanismos moleculares detrás de la desensibilización puede aumentar la seguridad de esta técnica y reducir los riesgos asociados, lo que, a su vez, mejora la seguridad de los tratamientos farmacológicos en general.

La investigación en desensibilización también tiene el potencial de adaptar los protocolos a las necesidades específicas de los pacientes. Esto es especialmente importante en la era de la medicina personalizada, ya que evita la búsqueda de tratamientos alternativos costosos y menos efectivos, optimizando así los recursos médicos disponibles.

Realizar una investigación sobre la desensibilización a fármacos es esencial para abordar un problema de salud creciente y complejo. Su impacto se refleja en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, la reducción de costos económicos y sociales, y la optimización de los recursos médicos. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes y adaptar los protocolos son pasos esenciales para avanzar en este campo y proporcionar un tratamiento más efectivo a aquellos que padecen hipersensibilidad a fármacos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Realizar una búsqueda actualizada sobre los procesos de desensibilización a fármacos descritos en la práctica clínica y sus mecanismos moleculares.

3.2. Objetivos Específicos

- Evaluar el grado de evidencia científica presente en el tema de desensibilización a fármacos.
- Describir las vías moleculares mediante el cual se regula el proceso de desensibilización a fármacos.
- Describir los protocolos de desensibilización a todos los fármacos con base en los casos clínicos reportados en la literatura.

4. Metodología

Este proyecto tiene un enfoque descriptivo, porque a través de la búsqueda y análisis de los distintos artículos científicos se pretende exponer una recopilación detallada de investigaciones científicas sobre “los procesos de desensibilización a fármacos”, haciendo enfoque en los estudios que se realizaron por medio de ensayos clínicos randomizados y reporte de casos clínicos y que a su vez estos estudios hayan sido evaluados con la ayuda de las guías CONSORT (Guía para ensayos controlados aleatorizados)⁽¹⁴⁾ y CARE (Guía para informes de casos). ⁽¹⁵⁾

4.1. Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta

Con el propósito de cumplir con los objetivos propuestos, la metodología de búsqueda y selección de las referencias se realizó con base a la revisión sistemática de libros, bases de datos científicas (PubMed, Cochrane Library, SCOPUS), artículos de revistas científicas de América latina, Norteamérica, Europa y Asia; sitios web, entre otras. ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾

La información hallada en la literatura fue tomada en cuenta para el desarrollo del proyecto cuando está presentó el término “MESH” y a su vez contenga información relevante sobre los “procesos de desensibilización a fármacos”, sobre las “vías moleculares” presentes en los procesos de desensibilización a fármacos o tenga informes de “casos clínicos” vinculados a “reacciones de hipersensibilidad a fármacos” o “protocolos de desensibilización a fármacos” que fuera de utilidad para el desarrollo de la monografía. ⁽¹⁹⁾

4.2. Criterios de selección de la información.

Con el objetivo de clasificar y seleccionar la información de acuerdo a su nivel de importancia, reporte de casos, fechas de publicación, tipo de estudio realizado, autores, etc. Se usaron las guías de la red Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) ya que para cada tipo de estudio que hay, la red EQUATOR nos brinda la guía necesaria para evaluar dicho estudio y su información. También fue necesario primero organizar la información separando las fuentes primarias (bases de datos científicas, artículos de revistas científicas de América latina, Norte América, Europa y Asia), secundarias (sitios web) y terciarias (Libros) para el desarrollo de la monografía. ⁽²⁰⁾

4.2.1. Idioma

Durante el desarrollo de la monografía se tuvo en cuenta las publicaciones realizadas en los idiomas inglés y español. Este criterio se tomó en cuenta, puesto que el idioma inglés es considerado una lengua universal y actualmente como el idioma de mayor impacto en la ciencia debido a que se estima que el 98% de los resultados científicos que se publican en la actualidad son en este idioma sin importar el país en donde se haya realizado la investigación. (21) A demás se tendría en cuenta la información encontrada en el idioma español, siendo este nuestro idioma natal.

4.2.2. Ventana de observación.

La ventana de observación que se manejó para la información científica encontrada fue de un margen de tiempo de diez (10) años (2010-2021) ya que se consideró este margen un lapso de tiempo oportuno en el cual se puede obtener la información más valiosa, precisa y lo más actualizada posible relacionada al tema planteado.

4.2.3. Factor de impacto.

El factor de impacto es un índice bibliométrico que evalúa la frecuencia con la que una revista ha sido citada en un periodo de tiempo específico (artículos publicados en la revista en los dos últimos años), con el propósito de lograr escoger las publicaciones que se consideren más relevantes. (22)

El factor de impacto evalúa el número de citas a los artículos publicados en la revista en los dos últimos años, dividido por el número de documentos (citables) publicados por la revista en el mismo período de tiempo. Sólo se incluye como citables (denominador), las referencias citadas de artículos originales, pero no los artículos de revisión, editoriales o cartas al editor, publicados en revistas las revistas indexadas (incluidas en el SCI). (22)

El factor de impacto es expresado con la siguiente fórmula:

$$Fi = \frac{Ci}{Ar}$$

ECUACIÓN 1. Cálculo del factor de impacto.

Donde Factor de Impacto (Fi) = $\frac{\text{\#Citas obtenidas (Ci)}}{\text{\#Artículos publicados (Ar)}}$

Se tendría en cuenta para el desarrollo de la monografía todo factor de impacto mayor o igual a 1,5 con el objetivo de que la información científica encontrada sea lo más valiosa y actualizada posible.

4.2.4. Índice H o de Hirsch

El índice H o índice de Hirsch es un indicador planteado por Jorge Hirsch en el año 2005 en la universidad de California, este es utilizado para calcular la cantidad y la calidad de la producción científica de un investigador en función de la cantidad de citas que han recibido sus artículos científicos. Este cálculo; consiste en ordenar cada uno de los trabajos del autor de forma descendente en función de las citas que ha recibido. De esta manera se construyen dos listas de números, una ascendente (artículos publicados: 1, 2, 3. Según el número de citaciones que han recibido a lo largo de los años) y otra descendente (citas recibidas por esos artículos: 56, 45, 34, 23, 12, ...). Cuando ambos números se cruzan se obtiene el índice-h. (23) En el transcurso de la monografía se manejarán la información científica de los autores que tengan un índice H mayor o igual (\geq) a 1, con el fin de obtener una buena evaluación de la de los autores que citaremos dentro del trabajo.

4.2.5. Organización de la información

La fase de organización de la información del proyecto, tiene por objetivo llevar un orden de la información científica encontrada para el desarrollo de la monografía una vez finalizada la escogencia del material bibliográfico, basado en los criterios de selección mencionados anteriormente, para ello fue necesario tabular los aspectos más importantes de dicha información como lo son los autores, año, base de datos consultada, factor de impacto, el capítulo en que será utilizado en la monografía, etc.

Una vez finalizadas las fases de búsqueda, recolección y estudio de la información científica sobre los “procesos de desensibilización a fármacos” se procederá utilizar dicho material bibliográfico para redactar la monografía buscando que esta sea usada como guía de uso clínico.

5. Resultados de la consulta bibliográfica.

Luego de aplicar los criterios de selección (ver Figura 1), los cuales incluyen idioma, factor de impacto, ventana de observación e índice h, finalmente fueron seleccionados 51 artículos, consecuencia de la rigurosa aplicación de los criterios establecidos. Los resultados de la búsqueda son observados en el diagrama de flujo basado en la guía prisma (ver figura 2).

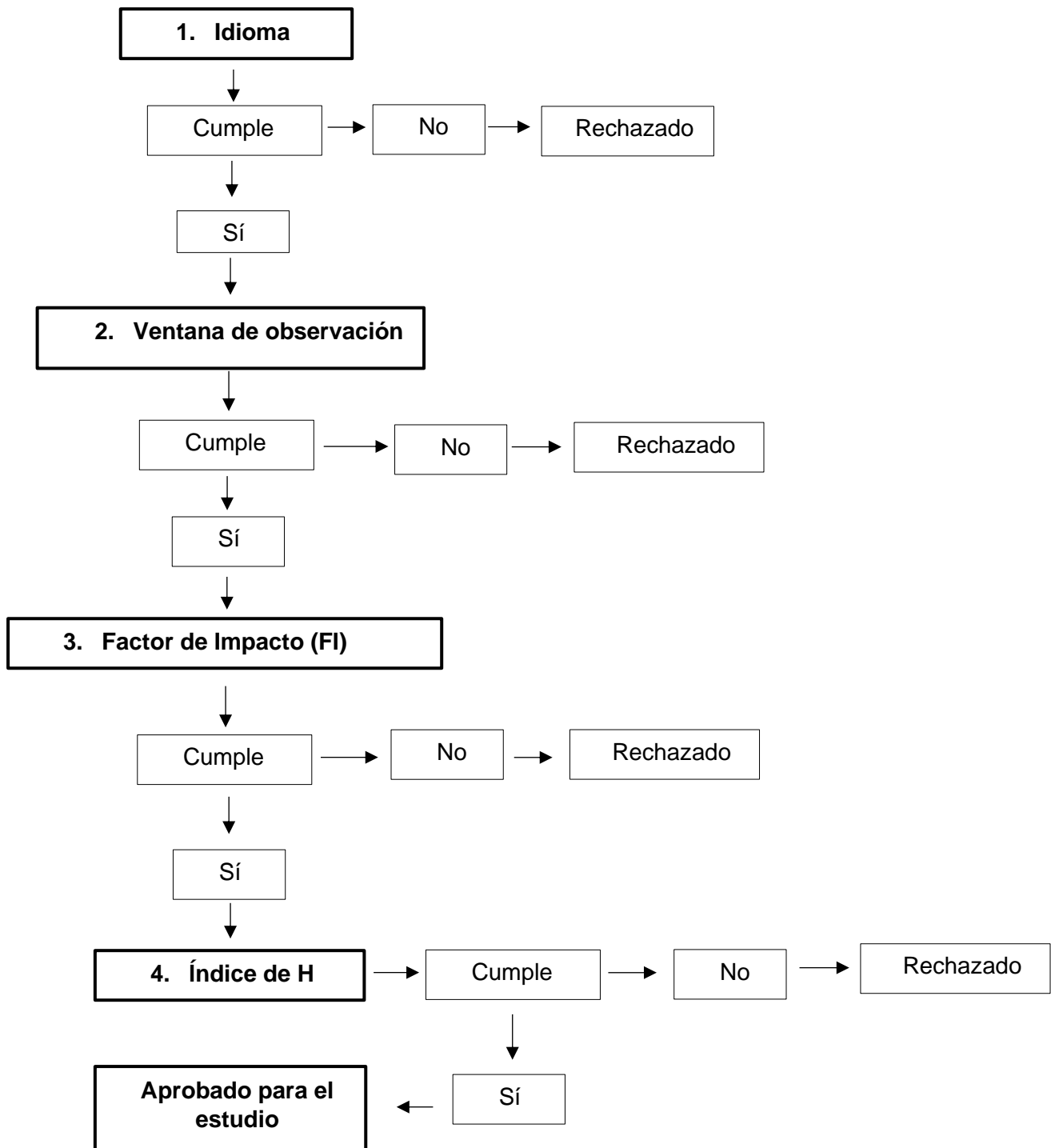


Figura 1. Criterios de selección.

Fuente: Cantillo W, Camacho J. Incompatibilidades Fármaco – Excipiente en el Desarrollo de Medicamentos Sólidos de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroides (AINES): una Selección Cuidadosa para una Formulación Robusta y Eficaz [Tesis]. (24)

5.1. Resultados

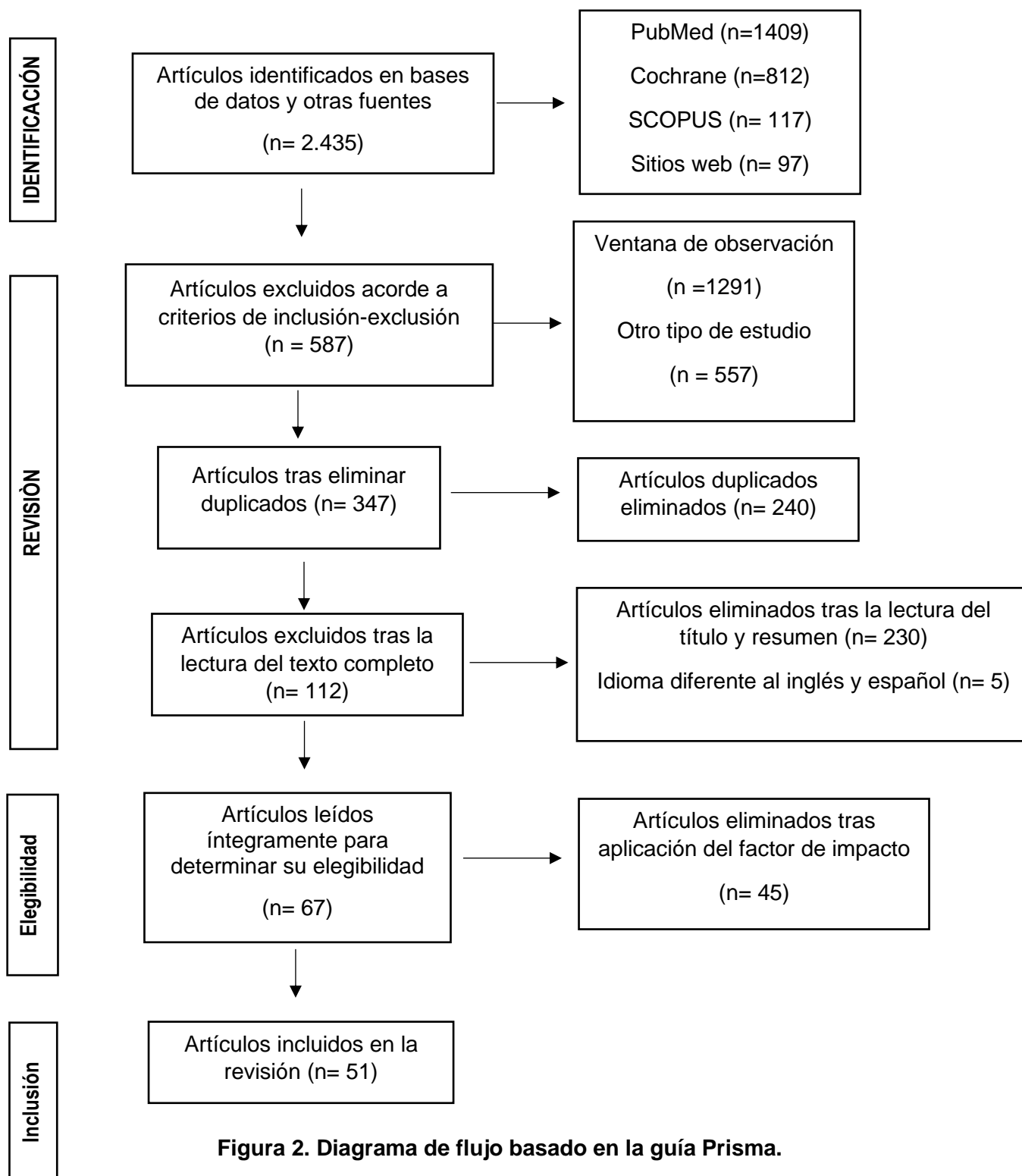


Figura 2. Diagrama de flujo basado en la guía Prisma.

Fuente: Javier Enrique López Estrada, María José Acuña Gloria, 2023)

5.2. Resultados según el idioma.

Se obtuvo que, de los 51 artículos seleccionados para la realización de la revisión bibliográfica, 47 estaba publicados en idioma inglés, mientras que 4 estaban publicados en idioma español. Obteniéndose un porcentaje del 92% para el idioma inglés y del 8% para el idioma español como se muestra en la Figura 3.

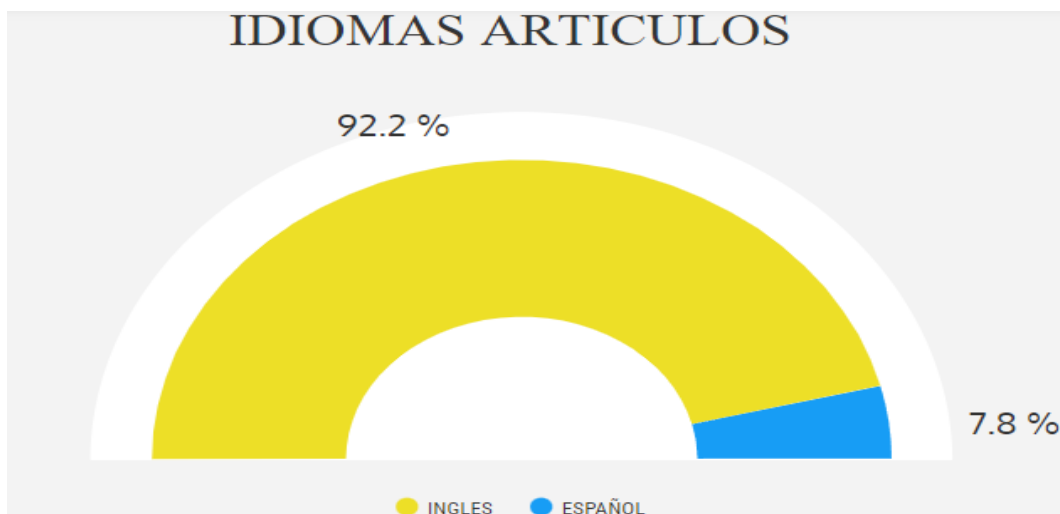


Figura 3. Resultados obtenidos según el idioma.

Fuente: Javier Enrique López Estrada, María José Acuña Gloria, 2023)

5.3. Resultados según el factor de impacto

Luego de filtrar los artículos científicos encontrados según su idioma, se aplicó el siguiente criterio de selección, el cual es el factor de impacto (Fi) de las revistas que publicaron dichos artículos, este valor se obtuvo consultando las bases de datos Journal Citation Reports (JCR) y Scimago journal & country rank (SJR), como resultado se encontró que los 51 artículos fueron publicados en 30 revistas científicas distintas (ver Tabla 1). Se consideró aceptable un factor de impacto mayor o igual a 1.5 con el fin de garantizar la calidad de la información recopilada, sin embargo cabe anotar que si un artículo presentó un índice H alto ($H > 10$), se incluyó sin importar que el factor de impacto de la revista que lo publicó fuese menor a 1.5, ya que el índice H demuestra que la información en ese artículo es de gran impacto y fue elaborada por un autor que goza de buena reputación, es por ello que las revistas de la 19 a la 29 a pesar de poseer un Fi menor que uno punto cinco fueron incluidas. Por otro lado, la revista 30 fue incluida ya que el artículo en ella poseía alta relevancia para el desarrollo de la monografía pese a que su factor de impacto no se encontraba disponible, además, el autor tenía un índice $H > 1$.

Tabla 1. Factor de impacto de las revistas.

N°	Revista	FI
1	BMC MEDICINE	10.177
2	Journal of Allergy and Clinical Immunology	9.192
3	Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology	7.881
4	archives of medical research	6.014
5	International Journal of Molecular Sciences	6.009
6	Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences	5.576
7	Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	4.495
8	Pediatric Allergy and Immunology	4.082
9	Allergology International	3.949
10	international archives of allergy and immunology	3.445
11	Current Vascular Pharmacology	3.118
12	Annals of Allergy, Asthma and Immunology	2.783
13	Therapeutic Drug Monitoring	2.556
14	Immunology and Allergy Clinics of North America	2.403
15	Current Problems in Cancer	2.320
16	Anti-Cancer Drugs	2.270
17	Leukemia and Lymphoma	1.715
18	American Journal of Health-System Pharmacy	1.523
19	actas dermo sifiliograficas	1.225
20	Revista Clínica Española	1.120
21	Anales de Pediatría	1.110
22	Farmacia hospitalaria (grupo aula medica S.A)	0.785
23	Hong Kong Medical Journal	0.772
24	BMJ CASE REPORT	0.769
25	ALERGIA MEXICO	0.530
26	Turkish Society of Cardiology	0.513
27	Revista colombiana de Gastroenterología	0.222
28	PNEUMA	0.196
29	latreia	0.182
30	the scientific journal of Clínica las Conde	N.D

N.D (No disponible)**Fuente:** (Javier Enrique López Estrada, María José Acuña Gloria, 2023)

5.4. Resultados según el índice h

Para la aplicación de este criterio se tuvo en cuenta que el valor del índice de Hirsch del autor principal del artículo fuese mayor o igual a 1 ($h \geq 1$); para la obtención de estos valores se consultó la base de datos de Scopus. Al ser el índice h un criterio de inclusión, se tuvieron en cuenta todos los artículos preseleccionados inicialmente, sin importar que la revista donde fueron publicados no cumpliera con el criterio de factor de impacto. Los artículos que cumplieron este parámetro fueron finalmente seleccionados para la elaboración de la monografía.

En la tabla 2 se muestra el índice h del autor principal de los artículos finalmente seleccionados, los autores que tienen fechas distintas a las descritas en la ventana de observación fueron escogidos por la información que se maneja en sus artículos, la cual fue de gran relevancia para la investigación.

Tabla 2. Índice h de los autores principales de los artículos.

No.	Autores - Años	Tipo de documento	H
1	Calderón de la Barca Sánchez, Manuel - 2012	Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile.	127
2	Demoly, Pascal M. - 2014	International Consensus on drug allergy. Allergy.	93
3	Schulz, Kenneth F. - 2010	CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials.	88
4	Kurt-Jones, Evelyn A. - 2021	How to manage aspirin hypersensitivity in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and a drug-eluting stent.	64
5	Castells Mariana Concepción - 2017	Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches.	59
6	Khan, David Ali - 2019	Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. J Allergy Clin Immunol Pract.	54
7	Bahlis, Nizar Jacques - 2019	Slow lenalidomide desensitization protocol for patients with multiple myeloma: case series from a single center. Leuk Lymphoma.	49
8	Bose, Suryasarathi - 2016	An unusual case of immediate hypersensitivity reaction to a common medication.	47
9	Martínez, N. Lorenzo - 2020	A pediatric desensitization protocol for etoposide.	45
10	Aznar, Justo A - 2010	Análisis del índice-h y propuesta de un nuevo índice bibliométrico: el índice global.	44
11	Teuber, Suzanne S. - 2012	Nonallergic Drug Hypersensitivity Reactions.	43
12	Gagnier, Joel Joseph - 2013	The CARE Guidelines: Consensus-Based Clinical Case Reporting Guideline Development.	38
13	Del Río-Navarro, Blanca E. - 2010	Carboplatin hypersensitivity and desensitization in an infant.	33
14	Bar-Sela, Gil - 2010	Successful desensitization protocol for hypersensitivity reaction caused by sunitinib in a patient with a gastrointestinal stromal tumor.	32
15	Stevens, Whitney W. - 2021	The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.	28
16	García-Merino, Juan Antonio - 2010	Monoclonal antibodies. Basic features.	27
17	Vishnevsky, Alexander Yu - 2019	Treatment of Clopidogrel Hypersensitivity: The Jefferson Approach.	27

No.	Autores - Años	Tipo de documento	H
18	Minguela, Alfredo - 2017	Tipos de reacciones de hipersensibilidad.	26
19	Caimmi, Silvia María Elena - 2019	Drug desensitization in allergic children.	25
20	Ensina, Luis Felipe Chiaverini - 2014	Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. <i>Pediatr.</i>	20
21	Cernadas, Josefina Rodríguez - 2012	Desensitization to antibiotics in children. <i>Pediatric Allergy and Immunology.</i>	18
22	Díaz Martín, David - 2021	Mecanismos de daño en las reacciones de hipersensibilidad.	18
23	flores Jesús - 2013	Farmacología Humana 6ta edición.	17
24	Öztürk, Ersin - 2017	Desensibilización a rituximab en tres pacientes con alergia severa a rituximab.	17
25	Sánchez Caraballo, Jorge Mario. - 2014	Desensibilización al ácido acetilsalicílico como tratamiento para la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides.	16
26	Pérez-Rodríguez, Esteban - 2018	Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol.	14
27	Morales Miguel Ángel - 2003	Receptores farmacológicos.	14
28	Cardona, Ricardo V. - 2021	algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital.	13
29	Modena, Brian D. - 2017	Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management.	13
30	Talreja, Neetu - 2014	Successful desensitization to agalsidase beta after anaphylaxis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i>	13
31	González-Sánchez, Manuel, - 2013	Reacciones alérgicas a fármacos.	13
32	Giner-Muñoz María Teresa - 2013	Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra.	11
33	Carrasco Manuel - 2002	Citología, fisiología y patología de hematíes y leucocitos.	9
34	Beltrán, Oscar - 2021	Factor de impacto.	8
35	Kendirlinan, Reşat - 2019	Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study.	7
36	Turco, Timothy L. - 2018	Presentation and management of the delayed type of hypersensitivity reaction with bendamustine.	7
37	López Tiro José Jesús - 2001	Hipersensibilidad a medicamentos / Drugs hypersensitivity.	6
38	Veleiro-Pérez Beatriz - 2009	Iniciándonos en la alergia a medicamentos.	6
39	Botson, John K. - 2020	Pegloticase hypersensitivity desensitisation: an outpatient, 3-bag, 12-step protocol.	4
40	Lorenzo Fernández Pedro - 2017	Conceptos fundamentales en drogodependencias. CAPÍTULO 1.	4

No.	Autores - Años	Tipo de documento	H
41	Matos-Benavides, Edgar Emilio - 2015	CAPITULO 15.5 ALERGIA A MEDICAMENTO.	3
42	Sangrador-Pelluz, Cristina - 2013	Protocolo de desensibilización a cisplatino.	3
43	Stutius, Lisa M. - 2010	Sublingual Desensitization for Buprenorphine Hypersensitivity.	3
44	Zambernardi, Agustina - 2018	Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante.	3
45	Salinas, Jessica - 2012	Mecanismos de daño inmunológico.	2
46	Arroyo Monterroza, Dadier Antonio - 2016	Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Reporte de 3 casos.	1
47	Castells Guitart, Mariana C - 2014	Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century.	1
48	Muñoz Roman, C. - 2019	Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros.	1
49	Puerro Vicente, M. - 2013	Positive assessment of drugs: 4th quarter 2012.	1
50	Bellaiza-Cantillo, Wilhelm - 2018	Excipiente en el Desarrollo de Medicamentos Solidos de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroides (AINES): una Selección Cuidadosa para una Formulación Robusta y Eficaz.	1
51	Verne Martin, Carlos Eduardo - 2017	Important concepts in immunizations.	1

Fuente: (Javier Enrique López Estrada, María José Acuña Gloria, 2023)

6. HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS.

6.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.

