

## Alergia a medicamentos: aspectos fundamentales en el diagnóstico y tratamiento. Reporte de grupo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

### Drug allergy: Fundamental aspects in diagnosis and treatment. Group report of The Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.

Rosalaura Virginia Villarreal-González,<sup>1</sup> Alejandra Canel-Paredes,<sup>1</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>1</sup> Alira Fraga-Olvera,<sup>2</sup> Angélica Delgado-Bañuelos,<sup>3</sup> Germán Agustín Rico-Solís,<sup>4</sup> Itzel Vianey Ochoa-García,<sup>5</sup> Jaime Omar Jiménez-Sandoval,<sup>6</sup> Jennifer Ramírez- Heredia,<sup>7</sup> José Valentín Flores-González,<sup>8</sup> Rosa María Cortés-Grimaldo,<sup>9</sup> Yahvéh Zecua-Nájera,<sup>10</sup> Margarita Ortega-Cisneros<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey ITESM, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>4</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Colima, México.

<sup>5</sup> Departamento de Inmunología clínica y Alergia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco, México.

<sup>6</sup> Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; Hospital Regional Río Blanco, SESVER, Veracruz, México.

<sup>7</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; Hospital MAC, Irapuato, Guanajuato, México.

<sup>8</sup> Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital Regional ISSSTE Puebla, Puebla, México.

<sup>9</sup> Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente,

#### Resumen

**Antecedentes:** Cualquier sustancia prescrita en el tratamiento de algún padecimiento es capaz de producir eventos dañinos o desagradables, y se denominan reacciones adversas a medicamentos. Estas reacciones se originan por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

**Objetivos:** Describir los mecanismos inmunológicos de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, epidemiología, factores de riesgo, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

**Métodos:** Se revisó la bibliografía actualizada, en inglés y español, asociada con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos en las principales bases de datos.

**Resultados:** Se describen los términos para definir las reacciones adversas y de hipersensibilidad a medicamentos, su clasificación y manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos actuales y en estudio, algoritmos de tratamiento y pronóstico de los medicamentos más frecuentemente prescritos y con mayor prevalencia de eventos adversos reportados.

**Conclusión:** Las reacciones adversas a medicamentos representan un reto, con una fisiopatología compleja y no del todo comprendida. Su abordaje requiere un enfoque cuidadoso, porque no todos los fármacos cuentan con pruebas validadas para establecer el diagnóstico y tratamiento específico. Antes de indicar cualquier medicamento debe considerarse la gravedad de la enfermedad, disponibilidad de otros tratamientos y riesgos potenciales de sufrir eventos adversos.

**Palabras clave:** Alergia a medicamentos; reacciones adversas a medicamentos; reacciones de hipersensibilidad.

Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Jalisco, México.

<sup>10</sup> Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; Centro Médico San Carlos, Tlaxcala, México.

<sup>11</sup> Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 26-10-2022

Aceptado: 14-02-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1181

#### Correspondencia

Margarita Ortega Cisneros  
marorcis@hotmail.com

#### ORCID

Rosalaura Virginia Villarreal González

0000-0002-6023-6934

Alejandra Canel Paredes

0000-0001-9350-3309

Alfredo Arias Cruz

0000-0002-4077-4225

Alira Fraga Olvera

0000-0003-0192-0805

Angélica Delgado Bañuelos

0000-0003-1096-6549

Germán Agustín Rico Solís

0000-0002-8003-4694

Itzel Vianey Ochoa García

0000-00002-5977-3230

Jaime Omar Jiménez Sandoval

0000-0002-3410-5228

Jennifer Ramírez Heredia

0000-0002-0661-9432

José Valentín Flores González

0000-0002-9175-9412

Rosa María Cortés Grimaldo

0000-0001-7239-2603

Yahvéh Zecua Nájera

0000-0003-3881-2162

Margarita Ortega Cisneros

0000-0002-4285-6769

#### Abstract

**Background:** Any substance used as a treatment for any disease can produce harmful or unpleasant events called adverse drug reactions (ADRs). They are due to inherent biological effects of the drug and are caused by immunological and non-immunological mechanisms.

**Objectives:** To describe the immunological mechanisms of hypersensitivity reactions (HSR) to drugs, their epidemiology, risk factors, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prognosis.

**Methods:** A review of the most current literature in English and Spanish was carried out, in the main databases, related to the HSR of various drug groups.