Una reacción alérgica es una reacción mediada inmunológicamente. En general, suelen incluirse no sólo las reacciones alérgicas mediadas por IgE, sino todas las reacciones adversas a fármacos con mecanismo inmunológico probado o probable. Para que se produzca una reacción de estas características, tiene que haber una exposición continuada a un medicamento (o a uno estructuralmente relacionado), lo que conlleva a una producción de anticuerpos específicos o de células T sensibilizadas. (25)

La incidencia y prevalencia reales de la alergia a fármacos son desconocidas. Algunos estudios estiman que solo se comunica alrededor de un 6.9% de las reacciones adversas a fármacos. Por otra parte, es difícil saber qué porcentaje de las reacciones comunicadas está causada realmente por el fármaco y cuántas de estas son realmente reacciones de hipersensibilidad. Los estudios en población hospitalaria arrojan resultados variables y utilizan diferentes metodologías. En 1999 Lazarou et al publicaron un meta-análisis de 16 estudios realizados entre 1966 y 1996, que reportaba una incidencia de reacciones adversas a fármacos del 15.1% entre población hospitalizada, con un 6.7% de reacciones graves y un 3.2% de exitus, lo que las convertiría en la 5ª causa muerte hospitalaria en el momento de la publicación del estudio, aunque un estudio posterior hacía serias críticas a la metodología de este trabajo, demostrando que la tasa de mortalidad había sido seriamente sobrestimada. (26)

6.2. GENERALIDADES.

La alergia a fármacos es un problema cada vez más frecuente en nuestro medio. Cualquier fármaco es potencialmente capaz de inducir una respuesta inmunitaria y, por tanto, una reacción alérgica.

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (DHR, por sus siglas en inglés) son efectos adversos de fármacos que clínicamente se asemejan a reacciones alérgicas. Las alergias a fármacos son DHR para las que se demuestra un mecanismo inmunológico definido (ya sea un anticuerpo específico del fármaco o una célula T). (27)

La desensibilización a fármacos se define como la inducción de un estado temporal de tolerancia a un fármaco que sólo puede mantenerse mediante la administración continua del medicamento responsable de la reacción de hipersensibilidad.

La desensibilización es un procedimiento de alto riesgo y solo debe ser utilizada por médicos capacitados en pacientes seleccionados cuando las alternativas son menos efectivas o no están disponibles, y después de establecer un análisis de riesgo/beneficio. (28)

La desensibilización al fármaco altera la respuesta inmunitaria para inducir un estado de tolerancia clínica temporal al fármaco alérgico aumentando gradualmente las dosis del fármaco a intervalos de tiempo fijos. (29)

6.3. TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD.

De manera general cuando se pretende comprender los tipos de hipersensibilidad es necesario destacar las reacciones adversas a fármacos y reacciones inmunológicas a fármacos.

6.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Las reacciones adversas a fármacos se pueden dividir en dos tipos, tipo A y tipo B. Las reacciones de tipo A constituyen del 85 al 90% de todas las reacciones adversas a los fármacos. Por su parte, las reacciones de tipo B representan el 10 a 15% de las reacciones adversas a los medicamentos, estas reacciones tipo B a su vez pueden dividirse como se señala a continuación:

- **Intolerancia a los fármacos:** Está referida a la toxicidad farmacológicamente predecible a uno o varios fármacos, lo cual se puede presentar a dosis bajas o subterapéuticas. El mecanismo involucrado podría reflejar el metabolismo del fármaco alterado o un aumento de la sensibilidad del órgano blanco.

- **Reacciones idiosincrásicas al fármaco:** Estas reacciones son distintas a las toxicidades farmacológicas conocidas para el fármaco en cuestión, pues pueden derivarse de diferencias genéticas propias del paciente. Ejemplos claros son los defectos enzimáticos como en el caso la deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT) que desencadena toxicidad por azatioprina en pacientes susceptibles, por lo cual algunos centros consideran el tamizaje de dicho defecto enzimático antes de iniciar la administración de dicho fármaco.

- **Reacciones inmunológicas a fármacos:** Las alergias a fármacos se deben a respuestas inmunológicas específicas a los medicamentos que puede ser mediada por anticuerpos o por células T y tiene una base etiopatogénica en la Clasificación de Gell y Coombs, y la subclasificación de Pichler.

Si bien la clasificación de las reacciones adversas a medicamentos es bastante simplificada, no todas estas encajan de modo apropiado en las categorías A o B.

En esas circunstancias, se han desarrollado otras categorías para disminuir la dificultad de categorizar a las reacciones en las dos desarrolladas inicialmente. De este modo, tenemos a las categorías C (crónica), que persiste por un periodo prolongado de tiempo como en el caso de la osteonecrosis ocasionada por los biofosfonatos. Por otra parte, tenemos a la categoría D (retardada) que aparece luego de un periodo relativamente largo de tiempo. Finalmente, la categoría E (de fin de uso) se ilustra con los síndromes de retirada de drogas como benzodiazepinas que ocasionan alteraciones perceptuales, insomnio y ansiedad. (30)

6.3.1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS A FÁRMACOS

- CON BASE AL MOMENTO DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (DHR) son heterogéneas. Clínicamente, las DHR se clasifican comúnmente como inmediatas o no inmediatas/tardías según su aparición durante el tratamiento.

Las DHR inmediatas posiblemente son inducidas por un mecanismo mediado por IgE y ocurren dentro de 1 a 6 h después de la última administración del fármaco. Por lo general, ocurren dentro de la primera hora después de la primera administración de un nuevo ciclo de tratamiento. Suelen manifestarse como síntomas aislados como urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal).

Las DHR no inmediatas pueden ocurrir en cualquier momento a partir de 1 h después de la administración inicial del fármaco. Suelen ocurrir después de muchos días de tratamiento y, a menudo, se asocian con un tipo de mecanismo alérgico retardado dependiente de células T. Los exantemas maculopapulares y la urticaria tardía son las presentaciones clínicas más comunes de las DHR no inmediatas. (30)

- CLASIFICACIÓN BASADA EN EL MECANISMO INMUNOLÓGICO:

Las reacciones inmunológicas, ya sea causadas por fármacos, infecciones o procesos autoinmunes, se han dividido en cuatro categorías (I a IV) según el sistema de Gell y Coombs y su modificación reciente que amplía a la clasificación de tipo IV. Los fármacos causan reacciones de tipo I y IV mucho más comúnmente que los tipos II y III, que generalmente requieren de una exposición al fármaco más prolongada. (31)

- **CLASIFICACIÓN DE GELL Y COOMBS DE LAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS A LOS FÁRMACOS:**

REACCIONES DE TIPO I (Reacción IgE mediada, inmediata)

Las reacciones de tipo I requieren la presencia de IgE específica hacia el fármaco son de inicio inmediato y mediado por IgE, mastocitos o basófilos. Una vez formada, la IgE específica del fármaco ocupa los receptores de superficie en los mastocitos y los basófilos de todo el cuerpo. (32)

REACCIONES DE TIPO II (Citotoxicidad dependiente de anticuerpo)

De inicio retardado y causado por la destrucción celular mediada por anticuerpos, generalmente IgG. Sus factores predisponentes son poco conocidos. Las reacciones de tipo II son poco comunes e implican la destrucción celular mediada por anticuerpos que pueden darse cuando los fármacos se unen a las superficies de ciertos tipos de células y actúan como antígenos. (32)

REACCIONES DE TIPO III (Enfermedad inmune compleja)

En una reacción de tipo III, se cree que el fármaco, incluidos los productos biológicos, actúan como un antígeno soluble. En esta capacidad, el fármaco se une a la IgG específica del fármaco, formando pequeños complejos inmunes que pueden activar el complemento y precipitar en diversos tejidos, incluidos los vasos sanguíneos, las articulaciones y los glomérulos renales. Estos complejos inmunes se unen a receptores Fc-IgG de células inflamatorias y activan el complemento, dando lugar a una respuesta inflamatoria. Estas reacciones son poco comunes y generalmente se observan en el contexto de la administración prolongada de medicamentos a altas dosis, de modo similar a las reacciones de tipo II. (32)

REACCIONES TIPO IV (Hipersensibilidad mediada por células o retardada)

Las reacciones de tipo IV implican la activación y expansión de las células T oligoclonales y policlonales, y no están mediadas por anticuerpos, a diferencia de los otros tres tipos anteriores. En algunos casos, también están involucrados otros tipos de células (macrófagos, eosinófilos o neutrófilos). Son de inicio retardado, requieren de una exposición prolongada al fármaco, pueden tomar muchas formas clínicas en las que en algunos casos pueden constituir una amenaza para la vida del paciente. Es necesario mencionar que esta clasificación se estableció antes de que sea posible realizar un análisis detallado de subconjuntos y funciones de células T. Con el desarrollo de nuevas herramientas las reacciones de tipo IV se subclasificaron en tipos IVa, IVb, IVc y IVd. Ello basado en que las células T pueden orquestar diferentes formas de inflamación dependiendo de las citoquinas producidas y de los otros tipos de células que se involucran, lo que lleva a definir dichas subcategorías. (32)

SUBCATEGORÍAS DE TIPO IV:

IVa: las reacciones de tipo IVa implican reacciones inmunitarias mediadas por células Th1 que activan los macrófagos que secreta interferón gamma (IFN-gamma), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-18 (IL-18). (32)

IVb: las reacciones de tipo IVb implican una respuesta mediada por células Th2 que secretan las citocinas IL-4, IL-13 e IL-5, y promueven la producción de células B, de IgE e IgG4, desactivación de macrófagos y respuestas de mastocitos y eosinófilos. Las reacciones de tipo IVb también pueden estar involucradas en la fase tardía de la inflamación alérgica, como la que se observa en los bronquios de pacientes con asma alérgica. (32)

IVc: Las reacciones tipo IVc comprometen células T efectoras citotóxicas. Las células T citotóxicas pueden emigrar al tejido inflamado y destruyen o inducen la apoptosis en células residentes. Se cree que las células T citotóxicas son importantes en la patogénesis de múltiples tipos de reacciones de hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos, como dermatitis de contacto, erupciones de fármacos maculopapulares y bullosos, y hepatitis inducida por fármacos. (32)

IVd: Las reacciones de tipo IVd implican inflamación neutrofílica estéril mediada por células T específicas. Este mecanismo se ilustra en la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en el cual, en las células T liberan IL-8 para reclutar neutrófilos y prevenir la apoptosis de neutrófilos a través de la liberación de factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF). (32)

Mecánicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones inmunológicas descritas por Gell y Coombs, pero las más comunes son las reacciones mediadas por IgE y células T. (28)

6.4. GRUPOS FARMACOLÓGICOS.

Se ha evidenciado que cualquiera puede ser alérgico a cualquier fármaco, esto debido a múltiples factores presentes en diferentes eventos, sin embargo, resulta de mucha utilidad saber cuáles son los grupos farmacológicos que más evidencia han presentado en la literatura a ser propensos generadores de reacciones de hipersensibilidad en las diferentes poblaciones:

- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y ANTIPIRÉTICOS

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de productos farmacéuticos utilizados principalmente con fines analgésicos, con la excepción del ácido acetilsalicílico (aspirina [AAS]), que además posee una indicación como antiagregante plaquetario. La disponibilidad de estos medicamentos sin receta, combinada con su uso a menudo de primera línea en la mayoría de los tipos de dolor y fiebre, los convierte en una de las clases de medicamentos más populares que se utilizan en todo el mundo.

La existencia de varios tipos de reacciones de hipersensibilidad puede hacer que el abordaje de estos pacientes sea algo desafiante. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad se pueden compartimentar con mayor eficacia en farmacológicas (secundarias a la inhibición de la ciclooxigenasa-1 [COX-1]) o un efecto específico (probablemente IgE). La presencia de reacciones a más de un AINE estructuralmente diferente informará en gran medida al médico sobre la presencia de una reacción de hipersensibilidad basada en COX-1.

Un estudio latinoamericano realizado en el año 2015 por el médico Edgardo José Jares, mostro que, de los casos confirmados de anafilaxia inducida por fármacos, el 57,8% fueron secundarios a un AINE. En 806 pacientes con reacciones adversas a medicamentos, se identificó anafilaxia en el 14,5%. Los AINE representaron la causa más frecuente. (31)

Los AINE son algunos de los medicamentos de venta libre más comunes utilizados. Los AINE inhiben las ciclooxigenasas (COX) que intervienen en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Se pueden encontrar dos tipos de COX en el cuerpo. La COX-1 se expresa de manera constitutiva en todas las células del cuerpo, pero la COX-2 es inducible por estimulación de citoquinas y se expresa solo en células inflamatorias. Los AINE, como la aspirina, bloquearán tanto la COX-1 como la COX-2, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, bloquearán solo la COX-2. Esta es la razón por la que los inhibidores de la COX-2 no están asociados con los efectos secundarios gástricos que se observan con los inhibidores de la COX-1.

Las reacciones de hipersensibilidad a los AINE fueron descritas por primera vez por Widal et al. [86] en su artículo sobre la asociación del asma, la sensibilidad a la aspirina y los pólipos nasales, y esto se ha denominado la tríada de Samter. Desde entonces, se han descrito múltiples tipos de reacciones a los AINE. Estas reacciones a los AINE se pueden clasificar en reacciones alérgicas o no alérgicas. (33)

Los AINEs, como conjunto de fármacos que comparten una serie de acciones, resultan idóneos para tratar el dolor, bien sea éste leve o moderado, fundamentalmente cuando es secundario a la inflamación. Ofrecen al usuario unos resultados muy satisfactorios en una variedad de episodios (dolores articulares, musculo esqueléticos, dentarios, cefaleas, dolores postoperatorios), en casos de dolor tipo crónico e, incluso, en las primeras etapas de dolor oncológico. Por ello, entre los principales grupos farmacológicos que se relacionan con la práctica del consumo de medicamentos de venta libre se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos. (34)

Los antipiréticos (AP) son fármacos de amplio consumo. En 2013, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención aconsejó que se puede recetar paracetamol e ibuprofeno para niños febriles en peligro. En un estudio transversal nacional en Francia, más del 80% de los profesionales de la salud recurrieron a AP para controlar la fiebre en los niños. El paracetamol fue el AP de primera elección entre el 88 % de los profesionales de la salud, mientras que el ibuprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), fue el preferido por el 11 %.

El diclofenaco sódico y el ácido mefenámico también se han recomendados como AP para los niños. Lo que hace que el uso de los puntos de acceso sea realmente omnipresente es su disponibilidad sin receta y sin receta. El consumo generalizado a menudo implica una mayor probabilidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM). El paracetamol y los AINE son dos de los fármacos más comunes para provocar una reacción alérgica o pseudoalérgica, secundaria a los agentes anestésicos generales y antibióticos betalactámicos. La prevalencia de hipersensibilidad a los AINE oscila entre 0,1% a 0,3%. (36)

- **ONCOLÓGICO (ANTICANCERÍGENO)**

Los agentes oncológicos se han implicado en reacciones locales y sistémicas. Se cree que algunas de estas reacciones, como las que resultan de los compuestos a base de platino, son alergias clásicas a medicamentos mediadas por IgE. Sin embargo, se desconocen los mecanismos de hipersensibilidad al fármaco de otros agentes y se cree que son de naturaleza "no alérgica". (34)

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a antineoplásicos se definen como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del fármaco, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Son poco frecuentes, y generalmente están asociadas a determinados grupos de antineoplásicos como los derivados del platino, taxanos, asparaginasas, anticuerpos monoclonales o epipodofilotoxinas.

Las manifestaciones clínicas de las RHS son muy diversas, e incluyen sofocos, alteraciones en el ritmo cardíaco y la presión arterial, disnea y broncoespasmo, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todo tipo de erupciones cutáneas. El mecanismo de acción asociado al desarrollo de dichas reacciones no se conoce en su totalidad, ya que no ha sido evaluado, y varía de un fármaco a otro. En el caso de las sales de platino, las RHS son de tipo I (mediadas por inmunoglobulina E), y se caracterizan por la desgranulación de basófilos y mastocitos con la consiguiente liberación masiva de histamina y otras sustancias pro-inflamatorias. (34)

- **ANTIBIOTICOS**

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos pueden ocurrir a casi todos los medicamentos y los antibióticos se encuentran entre las causas más comunes de este tipo de reacciones. La hipersensibilidad al fármaco puede afectar a cualquier órgano o sistema, y las manifestaciones varían ampliamente en gravedad clínica, desde prurito leve hasta anafilaxia. En la mayoría de los casos, el fármaco sospecho se evita en el futuro. En caso de infección, suele haber una alternativa antibiótica segura. Sin embargo, en algunos casos, no existe un tratamiento alternativo para una terapia óptima. En estas circunstancias, se puede realizar una desensibilización.

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos recetados con más frecuencia en niños y es más probable que se asocien con reacciones adversas (1–3). Los fármacos antimicrobianos, en particular los betalactámicos (BL), están frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad.

En la práctica clínica, es un problema común decidir qué antibióticos deben usarse en pacientes que han sido etiquetados como alérgicos a estos medicamentos.

A veces, estos pacientes son tratados con antibióticos que son menos efectivos, más tóxicos, tienen un espectro más amplio, más efectos secundarios y son más caros que el fármaco de primera elección. (28)

- OTROS

Las respuestas inmunes normales, tanto celulares como humorales, nos permiten el reconocimiento de lo propio y la eliminación de patógenos. Cuando estas respuestas son exageradas, o se producen frente a sustancias normalmente inocuas, gatillan enfermedades, y las denominamos mecanismos de daño o mecanismos de hipersensibilidad.

En toda respuesta inmunológica (normal o patológica), se requiere de una fase de sensibilización, que siempre es silente. Durante esta fase, las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos propios o extraños y los presentan a los linfocitos T CD4. Estos linfocitos serán los encargados de dirigir el tipo de respuesta inmune, ya sea de predominio celular o humoral contra este antígeno, en forma silente, hasta que, al sobrepasar un determinado umbral, se desencadena el daño inmunológico y la sintomatología clínica. (36)

La inmunoterapia con alérgenos es una forma eficaz de reorientar las respuestas inmunitarias inapropiadas en pacientes alérgicos mediante la administración sublingual o subcutánea de alérgenos. Los ensayos a gran escala, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (DBPC), los documentos de posición y los metanálisis han enfatizado la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con alérgenos sublingual (SLIT). Los organismos reguladores de muchos países han aprobado formulaciones en gotas y comprimidos para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica en adultos y en niños mayores de 5 años. Se han administrado más de un millón de dosis de SLIT en ensayos clínicos, y estimamos que se han administrado un total de alrededor de mil millones de dosis en todo el mundo desde el año 2000. (37)

La inmunoterapia subcutánea con alérgenos (SCIT, por sus siglas en inglés) es eficaz para el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma alérgica y la alergia al veneno de himenópteros (basado en ensayos DBPC y metanálisis de dichos ensayos); sin embargo, implica un riesgo bajo, pero no despreciable de reacciones anafilácticas potencialmente graves y mortales. (37)

6.5. MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA HIPERSENSIBILIDAD.

La hipersensibilidad es una reacción mediada inmunológicamente. La clasificación original de Gell y Coomb las divide en cuatro subtipos según la forma de respuesta inmune y el mecanismo efector responsable de la lesión celular y tisular:

Tipo I, inmediata o mediada por IgE; Tipo II, citotóxica o mediada por IgG/IgM; Tipo III, mediada por inmunocomplejos antígeno-IgG / IgM y Tipo IV, hipersensibilidad de tipo retardado o mediada por células T (38).

6.5.1. VÍAS MOLECULARES E INMUNOLÓGICAS.

Basándonos en la clasificación de Gell y Coomb, según el tipo de hipersensibilidad podemos explicar la vía molecular e inmunológica que toma el Fármaco (actuando como alérgeno) dentro de la célula para generar la respuesta causante de la lesión celular y tisular.

6.5.1.1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I (HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA O REACCIONES MEDIADAS POR IgE)

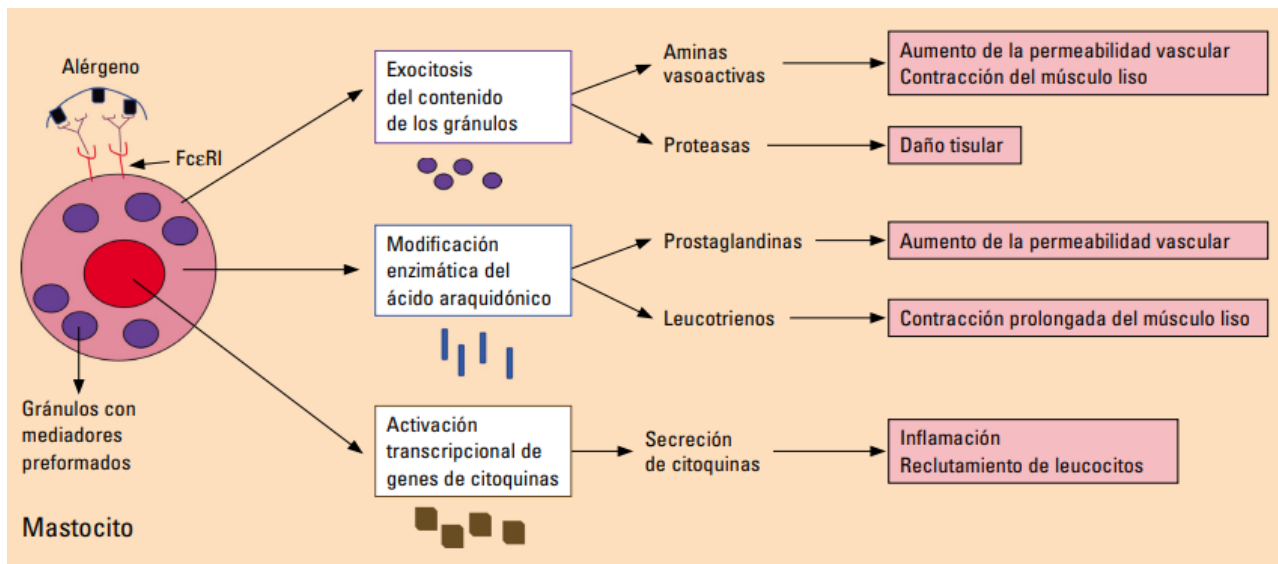


Figura 4. Efectos de los mediadores producidos por los mastocitos en la hipersensibilidad de tipo I. El entrecruzamiento de la IgE en un mastocito por un alérgeno inicia las cadenas de señalización del receptor Fc de alta afinidad para la IgE (FcεRI) que luego inicia múltiples vías de señalización. Estas vías de señalización estimulan la liberación del contenido de los gránulos de los mastocitos (aminas, proteasas), la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos) y la síntesis de diversas citoquinas. (38)

De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, esta respuesta corresponde a un mecanismo de daño mediado por linfocitos TH2 e inmunoglobulina E (IgE), también conocida como respuesta de hipersensibilidad inmediata. Durante la fase de sensibilización, se sintetiza IgE contra alérgenos, la cual se adosará a sus receptores en la superficie de mastocitos (fase silente). Cuando el nivel de IgE en los mastocitos alcance un nivel crítico, la siguiente exposición al alérgeno originará un entrecruzamiento de los receptores de IgE (FcεRI), que llevará a su desgranulación. Son las sustancias liberadas durante este proceso, las responsables de síntomas y signos como el broncoespasmo, los estornudos, la rinorrea, la congestión nasal, urticaria y angioedema, cólicos abdominales, diarrea, hipotensión y en los casos más graves, shock anafiláctico. (36)

- **Fase de sensibilización**

Los alérgenos habitualmente entran en el organismo por las mucosas de los aparatos respiratorio (vía inhalatoria), ocular conjuntival) o digestivo (ingestión) de forma prioritaria, aunque también puede tener lugar por la piel, por vía parenteral y por otras mucosas. Inicialmente, las células dendríticas (DC) del epitelio, a través del cual entran los alérgenos, captan los antígenos, los procesan y presentan los péptidos a los linfocitos Th novatos en los ganglios linfáticos. Los linfocitos T novatos se polarizan hacia linfocitos Th2 o Tfh, que secretan citoquinas características de la polarización Th2. Los linfocitos Tfh favorecen la diferenciación de los linfocitos B novatos hacia linfocitos B productores de IgE. Los anticuerpos IgE específicos del alérgeno producidos por las células plasmáticas son capturados por los receptores de alta afinidad para la región constante de la IgE (FcεRI), localizados en la superficie de los mastocitos y basófilos. (38)

- **Activación de linfocitos TH2**

Luego del ingreso al organismo, los alérgenos son captados por células dendríticas (ubicadas en epitelio nasal, bronquial, tejido linfoide de mucosas digestivas, etc.). Estas células procesan los antígenos en su interior, migran hacia los linfonodos regionales, donde presentan los péptidos derivados del alérgeno en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a un linfocito T naïve. Este proceso también ocurre en las mucosas respiratorias de pacientes asmáticos, y digestiva de pacientes con alergia alimentaria. La presencia de interleuquina 4 (IL4), y la ausencia de estímulos inflamatorios de la inmunidad innata (como ocurre en los procesos infecciosos), permiten la activación de los factores de transcripción STAT6 y GATA-3. Este último es el principal regulador de la diferenciación de este linfocito hacia un fenotipo TH2, y potencia la expresión de los genes de las interleuquinas 4, 5 y 13 (IL4, IL5 e IL13). Estas citoquinas son las responsables de que las células plasmáticas (linfocitos B) que reconocen el mismo

alérgeno, hagan un cambio en el isotipo de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas que secretan y comiencen a producir IgE. (38)

- **IgE/ Receptores**

La IgE así sintetizada es específica para el alérgeno gatillante. Un individuo puede producir IgE específicas para uno o varios alérgenos simultáneamente. Esta IgE sale a circulación y rápidamente se une a receptores específicos de alta afinidad, los FcεRI, ubicados en la superficie de mastocitos titulares y basófilos. Una vez unida a su receptor, la IgE está preparada para cumplir con su función de receptor específico para el alérgeno, y las células quedan así sensibilizadas y preparadas para reaccionar frente a un próximo encuentro con el antígeno. Cuando esto ocurre, el entrecruzamiento de receptores FcεRI que se unen a un alérgeno polivalente, permite que sus porciones intracelulares, acopladas a tirosin kinasas activen una cascada de señales hacia el intracelular, que culminan en la desgranulación de las células efectoras. (38)

- **Fases de la respuesta**

Las células efectoras del daño en la hipersensibilidad inmediata son los mastocitos, basófilos y eosinófilos, que comparten la característica común de poseer gránulos citoplasmáticos ricos en mediadores preformados y su capacidad sintetizar de novo mediadores lipídicos y citoquinas. (38)

6.5.1.2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II

La reacción de hipersensibilidad de tipo II se refiere a una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos, en la que los anticuerpos, de isotipo IgG o IgM, se dirigen contra antígenos celulares o de la matriz extracelular con daño o muerte celular, la pérdida funcional o la lesión de los tejidos. En la hipersensibilidad tipo II, tras la exposición al agente desencadenante, se producen autoanticuerpos, o frente al agente desencadenante (fármaco en la superficie celular) de clase IgG e IgM por las células B (fase de sensibilización), lo que promueve posteriormente una serie de resultados patogénicos (fase efectora). La fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad tipo II se puede clasificar en tres tipos: depleción o destrucción celular sin inflamación, inflamación mediada por el complemento o el receptor Fc y disfunción celular por anticuerpos. El proceso involucra una serie de eventos inmunomediados que pueden tomar diferentes formas. (38)

- Depleción o destrucción celular sin inflamación

Los anticuerpos se unen a la superficie de la célula diana, particularmente los anticuerpos de isotipo IgG, y a través de su porción Fc es reconocido por el receptor Fc respectivo en la superficie de los macrófagos y, por lo tanto, actúan como una opsonina (fig. 2). Una opsonina es cualquier molécula que potencia la fagocitosis de cualquier sustancia. Por ello, al unirse tanto a la célula diana como al receptor Fc del macrófago, activa al macrófago y hace que este fagocite la célula diana¹⁷. Los anticuerpos, al unirse a la célula diana y opsonizarla, pueden activar la vía del complemento, dando como resultado la formación del componente del complemento C3b, que también actúa como una opsonina y es reconocido por los receptores para complemento presentes en la superficie de los macrófagos (fig. 2). Esto, a su vez, activa los macrófagos y hace que fagociten a la célula, lo que da como resultado la depleción de la misma.

- Inflamación mediada por el complemento o el receptor fc.

Los anticuerpos pueden activar la vía del complemento al unirse a los autoantígenos, lo que da como resultado la formación de los componentes del complemento C3a y C5a, que actúan como factores quimiotácticos para los neutrófilos, provocando el reclutamiento de los mismos y dando como resultado su activación. Estos neutrófilos activados liberan enzimas y especies reactivas de oxígeno que dañan los tejidos. (38)

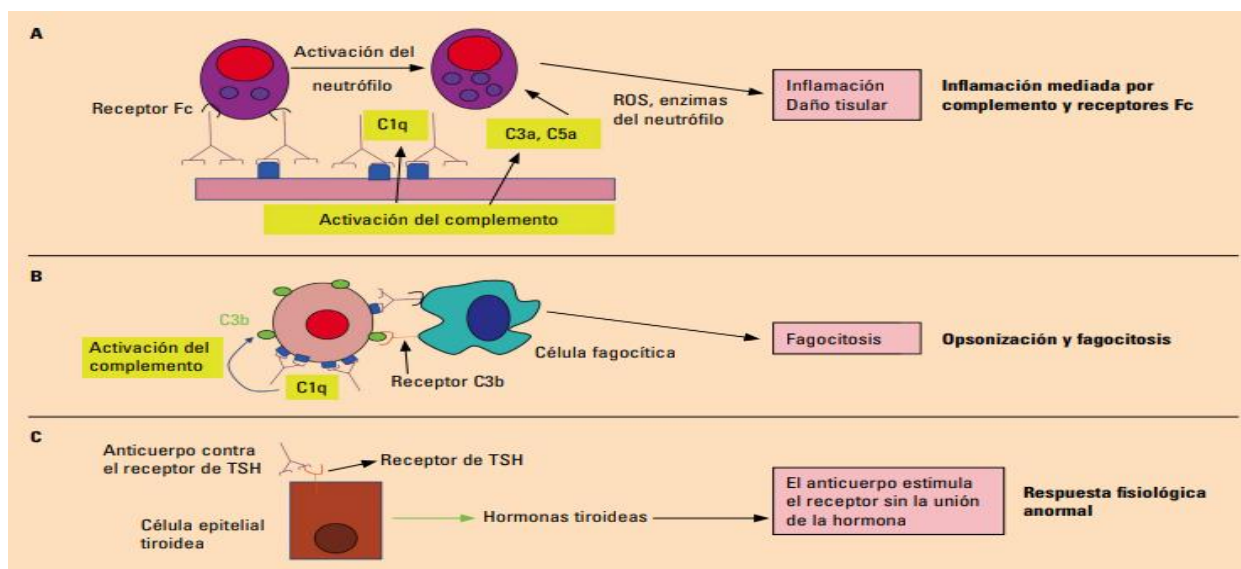


Figura 5. Mecanismos efectores de enfermedad mediados por anticuerpos (tipo II). Los anticuerpos causan enfermedad induciendo inflamación en el sitio de depósito (A); células opsonizadas y fagocitosis (B) e interfiere con las funciones celulares normales, como la señalización del receptor de hormonas (C). Los tres mecanismos se observan con anticuerpos que se unen directamente a sus antígenos diana. ROS: especies reactivas del oxígeno; TSH: hormona estimulante de la tiroides. (48)

- Disfunción celular mediada por anticuerpos

Los autoanticuerpos se unen a los receptores en las células diana induciendo su activación. Esta interacción se sigue de disfunción celular sin causar inflamación o destrucción. Por ejemplo, en la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos se unen al receptor de tirotropina (TSH) en las células foliculares tiroideas, lo que produce una sobreproducción de hormonas tiroideas. Estos autoanticuerpos estimulantes conducen a la producción autónoma de hormonas tiroideas por parte de las células foliculares, que no son inhibidas por la reducción de la TSH secundaria a los niveles altos de hormonas tiroideas en la sangre, lo que da como resultado un hipertiroidismo. (38)

6.5.1.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

En la reacción de hipersensibilidad de tipo III, la respuesta inmune anormal está mediada por la formación de agregados de antígeno-anticuerpo llamados inmunocomplejos. Estos inmunocomplejos pueden precipitar en varios tejidos como piel, sinoviales, vasos o glomérulos y activar la vía clásica del complemento. La activación del complemento conduce al reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y neutrófilos) que liberan enzimas lisosomales y radicales libres en el sitio de depósito de los complejos inmunes causando daño tisular. (38)

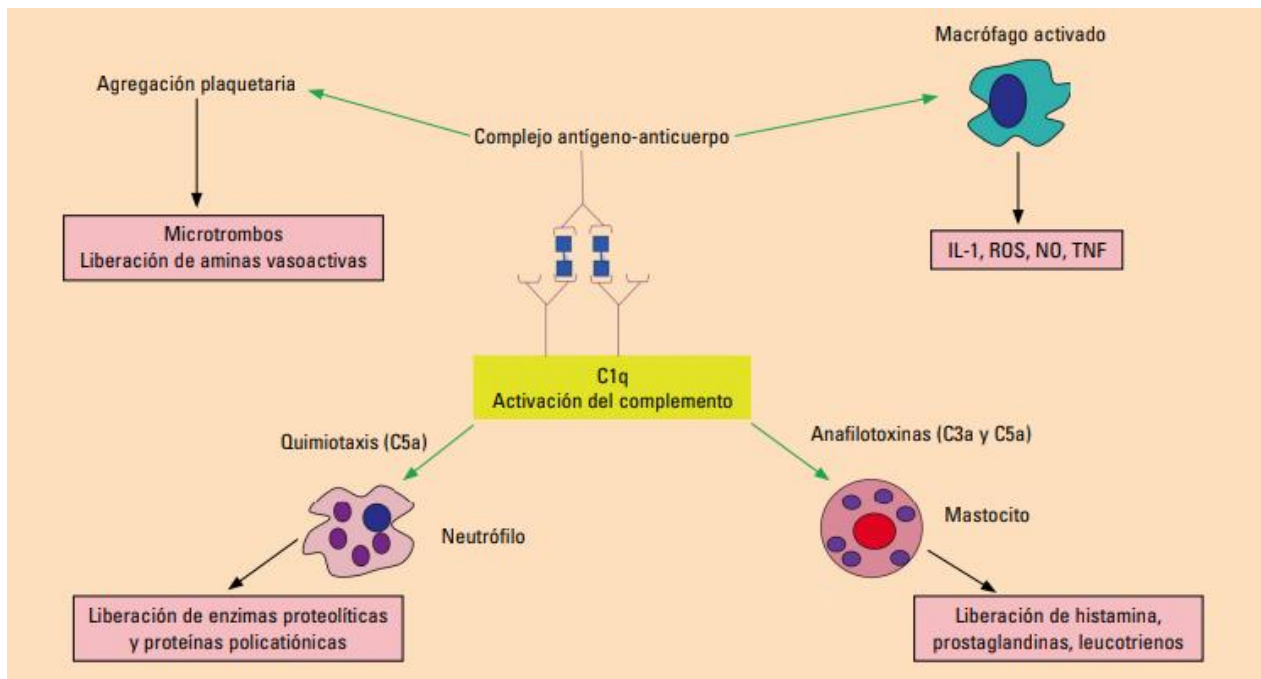


Figura 6. Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III) y sus mecanismos patogénicos subyacentes. NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas del oxígeno; TNF: factor de necrosis tumoral. (38)

6.5.1.4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV

Una reacción de hipersensibilidad de tipo IV está mediada por células T que provocan una reacción inflamatoria contra antígenos exógenos o endógenos. De forma variable y dinámica se implican otras células, como las de estirpe mielomonocítica, los eosinófilos y los neutrófilos. Después de la exposición al antígeno, se produce una respuesta inmune e inflamatoria local inicial que atrae a los leucocitos. El antígeno fagocitado por los macrófagos y DC se presenta a las células T, que luego se sensibilizan y activan. Estas células posteriormente liberan citoquinas y quimioquinas, que pueden causar daño tisular y provocar enfermedad. Como las células T específicas de antígeno necesitan tiempo para proliferar y luego sintetizar y secretar citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV también se conocen como reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). (38)

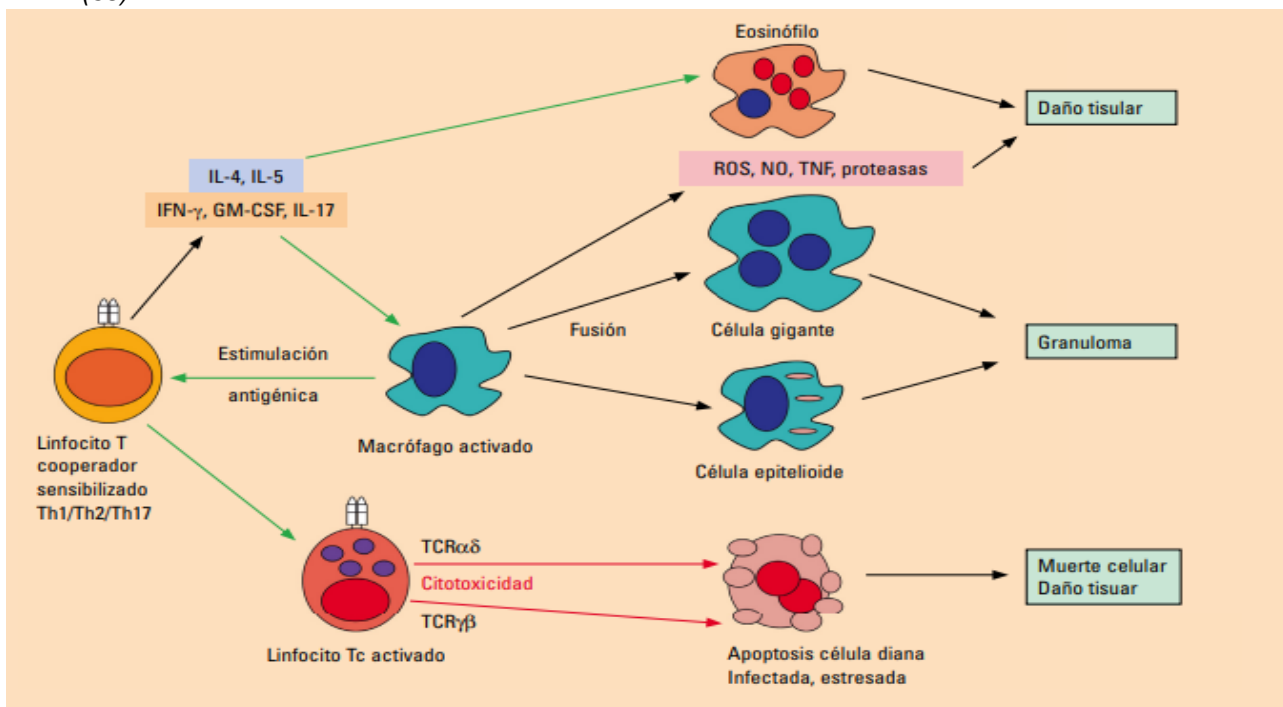


Figura 7. La base celular de la hipersensibilidad tipo IV. Las células Th activan a los macrófagos y células T citotóxicas. La IL-17 de las células Th17 también puede activar macrófagos. Las células Th reclutan eosinófilos. INF: interferón; NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas del oxígeno; TNF: factor de necrosis tumor (38).

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV tradicionalmente descrita como reacciones linfocitarias que llevan a la activación de macrófagos y formación de granulomas, como en el caso de la tuberculosis, o a acciones citotóxicas directas de linfocitos T CD8, como en el caso las hepatitis virales, su descripción fue ampliada por Pichler, quien la clasificó en cuatro subtipos, de acuerdo con las observaciones clínico-patológicas de las reacciones adversas a fármacos. (38)

- **Reacciones tipo IVa**

Estas reacciones involucran la activación de linfocitos TH1, los cuales producen grandes cantidades de interferón gamma (INF γ), principal citoquina activadora de macrófagos. Estas últimas células liberan enzimas lisosomales, especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico y más citoquinas pro-inflamatorias (como TNF α , IL1), lo cual daña el tejido localmente y atrae un rico infiltrado celular de neutrófilos y monocitos. (38)

- **Reacciones tipo IVb**

Estas corresponden a la fase tardía de las respuestas inmunes mediadas por linfocitos TH2 (ver mecanismo de daño tipo I): la elevada tasa de IL5 producida induce una inflamación eosinofílica en los tejidos. Este tipo de reacciones alérgicas es el que se observa en asma y rinitis alérgicas, en dermatitis atópica y en algunos tipos de exantemas maculopapulares inducidos por fármacos. (38)

- **Reacciones tipo IVc**

En este tipo de reacciones, son los propios linfocitos (CD4 y CD8) los efectores del daño: por sus acciones citotóxicas, mediadas por perforinas y granzimas y por contacto de moléculas Fas y FasL, lisan diversos tipos celulares como queratinocitos o hepatocitos. Este mecanismo es clave en varios tipos de enfermedades ampollares, como la necrólisis epidérmica tóxica por fármacos. (36)

- **Reacciones tipo IVd**

Corresponde a inflamaciones neutrofílicas, como las observadas en las pustulosis exantemáticas agudas (inducida por fármacos), o la enfermedad de Behçet. Los linfocitos producen la quimioquina CXCL8 que atrae neutrófilos y GM-CSF que evita su apoptosis. (38)

6.5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HIPERSENSIBILIDAD TIPO I:** los signos y síntomas de las reacciones de tipo I son directamente atribuibles a los mediadores vasoactivos liberados por los mastocitos y los basófilos. Los signos y síntomas más comunes son urticaria; prurito; enrojecimiento; angioedema de la cara, las extremidades o los tejidos de la laringe lo que provoca una opresión en la garganta con estridor o, en raras ocasiones, asfixia; sibilancias; síntomas gastrointestinales; hipotensión. (30) Las enfermedades más frecuentes son la rinitis y conjuntivitis alérgica, el asma bronquial, la dermatitis atópica (eccema) y las alergias a los alimentos.

Rinoconjuntivitis alérgica: También denominada fiebre del heno, es posiblemente la más frecuente de las enfermedades alérgicas, y es una consecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata a alérgenos frecuentes, como el polen de las plantas o los ácaros del polvo doméstico, introducidos en la vía respiratoria superior por inhalación. Los mastocitos de la mucosa nasal producen histamina y las células Th2 producen IL-13, lo que provoca una mayor producción de moco. Las reacciones de fase tardía pueden provocar una inflamación más prolongada o incluso crónica.

Alergias a los alimentos: Son reacciones de hipersensibilidad de tipo I a alimentos ingeridos que conducen a la secreción de los mediadores de los mastocitos de la mucosa y submucosa intestinales y también la orofaringe. Las manifestaciones clínicas características son el edema tisular, el aumento del peristaltismo, el aumento de la secreción epitelial de líquido y los síntomas asociados de tumefacción de la orofaringe, así como vómitos y diarrea. A menudo, a las reacciones alérgicas a los alimentos se asocia la rinitis, la urticaria y el broncoespasmo leve, lo que es indicativo de la circulación sistémica del antígeno, pudiendo producirse en ocasiones una anafilaxia sistémica.

Alergias mucocutáneas: Las reacciones alérgicas más habituales en la piel son la urticaria y la dermatitis atópica. La urticaria es una reacción aguda de habón y eritema inducida por los mediadores liberados por los mastocitos, y ocurre en respuesta al contacto local directo con un alérgeno o después de que el alérgeno entre en la circulación. La urticaria puede perdurar durante varias horas o días. La dermatitis atópica, también referida con frecuencia como eccema, forma parte de la tríada atópica que está constituida por dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma. Sin embargo, la dermatitis atópica puede aparecer también de forma aislada. Es un trastorno de la piel frecuente que parece ser debido a una reacción de fase tardía a un alérgeno en la piel. En la reacción cutánea de fase tardía, el TNF, la IL-4 y otras citoquinas, producidas probablemente por los linfocitos Th2 y de los mastocitos, actúan sobre las células endoteliales venulares para promover la inflamación.

Asma bronquial: Es una forma de alergia respiratoria en la que los alérgenos inhalados, a menudo indefinidos, estimulan a los mastocitos bronquiales para que liberen mediadores, incluidos los leucotrienos, que provocan episodios repetidos de constricción bronquial y obstrucción de las vías respiratorias. En el asma crónica, se produce una remodelación tisular con acúmulo de grandes cantidades de eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2 en la mucosa bronquial, se produce una secreción excesiva de moco en las vías respiratorias y el músculo liso bronquial se hipertrofia e hiperreactiva a diversos estímulos. Además, otras

subpoblaciones de linfocitos T, incluidos los Th1 y los Th17, así como linfocitos Th9, contribuyen a la patología de la enfermedad establecida. Algunos casos de asma no están asociados con la producción de IgE, aunque todos son causados por la activación de los mastocitos. En algunos pacientes, el asma puede desencadenarse por el frío o el ejercicio; se desconoce el mecanismo por el que cualquiera de estos hechos causa la activación de los mastocitos. La inflamación crónica en esta enfermedad puede continuar sin la activación del mastocito.

Anafilaxia: La forma más severa de hipersensibilidad inmediata es la anafilaxia. La anafilaxia es una reacción sistémica definida por el edema en múltiples tejidos y una reducción de la presión arterial, secundaria a la vasodilatación. Estos efectos se deben habitualmente a la presencia sistémica del antígeno introducido bien por inyección, por picadura del insecto o por absorción a través de una superficie epitelial como la mucosa intestinal.

El alérgeno activa los mastocitos en muchos tejidos, lo que da lugar a la liberación masiva de mediadores que alcanzan los lechos vasculares de todo el cuerpo. Esto provoca la reducción del tono vascular y la fuga de plasma, lo que conduce a una significativa reducción de la presión arterial o un choque, denominado choque anafiláctico, que es a menudo mortal.

Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superiores e inferiores, un edema laríngeo, una hipermotilidad intestinal, la producción de moco en el intestino y la vía respiratoria y lesiones urticariales en la piel. No se conoce qué mediadores del mastocito son los más importantes en el choque anafiláctico.

El tratamiento actual más eficaz es la epinefrina sistémica, que puede salvar la vida al revertir los efectos broncoconstrictivos y vasodilatadores de los mediadores del mastocito. La epinefrina también mejora el gasto cardíaco, lo que mejora la supervivencia en caso de amenaza de colapso circulatorio. Los antihistamínicos también pueden ser beneficiosos en la anafilaxia, lo que indica la participación de la histamina en esta reacción. (39)

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HIPERSENSIBILIDAD TIPO II:** la presentación clínica puede variar ampliamente en gravedad; los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar una enfermedad fulminante. Los síntomas generalmente aparecen al menos entre cinco y ocho días después de la exposición, pero pueden comenzar después de períodos de tratamiento mucho más largos. Los síntomas pueden comenzar en cuestión de horas si el medicamento causante se detiene y luego se reinicia. Las manifestaciones específicas dependen del tipo de célula afectada en cuestión:

Anemia hemolítica inducida por medicamentos: Puede presentarse con disnea, diversos grados de fatiga, palidez, ictericia, orina oscura, esplenomegalia o signos y síntomas del estado hiperdinámico, como pulsos salientes, palpitaciones y "zumbido en los oídos".

Trombocitopenia inducida por medicamentos: Se presenta con hemorragia petequiral en la piel y mucosa bucal, y trombocitopenia aislada, a menudo grave; es decir, menos de 20 000/uL en un paciente que toma uno o varios medicamentos. Puede haber esplenomegalia y hepatomegalia debido al secuestro de plaquetas en estos órganos.

La neutropenia o agranulocitosis inducida por fármacos: Se presenta días o semanas después de comenzar la medicación, a menudo con síntomas de infección agudos y clínicamente aparentes, como fiebre, estomatitis, faringitis, neumonía o sepsis. La administración posterior inadvertida se asocia con una recurrencia inmediata, incluso con dosis bajas. (30)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HIPERSENSIBILIDAD TIPO III: Las reacciones de tipo III generalmente se presentan como enfermedad del suero, vasculitis o fiebre por medicamentos. Los signos y síntomas tardan una o más semanas en desarrollarse después de la exposición al fármaco, ya que se necesitan cantidades significativas de anticuerpos para generar síntomas relacionados con los complejos antígeno-anticuerpo. (30)

La Fisiopatología de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos Durante las respuestas inmunitarias se generan inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, pero estos provocan enfermedades solo cuando se producen en cantidades excesivas, no se eliminan lo suficiente y se depositan en los tejidos. Los inmunocomplejos pequeños no se fagocitan a menudo y tienden a depositarse en los vasos sanguíneos más que los complejos grandes, que habitualmente eliminan los fagocitos. Los inmunocomplejos que presentan antígenos catiónicos se unen con afinidad elevada a los componentes de las membranas basales de carga negativa de los vasos sanguíneos y de los glomérulos renales. Estos complejos pueden producir lesiones tisulares intensas y duraderas.

Mecanismos de enfermedad: Las manifestaciones clínicas de la enfermedad mediada por inmunocomplejos dependen del tipo de antígeno y de la vía de exposición. Por ejemplo, la entrada intravenosa de antígeno puede provocar vasculitis, artritis y glomerulonefritis. La entrada por inhalación puede manifestarse con un síndrome pulmonar denominado NP. La inyección local del antígeno puede causar una lesión cutánea necrotizante llamada reacción de Arthus. La inflamación asociada a inmunocomplejos de los vasos de la dermis y la grasa subcutánea puede tener manifestaciones como erupción purpúrica,

eritema nudoso (nódulos rojos sensibles en la superficie anterior de las extremidades inferiores) o eritema multiforme (lesiones diana con afectación mínima de la mucosa, a menudo presente en las extremidades inferiores). (39)

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV:** Las reacciones que involucran células T tienen hallazgos prominentes en la piel, porque la piel es un depósito de un enorme número de células T. Las reacciones de tipo IV son típicamente retardadas y el tiempo para el inicio de los síntomas depende de la cantidad de células T activadas por la droga en el inicio en por lo menos 48 a 72 horas, lo cual a veces se prolonga a semanas después de la exposición al fármaco y luego de la reexposición, los síntomas pueden aparecer dentro de las 24 horas. Las expresiones clínicas pueden variar desde una:

Dermatitis de contacto: Es una reacción a los medicamentos que se caracteriza por eritema y edema con vesículas o ampollas que a menudo se rompen tópicamente, dejando una corteza. Esta forma combina el subtipo IVa con la subcategoría IVc. La dermatitis de contacto crónica y subaguda se caracteriza por liquenificación, eritema y descamación.

Erupciones maculopapulares: son una de las formas más comunes de reacciones retardadas a fármacos y pueden surgir de las reacciones inmunológicas de tipo IV, así como de otros mecanismos.

El "exantema intertriginoso y flexural simétrico, relacionado con el medicamento": anteriormente llamado síndrome del babuino, es una erupción farmacológica distintiva que típicamente se desarrolla a las pocas horas o días de la exposición al fármaco y presenta eritema en forma de V en las áreas glúteas o inguinales, a menudo con la participación de al menos otra área de flexión, como las axilas, los codos o las rodillas.

La pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP): Es un tipo raro de reacción caracterizada por pústulas superficiales, que generalmente aparece dentro de las 24 horas posteriores a la administración del fármaco culpable. Esta se ha reportado con el uso de antimicrobianos, antipalúdicos y bloqueadores de los canales de calcio.

La fiebre medicamentosa: Puede ser el único síntoma o el síntoma más prominente de hipersensibilidad a los medicamentos, acompañado en una minoría de casos de exantema no urticarial u otra afección orgánica.

Los medicamentos implicados en la fiebre medicamentosa incluyen azatioprina, sulfasalazina, minociclina, trimetoprim-sulfametoxazol, sirolimus y tacrolimus. Los pacientes con infección activa por VIH o fibrosis quística parecen estar en particular riesgo, con tasas más altas de fiebre medicamentosa a los medicamentos antirretrovirales y piperacilina-tazobactam, respectivamente.

El SSJ/NET: constituyen dermatitis ampollosas graves que son reacciones potencialmente mortales caracterizadas por fiebre y lesiones mucocutáneas que conducen a la necrosis y al desprendimiento de la epidermis. (32)

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS/DREES): El síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), también conocido como DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos), es una reacción adversa y severa a medicamentos. Tiene incidencia estimada de un caso por 10,000 exposiciones a anticonvulsivos, como la carbamazepina. La patogénesis se considera una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVb desencadenada por la exposición al fármaco relacionado. La manifestación clínica se caracteriza por fiebre, lesiones dermatológicas generalizadas, afectación de órganos internos, generalmente insuficiencia hepática aguda (afección hepática, manifestada como elevación de las transaminasas, hepatomegalia, colestasis o hepatitis fulminante), periodo de latencia y curso clínico prolongados, así como por una posible reactivación secuencial de varios virus del herpes humano (VHH). (37)

6.5.3. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS.