**Results:** This study describes the terms used to define ADRs and HSRs, their classification and clinical manifestations, current diagnostic tools, treatment algorithms and prognosis of the most frequently used medications and with the highest prevalence of reported adverse events.

**Conclusion:** ADRs are a challenging entity, with a complex pathophysiology that has not been fully understood. Its approach requires a careful consideration since not all drugs have validated tests for their diagnosis nor a specific treatment. When indicating the use of any drug, the severity of the disease, the availability of other treatments and the potential risks of developing future adverse events should always be taken into consideration.

**Key words:** Drug allergy; Adverse drug reactions; Hypersensitivity reactions.

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos se originan por diferentes mecanismos y provocan diversas manifestaciones clínicas.<sup>1,2</sup> Aproximadamente el 3.6% de los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a medicamentos, 17% de los pacientes hospitalizados sufren alguna reacción durante su internamiento y se estima que el 0.5% de éstas son mortales.<sup>3</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos tipo A se presentan en el 80% de los casos y su mecanismo farmacológico depende de la farmacodinamia y farmacocinética, además de la dosis administrada. Las reacciones adversas a medicamentos tipo B aparecen en el 20% de los casos, se consideran independientes de la dosis y pueden tener un mecanismo de hipersensibilidad inmunológico (alérgico) o no inmunológico, e implican la activación del sistema inmunitario o de sus vías efectoras.<sup>4,5</sup> De éstas, el 15% comprenden un mecanismo tipo I mediado por IgE, por ejemplo, la alergia a la penicilina. El 5% de las reacciones tipo B se deben a un mecanismo mediado por células T: tipo IVa (dermatitis por contacto), tipo IVb DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), tipo IVc (síndrome de Stevens-Johnson – necrólisis epidérmica) y tipo IVd (exantema maculopapular y pustulosis exantematosa generalizada aguda).<sup>6</sup>

La clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se basa en la manifestación clínica de los síntomas típicos y del tiempo de aparición. Originalmente fueron descritas por Gell y Coombs: Tipo I (reacciones mediadas por IgE), Tipo II (reacciones de citotoxicidad mediadas por anticuerpos), Tipo III (reacciones mediadas por complejos inmunes) y Tipo IV (reacciones retardadas).<sup>7</sup> Según el tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas se dividen en: 1) reacciones inmediatas, que ocurren por lo general dentro de la primera hora, pero en la actualidad se ha extendido ese tiempo hasta 6 horas, y 2) reacciones tardías, que inician después de 6 horas (acelerado), o incluso pasados algunos meses.<sup>8</sup>

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la revisión de la bibliografía en las principales bases de datos, con selección de artículos publicados en inglés y español.

## Alergia a la penicilina y $\beta$ -lactámicos

Los beta-lactámicos son la familia más prescrita de antibióticos e incluye: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.<sup>9</sup> Son antibióticos seguros; sin embargo, pueden producir reacciones adversas.

### Epidemiología

La etiqueta de alergia a la penicilina es común, con una prevalencia del 8-25%.<sup>10</sup> Es más frecuente en mujeres y durante la tercera década de la vida; se asocian con factores genéticos y metabólicos.<sup>11,12</sup> Las pruebas confirmatorias demuestran que solo 1-10% de los pacientes diagnosticados con alergia a la penicilina lo son en realidad.<sup>13</sup> Por ejemplo, el exantema maculopapular suele asociarse con infección viral subyacente por virus de Epstein Barr, sobre todo en niños, y se diagnostica erróneamente como alergia a la penicilina.<sup>14</sup>

### Fisiopatología

Las penicilinas son haptenos con alta capacidad para unirse covalentemente a proteínas plasmáticas, y de esta forma generar el complejo: hapteno-proteína. El anillo betalactámico se enlaza con residuos de lisina en las proteínas séricas y genera el determinante antigénico mayor peniciloil. La haptención a grupos carboxil y tiol genera los determinantes menores peniciloato y peniloato.<sup>15</sup>

### Reacción cruzada con otros betalactámicos

La penicilina y los otros betalactámicos comparten el anillo betalactámico, pero difieren en la cadena lateral R. La cadena lateral R1 es compartida entre algunas penicilinas y cefalosporinas, y es responsable de la reactividad cruzada. La cadena lateral R2 está presente en algunas cefalosporinas y carbapenémicos, pero no en penicilinas.<sup>9</sup> La reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas es del 2%, entre penicilinas y carbapenémicos es menor del 1%, y suele ser nula para monobactámicos.<sup>16,17</sup>