Se ha evidenciado durante años variedad de cuadros clínicos referentes a casos de hipersensibilidad a fármacos; las manifestaciones clínicas, los tipos de hipersensibilidad y sus mecanismos de acción dependerán siempre del grupo farmacológico causante de la reacción, la predisposición idiosincrática e individual de los pacientes y el tiempo de exposición al fármaco, por ello es de gran valor estudiar cada caso de manera individual y de forma ardua, siempre buscando la manera más viable de mejorar las condiciones de salud de los pacientes.

Podemos evidenciar cómo en un estudio realizado en el Departamento de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Eskişehir Osmangazi, en Eskişehir, Turquía, se observó una manera de manejar la hipersensibilidad a la aspirina en un paciente con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y un stent liberador de fármacos, El cómo se realizó su análisis y posterior tratamiento dando como resultado un protocolo de desensibilización a la aspirina. Este reporte de caso demostró que muchos pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) e hipersensibilidad a ASA pueden continuar usando ASA después de la terapia de desensibilización. Sin embargo, no está claro si este protocolo será fiable en todos los pacientes con hipersensibilidad a la aspirina. Por lo tanto, dicho protocolo debe probarse con más estudios en pacientes con enfermedades cardiovasculares. (40)

En un estudio realizado por Ricardo Cardona Villa, Libia Susana Díez Zuluaga, Ruth Elena Ramírez Giraldo, Jorge Mario Sánchez Caraballo, en el año 2013 en Medellín, Colombia, se realizó una Desensibilización al ácido acetil-salicílico como tratamiento para la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides, en dicho estudio se menciona como las opciones de tratamiento contra la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides incluyen la evitación de todos los analgésicos inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) o la desensibilización a ASA, continuando su consumo diario. Esta última opción terapéutica ha demostrado mejorar la calidad de vida, reducir la formación de pólipos nasosinusales, los episodios de sinusitis infecciosa, la frecuencia de las hospitalizaciones y de las cirugías para resección de pólipos; también mejora la hiposmia y reduce la necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos. (42)

En un estudio realizado por Dadier Antonio Arroyo Monterroza, Luis Ángel Escorcía Tobón, Jorge Alonso Lemus Castro y José Francisco Castro Bolívar en el año 2015 en la Clínica de la Costa Ltda., Barranquilla, Colombia. (43) Se reportaron 3 casos de Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico explican como el uso del ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario es considerado actualmente como una terapia esencial en el tratamiento de la enfermedad coronaria, preferentemente en el infarto agudo de miocardio; al inhibir de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1), evitando la síntesis de tromboxanos A₂ (TxA₂), de tal manera que se impide la agregación plaquetaria y no se obstruye el paso de la sangre hacia el corazón. Mencionan como la hipersensibilidad se explica por 2 mecanismos. (41)

El primero es el inmunológico, por la producción de inmunoglobulinas de tipo IgE sobre el ASA, se conoce que hay un aumento de la liberación de histamina de basófilos periféricos cuando se activa la señal del receptor de IgE después de que el ASA incrementa la fosforilación de los receptores de tirosina cinasa. El otro mecanismo de tipo farmacológico se explica como el ASA tiene afinidad por la COX,

la COX es necesaria para la síntesis de prostanooides como las prostaglandinas (PG) una de esas prostanooides es la PG E2 (PGE2), la cual inhibe la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LOX). Esta enzima es la encargada de la formación de derivados hidroxilados, leucotrienos (LT) y lipoxinas. Los LT son mediadores de la desgranulación de mastocitos, por consiguiente, se genera la liberación de histamina y citocinas. Cuando el ASA inhibe la COX-1, el ácido araquidónico queda en disposición para la 5-LOX y sus mediadores alérgicos, lo que da como resultado la reacción de hipersensibilidad. (43) Estos resultados de seguridad y eficacia proporcionan las bases para el uso continuado y ampliado de este enfoque para todos los pacientes en quienes la hipersensibilidad al fármaco impediría la administración de la terapia farmacológica de primera línea. (48)

Otro grupo farmacológico el cual evidencia reporte de gran cantidad de casos de hipersensibilidad son los antibióticos más precisamente los antibióticos betalactámicos; Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por un mecanismo inmunológico específico; de los betalactámicos, las penicilinas son el grupo más involucrado y mejor estudiado, debido a su alto consumo y a la estabilidad química de los conjugados que se forman.

Las manifestaciones clínicas aparecen inmediatamente después de la administración del medicamento (como máximo, una hora) y varían desde reacciones leves, como la urticaria, a graves y potencialmente fatales, como la anafilaxia. Estos síntomas se producen por una liberación rápida de histamina y otros mediadores inflamatorios. Las reacciones no inmediatas involucran todas aquellas reacciones que no están mediadas por la IgE, que ocurren con un intervalo superior a una hora tras la toma del fármaco. Las manifestaciones clínicas incluyen exantema maculopapular, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema fijo medicamentoso, dermatitis exfoliativa, reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia, púrpura, vasculitis leucocitoclástica, dermatosis liquenoide y fotosensibilización, entre otras. (48)

Sobre hipersensibilidad a fármacos anticancerígenos encontramos numerosos reportes gracias a la cantidad de reacciones de hipersensibilidad que son capaces de generar estos fármacos. Sobre los fármacos anticancerígenos; sabemos que todos los agentes de quimioterapia tienen el potencial de causar reacciones de hipersensibilidad. La disponibilidad y el uso cada vez más frecuente de estos agentes han llevado a un mayor número de sobrevivientes de cáncer.

Estos pacientes están expuestos a múltiples cursos de los mismos o similares quimioterapéuticos, y una mayor exposición conduce a la sensibilización y un aumento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. (45) Los niveles de triptasa medidos en el momento de la reacción de hipersensibilidad son clave para comprender el mecanismo de la reacción y su gravedad, durante la quimioterapia, los niveles de triptasa pueden aumentar de 2 a 5 veces el rango normal, lo que indica una desgranulación sistémica de los mastocitos a través de mecanismos IgE y no IgE. (46)

ejemplo de esto es un reporte realizado el año 2017 por Eva Pérez Rodríguez, Juan Antonio Martínez Tadeo y Natalia Pérez Rodríguez, Islas Canarias, España. En este estudio se realizaron 490 desensibilizaciones a la quimioterapia, Noventa pacientes fueron desensibilizados a 93 fármacos: oxaliplatino (30), carboplatino (16), paclitaxel (19), docetaxel (6), cetuximab (5), rituximab (6) y otros (11). Un número total de Se realizaron 490 procedimientos. Dieciséis pacientes (17,77%) presentaron 26 reacciones (5,3%). La mayoría de las reacciones aparecieron en pacientes insensibilizados a los platinos y en pacientes con reacciones graves. (45) Los pacientes sensibilizados con IgE y sin IgE pueden presentar síntomas similares y niveles elevados de triptasa sérica, lo que indica que los mastocitos y/o los basófilos son los objetivos celulares de estas reacciones. (44) En estos casos la desensibilización ha demostrado ser segura y eficaz en el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos de quimioterapia. Se han descrito diferentes protocolos, la mayoría de ellos con el uso de 3 o más soluciones del fármaco. (47)

Es por esto que en la mayoría de los casos reportados se emplea la desensibilización a fármacos como una de las herramientas más utilizadas y eficaces para combatir los casos de hipersensibilidad, por ejemplo, la mayoría de los protocolos de desensibilización con antibióticos lograron inducir tolerancia y provocar reacciones adversas menores durante el procedimiento, fácilmente tratables, sin necesidad de detener el procedimiento de desensibilización; (48) aun así, es necesario conocer y abarcar la información conocida sobre esta técnica.

6.6. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS.

6.6.1. LISTADO DE FÁRMACOS.

- ASA

El uso del ácido acetilsalicílico (ASA) como antiagregante plaquetario es considerado actualmente como una terapia esencial en el tratamiento de la enfermedad coronaria, preferentemente en el infarto agudo de miocardio (IAM)¹; al inhibir de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1) evitando la síntesis de tromboxanos A₂ (TxA₂), de tal manera que se impide la agregación plaquetaria y no se obstruye el paso de la sangre hacia el corazón. (42)

- CLOPIDOGREL

El clopidogrel es un fármaco tienopiridínico que inhibe la agregación plaquetaria al bloquear el receptor de adenosina difosfato P₂Y₁₂. Su uso junto con la aspirina como Terapia Antiplaquetaria Dual (TAPD) está actualmente indicado para la prevención de la trombosis del stent. Además, el DAPT está indicado en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) manejados médicamente, pacientes con accidente cerebrovascular y en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica. (48)

- ETOPÓSIDO

El etopósido es un inhibidor de la topoisomerasa II comúnmente utilizado en combinación con otros agentes de quimioterapia para el tratamiento de muchas neoplasias malignas pediátricas y adultas, como el linfoma de Hodgkin, los sarcomas, la leucemia y los tumores de células germinales. Si bien las reacciones de hipersensibilidad son algo raras, el etopósido se encuentra entre los medicamentos con un alto potencial para inducir dichas reacciones. Se ha informado que hasta el 3% de los pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al etopósido.

Las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el etopósido se atribuyen a los aditivos de la formulación, en particular al alcohol bencílico y al polisorbato-80. Se ha demostrado que este último provoca reacciones de hipersensibilidad mediante la liberación de histamina. (49)

- **BENDAMUSTINA**

La bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina con actividades alquilantes y antimetabolitos aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en marzo de 2008. Se ha estudiado el uso de bendamustina como monoterapia y en combinación con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab. La terapia combinada mostró un perfil de toxicidad menor en comparación con el régimen de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab sin comprometer su eficacia. Por lo tanto, la terapia combinada bendamustina-rituximab (BR) se ha convertido en un pilar terapéutico en el entorno clínico actual. BR es generalmente bien tolerado por los pacientes y rara vez se han informado reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad son motivo de preocupación cuando no se dispone de alternativas terapéuticas y pueden privar a los pacientes de la quimioterapia. Presentamos un protocolo de desensibilización a bendamustina en un paciente con reacción de hipersensibilidad retardada que presentó una reacción de urticaria generalizada tras la administración de este fármaco. Hasta donde sabemos, no se han descrito casos de desensibilización a bendamustina hasta la fecha. (50)

- **SUNITINIB**

Sunitinib (Sutentw, Pfizer, Nueva York, NY, EUA) es una molécula pequeña biodisponible por vía oral que inhibe múltiples tirosina quinasa receptoras, incluidos los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, 2 y 3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRa y b), el receptor del factor de células madre (KIT), la tirosina quinasa-3 similar a Fms (FLT3), el receptor del factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1R) y el receptor del factor neutrófico derivado de la línea celular glial (RET). Sunitinib fue aprobado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) avanzados con progresión de la enfermedad o en pacientes con intolerancia al mesilato de imatinib, según un estudio de fase III que demostró una ventaja en la supervivencia en comparación con el placebo. También fue aprobado como tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales (CCR) metastásico, después de mostrar una supervivencia libre de progresión más prolongada y mejores tasas de respuesta que el interferón a en estos pacientes. (51)

- **LENALIDOMIDA**

La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador que pertenece a una familia de medicamentos conocidos como IMiD, que también incluye talidomida y pomalidomida. Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de una variedad de neoplasias malignas hematológicas. La lenalidomida es particularmente común en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) y el síndrome mielodisplásico (MDS) 5q, pero también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de los linfomas y la leucemia linfocítica crónica (LLC). En el mieloma múltiple, la lenalidomida se usa en entornos de primera línea, recidivantes/refractarios y de mantenimiento. A menudo se usa en una variedad de combinaciones que incluyen corticosteroides como la dexametasona, con inhibidores de la proteasoma como bortezomib, carfilzomib, ixazomib y, más recientemente, con anticuerpos monoclonales como daratumumab. Además, la lenalidomida se usa como agente único para el mieloma múltiple en la terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre. (52)

- **CARBOPLATINO**

El CBP ha demostrado ser eficaz como tratamiento del cáncer. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad pronto se convirtieron en una preocupación importante con su uso. Aunque el mecanismo de estas reacciones aún se desconoce, puede estar involucrado un tipo inmediato de reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. Las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad asociadas al platino son típicas de una reacción de hipersensibilidad tipo I que incluye urticaria, broncoespasmo, erupción cutánea e hipotensión. La reacción de hipersensibilidad no suele desarrollarse durante la exposición inicial; por el contrario, aunque algunos casos se reportan después del primer ciclo, la mayor incidencia se presenta durante el séptimo ciclo. Las reacciones pueden variar desde leves (enrojecimiento facial y/o urticaria) hasta graves (disnea y anafilaxia). (53)

- **LARONIDASA**

El tratamiento con laronidasa es la mejor opción terapéutica individual para pacientes mayores de 18 meses con MPS-I, y las reacciones de hipersensibilidad pueden impedir la continuación del tratamiento. Aunque los eventos adversos más frecuentes asociados con la ERT son leves y están relacionados con la infusión (enrojecimiento, artralgia y dolor de cabeza), se describieron reacciones de hipersensibilidad anafiláctica severa, que requirieron la continuación de la terapia, en 1/45 pacientes en un ensayo clínico de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de MPS-I. (54)

- SULFONAMIDA

Los antimicrobianos de sulfonamida se informan comúnmente como causantes de alergia a medicamentos y se han implicado en una variedad de reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones mediadas por IgE inmediatas, erupciones cutáneas mediadas por células T benignas y reacciones adversas cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos. La reactividad cruzada es poco probable entre los antimicrobianos de sulfonamida y los no antimicrobianos de sulfonamida. En pacientes que desarrollan reacciones a una sulfonamida no antimicrobiana, no hay evidencia que sugiera que las sulfonamidas antimicrobianas y otras sulfonamidas no antimicrobianas puedan reaccionar de forma cruzada. Aunque las pruebas cutáneas inmediatas se pueden realizar en pacientes con antecedentes de reacciones inmediatas, con poca frecuencia son positivas y disminuyen con el tiempo. Las pruebas cutáneas tardías, incluidas las pruebas de parche para sulfonamidas, rara vez son positivas. Los desafíos con medicamentos son una herramienta útil para pacientes con reacciones tanto inmediatas como tardías a las sulfonamidas. El papel de la desensibilización con sulfametoxazol es controvertido ya que las tasas de reacciones de hipersensibilidad son similares entre la desensibilización y la provocación farmacológica. (55)

- BUPRENORFINA

La buprenorfina (Subutex, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc, Richmond, Va), un derivado alcaloide opiáceo semisintético con actividad agonista parcial del receptor opioide m y antagonista del receptor opioide k, se usa para el tratamiento de la dependencia de opioides o como analgésico de acción prolongada.

1. Está disponible en varias formas, incluidas las tabletas sublinguales, y tiene una vida media de eliminación plasmática media de 37 horas.
2. Al igual que otros opioides, puede causar reacciones de hipersensibilidad al activar directamente mastocitos o basófilos de manera dependiente de IgE.
3. Se han informado reacciones a la buprenorfina en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización: las reacciones más comunes incluyen erupciones, urticaria y prurito. Las reacciones menos comunes incluyen broncoespasmo, angioedema y shock anafiláctico. Sin embargo, tales reacciones sistémicas a la buprenorfina son raras. Ahora informamos sobre una mujer de 21 años con antecedentes de dependencia de opioides durante 6 años que tuvo reacciones de hipersensibilidad a muchos medicamentos opioides, incluidos buprenorfina, heroína, oxicodona, hidrocodona y metadona, y que se desensibilizó con éxito a la buprenorfina. (56)

- **ETANERCEPT**

El etanercept es una proteína recombinante humana dimérica compuesta por el receptor del factor de necrosis tumoral p75 y la porción Fc de la IgG1 humana. Se une de manera irreversible y competitiva a la membrana y al TNF- α circulante, evitando su interacción con los receptores de membrana en las células efectoras inmunitarias. Etanercept se considera una de las terapias de primera línea para diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluidas la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis idiopática juvenil.¹ Sin embargo, el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad local y sistémica a etanercept contraindica su uso en pacientes sensibilizados. (57)

- **PEGLOTICASA**

La pegloticasa es un tratamiento muy eficaz para la artropatía gotosa refractaria. Desafortunadamente, el medicamento también es altamente inmunogénico, lo que provoca reacciones a la infusión, pérdida de la eficacia del fármaco y anafilaxia. (60) (58)

- **BOMBA DE INSULINA Y GLARGINA**

Se tratan de unos sistemas de pequeño tamaño (similar a un busca personas) que permite infundir insulina de forma continua a nivel del tejido subcutáneo, dicha administración pretende cubrir las necesidades de insulina de una forma más fisiológica con el objetivo principal de conseguir el mejor control metabólico (HbA1c) y simultáneamente minimizar el número y riesgo de hipoglucemias, siempre y cuando dicho objetivo no se hubiera conseguido con TCI mediante MDI, incluido el uso de insulina Glargina. (60)

- **AGALSIDASA BETA**

Es una hidrolasa lisosomal, forma recombinante de alfa-galactosidasa A humana, obtenida por tecnología de ADN recombinante de células de ovario de hámster chino. Trata de restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar la globotriaosilceramida acumulada en los tejidos de los órganos. (61)

- **RITUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige a las células B positivas para CD20 y tiene un efecto positivo en la supervivencia general y libre de progresión en las neoplasias malignas linfoides de células B. La combinación de rituximab con tratamiento de quimioterapia mejora la supervivencia. Aunque el rituximab es una opción de tratamiento importante en las neoplasias malignas hematológicas, el riesgo de reacciones alérgicas es alto. Estas reacciones suelen estar mediadas por IgE y pueden variar en cuanto a la gravedad, desde urticaria hasta anafilaxia. Es

una opción interrumpir el tratamiento y omitir la terapia con rituximab en caso de reacciones alérgicas. La desensibilización a fármacos es otra opción y se han informado resultados exitosos al aplicar la desensibilización a tales reacciones. La desensibilización al fármaco altera la respuesta inmunitaria para inducir un estado de tolerancia clínica temporal al fármaco alérgico aumentando gradualmente las dosis del fármaco a intervalos de tiempo fijos. (29)

6.6.2. REACCIONES ADVERSAS, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES.

- AINES

Las reacciones adversas, manifestaciones clínicas y complicaciones que generan los AINES respecto a sus casos de hipersensibilidad son atribuidas a las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, mediadas por IgE. los signos y síntomas de las reacciones de tipo I son directamente atribuibles a los mediadores vasoactivos liberados por los mastocitos y los basófilos. Los signos y síntomas más comunes son urticaria; prurito; enrojecimiento; angioedema de la cara, las extremidades o los tejidos de la laringe lo que provoca una opresión en la garganta con estridor o, en raras ocasiones, asfixia; sibilancias; síntomas gastrointestinales; hipotensión; entre otros. (31)

- CLOPIDOGREL

Las reacciones de hipersensibilidad al clopidogrel generalmente se desarrollan dentro de las primeras 2 semanas de terapia e incluyen una erupción eritematosa, urticaria, angioedema y raras reacciones sistémicas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplásica y anafilaxia.

Se han descrito varios tipos de reacciones alérgicas en pacientes que reciben clopidogrel, siendo la más común una erupción macular eritematosa que se desarrolla en la cara, el tórax o el abdomen. Esta erupción se extenderá y eventualmente se volverá confluyente, a veces involucrando las extremidades. La mediana de tiempo desde la introducción del fármaco hasta la respuesta de hipersensibilidad es de 5 a 10 días, con una incidencia máxima a los 6 días. Otras reacciones cutáneas incluyen áreas localizadas de dermatitis, urticaria, prurito sin exantema y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Las reacciones sistémicas más raras y graves incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, síndromes de hipersensibilidad sistémica con fiebre, trombocitopenia y neutropenia, anemia aplásica, reacción similar a la enfermedad del suero y anafilaxia. (48)

- **ETOPÓSIDO**

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad (RH) con etopósido es baja (1-3%). En los casos en los que se producen, suelen presentarse en los primeros minutos de la infusión, aunque también pueden aparecer horas después de la administración relacionándolo con una reacción de tipo I mediadas por IgE. Los síntomas informados de reacciones de hipersensibilidad incluyen sofocos, dolor torácico, disnea, broncoespasmo, cianosis, hipotensión e hipertensión. (49)

- **BENDAMUSTINA**

Se ha informado que las tasas de reacciones de hipersensibilidad que son clínicamente consistentes con la erupción cutánea y la erupción cutánea de Grado 3 o 4 de los Criterios Terminológicos para Eventos Adversos son del 8 y 3 % para pacientes con LLC tratados con bendamustina, respectivamente. Aunque la etiología exacta de estas reacciones sigue sin estar clara, se encontró que el riesgo de desarrollarlas era mayor en pacientes que tomaban alopurinol o rituximab al mismo tiempo. (50)

- **SUNITINIB**

En los datos recopilados de los ensayos clínicos y de Información médica de Pfizer, hubo varias reacciones dermatológicas, incluida la reacción de la piel de manos y pies, decoloración de la piel, piel seca, dermatitis, sarpullido, cambios en el color del cabello y alopecia. Las erupciones cutáneas generalizadas (eritema, dermatitis maculopapular o seborreica) fueron principalmente de grado 1 o 2, tendieron a disminuir con el tiempo y rara vez requirieron una reducción de la dosis. El prospecto indica que la administración de Sunitinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a Sunitinib o a cualquier otro componente del producto.

Aunque las reacciones dermatológicas ocurren con frecuencia con Sunitinib, la aparición de erupciones de urticaria y otras reacciones medicamentosas mediadas por IgE no se menciona en la información del producto ni se informa en la literatura. (51)

- **LENALIDOMIDA**

La monografía del fármaco Lenalidomida recomienda la interrupción o discontinuación para erupciones cutáneas de grado 2-3, y la discontinuación para reacciones de grado 4, que incluyen angioedema, SJS, TENS y DRESS.

La tolerancia a las reacciones cutáneas a la Lenalidomida puede ocurrir con el tiempo de forma natural y se ha demostrado a través de protocolos de desensibilización. Se pueden seguir los protocolos de desensibilización si se pueden cumplir los siguientes criterios: necesidad del fármaco, insustituibilidad del

fármaco, falta de disponibilidad de fármacos que no presenten reacciones cruzadas, la reacción no es grave y los beneficios superan los riesgos. Las contraindicaciones para los protocolos de desensibilización incluyen reacciones a medicamentos potencialmente mortales como SJS, TENS o DRESS; trastornos autoinmunitarios inducidos por fármacos; Síntomas generales graves y afectación de órganos inducida por fármacos. (52)

- **CISPLATINO**

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a antineoplásicos se definen como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del fármaco, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Son poco frecuentes, y generalmente están asociadas a determina dos grupos de antineoplásicos como los derivados del platino, taxanos, asparaginasas, anticuerpos monoclonales o epipodofilotoxinas.

Las manifestaciones clínicas de las RHS son muy diversas, e incluyen sofocos, alteraciones en el ritmo cardíaco y la presión arterial, disnea y broncoespasmo, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todo tipo de erupciones cutáneas. (34)

- **CARBOPLATINO**

Desde su introducción, CBP ha demostrado ser eficaz como tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad pronto se convirtieron en una preocupación importante con su uso. Aunque el mecanismo de estas reacciones aún se desconoce, puede estar involucrado un tipo inmediato de reacción de hipersensibilidad mediada por IgE.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad asociadas al platino son típicas de una reacción de hipersensibilidad tipo I que incluye urticaria, broncoespasmo, erupción cutánea e hipotensión. La reacción de hipersensibilidad no suele desarrollarse durante la exposición inicial; por el contrario, aunque algunos casos se reportan después del primer ciclo, la mayor incidencia se presenta durante el séptimo ciclo. Las reacciones pueden variar desde no graves (enrojecimiento facial y/o urticaria) hasta graves (disnea y anafilaxia).

El diagnóstico de alergia se puede establecer a través de la historia clínica del paciente, pruebas cutáneas, pruebas de laboratorio y pruebas de provocación. Sin embargo, un diagnóstico fiable de hipersensibilidad a los medicamentos es particularmente difícil.

En este caso, sin embargo, el diagnóstico puede ser más fácil a pesar de los dos tratamientos farmacológicos que recibió el paciente, ya que la reacción de hipersensibilidad secundaria a la PCB se notó inmediatamente después de la administración del fármaco. La alergia a medicamentos generalmente es causada por reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE o reacciones de tipo tardío mediadas por células T. (53)

- **LARONIDASA**

La paciente tenía antecedentes de múltiples cirugías y fue diagnosticada con MPS-I cuando tenía 9 años. En enero de 2012 inició ERT con Laronidasa (20,3 mg/sem). Recibió cuatro infusiones sin incidentes y durante la quinta infusión, 90 min después de iniciado el procedimiento (velocidad de infusión 80 ml/h), presentó urticaria en oídos, cuello y espalda, hinchazón de labios, aumento de la temperatura corporal (37,3°C) sin síntomas respiratorios, digestivos o cardiovasculares. Se detuvo la infusión y se trató al paciente con 0,5 mg/kg de hidroxizina y 2 mg/kg de metilprednisolona. Los síntomas mejoraron y se reinició la infusión 1 h más tarde (20 ml/h). Después de 3 min, experimentó un nuevo episodio de urticaria generalizada y se suspendió la infusión. (54)

- **SULFONAMIDA**

Los antimicrobianos de sulfonamida son una alergia comúnmente reportada que ocurre en aproximadamente el 7% de los pacientes expuestos a esta clase. Las sulfonamidas se han implicado en una variedad de reacciones que incluyen reacciones inmediatas mediadas por IgE, erupciones cutáneas benignas mediadas por células T y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacciones adversas a fármacos, reacción a los síntomas sistémicos de eosinofilia (DRESS). Una preocupación con respecto al uso de sulfonamida es el potencial de reactividad cruzada entre todos los medicamentos que contienen un grupo funcional de sulfonamida.

Reacciones inmediatas; Aunque menos comunes que otras reacciones de hipersensibilidad, pueden ocurrir reacciones inmediatas debido a mecanismos mediados por IgE con antibióticos de sulfonamida. Las reacciones pueden variar desde la urticaria típica o el angioedema hasta la anafilaxia, que en casos raros ha provocado la muerte. Incluso se han producido reacciones inmediatas que van desde la urticaria de contacto hasta la anafilaxia con gotas oftálmicas tópicas de sulfametoxazol. Además, la propia trimetoprima puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. (55)

- BUPRENORFINA

Buprenorfina, al igual que otros opioides, puede causar reacciones de hipersensibilidad al activar directamente los mastocitos o los basófilos de manera independiente a la IgE.

Se han informado reacciones a la Buprenorfina en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización: las reacciones más comunes incluyen erupciones, urticaria y prurito. Las reacciones menos comunes incluyen broncoespasmo, angioedema y shock anafiláctico. Sin embargo, tales reacciones sistémicas a la Buprenorfina son raras.

En nuestro paciente, la heroína causó urticaria severa, vómitos, tos y sensación de cierre de garganta; la oxicodona provocó urticaria y vómitos; la hidrocodona y la metadona provocaron náuseas y vómitos intensos. Después de varios intentos fallidos de dejar de consumir drogas por sí misma, ingresó a un programa de tratamiento por abuso de sustancias y logró la remisión durante 8 meses, tratada con Buprenorfina sublingual dos veces al día junto con cetirizina diariamente para minimizar las reacciones adversas. Inicialmente toleró la Buprenorfina con cetirizina sin reacciones, pero a los 6 meses de tratamiento, después de omitir una dosis de cetirizina, desarrolló urticaria, mareos y sensación de que se le cierra la garganta. (56)

- ETANERCEPT

El desarrollo de reacciones de hipersensibilidad local y sistémica a etanercept contraindica su uso en pacientes sensibilizados.

Las reacciones adversas inducidas por los biológicos son muy diversas y se desconoce su verdadera incidencia. En la revisión de 2012 de BIOBADASER (Registro Español de Eventos Adversos de la Terapia Biológica en Enfermedades Reumáticas), se registraron 16361 eventos adversos en una población de 6754 pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, principalmente a agentes anti-TNF. Entre estas reacciones, 2.788 se consideraron graves y 215 fatales (1,3% de todas las reacciones). Las causas más frecuentes de eventos adversos fueron las enfermedades infecciosas (31%) y las neoplasias malignas (19,5%), mientras que las reacciones inmunitarias solo representaron el 0,5%. Las reacciones inmunes a etanercept reportadas en la literatura incluyen reacciones en el sitio de inyección (ISR) y reacciones de hipersensibilidad sistémica inmediata tales como prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia, entre otras. (57)

- **PEGLOTICASA**

La pegloticasa es una uricasa de origen porcino que se utiliza en el tratamiento de la artropatía gotosa refractaria. Aunque pegilada, la molécula sigue siendo altamente inmunogénica. Se asocia con hipersensibilidad tanto inmediata como tardía, que se manifiesta como reacciones a la infusión, pérdida de la eficacia del fármaco y anafilaxia. Se ha utilizado la implementación de "protocolos de seguimiento" para identificar a los pacientes que se vuelven respondedores inadecuados debido al desarrollo de anticuerpos antidrogas. Estos pacientes tienen el mayor riesgo de sufrir una reacción grave a la infusión con la exposición repetida a la pegloticasa. (58)

- **BOMBA DE INSULINA Y GLARGINA**

La alergia a la insulina ocurre en alrededor del 2% de los pacientes diabéticos tratados con insulina. Sin embargo, se cree que menos de un tercio de estos casos involucran reacciones a la insulina misma; la mayoría de las reacciones se consideran relacionadas con los excipientes presentes en las preparaciones de insulina, como el zinc, la protamina y el metacresol. Las reacciones a las preparaciones de insulina van desde reacciones locales en el lugar de la inyección hasta reacciones anafilácticas generalizadas graves. El tipo de reacciones alérgicas incluye reacciones mediadas por IgE de tipo I, reacciones de hipersensibilidad de tipo complejo inmunitario de tipo III y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado de tipo IV, pero la mayoría implica hipersensibilidad de tipo I.

Nuestro paciente era alérgico a las preparaciones de insulina producidas por varios fabricantes diferentes y contenían diferentes aditivos. En base a los síntomas clínicos y la historia del paciente, consideramos que las reacciones alérgicas fueron inducidas por la propia insulina y probablemente fueron reacciones de tipo I, porque ha usado y era alérgico a varios tipos diferentes de insulina como resultado de una reactividad cruzada. (60)

- **AGALSIDASA BETA**

El advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático con A-b humano recombinante es una opción terapéutica importante para los pacientes con este trastorno multisistémico progresivo. Los ensayos clínicos muestran mejores resultados si la terapia con A-b se inicia antes de que ocurra un daño irreversible de los órganos vitales. Las reacciones adversas ocurren con más frecuencia en pacientes con IgG positiva para A-b recombinante. Sin embargo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas disminuyen con la optimización de la velocidad de infusión y el uso de premedicación, posiblemente debido a la mayor

tolerancia a la proteína exógena y la disminución de los títulos de anticuerpos con el tiempo. (61)

- **RITUXIMAB**

Aunque el rituximab es un agente biológico eficaz en el linfoma no Hodgkin, puede causar reacciones alérgicas agudas relacionadas con la infusión con una frecuencia del 5 al 10 %. Las reacciones pueden variar en cuanto a la gravedad, desde urticaria hasta reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Hasta el 77% de las reacciones transfusionales y el 80% de las fatales ocurren con la primera dosis del fármaco. Por lo general, se recomienda la premedicación con paracetamol, antihistamínicos y corticosteroides. Sin embargo, las reacciones alérgicas también pueden ocurrir con premedicación y la administración de rituximab en el linfoma no Hodgkin puede estar restringida debido a estas reacciones alérgicas.

En reacciones farmacológicas tardías como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la enfermedad del suero o la anemia hemolítica, la desensibilización farmacológica no puede ser aplicable. Hay suficiente experiencia en protocolos de desensibilización de medicamentos para la alergia a antibióticos o aspirina. Sin embargo, la experiencia con la desensibilización con rituximab es limitada. (29)

6.6.3. ESTRATEGIAS PARA DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO, EVALUACIÓN Y VALORACIÓN AL PACIENTE.

Las reacciones de hipersensibilidad graves obligan a actuar sobre el paciente de manera inmediata, por lo cual se debe suspender la administración del fármaco sospechoso de inmediato y no esperar la confirmación del mismo, normalmente una vez realizado esto, esperando también la estabilización del paciente, se procede a realizar el abordaje clínico sobre este para así determinar que fármaco es el causante de la reacción, su diagnóstico y futuro tratamiento. (64)

Lo primero que se recomienda es la revisión de la historia clínica del paciente, la cual debe servir de orientación para identificar información útil, tal como:

- Posible/s desencadenante/s. Fármaco, hierba o formulación homeopática, químicos por exposición laboral o pasatiempo.
- De cada fármaco sospechoso es indispensable establecer la relación causal con la reacción (Escala de Naranjo [Tabla. 3]).
- Acorde a la presentación clínica del episodio y la vinculación temporal con el fármaco sospechoso se puede presumir el mecanismo patogénico/inmunológico implicado.

Tabla 3. Escala de Naranjo para la determinación de la relación causal entre fármaco sospechoso y la reacción adversa al medicamento. Resultado: segura ≥ 9 ; probable ≤ 8 a ≥ 5 ; posible ≤ 4 a ≥ 1 ; improbable = 0.

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
¿El acontecimiento adverso apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿La reacción adversa mejoró al interrumpir al tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado algún fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0
Puntuación total			

Fuente: Zambenardi, A., & Label, M. (2018). Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 109(8), 699–707. doi:10.1016/j.ad.2018.02.017 (64)

Si del análisis de causalidad quedan dudas de la identificación del fármaco provocador podremos recurrir a pruebas diagnósticas. Únicamente se someterán a pruebas de diagnóstico cuando no exista una alternativa terapéutica igual de efectiva para reemplazar el fármaco y la relación beneficio/riesgo sea favorable. No se someterán a estudio: a) error en el establecimiento de una relación causal o etiológica (de cronología, con tolerancia posreacción, reacción sin exposición); b) cuando existe un diagnóstico alternativo que explique la reacción (erupción viral); y c) ante una posible reacción grave no controlable y potencialmente mortal. (64)

- ESTUDIOS IN VIVO DISPONIBLES PARA IDENTIFICAR EL FÁRMACO DESENCADENANTE DE UNA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD

Prueba de punción o prick test. Es de elección cuando se sospecha una reacción de hipersensibilidad de tipo-I. Requiere la aplicación del fármaco en presentación inyectable sobre la piel sana del antebrazo, y sobre este la realización de una punción superficial. Se puede probar el medicamento sospechoso, aunque lo más conveniente es probar el principio activo y los excipientes por separado. De haber padecido una reacción urticariana se aconseja iniciar con diluciones seriadas (10–3, 10–2, 10–1). Se deben aplicar controles: negativo (con solución fisiológica 0,9%) y

positivo (con histamina a 10 mg/ml). Se considera una respuesta positiva cuando presenta una pápula de 3 mm de diámetro a los 20 minutos en el sitio de punción con el fármaco sospechoso, y el control negativo no evidencia reacción. Este resultado confirma una RHF tipo-I, evidenciando in vivo la presencia de IgE específica.

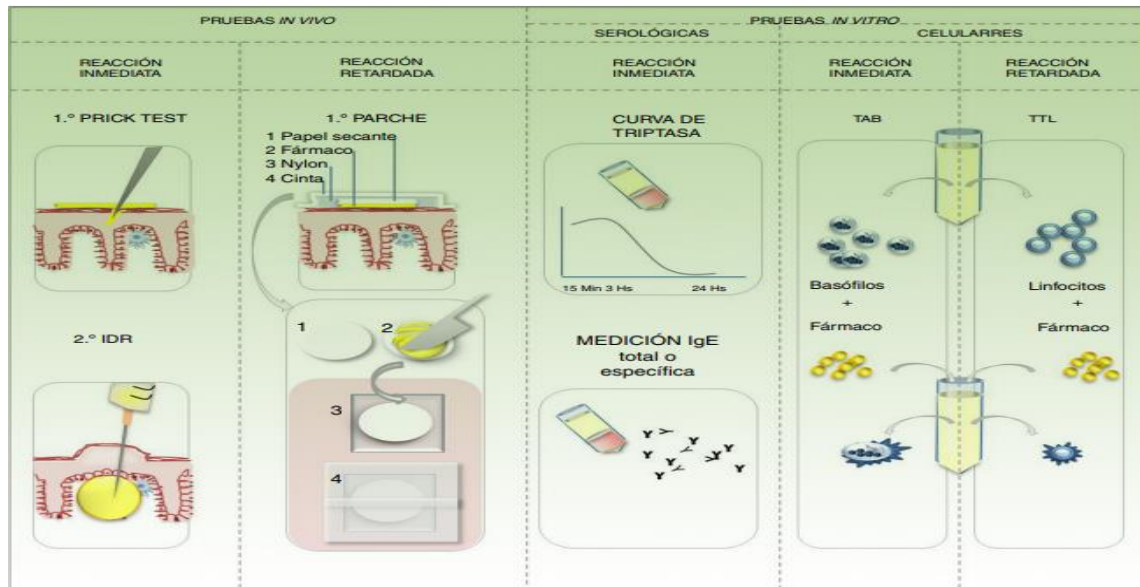


Figura 8. Pruebas complementarias para la identificación del desencadenante en reacciones de hipersensibilidad. TAB: test de activación de basófilos; TTL: test de transformación de linfocitos. (63)

Intradermorreacción. Tras un resultado negativo de la prueba de punción, con una fuerte sospecha clínica de RHF tipo-I se puede realizar la intradermorreacción. Se debe aplicar el fármaco a concentraciones estipuladas por guías internacionales. Las diluciones deben prepararse con solución fisiológica al 0,9% a no más de 2 horas de su aplicación, y en condiciones de asepsia bajo flujo laminar.

Si la dilución de prueba no se encuentra descrita se debe iniciar con concentraciones 10-4 e ir disminuyendo de a un cero a no más de 0,04 ml de solución, lo que genera una pápula intradérmica de 4 a 6 mm de diámetro. La lectura de la reacción se realiza a los 30 minutos, 6 horas y 24 horas. El paciente queda bajo vigilancia las primeras 6 horas con especial cuidado de la frecuencia del pulso y presión arterial. Se recomienda realizar la prueba con un acceso venoso periférico colocado y la infusión de solución glucosada. Si a los 30 minutos se genera una pápula de 10 mm se reconoce como resultado positivo. Si pasados estos 30 minutos aún no se evidencia reacción se puede aumentar la concentración hasta alcanzar la concentración pura. Una reacción dentro de las primeras 6 horas confirma una RHD-tipo-I. (63)

Prueba del parche o patch test. Es de elección cuando se sospecha clínicamente una reacción retardada. Aunque es menos sensible que las 2 anteriores para las reacciones inmediatas, puede ser una alternativa si no se dispone de una formulación inyectable. Idealmente se debe probar el principio activo, los excipientes por separado. La concentración a la que se debe formular se encuentra estandarizada. Cuando se desconoce, el fármaco puro se formula al 5% o 10%. De no tener acceso al fármaco puro (principio activo) se puede probar la forma farmacéutica sospechosa al 30% como máximo, y no puede conservarse la preparación más de 24 horas. En caso de poseer cápsula esta debe probarse por separado previa hidratación y disolución. En este caso, usando la forma farmacéutica sospechosa ante un resultado positivo, no se podrá discriminar si el alérgeno es un excipiente o el principio activo. Para disminuir el riesgo de falsos positivos por irritación se deben formular los fármacos en vaselina y/o agua destilada. De no usar un sistema comercial se debe ser cuidadoso en la preparación artesanal (fig. 8) (63)

Pruebas de exposición controlada. La prueba de exposición controlada (PEC) está contraindicada en RAMc graves, y solo se debe realizar cuando sea improbable clínicamente que el fármaco sospechoso sea el causante. La mayoría de las veces esta prueba de exposición ocurre accidentalmente, no de modo controlado, cuando el paciente sin saberlo se expone nuevamente al fármaco y refiere recurrencia de los síntomas. La PEC es la única prueba que, resultando negativo, descarta la asociación causal con el fármaco sospechoso. La administración del fármaco se hace a dosis creciente y de modo supervisado por el especialista en alergología o un facultativo entrenado. La PEC es el estándar de excelencia (gold standard) para establecer la relación causal, a pesar de las dificultades que entraña su realización. (63)

- **ESTUDIOS IN VITRO DISPONIBLES PARA IDENTIFICAR EL FÁRMACO DESENCADENANTE EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS**

Test de activación de basófilos. De utilidad cuando la forma farmacéutica no está disponible en solución inyectable y necesitamos demostrar una RHF tipo-I. Esta prueba consiste en enfrentar en cultivo los basófilos del paciente con el fármaco y medir por citometría de flujo la expresión de receptores de activación (CD63, CD203). La probabilidad de relación causal se expresa como positiva o negativa de acuerdo al porcentaje de células que se hallen activadas. (63)

Medición de triptasa sérica en sangre periférica. Es útil para RHF tipo-I. La triptasa se encuentra contenida en los gránulos de mastocitos y es liberada tras la activación. Se debe trazar una curva con mediciones a los 15 minutos, a las 3 horas y tardíamente a las 24 horas de iniciados los síntomas. (63)

Medición de la inmunoglobulina E específica. Este tipo de paneles se encuentra más desarrollado para alimentos y alérgenos ambientales mediante técnicas como radioinmunoanálisis o ELISA. El panel para diagnosticar alergias a fármacos es bastante limitado. Incluso no siempre una RHF tipo-I cursa con aumento IgE, por lo que la negatividad no descartaría la asociación causal. (63)

Prueba de transformación linfoblástica. Esta prueba es útil cuando se sospecha de reacciones retardadas. Requiere la incubación de linfocitos extraídos de sangre periférica del paciente y el fármaco sospechoso desde 48 horas hasta 7 días. Resultan positivas si existe proliferación de linfoblastos. Es la prueba de elección para RHF retardadas graves exfoliativas (SSJ/NET) o las reacciones órgano específicas, ya que la PEC se encuentra contraindicada. (63)

A pesar de la alta prevalencia de reacciones de hipersensibilidad, y la importancia de identificar el agente causal, continúa siendo un desafío principalmente en pacientes polimedicados. Lamentablemente no existe ninguna prueba 100% sensible y segura para la detección del fármaco provocador. Por lo tanto, son la sumatoria de resultados desde el análisis de imputabilidad hasta las pruebas complementarias, todas herramientas útiles para comprobar la relación causal con el fármaco sospechoso. (63)

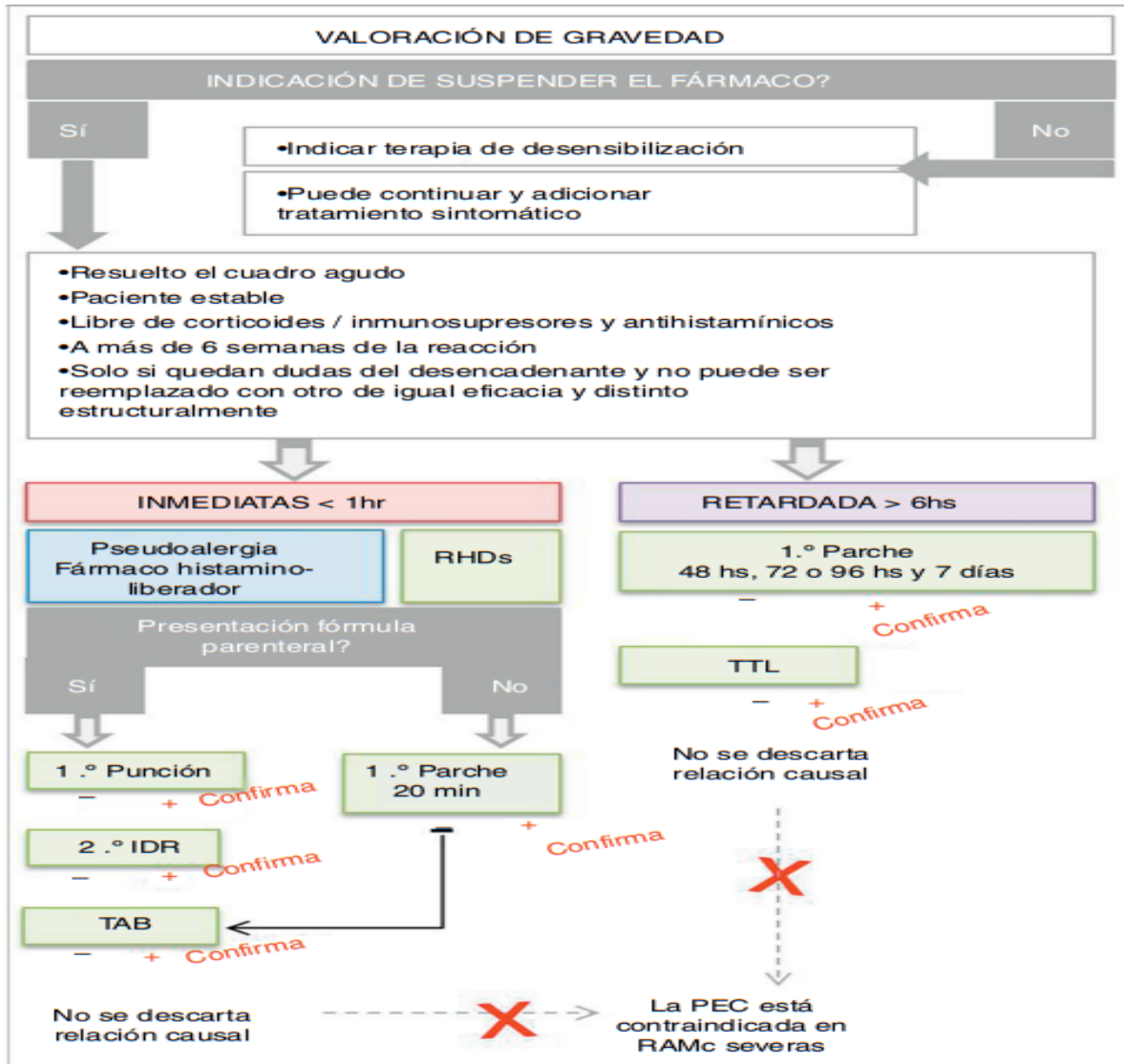


Figura 9. Algoritmo de pruebas de hipersensibilidad para reacciones adversas a medicamentos. IDR: reacción intradérmica; PEC: prueba de exposición controlada. RAMc: reacción adversa a medicamentos con compromiso cutáneo; RHDs: reacción de hipersensibilidad a drogas; TAB: test de activación de basófilos; TTL: test de transformación linfocitaria. (63)

6.6.4. PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN.

Una desensibilización se define como la situación temporal en la que un paciente con una alergia a un medicamento pasa de un estado extremadamente sensible a otro en el que es capaz de tolerarlo. El procedimiento se realiza administrando dosis crecientes del fármaco durante un período en el que se disminuye la capacidad de respuesta. Las dosis iniciales administradas han de ser muy bajas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis terapéutica en horas o días. (1)

A continuación, describimos algunos protocolos de desensibilización encontrados en nuestra búsqueda bibliográfica.

AINES

ASA

En este estudio se emplearon 2 protocolos, uno propuesto por Rossini; en el cual se empleaban dosis que comenzaban desde 1 mg a tiempo cero (0 min) y culminaban con 100 mg a 330 min (ver tabla 4). El otro protocolo que se utilizó fue el empleado por Dalmau et al.8 que consiste en dosis que comenzaban con 0,1 mg y finalizaban con 100 mg (0,1; 0,3; 1; 3; 10; 25; 50 y 100 mg) los cuales fueron administrados en intervalos de 15 a 20 min. (41)

Tabla 4. Protocolo de desensibilización al ASA propuesto por Rossini et al.

Tiempo (min)	Dosis de ASA (mg)
0	1
30	5
60	10
90	20
210	40
330	100

Fuente: Arroyo Monterroza, D. A., Escorcía Tobon, L. Á., Lemus Castro, J. A., & Castro Bolívar, J. F. (2016). Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Reporte de 3 casos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 16(1), 54–58. doi:10.1016/j.acci.2015.10.003 (43)

Hay varios protocolos publicados de provocación con aspirina y desensibilización para pacientes con EREA (Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina), con variaciones en el tiempo de aumento de la dosis (60 minutos, 90 minutos, 3 horas), dosis inicial (20,25 mg, 40,5 mg) y vía de administración del fármaco provocador. (aspirina oral, ketorolaco intranasal, lisina-aspirina intranasal) (66)

Protocolo de desensibilización con aspirina oral de dos días: Una de las primeras publicaciones que describió una desensibilización oral con aspirina sugirió un procedimiento de 2 días que requería un intervalo de dosificación de 3 horas 34. Las tabletas de aspirina de 81 mg disponibles comercialmente se pueden cortar con un cortador de píldoras y usarse como la primera dosis, 40,5 mg. Las dosis se administran en intervalos de tres horas hasta 325 mg (Día 1: 40,5 mg, 81 mg, 162 mg, luego 3 horas de observación antes del alta; Día 2: 325 mg). El placebo se puede usar el primer día de desafío, especialmente para aquellos pacientes que están particularmente ansiosos y existe la preocupación de una reacción falsa positiva al procedimiento.

Protocolos de desensibilización con aspirina de un día: Dos publicaciones recientes de centros médicos académicos en los EE. UU. han destacado la seguridad y la eficacia de completar una desensibilización con aspirina oral en un solo día. Para ambos protocolos, el procedimiento comienza con 40-40,5 mg de aspirina oral y continúa con dosis crecientes de 81 mg, 162 mg y luego 325 mg de aspirina oral cada 60-90 minutos. La principal diferencia entre estos dos protocolos es la forma de aspirina utilizada. En el protocolo de 60 minutos, se utilizan tabletas disueltas de Alka-Seltzer en solución 99 mientras que, en el protocolo de 90 minutos, las tabletas de aspirina se cortan con un cortador de píldoras para lograr las dosis más bajas de aspirina deseadas. La naturaleza predisuelta de la aspirina en la solución de Alka-Seltzer puede permitir una absorción más rápida 112 y puede disminuir el tiempo desde la dosis de provocación hasta la reacción, acortando así la duración total del procedimiento. (64)

Se aplicó un método práctico de desensibilización con un especialista en alergias, conteniendo 3 dosis consecutivas de aspirina de 20 mg, 20 mg y 41 mg, llegando a una dosis total de 81 mg de aspirina en 3 horas (fig. 2). Se realizó estricta observación médica durante y después del protocolo. Antes de la provocación con AAS, el paciente recibió 120 mg de clorhidrato de fexofenadina por vía oral. En los días siguientes se inició doble antiagregación plaquetaria consistente en 81 mg de aspirina y 10 mg de prasugrel diarios. En la mañana del segundo día de terapia de desensibilización, el paciente recibió 81 mg de aspirina y el paciente fue dado de alta 6 horas después de tomar la dosis de 81 mg de aspirina. No tuvo ninguna reacción de hipersensibilidad o evento cardiovascular a los 3 meses de seguimiento

y estaba usando la terapia antiplaquetaria dual. Se administró antihistamínico oral durante un mes después de la desensibilización y luego se suspendió. (42)

ACETAMINOFÉN:

Una mujer blanca de 31 años con antecedentes de migrañas fue remitida por un alergólogo externo a una clínica de alergia e inmunología para la evaluación de urticaria y posible alergia a medicamentos. Su urticaria comenzó aproximadamente 3 meses antes de la presentación cuando notó urticaria por primera vez al despertar. Desde entonces, informó haber tenido de 7 a 10 brotes de urticaria, que generalmente ocurrían alrededor del momento de su menstruación.

En el mes anterior a la presentación, la paciente desarrolló urticaria en todo el cuerpo aproximadamente 15 minutos después de tomar acetaminofén (Tylenol) para los síntomas menstruales.

Como protocolo se obtuvo el consentimiento informado para una prueba de provocación con paracetamol antes de realizar el procedimiento. Había interrumpido el uso de antihistamínicos 72 horas antes de la visita al consultorio. La dosis objetivo total de paracetamol del paciente fue de 360,75 mg por vía oral. El plan escalonado para administrar paracetamol fue en dosis de 3,25, 32,5 y 325 mg, cada una con 30 minutos de diferencia. Los signos vitales de la paciente estaban estables al inicio de la prueba de provocación oral y se le administraron 3,25 mg de acetaminofeno sin ninguna reacción adversa. Treinta minutos después de la dosis inicial, el paciente recibió 32,5 mg de paracetamol.

Experimentó prurito generalizado poco después de recibir esta dosis, aunque no se observaron erupciones ni otros síntomas cutáneos. Cuarenta minutos después de la segunda dosis de paracetamol, el paciente recibió 325 mg de paracetamol. Veinte minutos después de la administración de esta dosis, el paciente desarrolló una única lesión de urticaria en la parte superior del brazo derecho, inyección conjuntival bilateral y prurito difuso. Mediatamente se administró al paciente 1 dosis de 0,3 mL de adrenalina intramuscular 1:1.000 y 10 mg de cetirizina por vía oral. Quince minutos después de la administración los síntomas regresaron y progresaron, con un aumento de las lesiones de urticaria que comenzaron a coalescer. Se administró una segunda dosis de 0,3 mL de epinefrina intramuscular 1:1.000. Tres horas después del inicio de sus síntomas iniciales, la urticaria de la paciente mejoró significativamente. Se sentía cómoda y toleraba alimentos sólidos y líquidos.