### Clasificación

Una de las clasificaciones de las reacciones de hipersensibilidad se origina por la gravedad de riesgo: bajo, moderado y alto; y no puede apoyar en el abordaje global para establecer el diagnóstico de estas reacciones.<sup>18</sup> **Figura 1**

Clasificación de riesgo	Características	Procedimiento
<b>Bajo</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Síntomas no alérgicos aislados (cefalea, náusea, vómito)</li> <li>Antecedentes heredofamiliares de alergia a la penicilina</li> <li>c) Prurito sin eritema</li> <li>d) Reacciones desconocidas de más de 10 años</li> </ol>	Prescribir amoxicilina sin riesgo de reacción adversa o realizar la prueba de provocación oral con amoxicilina
<b>Moderado</b>	a) Urticaria, prurito con eritema	Pruebas cutáneas y de provocación oral
<b>Alto</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Antecedente de anafilaxia</li> <li>Elevación documentada de triptasa</li> <li>Antecedente de administración de adrenalina</li> <li>Pruebas cutáneas positivas a penicilina</li> <li>Reacciones recurrentes por penicilina</li> <li>Hipersensibilidad a múltiples betalactámicos</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación del especialista en Alergia e Inmunología Clínica</li> <li>- Pruebas cutáneas</li> <li>- Si requiere medicamento deberá optarse por la desensibilización</li> </ul>

Adaptado de: Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin Allergy. N Eng J Med 2019; 381 (24): 2338-2351.

**Figura 1:** Estratificación con base en el riesgo y procedimiento a seguir en pacientes con alergia a la penicilina.

### Diagnóstico

**Pruebas cutáneas:** incluyen la prueba cutánea por punción, intradérmica y de parche. La peniciloil-polilisina (determinante mayor) y la bencilpenicilina (determinante menor) son los reactantes utilizados para la prueba diagnóstica. La sensibilidad para las pruebas cutáneas es baja (30%), pero la especificidad es alta (97%).<sup>19</sup> El valor predictivo positivo con estos reactivos es del 50-75% y el valor predictivo negativo es mayor del 93%. Al continuar la evaluación con la prueba de provocación oral se incrementa el valor predictivo positivo a 95% para la población de riesgo bajo.<sup>20</sup>

**Pruebas in vitro:** Son pocas las pruebas disponibles y estandarizadas; se recomiendan cuando existe una reacción grave o cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas. La IgE específica tiene una sensibilidad del 19% y especificidad del 97%.<sup>19</sup> Se dispone de IgE específica a amoxicilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V y cefaclor, con sensibilidad inferior del 50%. La prueba de activación de basófilos no está disponible en varios centros y carece de valor predictivo negativo. Para evaluar las reacciones tardías se dispone de la prueba de transformación de linfocitos, pero existe variabilidad en los laboratorios, por lo que es poco utilizada.<sup>18</sup>

**Prueba de provocación:** Es el método de elección para descartar la alergia a la penicilina. Consiste en la administración de 250 o 500 mg de amoxicilina por vía oral y puede llevarse a cabo en un solo paso en pacientes con riesgo bajo. Está contraindicada en reacciones cutáneas severas tardías o pruebas cutáneas por punción positivas.<sup>9</sup>

### Tratamiento

El primer paso es el retiro del fármaco, posteriormente depende del tipo de reacción. En caso de anafilaxia, el tratamiento consiste en adrenalina por vía intramuscular, en dosis de 0.01 mg/kg (máximo 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños).<sup>21</sup> La desensibilización está indicada cuando no exista otra opción de tratamiento. Existen protocolos para la desensibilización a la penicilina, por vía intravenosa y oral, de manera segura y exitosa. **Cuadro 1**

### Pronóstico

La historia natural de alergia a la penicilina indica una pérdida de IgE específica con el tiempo; en un estudio se estimó la prevalencia de pruebas cutáneas positivas del 73% a los 12 meses a 22% a 10 años.<sup>1,19,22,23</sup>

### Alergia a antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs son los fármacos más frecuentemente prescritos y las reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos son comúnmente reportadas, causadas por diversos procesos fármaco-inmunológicos.<sup>24</sup>