En una visita clínica de seguimiento 2 semanas después, la paciente reiteró su necesidad de analgésicos para sus migrañas. Se discutieron los riesgos y beneficios de una provocación oral con celecoxib y el paciente optó por continuar con una provocación oral con celecoxib con una dosis objetivo de 100 mg. Al paciente se le administraron 1, 10, 50 y 100 mg de celecoxib, cada uno a intervalos de 30 minutos. Toleró con éxito el celecoxib y no informó ningún evento adverso. La paciente siguió manejando celecoxib sin ningún incidente y continúa evitando estrictamente el paracetamol. (65)

CLOPIDOGREL

Se han descrito varios protocolos de desensibilización con éxito demostrado. Estos protocolos requieren el cese inicial de clopidogrel para permitir un período de lavado y resolución de los síntomas. A esto le sigue la administración del fármaco en dosis orales incrementales hasta alcanzar la dosis terapéutica objetivo. En una serie de 24 pacientes, von Thiel et al. desensibilizó con éxito a los pacientes en el ámbito ambulatorio usando varias dosis de una solución oral de clopidogrel preparada triturando el clopidogrel y creando una solución líquida. (48)

El protocolo implicó la administración oral de una solución acuosa que contenía cantidades crecientes de clopidogrel. El enfoque se modificó a partir de estudios anteriores más pequeños de desensibilización al clopidogrel utilizados predominantemente en pacientes hospitalizados. Se utilizaron tres métodos diferentes para solubilizar el clopidogrel. Para los pacientes hospitalizados, el clopidogrel finamente triturado se combinó con una pequeña cantidad del agente compuesto Ora-Plus (Paddock Laboratories Inc., Minneapolis, Minnesota) y luego se diluyó con Ora-Sweet (Paddock Laboratories Inc.) hasta concentraciones finales de 0,5 y 5 mg/ml. Alternativamente, cuando Ora-Plus no estaba disponible, se usó etanol como solvente para disolver el clopidogrel finamente triturado y se tituló a 0,5 y 5 mg/ml usando agua potable purificada.

Para pacientes ambulatorios, una farmacia de compuestos proporcionó soluciones análogas de clopidogrel. Las investigaciones de estabilidad de la solución se consideraron innecesarias dada la velocidad con la que se usó nuestras soluciones de stock. La primera dosis administrada fue solo de disolvente, seguida 30 min después de 0,005 mg de clopidogrel en solución. A partir de entonces, se administraron dosis al doble de clopidogrel diluido cada 30 min hasta que se administró una sola tableta de 75 mg. Todos los pacientes fueron monitoreados por reacciones adversas. Si ocurría una reacción potencialmente alérgica, el paciente recibía difenhidramina (oral o IV) o cetirizina oral para el control de los síntomas. Una vez remitidos los síntomas y transcurridos 30 min desde la administración de la dosis anterior de clopidogrel, se repitió la misma dosis.

Si no ocurrió la reacción, luego se continuó con el protocolo mencionado anteriormente. Si reaparecía la reacción, se le daba al paciente el mismo tratamiento mencionado anteriormente, y una vez remitidos los síntomas y transcurridos un mínimo de 30 min, la siguiente dosis de clopidogrel administrada era la mitad de la dosis provocadora. Después de la desensibilización, se indicó a los pacientes que continuaran con 75 mg de clopidogrel al día y que hicieran un seguimiento con su cardiólogo dentro de las 2 semanas. El autor principal realizó un seguimiento telefónico a las 2 a 4 semanas y a los 6 meses después de la desensibilización para controlar los síntomas recurrentes. (73)

ETOPÓSIDO

Antes del etopósido, el paciente fue premedicado con montelukast, difenhidramina y albuterol. La dosis de prednisona que forma parte del régimen de quimioterapia (es decir, una dosis de 20 mg/m²) se convirtió en metilprednisolona intravenosa y se administró antes de la infusión de etopósido. Se realizó una prueba cutánea de etopósido antes del inicio de cada ciclo que contenía EDP. La prueba cutánea sirvió como un medio menos invasivo para detectar una posible respuesta anafiláctica grave y asegurar que el paciente pudiera comenzar con seguridad el protocolo de desensibilización. Una prueba cutánea negativa incluyó la ausencia de ronchas, sensibilidad o decoloración de la piel 1 hora después de la administración; en este punto, se consideró que el paciente podía iniciar con seguridad la PDE.

Preparamos 3 bolsas con diluciones seriadas de etopósido de la siguiente manera: 1:100 (0,003 mg/mL), 1:10 (0,03 mg/mL) y 1:1 (0,3 mg/mL). Cada bolsa se usó en un enfoque paso a paso. Iniciamos tratamiento con bolsa 1 (1: dilución). La infusión se inició a 2 ml/hora y cada 15 minutos se duplicó la velocidad. Después de 1 hora, la bolsa 1 se cambió a la bolsa 2 (dilución 1:10) y comenzó a 5 ml/hora. Una vez más, la tasa se duplicó cada 15 minutos. Después de 1 hora, la bolsa 2 se cambió a la bolsa 3 (dilución 1:1) y comenzó a 10 ml/hora. La tasa se duplicó cada 15 minutos durante 1 hora. Después de completar con éxito cada aumento de velocidad, la velocidad se avanzó hasta la velocidad final de 150 ml/hora para completar el resto de la bolsa 3. El tiempo de infusión total para la bolsa 3 fue de aproximadamente 3 horas. La dosis total de etopósido de 125 mg/m² se administró durante 6 horas mediante 12 pasos (49)

BENDAMUSTINA

Se inició un protocolo de desensibilización con la solución menos concentrada con una dosis inicial de 0,0032 mg de Bendamustina por vía intravenosa durante 15 min en infusión lenta. Luego, la dosis y la velocidad de infusión se aumentaron gradualmente de forma escalonada hasta alcanzar una dosis acumulada de 162 mg (Tabla 5). El intervalo entre los ajustes de velocidad fue de 15 min y el proceso se completó en aproximadamente 6 h. No se observaron reacciones locales o sistémicas, ni inmediatas ni tardías. Desde entonces, el paciente ha tolerado otros dos ciclos de desensibilización de BR utilizando únicamente antihistamínicos como premedicación, y su LLC ha evolucionado favorablemente. (50)

Tabla 5. Protocolo de desensibilización a bendamustina.

Solución nro.	Paso No.	Tasa (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido por paso (ml)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	4	15	1	0.0032	0.0032
	2	10	15	2.5	0.0081	0.0113
	3	20	15	5	0.0162	0.0275
	4	40	15	10	0.0324	0.0599
2	5	10	15	2.5	0.0810	0.1409
	6	20	15	5	0.1620	0.3029
	7	40	15	10	0.3240	0.6269
	8	80	15	20	0.6480	1.2749
3	9	20	15	5	1.6073	2.8822
	10	40	15	10	3.2145	6.0967
	11	80	15	20	6.4290	12.5257
	12	160	174.3	465	179.4743	162

Fuente: Shikdar S, Totton D, Turco T, Rachshut M. Presentation and management of the delayed type of hypersensitivity reaction with bendamustine. *Anticancer Drugs*. 2018 Sep;29(8):814-816. doi: 10.1097/CAD.0000000000000660. PMID: 29877929. (50)

SUNITINIB

Se diseñó un protocolo de desensibilización con 10 dosis reducidas escalonadas de sunitinib, que van desde 0,05 a 25 mg, elaborado por el Servicio de Farmacia. Las dos dosis más altas, 25 y 16 mg, se prepararon pesando la porción de polvo del contenido de una cápsula de sunitinib de 50 mg. Para las demás dosis se prepararon suspensiones dispensando el contenido de una cápsula de 50 mg en jarabe simple como vehículo a una concentración final de 1 y 0,2 mg/cc de los cuales se utilizaron los volúmenes adecuados. (51)

LENALIDOMIDA

El protocolo de desensibilización lenta a Lenalidomida se adaptó del protocolo de desensibilización a Lenalidomida desarrollado por Lee et al. cómo se describe en la Tabla 6.

Tabla 6. protocolo de desensibilización a Lenalidomida desarrollado por Lee et al. (54)

Step	Lenalidomide Dosing
^a 1	Lenalidomide 2.5 mg PO x 1 day then off for 6 days
2	Lenalidomide 2.5 mg PO every 3 days x 3 doses
3	Lenalidomide 2.5 mg PO every 2 days x 3 doses
4	Lenalidomide 2.5 mg PO every daily x 3 doses
5	Lenalidomide 2.5 mg PO alternating with 5 mg PO daily x 6 doses
6	Lenalidomide 5 mg PO daily x 6 doses
7	Lenalidomide 5 mg PO alternating with 10 mg PO daily x 6 doses
^b 8	Lenalidomide 10 mg PO daily x 7 doses

Fuente: Yau P, Jimenez-Zepeda VH, Bailey K, Duggan P, Tay J, Bahlis NJ, Neri P, McCulloch S. Slow lenalidomide desensitization protocol for patients with multiple myeloma: case series from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec;60(13):3199-3203. doi: 10.1080/10428194.2019.1627537. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31190585. (52)

El protocolo de desensibilización lenta con lenalidomida fue adaptado de Lee et al. con permisos de uso por parte de los autores. Los pacientes fueron monitoreados semanalmente con hemograma completo y pruebas de función hepática, y fueron llamados semanalmente para monitorear los síntomas. Cualquier reacción de hipersensibilidad o recurrencia de erupción cutánea, los pacientes se mantuvieron en su paso actual y se volvió a intentar el paso anterior. (52)

CISPLATINO

El protocolo de desensibilización consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco (140 mg). El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco. Se prepararon tres soluciones de las siguientes diluciones: 1/100; 1/10 y 1/1, con un volumen total de 250 ml. La primera solución se utilizó en los cuatro primeros pasos, la segunda en los cuatro siguientes, y la tercera solución en los últimos cuatro pasos. La velocidad de infusión se incrementó cada quince minutos, de forma que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso se mantuvo la velocidad constante hasta acabar de administrar la dosis total. (36)

LARONIDASA

En enero de 2012 inició ERT con Laronidasa (20,3 mg/sem). Recibió cuatro infusiones sin incidentes y durante la quinta infusión, 90 min después de iniciado el procedimiento (velocidad de infusión 80 ml/h), presentó urticaria en oídos, cuello y espalda, hinchazón de labios, aumento de la temperatura corporal (37,3°C) sin síntomas respiratorios, digestivos o cardiovasculares. Se detuvo la infusión y se trató al paciente con 0,5 mg/kg de Hidroxizina y 2 mg/kg de metilprednisolona. Los síntomas mejoraron y se reinició la infusión 1 h más tarde (20 ml/h). Después de 3 min, experimentó un nuevo episodio de urticaria generalizada y se suspendió la infusión.

Debido a que la Laronidasa se consideró la terapia de primera línea, se elaboró un protocolo de desensibilización a Laronidasa de tres bolsas y 12 pasos basado en los protocolos de quimioterapia anteriores (Tablas 7 y 8), y se obtuvo el consentimiento informado. El paciente fue pre medicado con Ranitidina 35 mg, Loratadina 10 mg y montelukast 10 mg, 20 min antes del procedimiento, y Loratadina 10 mg y montelukast 10 mg antes de la 3ª bolsa. (54)

Tabla 7. Protocolo de desensibilización para laronidasa IV (20,3 mg): solución preparación.

	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Total amount of drug in each solution (mg)
Solution 1	250	0.000812	0.2030
Solution 2	250	0.00812	2.0300
Solution 3	250	0.08056	20.1403

Fuente: Ensina LF, Aranda CS, de Lacerda AE, Camelo-Nunes I, Sole D, Martins AM, Castells M. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Aug;25(5):498-9. doi: 10.1111/pai.12209. PMID: 25313426. (54)

Tabla 8. Protocolo de desensibilización para laronidasa IV (20,3 mg): protocolo de administración.

Step no.	Solution no.	Rate (ml/h)	Time (min)	Volume infused per step (ml)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2.0	15	0.50	0.0004	0.0004
2	1	5.0	15	1.25	0.0010	0.0014
3	1	10.0	15	2.50	0.0020	0.0035
4	1	20.0	15	5.00	0.0041	0.0075
5	2	5.0	15	1.25	0.0102	0.0177
6	2	10.0	15	2.50	0.0203	0.0380
7	2	20.0	15	5.00	0.0406	0.0786
8	2	40.0	15	10.00	0.0812	0.1598
9	3	10.0	15	2.50	0.2014	0.3612
10	3	20.0	15	5.00	0.4028	0.7640
11	3	40.0	15	10.00	0.8056	1.5696
12	3	80.0	174.375	232.50	18.7305	20.300

Total time = 340 min (5.6 h)

Fuente: Ensina LF, Aranda CS, de Lacerda AE, Camelo-Nunes I, Sole D, Martins AM, Castells M. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Aug;25(5):498-9. doi: 10.1111/pai.12209. PMID: 25313426. (54).

SULFONAMIDA

En un estudio realizado por Regan C. Pyle, Joseph H. Butterfield, Gerald W. Volcheck sobre una exitosa administración graduada ambulatoria de Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX Cotrimoxazol es la asociación antibiótica de trimetoprima y sulfametoxazol, usualmente en una relación de 1:5. La trimetoprima es un bacteriostático derivado de la trimetoxibenzilpirimidina, mientras que el sulfametoxazol es una sulfonamida de acción intermedia.) en pacientes sin VIH, se observó como 72 pacientes consecutivos sin VIH y con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad aTMP-SMX fueron remitidos a la División de Enfermedades Alérgicas y se sometieron a una administración graduada de TMP-SMX entre 2004 y 2012 constituyen la población de pacientes.

A los pacientes no se les ofreció la administración graduada si tenían antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, enfermedad del suero u otras reacciones graves de hipersensibilidad retardada.

Se revisaron las historias clínicas para conocer los datos demográficos básicos (edad y sexo), los síntomas informados por los pacientes asociados con el uso de TMP-SMX, la indicación para la readministración de TMP-SMX, el protocolo de administración gradual de TMP-SMX utilizado (Tablas 9 a 11), el Tasa de finalización de la administración de TMP-SMX y resultados adversos de la administración de TMP-SMX, a corto plazo (dentro de las 24 horas posteriores al marco de tiempo del protocolo) y a largo plazo (>24 horas después de la finalización del protocolo) La terapia con TMP-SMX (ya sea para profilaxis o tratamiento) se evaluó aproximadamente 2 meses después de la fecha de finalización del período de tiempo del estudio, tanto por teléfono como por revisión de historias clínicas. Se preguntó a los pacientes cuánto tiempo tomaron TMP-SMX, qué reacción adversa (si la hubo) experimentaron y si esto provocó la interrupción de TMP-SMX. Una RAM significativa incluía anafilaxia potencialmente mortal con hipotensión, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos o el médico interrumpió la administración debido a su juicio clínico. (55) (74)

Tabla 9. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 6 pasos (1 día).

Step	Dose of TMP/SMX, mg/mg
1	0.02/0.004
2	0.2/0.04
3	2/0.4
4	20/4
5	200/40
6	Final doce: single, 400/80 PO, or double, 800/160 mgPO

PO, por vía oral.

Los intervalos de dosificación son flexibles y pueden programarse con 15, 30 o 60 minutos de diferencia.

Fuente: Pyle, R. C., Butterfield, J. H., Volcheck, G. W., Podjasek, J. C., Rank, M. A., Li, J. T. C., ... Park, M. A. (2014). Successful Outpatient Graded Administration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients Without HIV and With a History of Sulfonamide Adverse Drug Reaction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), 52–58. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.002 (74)

Tabla 10. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 14 pasos (1 día).

Step	Dose of TMP/SMX, mg/mg
1	0.08/0.0016
2	0.16/0.032
3	0.32/0.064
4	0.64/1.28
5	1.28/0.256
6	2.5/0.512
7	5/1
8	10/2
9	20/4
10	40/8
11	80/16
12	160/32
13	320/64
14	440/88

El intervalo de dosificación es de 15 minutos de separación

Fuente: Pyle, R. C., Butterfield, J. H., Volcheck, G. W., Podjasek, J. C., Rank, M. A., Li, J. T. C., ... Park, M. A. (2014). Successful Outpatient Graded Administration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients Without HIV and With a History of Sulfonamide Adverse Drug Reaction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), 52–58. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.002 (74)

Tabla 11. TMP-SMX protocolos de administración graduada. TMP-SMX 10 pasos (>1 día).

Step	Dose of TMP/SMX, mg/mg
1	2/0.4
2	4/0.8
3	8/1.6
4	16/3.2
5	40/8
6	80/16
7	160/32
8	320/64
9	400/80
10	800/160

El intervalo de dosificación es diario

Fuente: Pyle, R. C., Butterfield, J. H., Volcheck, G. W., Podjasek, J. C., Rank, M. A., Li, J. T. C., ... Park, M. A. (2014). Successful Outpatient Graded Administration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients Without HIV and With a History of Sulfonamide Adverse Drug Reaction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), 52–58. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.002 (74)

BUPRENORFINA

Luego de la premedicación con cetirizina (10 mg), a un paciente se le administro 8 dosis incrementales de buprenorfina sublingual, administradas cada 30 minutos (Tabla 12). La dosis objetivo fue de 2 mg dos veces al día, dosis que se usó previamente en esta paciente con buen control de sus síntomas de abstinencia de opioides. No se observaron reacciones durante la desensibilización. El paciente se mantuvo con buprenorfina sublingual 2 mg dos veces al día y cetirizina 10 mg al día y permaneció libre de síntomas adversos.

Desafortunadamente, 3 meses y medio después de la desensibilización a la buprenorfina, el paciente recayó en el consumo de heroína. Sin embargo, mientras que la inyección previa de heroína resultó en síntomas anafilactoides severos, mientras tomaba buprenorfina, no experimentó síntomas alérgicos. Debido a esta recaída, se aumentó la dosis de buprenorfina a 3 mg dos veces al día, que se ha mantenido con 10 mg de cetirizina al día. La desensibilización a la buprenorfina ha sido continua durante más de 7 meses y no se ha asociado con efectos adversos. (58)

Tabla 12. Protocolo de desensibilización con buprenorfina.

Dose no.	Dose administered	Preparation
1	0.002 µg	0.1 mL Solution G
2	0.02 µg	0.1 mL Solution F
3	0.2 µg	0.1 mL Solution E
4	0.002 mg	0.1 mL Solution D
5	0.02 mg	0.1 mL Solution C
6	0.2 mg	0.1 mL Solution B
7	0.6 mg	0.15 mL Solution A
8	1.2 mg	0.3 mL Solution A

Premedication: Cetirizine 10 mg orally 30 minutes before the desensitization. Buprenorphine was administered via the sublingual route. Successive doses were administered 30 minutes apart.

Buprenorphine Solutions		
Dilution	Concentration	Preparation
Solution A	4 mg/mL	5 x 2 mg crushed sublingual tablets + 2.5 mL sterile water
Solution B	2 mg/mL	1 mL Solution A + 1 mL sterile water
Solution C	0.2 mg/mL	1 mL Solution B + 9 mL sterile water
Solution D	0.02 mg/mL	1 mL Solution C + 9 mL sterile water
Solution E	0.002 mg/mL	1 mL Solution D + 9 mL sterile water
Solution F	0.2 µg	1 mL Solution E + 9 mL sterile water
Solution G	0.02 µg	1 mL Solution F + 9 mL sterile water

Fuente: Stutius, Lisa M., et al. «Sublingual Desensitization for Buprenorphine Hypersensitivity». The Journal of allergy and clinical immunology, vol. 125, n.o 4, abril de 2010, pp. 938-39. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.982>. (56)

ETANERCEPT

En concreto, se han descrito protocolos de desensibilización a Etanercept, que se realizan hasta la fecha en 6 pasos repetidos en 3 días. A continuación, describimos un protocolo exitoso de desensibilización de 8 pasos en un día realizado en 2 pacientes con artritis psoriásica que presentaron reacciones adversas a Etanercept. (57)

Tabla 13. Protocolo de desensibilización subcutánea con etanercept.

Dose	Time (min)	Dose administered (mg)	Dilution	Volume administered (mL)
1	0	0.005	1:10000 (0.005 mg/mL)	1
2	15	0.05	1:1000 (0.05 mg/mL)	1
3	15	0.5	1:100 (0.5 mg/mL)	1
4	15	1	1:10 (5 mg/mL)	0.2
5	15	3	1:10 (5 mg/mL)	0.6
6	15	8	1:1 (50 mg/mL)	0.16
7	15	16	1:1 (50 mg/mL)	0.32
8	15	22	1:1 (50 mg/mL)	0.44

Total time = 105 min (1 h 45 min)

Fuente: De la Varga Martínez R, Gutiérrez Fernández D, Foncubierta Fernández A, Andrés García JA, Medina Varo F. Rapid subcutaneous desensitization for treatment of hypersensitivity reactions to etanercept in two patients with positive basophil activation test. *Allergol Int.* 2017 Apr;66(2):357-359. doi: 10.1016/j.alit.2016.09.002. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780662 (57)

PEGLOTICASA

El trabajo anterior de Lee et al ha demostrado una desensibilización exitosa al carboplatino, así como a medicamentos biológicos. Aquí se presenta un protocolo de 3 bolsas y 12 pasos para la pegloticasa que se puede usar en el ámbito ambulatorio. (58)

Tabla 14. Ejemplo de un protocolo de desensibilización de 12 pasos y 3 bolsas para pegloticasa.

NAME OF MEDICATION		PEGLOTICASE				
TARGET DOSE (MG)		8				
Standard volume per bag (ml)		250				
Final rate of infusion (ml/hour)		80				
Calculated target concentration(mg/ml)		0.032				
Standard time of infusion (min)		187.5				
					Total mg per bag	Amount of bag infused (mL)
SOLUTION 1	50	mL of	0.0003	mg/mL	0.016	9.25
SOLUTION 2	50	mL of	0.0032	mg/mL	0.160	18.75
SOLUTION 3	250	mL of	0.0317	mg/mL	7.937	250.00
*** PLEASE NOTE ***	The total volume and dose dispensed are more than the final dose given to patient because the initial solutions are not completely infused.					
STEP	Solution	Rate (mL/hour)	Time (min)	Volume infused per step (mL)	Dose administered with this step (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2.0	15	0.50	0.0002	0.0002
2	1	5.0	15	1.25	0.0004	0.0006
3	1	10.0	15	2.50	0.0008	0.0014
4	1	20.0	15	5.00	0.0016	0.0030
5	2	5.0	15	1.25	0.0040	0.0070
6	2	10.0	15	2.50	0.0080	0.0150
7	2	20.0	15	5.00	0.0160	0.0310
8	2	40.0	15	10.00	0.0320	0.0630
9	3	10.0	15	2.50	0.0794	0.01423
10	3	20.0	15	5.00	0.1587	0.3011
11	3	40.0	15	10.00	0.3175	0.6186
12	3	80.0	174.375	232.50	7.3814	8.0000
TOTAL TIME (MIN)=			339.375		= 5.66 HOURS	

Fuente: Botson JK. Pegloticase hypersensitivity desensitisation: an outpatient, 3-bag, 12-step protocol. *BMJ Case Rep.* 2020 Jun 21;13(6): e234721. doi: 10.1136/bcr-2020-234721. PMID: 32565437; PMCID: PMC7307524. (58)

Protocolo de desensibilización Pegloticasa. Antes del tratamiento, el protocolo es examinado por un especialista en alergias/inmunología y se obtiene el consentimiento por escrito del paciente. Se proporciona enfermería personalizada con anestesia interna disponible durante la desensibilización. El paciente es tratado con cetirizina 10 mg por vía oral la noche anterior a la infusión. El pretratamiento 30 minutos antes de la infusión consiste en 10 mg de cetirizina, 20 mg de famotidina y 10 mg de montelukast por vía oral con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa durante 30 minutos. Cada solución se administra sucesivamente, cambiando la velocidad cada 15 minutos por protocolo con el paciente monitoreado de cerca para detectar signos de reacciones. (58)

BOMBA DE INSULINA Y GLARGINA

Este protocolo comienza después de obtener el consentimiento informado del paciente, se inició la desensibilización administrando 0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 ml de 0,01 U/ mL de insulina aspart por vía subcutánea a intervalos de 30 minutos. Al completar este paso, administramos una concentración más alta de insulina aspart (es decir, 0,1 U/mL), en los mismos volúmenes. Finalmente, administramos secuencialmente 2, 4 y 6 U de insulina aspart sin diluir (es decir, 100 U/mL) a intervalos de 30 minutos, hasta alcanzar la dosis terapéutica deseada, durante la desensibilización, se midieron los niveles de glucosa en la yema del dedo cada 30 minutos para evitar hipoglucemia Y tardé un día en terminar todo el curso de desensibilización a la insulina.

En este procedimiento repetido, cuando inyectamos 0,4 mL de solución de insulina aspart (0,4 uU/mL), el lugar de la inyección desarrolló una roncha roja y prurito leve, por lo que se detuvo la desensibilización con insulina aspart y se cambió a insulina glargina. En este ciclo, no se produjeron reacciones alérgicas en respuesta a la administración de insulina glargina en ninguna dosis. (60)

AGALSIDASA BETA

En este protocolo el paciente fue pre medicado con 40 mg de prednisona oral a las 2 horas y 20 mg a las 4 horas antes del procedimiento y luego se le administraron dosis incrementales de A-b, un total de 35 mg (por falta de A b), para desensibilizarlo (Tabla. 15). Se administraron Difenhidramina 25 mg y famotidina 20 mg por vía intravenosa 20 minutos antes de iniciar el procedimiento. Posteriormente, toleró 35 mg de A-b intravenoso una vez al mes con el mismo protocolo de premedicación y desensibilización. Sin embargo, 1 mes después, utilizando el mismo protocolo, desarrolló prurito generalizado, rinorrea y tos. Se suspendió la infusión. Se administraron 25 mg de Difenhidramina intravenosa y 125 mg de metilprednisolona con resolución de los síntomas. Posteriormente, se logró la desensibilización del paciente hospitalizado a dosis intravenosas incrementales de 3 mg de A-b usando el mismo protocolo que se describió anteriormente. (61)

Tabla 15. Protocolo de desensibilización para agalsidasa beta.

Dosis objetivo (mg):	35
Volumen estándar por bolsa (ml):	250
Tasa final de infusión (ml/h):	80
Concentración diana calculada (mg/ml):	0.25
Tiempo estándar de infusión (minutos):	187.5

SOLUCIÓN 1: 250 ml de 0,0014 mg/ml con un total de 0,35 mg por bolsa

SOLUCIÓN 2: 250 ml de 0,014 mg/ml con un total de 3,5 mg por bolsa

SOLUCIÓN 3: 250 ml de 0,1246 mg/ml con un total de 31,15 mg por bolsa

Paso	Solución	Tasa (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen infundido por parada (ml)	Dosis administrada con este paso (mg)	Dosis acumulativa administrado esto paso (mg)
1	1	2	15	0.5	0.0007	0.0007
2	1	5	15	1.25	0.0017	0.0024
3	1	10	15	2.50	0.0035	0.0059
4	1	20	15	5.00	0.0070	0.0129
5	2	5	15	1.25	0.0175	0.0304
6	2	10	15	2.50	0.0350	0.0654
7	2	20	15	5.00	0.0700	0.1354
8	2	40	15	10.00	0.1400	0.2754
9	3	10	15	2.00	0.3472	0.6226
10	3	20	15	5.00	0.6945	1.3171
11	3	40	15	10.00	1.3890	2.7061
12	3	80	15	232.50	32.2939	35.0000

Fuente: Agalsidasa beta. <https://www.vademecum.es/principios-activos-agalsidasa+beta-a16ab04-us>. Accedido 2 de diciembre de 2022. Talreja N, Butt A, Valle RL, Fox RW, Lockey RF. Successful desensitization to agalsidase beta after anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jan;112(1):71-2. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.001. PMID: 24331397. (61)

RITUXIMAB

Se utilizó un protocolo de 12 y 16 pasos según la gravedad de las reacciones alérgicas descritas por Castells MC, et al. Todas las aplicaciones de desensibilización se realizaron con enfermería personalizada después de obtener el consentimiento informado en una unidad de quimioterapia para pacientes hospitalizados o en una unidad de cuidados intensivos. Los medicamentos de rescate que incluían epinefrina intramuscular, oxígeno, Difenhidramina intravenosa, metilprednisolona y Albuterol nebulizado estaban disponibles al lado de la cama. Brenan BJ. et al realizaron 55 aplicaciones de desensibilización con Rituximab a 14 pacientes que reaccionaron con reacciones cutáneas leves. Se observaron reacciones inmediatas después del séptimo paso de desensibilización y solo se retrasó una reacción dentro de las 24 horas. (29)

Tabla 16. Protocolo de desensibilización con rituximab de 12 pasos.

Paso	Solución	Tasa (ml/h)	Tiempo (min)	Dosis (ml)	Dosis (mg)	Total Dosis (mg)
1	1	2	15	0.5	0.0148	0.0148
2	1	5	15	1.25	0.037	0.0518
3	1	10	15	2.5	0.074	0.1258
4	1	20	15	5	0.148	0.2738
5	2	5	15	1.25	0.37	0.6438
6	2	10	15	2.5	0.74	1.3838
7	2	20	15	5	1.48	2.8638
8	2	40	15	10	2.96	5.8238
9	3	10	15	2.5	7.3418	13.166
10	3	20	15	5	14.684	27.849
11	3	40	15	10	29.367	57.216
12	3	80	173.36	230.5325	682.78	740

Dosis objetivo (mg): 740 mg de rituximab

Tiempo total: 339,4 minutos

SOLUCIÓN 1: 250 ml, de dextrosa al 5 %, a una concentración de 0.0296 mg/ml.

SOLUCIÓN 2: 250 ml de dextrosa al 5 %, a una concentración de 0.296 mg/ml.

SOLUCIÓN 3: 250 ml de dextrosa al 5 %, a una concentración de 2.96 mg/ml.

Premedicación: 20 minutos antes de feniramina 45.5 mg IV, metilprednisolona 80 mg IV, montelukast Na 10 mg 1x1 vo, levocetirizina 5 mg 1x1 vo y ranitidina 50 IV.

Tabla 17. Protocolo de desensibilización con rituximab de 16 pasos.

Paso	Solución	Tasa (ml/h)	Tiempo (min)	Dosis (ml)	Dosis (mg)	Total, Dosis (mg)
1	1	2	15	0.125	0.00035	0.00035
2	1	5	15	0.25	0.0007	0.00105
3	1	10	15	0.5	0.0014	0.00245
4	1	20	15	1	0.0028	0.00525
5	2	5	15	0.25	0.007	0.01225
6	2	10	15	0.5	0.014	0.02625
7	2	20	15	1	0.028	0.05425
8	2	40	15	2	0.056	0.11025
9	3	10	15	0.5	0.14	0.25025
10	3	20	15	1	0.28	0.53025
11	3	40	15	2	0.56	1.0902
12	3	80	15	4	1.12	2.2102
13	4	4	15	1	2.7912	5.0014
14	4	10	15	2.5	6.9779	11.979
15	4	20	15	5	13.956	25.935
16	4	40	362.25	241.5	674.06	700

Dosis objetivo (mg): 700 mg de rituximab

Tiempo total: 587 minutos

SOLUCIÓN 1: 250 ml, de dextrosa al 5 %, a una concentración de 0.0028 mg/ml.

SOLUCIÓN 2: 250 ml de dextrosa al 5 %, a una concentración de 0.028 mg/ml.

SOLUCIÓN 3: 250 ml de dextrosa al 5 %, a una concentración de 0.28 mg/ml.

SOLUCIÓN 4: 250 ml de dextrosa al 5 %, a una concentración de 2.7912 mg/ml.

Premedicación: 20 minutos antes de feniramina 45.5 mg IV, metilprednisolona 80 mg IV, montelukast Na 10 mg 1x1 vo, levocetirizina 5 mg 1x1 vo y ranitidina 50 IV.

Fuente: Öztürk, E., Özyiğit, LP, Öztürk, AB, Akay, MO, Çetiner, M. y Ferhanoğlu, B. (2017). Desensibilización a rituximab en tres pacientes con alergia severa a rituximab. *Problemas Actuales en Cáncer*, 41(5), 349–354. doi:10.1016/j.currproblcancer.2017.07.003. (29)

La serie de casos en adultos y niños tampoco informó ninguna complicación después de la desensibilización con Rituximab. (29)

6.6.5. TRATAMIENTOS.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se basa en tres pilares fundamentales:

- a) identificación del cuadro clínico; b) identificación del agente responsable y suspender su administración y c) administración del tratamiento sintomático adecuado.

En los cuadros leves, la retirada del medicamento puede ser suficiente para que desaparezcan los síntomas. En los cuadros anafilácticos es necesaria la administración inmediata de adrenalina con/sin oxígeno, además de mantener una vía intravenosa para administrar líquidos y medicación, como antihistamínicos, esteroides y fármacos para mantener la presión arterial. Si es posible, también se debe hacer determinación de marcadores como la triptasa o la histamina. En las reacciones tardías graves el uso de corticoides es debatido. Cuando en un paciente se sospecha que un fármaco es el causante de la reacción, se necesita un tratamiento alternativo de la enfermedad subyacente. Para ello, existen tres posibilidades:

1. Selección de fármacos con efectos terapéuticos similares, pero sin reactividad cruzada clínica o inmunológica.
2. Seleccionar otro fármaco de su mismo grupo, pero con baja probabilidad de reactividad cruzada, previa prueba de tolerancia al mismo realizada por un alergólogo.
3. Procedimiento de desensibilización, en los casos en los que no es posible encontrar una alternativa o en los que el tratamiento requerido es urgente. (27)

6.6.6. CRITERIOS PARA ATENCIÓN ESPECIALIZADA.

Se remitirán al alergólogo todos los pacientes que hayan presentado reacciones sugestivas de un mecanismo inmunológico. En el informe de derivación es recomendable que conste información lo más detallada posible de la reacción, los fármacos que el paciente tomaba simultáneamente, tratamiento de base recibido e informe de Urgencias si existe. Bajo estas premisas se derivarán al alergólogo los siguientes supuestos: a) anamnesis compatible con reacción alérgica; b) discordancia con estudios previos y c) necesidad absoluta del fármaco. Y no se deberían derivar al alergólogo los siguientes casos 4:

1. Los síntomas son derivados de la acción farmacológica del medicamento.

2. El paciente ya estudiado con las técnicas diagnósticas actuales.
3. Historia clara de alergia en pacientes mayores con alternativas terapéuticas válidas.
4. Paciente sin historia previa que demanden pruebas de alergia a medicamentos porque no son predictivas y conllevan un riesgo inherente de sensibilización en pacientes que no lo son.
5. Paciente con reacción a un medicamento desconocido y que tolera fármacos convencionales. (27)

6.7. PRESENTE Y FUTURO DE LOS PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS.

La desensibilización a fármacos (DS) se desarrolló debido a la necesidad apremiante de reintroducir fármacos de manera segura en pacientes que habían desarrollado HSR IgE/no IgE tipo I a antibióticos críticos y/u otros fármacos.

Actualmente, la desensibilización está indicada cuando los pacientes tienen HSR mediadas por la activación de mastocitos a su terapia de primera línea sin alternativas comparables. La desensibilización se logra aumentando progresivamente las dosis subóptimas del fármaco culpable hasta alcanzar la dosis requerida, y la DS induce una tolerancia temporal que protege al paciente de la anafilaxia. Se han establecido protocolos de SD actualmente válidos para otras enfermedades crónicas como la fibrosis quística, que tiene un mal pronóstico para el paciente si hay restricciones de antibióticos. Recientemente, estos procedimientos se han desarrollado para fármacos nuevos e innovadores para enfermedades oncológicas e inflamatorias crónicas que continuaron como terapias de primera línea que eran fundamentales para la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. (12)

6.7.1. INVESTIGACIÓN A VÍAS MOLECULARES E INMUNOLÓGICAS.

Actualmente se utilizan estudios tanto in vivo como in vitro para comprender las vías celulares y moleculares de los mastocitos y los basófilos implicados en las HSR y la anafilaxia. Un paso importante en la mejora de los protocolos de desensibilización clínica fue la comprensión de los estudios in vitro sobre cómo la dosificación y el momento durante el protocolo de desensibilización inhibían la desgranulación celular y la producción de citoquinas. (12)

Mastocitos: la regulación positiva y negativa es relevante para la desensibilización

Los mastocitos (MC) son efectores clave en muchas respuestas inmunitarias, incluidas las HSR mediadas por IgE y no IgE, y se cree que son la principal célula diana en el síndrome de Down. Durante las HSR, las MC pueden activarse a través de vías dependientes de IgE o no IgE. Estudios recientes han demostrado que los fármacos de molécula pequeña pueden inducir reacciones sistémicas no mediadas por IgE a través de la activación del receptor acoplado a proteína G MC humana (MrgprX2). La vía mediada por IgE es la que está mejor definida: los pacientes que están predispuestos a desarrollar una reacción alérgica cambian sus anticuerpos específicos de alérgeno de IgM a IgE después de varias exposiciones. Posteriormente, después del cambio de clase de inmunoglobulina, las células plasmáticas producen una gran cantidad del alérgeno específico IgE que se une a los receptores Fc de IgE de alta afinidad (FcγRI) en los basófilos y mastocitos. Las HSR ocurren cuando un paciente sensibilizado se vuelve a exponer al fármaco o durante la primera exposición de por vida con un alérgeno ya encontrado. (12)

MECANISMOS MOLECULARES EN LA DESENSIBILIZACIÓN DE MASTOCITOS IgE

Caracterización de los mecanismos de desensibilización a través de modelos in vitro e in vivo

Se ha demostrado que los protocolos de DS son seguros y efectivos durante la reexposición al fármaco culpable. Los pacientes muy alérgicos con reacciones dependientes de IgE han presentado pruebas cutáneas negativas después de la desensibilización, lo que indica la inhibición de los mecanismos que inducen la activación de los mastocitos. Para comprender mejor cómo los protocolos de DS permiten que los pacientes sean tratados repetidamente con el fármaco culpable después de una HSR mediada por IgE, se han generado varios modelos in vitro e in vivo para respaldar esta técnica. Se desarrolló un modelo in vitro efectivo de desensibilización rápida de IgE utilizando mBMMC en condiciones fisiológicas de calcio y posteriormente se modeló en protocolos de DS humanos exitosos. Al comenzar con dosis subumbrales del antígeno (1/1000 o 1/100) y al administrar dosis incrementales del antígeno a intervalos de tiempo fijos y aumentar la dosis de 1,5 a 2,5 veces en cada paso, los mBMMC sensibilizados no responden a la dosis objetivo. (12)

Como se muestra en la Figura 11, los intervalos más cortos de administración del antígeno y/o la dosificación subóptima demasiado alta del antígeno conducen a una mayor liberación de β-hexosaminidasa. En este modelo, cuando se administran dosis subóptimas en 1 minuto, existe una pequeña inhibición de los mediadores

liberados, pero cuando se administran a intervalos de 10 minutos, existe una inhibición máxima. Con respecto a la dosis de antígeno, las dosis subóptimas desencadenarán liberaciones pequeñas en comparación con las dosis óptimas. Esto indica que tanto el tiempo como la dosis son críticos para la desgranulación de MC. La duración del intervalo de tiempo está inversamente correlacionada con la cantidad de liberación de β -hexosaminidasa y puede reflejar las reacciones de ruptura durante el SD humano cuando el fármaco se administra demasiado rápido. Al mismo tiempo, la dosis se correlaciona directamente con la liberación de β -hexosaminidasa y comenzar la DS con una dosis por encima del umbral subóptimo puede causar una reacción de ruptura. (12)

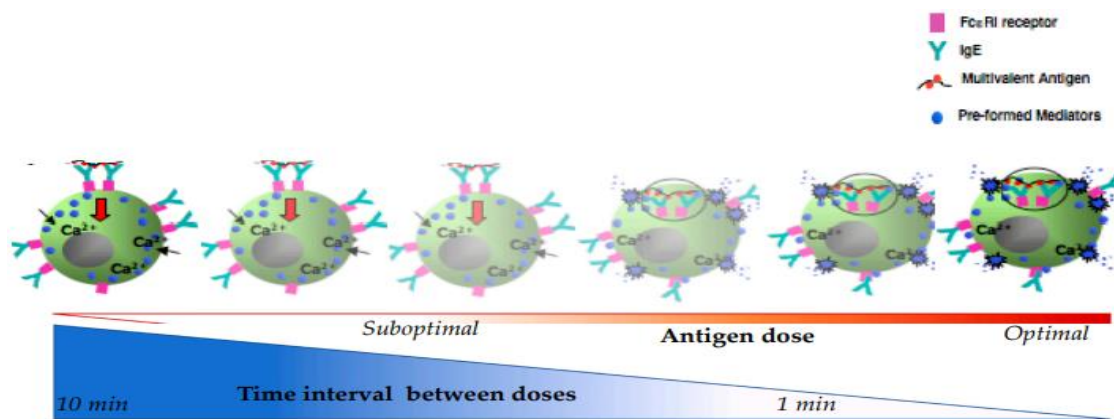


Figura 10. Diagrama esquemático que representa la β -hexosaminidasa de mastocitos en relación con el intervalo de tiempo entre las dosis y las dosis de antígeno durante la desensibilización. (12)

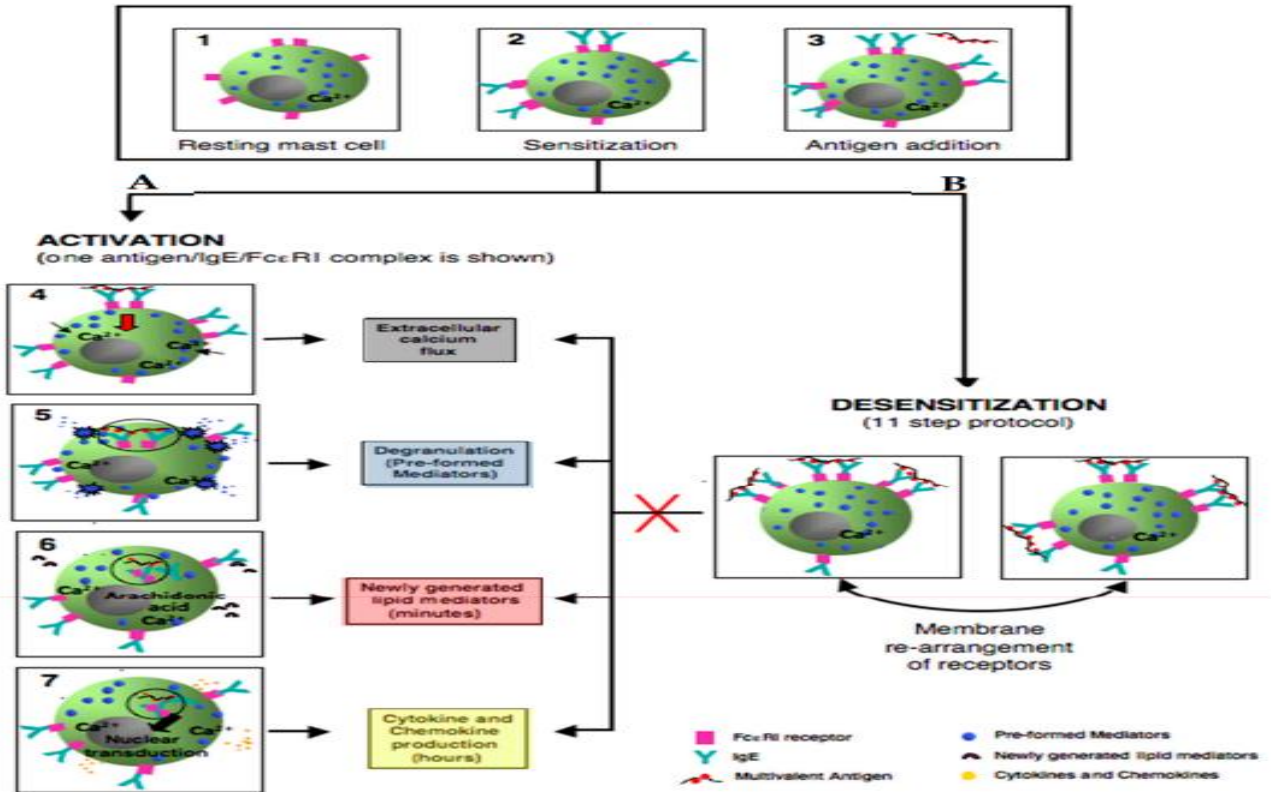


Figura 11. Modelo simplificado que compara los resultados de mastocitos activados y desensibilizados rápidamente. Los mastocitos en reposo se sensibilizan con IgE específica de antígeno unida a sus receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) en la superficie celular A: después de la reticulación de los receptores de IgE/FcεRI con una dosis óptima de antígeno, se produce un flujo de calcio, desgranulación con liberación de los mediadores preformados, síntesis temprana de novo de mediadores lipídicos y producción tardía de citoquinas/quimioquinas. B: tras la administración de 11 dosis subóptimas para completar la misma dosis óptima que en A (activación); conduce a reordenamientos de la membrana de los receptores que perjudican la internalización de los complejos Ag/IgE/FcεRI conduce a reordenamientos de la membrana de los receptores que perjudican la internalización de los complejos Ag/IgE/FcεRI y previene todas las características de la activación de los MC (cruz roja), como el flujo de calcio, la desgranulación, los lípidos mediadores y producción de citoquinas. (12)

Mecanismos propuestos de desensibilización

Movilidad del complejo Ag/IgE-FcγRI

Los estudios iniciales indicaron que la falta de respuesta de MC después de la desensibilización se debió a la internalización de FcγRI a través de un entrecruzamiento progresivo a una concentración baja de antígeno, lo que indica que los receptores de la superficie celular se agotaron antes de la siguiente dosis [62]. Estudios más recientes han demostrado que la internalización de los complejos antígeno/IgE/FcγRI está alterada. En comparación con las células activadas donde la mayoría se internaliza, estos complejos permanecen en la superficie durante el SD (Figura 11). Además, la hiporrespuesta después de DS no se mantiene debido a la falta de receptor unido a IgE libre en la superficie celular o la presencia de un exceso de antígeno soluble, ya que las células lavadas y resensibilizadas permanecieron desensibilizadas. Sin embargo, es posible que el antígeno unido se equilibre en las células desensibilizadas y que la recuperación de la capacidad de respuesta no se deba al reciclaje de la IgE internalizada de vuelta a la superficie celular. (12)

En la activación de MC mediada por IgE, se ha demostrado que la valencia y la dosis del antígeno son factores clave que afectan directamente el comportamiento de FcεRI. Dosis bajas de antígeno multivalente pueden crear pequeños grupos de complejos Ag/IgE/FcγRI que mantienen móviles a los receptores en la superficie celular. Sin embargo, las dosis altas o la valencia dan como resultados agregados de grupos de receptores más grandes que inducen su inmovilización y la posterior internalización. Se desconoce si la movilidad del complejo antígeno/IgE/ FcγRI en la superficie celular con una dosis baja de antígeno podría explicar el deterioro de la internalización del receptor durante el síndrome de Down. (12)

Contador de ITAM/ITIM

Los receptores gp49B1 (LILRB4) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig); que tiene dos dominios similares a Ig extracelulares y dos ITIM en su dominio citoplasmático. La coligación de gp49B1 (LILRB4) con FcγRI entrecruzado contrarregulará la activación de MC dependiente de IgE de una manera dependiente de ITIM que ha sido evidente tanto en modelos in vitro como in vivo. Mutación o delección de gp49B1 (LILRB4) En t. J. Mol. ciencia 2017, 18, 1316 11 de 17 ITIM previene la inhibición de la activación de MC. La fosforilación de ITIM es necesaria para reclutar proteínas tirosina fosfatasa SH2 que contienen tirosina fosfatasa SHP 1, necesarias para desfosforilar moléculas de señalización clave y, en consecuencia, amortiguar la respuesta celular [65,66]. FcγRIIB, otro receptor inhibitorio que contiene un solo ITIM en su dominio citoplasmático, recluta lípido fosfatasa SH-2 que contiene inositol 5 polifosfatasa (SHIP), lo que en consecuencia

disminuye los niveles de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, una molécula generada por la fosfatidilinositol 3-quinasa tras la activación celular. Es probable que, en los primeros pasos de la desensibilización, la vía inhibidora de ITIM sea dominante y durante los pasos posteriores anule las señales de activación. Sin embargo, se necesitan más estudios para identificar los receptores inhibidores de ITIM y las fosfatasas que regulan ITAM durante el SD. (12)

Desensibilización de canales de Calcio

Las dosis de antígeno por debajo del umbral inducen una pequeña cantidad de movilización de calcio intracelular en los MC. Durante el síndrome de Down, la administración secuencial de dosis bajas de antígeno puede crear un nivel bajo continuo de calcio intracelular, lo que provoca cambios en la conformación de los canales CRAC funcionales y otros canales relacionados con el calcio. Estas modificaciones estructurales en los receptores bloquearían la entrada de calcio y la transducción de señales. Sin embargo, desafiar a los MC después de DS con un antígeno no desensibilizante induce el flujo de calcio lo que demuestra que el DS es específico de antígeno y que la vía de activación de MC mediada por IgE no está desactivada. Este hecho podría explicarse por un proceso de compartimentación de la membrana que permite la exclusión de los receptores desensibilizados exclusivamente. (12)

Remodelación de actina

Estudios recientes han demostrado la participación de la reorganización del citoesqueleto de actina en la movilización de calcio en muchas células, incluidas las MC. Los desafíos con el mismo antígeno después de la desensibilización no inducen la liberación de γ -hexosaminidasa, la movilización de calcio o la reorganización de los filamentos de actina. Los autores sugirieron que la hiporrespuesta de MC podría estar mediada por el citoesqueleto de actina remodelado altamente estable requerido en la compartimentación de los receptores desensibilizados, además de las moléculas de transducción de señales circundantes. Esta remodelación aberrante de actina se ha propuesto como un regulador negativo de la movilización de calcio, evitando la liberación de mediadores durante el SD. (12)

La descripción clásica de las HSR de fármacos de Gell y Coombs ahora se complementa con la nueva comprensión de los fenotipos, los endotipos y los biomarcadores correspondientes. Esto permite que se reconozca una clasificación de reacción ampliada, como "reacciones similares a tormentas de citoquinas" en HSR a moAbs, oxaliplatino y taxanos. En el futuro se agregarán nuevos biomarcadores de mastocitos y otros mediadores de células inmunitarias (quimasas, carboxipeptidasa A (CPA), factor activador de plaquetas (PAF)) para permitir una mejor categorización. (12)

6.7.2. REPORTE DE NUEVOS CASOS CLÍNICOS.

- En monterrey, México.

Una paciente de 50 años fue diagnosticada con cáncer de mama HER-2 positivo en estadio IV en octubre de 2018 con metástasis en hueso, hígado y pulmones. El servicio de oncología indicó el primer ciclo de tratamiento con trastuzumab (6 mg/kg), docetaxel (75 mg/m²) y ácido zoledrónico (4 mg) con administración cada 3 semanas. Veinte minutos después de iniciar el segundo ciclo de trastuzumab el paciente presentó disnea, eritema facial y palmar, angioedema, visión borrosa, hipotensión, hipoxia y taquicardia. Se suspendió la infusión y se trató con noradrenalina intravenosa en urgencias con resolución de la anafilaxia y remitida a nuestro servicio de alergia para mayor valoración.

Se realizaron pruebas cutáneas a docetaxel (1mg/1mL) con resultado negativo. La siguiente administración de docetaxel se trató como un test de provocación a fármacos de alto riesgo, y resultó negativo, por lo que se descartó hipersensibilidad a docetaxel. El ácido zoledrónico aún no se había administrado en el ciclo por lo que no se probó. Se aplicó trastuzumab test cutáneo (21 mg/mL) e intradérmico (0,21 mg/mL), resultando positivo este último con roncha de 12x10 mm, eritema de 12x12 mm y control negativo roncha y eritema de 3x4 mm, confirmando hipersensibilidad inmediata.

Se usaron histamina (10 mg/ml) y solución salina como control positivo y negativo, respectivamente. Debido a la necesidad de un anticuerpo específico para el tratamiento de HER-2, se adaptó la desensibilización de Hong et al con 4 bolsas y 16 pasos, a concentraciones crecientes de 0,00188, 0,0188, 0,176 y 1,746 mg/mL con una duración de 6,67 horas. El paciente fue premedicado con clorfeniramina (10 mg) y metilprednisolona (40 mg). Los corticosteroides pueden disminuir la intensidad de los síntomas, pero no protegen de las reacciones graves. (66)

- En Kansas city.

Se presenta el siguiente caso; un hombre de 23 años en un centro de atención terciaria con FQ quien es diagnosticado con neumonía por MRSA a través de radiografías y cultivos de esputo. El paciente tenía múltiples complicaciones relacionadas con la FQ, como enfermedad renal, bronquiectasias, neumotórax y síndrome de obstrucción intestinal distal. Además, tenía antecedentes de múltiples reacciones potencialmente mortales a la vancomicina intravenosa, incluidos episodios de anafilaxia con síntomas como angioedema, disnea y desaturaciones de oxígeno. Las reacciones fueron refractarias a los ajustes de la velocidad de administración de vancomicina intravenosa y al pretratamiento de las infusiones con difenhidramina. No se comprobaron los niveles de triptasa durante las reacciones anteriores o al inicio del estudio. (67)

- En Estambul, Turquía.
Se presenta el siguiente reporte; una paciente de sexo femenino de cinco años y medio que desarrolló anafilaxia con elosulfasa alfa. El paciente fue diagnosticado de síndrome de Morquio a la edad de 3 años y comenzó a recibir elosulfasa alfa a dosis semanal de 2 mg/kg. A la octava semana de tratamiento, a los pocos minutos del inicio de la infusión, el paciente presentó repentinamente enrojecimiento facial y emesis. La infusión se terminó repentinamente. Sin embargo, en pocos minutos desarrolló sensación de picor en la garganta, angioedema en los labios, cianosis, hipotensión (la presión arterial sistólica era de 50 mmHg), reducción de la frecuencia cardíaca de 40 lat/min y disminución de la saturación de oxígeno (70%).
El paciente fue tratado con adrenalina intramuscular, metilprednisolona intravenosa y feniramina inmediatamente, y todos los síntomas se resolvieron. Durante la evaluación del paciente, se realizó una prueba de punción cutánea con la forma comercial no diluida de elosulfasa alfa y una prueba intradérmica inicial (IDT) con la forma diluida 1/1000 del fármaco. Ambas pruebas arrojaron resultados negativos. Posteriormente se realizó IDT con forma diluida 1/100 del fármaco, lo que resultó en una reacción positiva con una endurecimiento de 9 x 8 mm con eritema circundante. Estas concentraciones de prueba se utilizaron en estudios anteriores y las pruebas cutáneas se realizaron siguiendo los informes y las pautas publicados. (68)

- Un hombre de 38 años que fue diagnosticado con la enfermedad de Fabry a la edad de 32 años con antecedentes de una reacción anafiláctica grave debido a la infusión de agalsidasa beta se presentó para una consulta de alergia el 8 de agosto de 2012. Había estado recibiendo infusiones de Fabrazyme (75 mg; 1 mg/kg 75 kg) cada 2 semanas durante 5 años sin problemas hasta el 22 de junio de 2012, cuando desarrolló su primera reacción anafiláctica. Antes de este evento, comenzó a omitir dosis a recibir la mitad de las dosis de Fabrazyme (32,5 mg) debido a la escasez de medicamentos en todo el país. Sin embargo, 3 meses (8 de mayo de 2012) antes de su presentación inicial, nuevamente comenzó a recibir la dosis completa de 75 mg de Fabrazyme por vía intravenosa cada 2 semanas.
Después de aproximadamente 6 semanas (22 de junio de 2012) de tratamientos, desarrolló urticaria difusa, entumecimiento de los labios, picazón en la garganta, picazón y dificultad para respirar a partir de la mitad de la infusión, lo que requirió la interrupción y el tratamiento con epinefrina (0,3 cm³, 1:1000 por vía intramuscular), difenhidramina (100 mg por vía intravenosa) y prednisona oral. Aproximadamente 3 semanas (18 de julio de 2012) después, se intentó otra infusión de Fabrazyme a pesar del historial de reacciones anterior y se produjo una reacción similar a la mitad de la infusión, que requirió la suspensión y un tratamiento similar. En la infusión posterior, se produjo una reacción similar a

pesar del pretratamiento con 50 mg de difenhidramina intravenosa y 650 mg de paracetamol por vía oral y una velocidad de infusión reducida. Cada reacción ocurría después de que recibiera 35 mg de Fabrazyme y empeoraba progresivamente con urticaria difusa severa, opresión en el pecho luego asociada con sibilancias audibles y opresión en la garganta. (69)

- En Seúl, Corea del sur.

Un hombre de 71 años con antecedentes de CLL de células B ingresó para recibir quimioterapia. Nunca había recibido agentes quimioterapéuticos y negó tener antecedentes de enfermedades subyacentes, incluidas las alergias. Su hematólogo le administró obinutuzumab/clorambucilo. Se planeó administrar un total de 1.000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 con premedicación; Se planificó la administración de obinutuzumab en dosis de 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2 del ciclo 1 para prevenir una reacción a la infusión, que suele ocurrir durante la administración inicial de obinutuzumab.

A pesar de la premedicación con clorfeniramina (4 mg) por vía oral, dexametasona (20 mg) por vía oral y acetaminofén (650 mg) por vía oral, una hora después del inicio de la infusión de obinutuzumab se produjo un desarrollo repentino de malestar torácico y abdominal y dolor de garganta. (100 mL de solución de 1 mg/mL). La saturación de oxígeno disminuyó al 85%.

La infusión se suspendió de inmediato y los síntomas mejoraron después del suministro de oxígeno y la administración de clorfeniramina intravenosa. Después de la resolución de los síntomas, obinutuzumab se reanudó el mismo día con un protocolo de desensibilización de 12 pasos (Tabla complementaria) y premedicación que incluye clorfeniramina (4 mg), metilprednisolona (40 mg) y propacetamol (1 g).

La infusión se inició con una solución de 1 mg/mL a razón de 0,1 mL/h (0,25 mg/15 min), y se duplicó cada 15 min mediante una bomba de jeringa (Injectomat Agilia, Francia) con base en el protocolo institucional para agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, cuando la tasa alcanzó los 0,4 ml/h, se desarrollaron reacciones intercurrentes (BTR) como fiebre alta, disnea, malestar torácico y estridor. Instantáneamente, la saturación de O₂ disminuyó al 85% con aire ambiente y el pulso no era palpable. Se confirmó el diagnóstico de shock anafiláctico, y la infusión intravenosa masiva de solución salina normal con una inyección intramuscular de epinefrina (0,3 mg) revirtió los síntomas. (70)

- En Monterrey, México.

Un hombre de 64 años sin antecedentes alérgicos, cáncer de vejiga en 2017 en tratamiento con sales de platino con resolución completa, diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón pobremente diferenciado con metástasis en suprarrenales y mediastino, T4N3M1 (clasificación TNM) en marzo de 2020. El oncólogo indicó atezolizumab (1.200 mg), bevacizumab (600 mg), carboplatino (4 AUC) y paclitaxel (180 mg/m²) cada 3 semanas durante 4 ciclos; el primer ciclo de tratamiento se administró sin reacciones de hipersensibilidad.

Treinta minutos después de iniciar el segundo ciclo de atezolizumab presentó dolor torácico, hipotensión, diaforesis y mareos, se suspendió la infusión y se administró hidrocortisona y difenhidramina endovenosa, resolviéndose los síntomas. Dos días después se le administró el segundo ciclo de bevacizumab ya los 20 minutos presentó hipotensión, diaforesis, cianosis, hipoxia y síncope (anafilaxia grado 3); el cual fue controlado exitosamente con 0.5 mg de epinefrina intramuscular, corticoides y antihistamínicos. (71)

1.1.1. BENEFICIOS PARA LA SALUD PÚBLICA.

La hipersensibilidad a fármacos ha demostrado ser un problema de salud pública complejo, en crecimiento y que afecta en gran medida a la sociedad en general, independientemente de la edad, el sexo, antecedentes de enfermedades, entre otras características. Es por esto que conocer las diferentes técnicas, métodos y procedimientos establecidos para combatir los casos de hipersensibilidad, como la técnica de desensibilización, genera un gran impacto y beneficio en la salud pública, ya que está brinda conocimientos útiles para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, desde el tipo de fármaco y mecanismo de acción que lo afecta, hasta el protocolo adecuado a ser usado si el caso lo amerita.

Además, es recomendable seguir difundiendo la información recopilada en los estudios clínicos realizados sobre hipersensibilidad y desensibilización a fármacos, con el fin de ampliar el conocimiento científico de los protocolos que pueden ser útiles en la atención de pacientes y mejorar su estado de salud.

7. CONCLUSIÓN

- Al evaluar el grado de evidencia científica en los procesos de desensibilización a fármacos, se ha encontrado una cantidad considerable de información disponible. Los estudios e investigaciones realizadas hasta la fecha han proporcionado una base sólida para comprender y abordar este fenómeno. Aunque se han desarrollado protocolos y técnicas efectivas en algunos casos, es necesario destacar que aún hay espacio para el crecimiento y la expansión del conocimiento en esta área. Se requiere una mayor investigación para mejorar la eficacia de estos métodos y ampliar su aplicabilidad a una gama más extensa de medicamentos y pacientes.
- En la investigación sobre las vías moleculares en las cuales se regulan los procesos de desensibilización a fármacos, se analizaron los mecanismos intracelulares y las interacciones entre los receptores de fármacos y las vías de señalización celular implicadas en dicho proceso. Se concluyó que las reacciones mediadas por IgE y células T son las más comunes entre los cuatro tipos de reacciones inmunológicas descritas por Gell y Coomb, pudiendo variar en gravedad desde alergias leves hasta representar una amenaza para la vida de los pacientes. Comprender estas vías moleculares es crucial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como para mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos en el ámbito clínico.
- Al investigar los protocolos de desensibilización a los fármacos, basándose en casos clínicos reportados en la literatura encontrada; Se reveló la existencia de numerosos medicamentos, cada uno capaz de desencadenar diferentes reacciones alérgicas en diferentes individuos, lo que requiere adaptar los protocolos de desensibilización a las necesidades específicas de cada caso. Los profesionales de la salud han desarrollado diversos enfoques y estrategias gracias a la amplia cantidad de casos clínicos reportados, los cuales varían en términos de duración, dosis incrementales, frecuencia de administración y medidas de monitorización lo que se refleja en la variedad de protocolos; La personalización del tratamiento de desensibilización es crucial, teniendo en cuenta la gravedad de la reacción alérgica previa y la tolerancia del paciente. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar investigando y actualizando los protocolos en función de nuevos casos clínicos y avances en la comprensión de las reacciones de hipersensibilidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Giner Muñoz M.T. (2013) *Pediatr Integral 2013. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Sección de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital San Juan de Dios. Barcelona.*
- 2) A.García Merino. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos Monoclonal antibodies. Basic features. 28 December 2010. Servicio de Neurología/Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
- 3) Eduardo Verne Martin, Conceptos importantes sobre inmunizaciones, Important concepts in immunizations. Acta méd. peruana v.24 n.1 Lima ene./abr. 2007. *Pediatra Infectólogo del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.*
- 4) Beatriz Veleiro Pérez; Mónica Fernández Rodríguez; *Iniciándonos en la alergia a medicamentos, pneuma Revista de la Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Cirurxía Torácica Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).*
- 5) Jesús Flórez; *Farmacología Humana 6ta edición, Catedrático en farmacología, departamento de fisiología y farmacología, facultad de medicina, Universidad de Cantabria Santander; España.*
- 6) Martín del Moral y P. Lorenzo Fernández; *Conceptos fundamentales en drogodependencias. CAPÍTULO 1*
- 7) Gerhard Thews, Ernst Mutschler 1983. *Anatomía, fisiología y pato fisiología del hombre - Página 149.*
- 8) López Tiro, José Jesús; Orea Solano, Modesto. *Hipersensibilidad a medicamentos / Drugs hypersensitivity. Alergia (Méx.); 48(1): 4-8, ene.-feb. 2001. Alergia e Imunologia*
- 9) Giner Muñoz M.T. (2013) *Pediatr Integral 2013. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Sección de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital San Juan de Dios. Barcelona.*

- 10) Manuel Carrasco Carrasco, Benjamín García Espinosa, Faustina Rubio Campal; Hematología 1. Citología, fisiología y patología de hematíes y leucocitos. 2002 Ediciones Paraninfo, S.A, M11 1 - 400 páginas
- 11) Sandro E Bustamante; Miguel A Morales. Receptores farmacológicos 2003. Universidad de Chile. Biblioteca virtual universal. Editorial del cardo.
- 12) (De las Vecillas Sánchez, L., Alenazy, L., Garcia-Neuer, M., & Castells, M. (2017). Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. International Journal of Molecular Sciences, 18(6), 1316. doi:10.3390/ijms18061316)
- 13) Desensibilización alérgica a fármacos. Tratamiento de las Alergias. Clínica Universidad de Navarra. [https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/desensibilizacion-alergica-farmacos#:~:text=La%20desensibilizaci%C3%B3n%20a%20f%C3%A1rmacos%20consiste,adecuada%20a%20ese%20tratamiento%20farmacol%C3%B3gico](https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/desensibilizacion-alergica-farmacos#:~:text=La%20desensibilizaci%C3%B3n%20a%20f%C3%A1rmacos%20consiste,adecuada%20a%20ese%20tratamiento%20farmacol%C3%B3gico.). Accedido 3 de diciembre de 2022.
- 14) Schulz, Kenneth F., et al. «CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials». BMJ, vol. 340, marzo de 2010, p. c332. www.bmj.com, <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>.
- 15) Gagnier, J. J., et al. «The CARE Guidelines: Consensus-Based Clinical Case Reporting Guideline Development». Case Reports, vol. 2013, n.o oct23 1, octubre de 2013, pp. bcr2013201554-bcr2013201554. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201554>
- 16) «PubMed». PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accedido 23 de mayo de 2022.
- 17) Cochrane Reviews | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/>. Accedido 23 de mayo de 2022.
- 18) Scopus preview - Scopus - Welcome to Scopus. <https://www.scopus.com/home.uri?zone=header&origin=searchauthorfreelookup>. Accedido 23 de mayo de 2022.

- 19) [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(\(%22Desensitization%2C%20Imm unologic%22%5BMesh%5D\)%20AND%20%22Drug%20Therapy%22%5BMesh%5D\)%20AND%20%22Case%20Reports%22%20%5BPublication%20T ype%5D\)%20NOT%20%22Food%20Hypersensitivity%22%5BMesh%5D&filter=years.2010-2022&sort=date&page=3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=((%22Desensitization%2C%20Imm%20unologic%22%5BMesh%5D)%20AND%20%22Drug%20Therapy%22%5BMesh%5D)%20AND%20%22Case%20Reports%22%20%5BPublication%20Type%5D)%20NOT%20%22Food%20Hypersensitivity%22%5BMesh%5D&filter=years.2010-2022&sort=date&page=3)
- 20) The EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research. <https://www.equator-network.org/>. Accedido 23 de mayo de 2022.
- 21) Niño-Puello, Miryam. «El inglés y su importancia en la investigación científica: algunas reflexiones». *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*, vol. 5, n.o 1, enero de 2013, p. 243. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.24188/recia.v5.n1.2013.487>
- 22) Beltrán, Óscar. Factor de impacto. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. [En línea] Marzo de 2006. [Citado el: 30 de Enero de 2021.] http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572006000100009#:~:text=Factor%20de%20impacto%3A%20Es%20un,el%20mismo%20per%C3%ADodo%20de%20tiempo. ISSN 0120-9957.
- 23) Aznar, J., & Guerrero, E. (2011). *Análisis del índice-h y propuesta de un nuevo índice bibliométrico: el índice global*. *Revista Clínica Española*, 211(5), 251–256. doi:10.1016/j.rce.2010.11.013
- 24) Cantillo W, Camacho J. Incompatibilidades Fármaco – Excipiente en el Desarrollo de Medicamentos Solidos de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroides (AINES): una Selección Cuidadosa para una Formulación Robusta y Eficaz [Tesis]. Barranquilla: Universidad del Atlántico. Facultad de Química y Farmacia; 2018.
- 25) Sánchez-González, M. J., Barbarroja-Escudero, J., Antolín-Amérigo, D., & Rodríguez-Rodríguez, M. (2013). Reacciones alérgicas a fármacos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(29), 1808–1818. doi:10.1016/s0304-5412(13)70531-6.
- 26) Rodríguez, Pérez, y Eva María. Epidemiología y Clínica de Las Reacciones de Hipersensibilidad a Agentes Quimioterápicos y Anticuerpos Monoclonales En Nuestro Medio. 2021. riull.ull.es, <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/24508>.

- 27) Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., ... Thong, B. Y.-H. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 69(4), 420–437. doi:10.1111/all.12350
- 28) Cernadas, J. R. (2012). Desensitization to antibiotics in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 24(1), 3–9. doi:10.1111/pai.12001
- 29) Öztürk, E., Özyiğit, LP, Öztürk, AB, Akay, MO, Çetiner, M. y Ferhanoğlu, B. (2017). Desensibilización a rituximab en tres pacientes con alergia severa a rituximab. *Problemas Actuales en Cáncer*, 41(5), 349–354. doi:10.1016/j.currproblcancer.2017.07.003
- 30) CAPITULO 15.5 ALERGIA A MEDICAMENTO Dr. Edgar Matos Benavides
Inmunología-Alergia
- 31) Modena, B., White, A. A., & Woessner, K. M. (2017). Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(4), 727–749. doi:10.1016/j.iac.2017.07.008
- 32) Farnam, K., Chang, C., Teuber, S., & Gershwin, M. E. (2012). Nonallergic Drug Hypersensitivity Reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*, 159(4), 327–345. doi:10.1159/000339690
- 33) Object, object. Importancia de la automedicación, especialmente con AINEs, e implicación en ella de los profesionales sanitarios en España. core.ac.uk, <https://core.ac.uk/reader/78051118>.
- 34) Sangrador Pelluz, C., et al. «Protocolo de desensibilización a cisplatino». *Farmacia Hospitalaria*, vol. 37, n.o 3, junio de 2013, pp. 260-62. SciELO, <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.3.542>.
- 35) Lee QU. Hypersensitivity to antipyretics: pathogenesis, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J*. 2017 Aug;23(4):395-403. doi: 10.12809/hkmj166186. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28684647.
- 36) Jessica Salinas, L. (2012). Mecanismos de daño inmunológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 458–463. doi:10.1016/s0716-8640(12)70336-x .

- 37) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012 Mar;67(3):302-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x.
- 38) Díaz Martín, D., Muñoz, L., & Álvarez-Mon Soto, M. (2021). Mecanismos de daño en las reacciones de hipersensibilidad. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(33), 1867–1881. doi:10.1016/j.med.2021.05.001
- 39) Muñoz Román C, Vilá Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:297-314.
- 40) Çamlı E, Verdiyev H, Babayiğit E, Kurt E, Ulus T. How to manage aspirin hypersensitivity in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and a drug-eluting stent. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021 Mar;49(2):167-170. doi: 10.5543/tkda.2021.67827. PMID: 33709924.
- 41) Arroyo Monterroza, D. A., Escorcía Tobon, L. Á., Lemus Castro, J. A., & Castro Bolívar, J. F. (2016). Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Reporte de 3 casos. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 16(1), 54–58. doi:10.1016/j.acci.2015.10.003
- 42) Cardona Villa, Ricardo, Díez Zuluaga, Libia Susana, Ramírez Giraldo, Ruth Elena, & Sánchez Caraballo, Jorge Mario. (2014). Desensibilización al ácido acetil-salicílico como tratamiento para la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides. *Iatreia*, 27(3), 299-308. Retrieved November 26, 2022, from.
- 43) Kendirlihan R, Gümüşburun R, Çerçi P, Özbek E, Altın S, Çelebi Sözen Z, Soyçiğit Ş, Aydın Ö, Bavbek S. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(2):114-122. doi: 10.1159/000496745. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30893688.
- 44) Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):72-9; quiz 2 p following 79. PMID: 24834769.

- 45) Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, García-Robaina JC. Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1621-1627.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.033. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29361511.
- 46) Cardona, Ricardo, Santamaría, Luis, Guevara-Saldaña, Liliana, & Calle, Ana. (2021). Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital. *Revista alergia México*, 68(1), 35-47. Epub 30 de agosto de 2021. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i1.892>
- 47) Cernadas, J. R. (2012). Desensitization to antibiotics in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 24(1), 3–9. doi:10.1111/pai.12001
- 48) Vishnevsky A, Savage MP, Fischman DL. Treatment of Clopidogrel Hypersensitivity: The Jefferson Approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(2):123-126. doi: 10.2174/1570161116666180730100346. PMID: 30058491.
- 49) Martinez N, Miyasaki A, Roh L, Koole W, Fernandez KS. A pediatric desensitization protocol for etoposide. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Feb 7;77(4):277-281. doi: 10.1093/ajhp/zxz311. PMID: 32031209.
- 50) Shikdar S, Totton D, Turco T, Rachshtut M. Presentation and management of the delayed type of hypersensitivity reaction with bendamustine. *Anticancer Drugs*. 2018 Sep;29(8):814-816. doi: 10.1097/CAD.0000000000000660. PMID: 29877929.
- 51) Bar-Sela G, Kedem E, Hadad S, Pollack S, Haim N, Atrash F, Shahar E. Successful desensitization protocol for hypersensitivity reaction caused by sunitinib in a patient with a gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Feb;40(2):163-5. doi: 10.1093/jjco/hyp118. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19797416.

- 52) Yau P, Jimenez-Zepeda VH, Bailey K, Duggan P, Tay J, Bahlis NJ, Neri P, McCulloch S. Slow lenalidomide desensitization protocol for patients with multiple myeloma: case series from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec;60(13):3199-3203. doi: 10.1080/10428194.2019.1627537. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31190585.
- 53) Montiel Herrera JM, Góngora-Melendez MA, Pineda-Maldonado ML, Medina-Sanson A, Del Rio Chivardi JM, Del Río-Navarro BE, Rosas-Vargas MA. Carboplatin hypersensitivity and desensitization in an infant. *Ther Drug Monit*. 2010 Aug;32(4):525-8. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181dbdf8e. PMID: 20463633.
- 54) Ensina LF, Aranda CS, de Lacerda AE, Camelo-Nunes I, Sole D, Martins AM, Castells M. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Aug;25(5):498-9. doi: 10.1111/pai.12209. PMID: 25313426.
- 55) Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2116-2123. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.034. PMID: 31495421.
- 56) Stutius, Lisa M., et al. «Sublingual Desensitization for Buprenorphine Hypersensitivity». *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 125, n.o 4, abril de 2010, pp. 938-39. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.982>.
- 57) de la Varga Martínez R, Gutiérrez Fernández D, Foncubierta Fernández A, Andrés García JA, Medina Varo F. Rapid subcutaneous desensitization for treatment of hypersensitivity reactions to etanercept in two patients with positive basophil activation test. *Allergol Int*. 2017 Apr;66(2):357-359. doi: 10.1016/j.alit.2016.09.002. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780662
- 58) Botson JK. Pegloticase hypersensitivity desensitisation: an outpatient, 3-bag, 12-step protocol. *BMJ Case Rep*. 2020 Jun 21;13(6):e234721. doi: 10.1136/bcr-2020-234721. PMID: 32565437; PMCID: PMC7307524.
- 59) Puerro Vicente, M., et al. «Positive assessment of drugs: 4th quarter 2012». *Sanidad Militar*, vol. 69, n.o 1, marzo de 2013, pp. 43-47. SciELO, <https://doi.org/10.4321/S1887-85712013000100006>.

- 60). Levy, I., et al. «Bombas de insulina. Una alternativa en el tratamiento de la DM1». *Anales de Pediatría*, vol. 60, mayo de 2004, pp. 55-60. analesdepediatria.org, <http://analesdepediatria.org/es-bombas-insulina-una-alternativa-el-articulo-13062597>
- 61) Agalsidasa beta. <https://www.vademecum.es/principios-activos-agalsidasa+beta-a16ab04-us>. Accedido 2 de diciembre de 2022.
- 62) Talreja N, Butt A, Valle RL, Fox RW, Lockey RF. Successful desensitization to agalsidase beta after anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Jan;112(1):71-2. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.001. PMID: 24331397.
- 63) Zambenardi, A., & Label, M. (2018). Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 109(8), 699–707. doi:10.1016/j.ad.2018.02.017
- 64) Dass, K., Bose, S., & Ditto, A. M. (2016). An unusual case of immediate hypersensitivity reaction to a common medication. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 117(1), 14–16. doi:10.1016/j.anai.2016.04.030
- 65) Stevens, W. W., Jerschow, E., Baptist, A. P., Borish, L., Bosso, J. V., Buchheit, K. M., ... White, A. A. (2021). The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(3), 827–844. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.043
- 66) de Lira-Quezada CE, Villarreal-González RV, González-Díaz SN, Acuña-Ortega N. Protocol for Desensitization to Trastuzumab in a Patient With Anaphylaxis and Stage IV Breast Cancer: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):376-377. doi: 10.18176/jiaci.0558. Epub 2020 May 6. PMID: 32376514.
- 67) Al-Kaabi, A., Pandya, A., Martinez, J., & Love, M. (2020). Desensitization for inhaled vancomycin. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. doi:10.1016/j.anai.2020.08.004.

- 68) Bekis Bozkurt, H., Karakurt, T., Cavkaytar, O., & Arga, M. (2021). Shortened desensitization leading to a 2-year enzyme replacement therapy with elosulfase alfa. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 127(2), 261–262. doi:10.1016/j.anai.2021.04.040.
- 69) DuBuske I, Schmidlin K, Bernstein JA. Successful desensitization of a patient with Fabry disease with agalsidase beta (Fabrazyme) anaphylaxis after omalizumab pretreatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan;126(1):96-98. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.026. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32866621.
- 70) Kim KW, Chung S, Lee SY, Yoon SS, Kang HR. Successful Infusion of Obinutuzumab by Desensitization: A Case of Anaphylactic Shock During Desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(6):457-459. doi: 10.18176/jiaci.0581. Epub 2020 May 6. PMID: 32376522.
- 71) Gonzalez-Diaz SN, Villarreal-Gonzalez RV, De Lira-Quezada CE, Rocha-Silva GK, Oyervides-Juarez VM, Vidal-Gutierrez O. Protocol for Desensitization to Atezolizumab and Bevacizumab After Severe Anaphylaxis in the Treatment of Lung Adenocarcinoma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jun 22;31(3):265-267. doi: 10.18176/jiaci.0637. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32856592.
- 72) Arroyo-López MX, Beltrán-Gómez RF, Montaña-Aguirre MJ, Azuara-Trujillo HA. Síndrome DRESS/DIHS. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (6): 674-687.
- 73) von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 20;50(21):2039-43. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.016. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18021870.
- 74) Pyle, R. C., Butterfield, J. H., Volcheck, G. W., Podjasek, J. C., Rank, M. A., Li, J. T. C., ... Park, M. A. (2014). Successful Outpatient Graded Administration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients Without HIV and With a History of Sulfonamide Adverse Drug Reaction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), 52–58. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.002.