### Epidemiología

La prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a AINEs en la población general varía del 0.5-5.7%, mientras que en niños es del 0.3% y aumenta al 0.5% en niños con asma. En adultos con asma grave aumenta al 14.8%, con urticaria crónica espontánea al 30% y con poliposis nasal al 70%. La prevalencia de anafi-

**Cuadro 1. Protocolo de desensibilización oral a penicilina**

Dosis	Unidades	Ruta
1	100	Oral
2	200	Oral
3	400	Oral
4	800	Oral
5	1600	Oral
6	3200	Oral
7	6400	Oral
8	12,800	Oral
9	25,000	Oral
10	50,000	Oral
11	100,000	Oral
12	200,000	Oral
13	400,000	Oral
14	800,000	Oral
15	1,600,000	Oral

Adaptado de: Sullivan T, Yecies L, Shatz G, Parker C, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69 (3): 275-282. Se sugiere incrementar la dosis cada 15 a 60 minutos, dependiendo de la tolerancia del paciente y ajustar según la enfermedad de base.

laxia es del 0.01%. Los medicamentos asociados con las reacciones incluyen: metamizol, ibuprofeno, diclofenaco y ácido acetilsalicílico.<sup>25,26</sup>

### Fisiopatología

Se producen por diferentes mecanismos patogénicos; la mayor parte por un mecanismo no inmunológico causado por la inhibición de la COX-1, aunado a un defecto regulatorio intrínseco: probablemente deficiencia de prostaglandina E2 (encargada de la estabilización de las células inflamatorias; principalmente eosinófilos y mastocitos) y la 5-lipoxigenasa, por medio del receptor EP-2, que inician una cascada bioquímica que implica la producción de leucotrienos, incremento de la expresión del receptor cys-leucotrieno 1 y la liberación de mediadores inflamatorios derivados de eosinófilos y mastocitos;<sup>27</sup> lo que genera contracción del músculo liso bronquial, vasodilatación y edema. El mecanismo mediado por IgE es menos frecuente.<sup>28</sup>

### Factores de riesgo

El riesgo aumenta en mujeres, durante la edad adulta, en pacientes con atopia, factores genéticos por la coexistencia de polimorfismos y epigenéticos asociados con efectos farmacológicos del propio AINE.<sup>29,30</sup>

### Clasificación

Debido a la heterogeneidad sintomática de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs, se ha propuesto una clasificación basada en los síntomas clínicos, cantidad de AINEs implicados, enfermedad subyacente, reacción cruzada y mecanismo fisiopatológico, y se dividen en cinco fenotipos (**Cuadro 2**).<sup>28,29,31</sup> Además, existen otros fenotipos: reacciones combinadas, anafilaxia inducida por AINEs dependiente de alimentos y reacciones inmediatas selectivas de múltiples AINEs, que no se encuentran en esta clasificación.<sup>25</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico depende en gran medida de la historia clínica, que de manera aislada tiene varias limitaciones. La prueba de provocación oral con ácido acetilsalicílico es el estudio de referencia para establecer el diagnóstico.<sup>27</sup>

En la actualidad existen diferentes biomarcadores: concentraciones séricas de LTE4, neurotoxina derivada de eosinófilos, L-plastina, esfingosina-1fosfato y periostina o búsqueda de polimorfismos genéticos.

Otros métodos diagnósticos: pruebas cutáneas,<sup>32</sup> cuantificación de IgE específica, prueba de activación de basófilos o de provocación nasal, tiene participación importante en el diagnósticos incluyen: de cada fenotipo de manera individual, por ejemplo las pruebas cutáneas han demostrado efectividad en las reacciones de hipersensibilidad a un solo fármaco, mientras que las pruebas de reto nasal y la de activación de basófilos son útiles en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, con una sensibilidad del 93.3% cuando se realizan simultáneamente.<sup>33, 34, 35, 36, 37</sup> **Cuadro 3**

### Tratamiento

El tratamiento incluye evitar los AINEs y la indicación de fármacos alternativos para el dolor.<sup>38</sup> Los derivados de para-aminofenol (paracetamol) y los inhibidores selectivos de COX-2 a dosis bajas pueden prescribirse con relativa seguridad al presentar pobre reacción cruzada entre estos.<sup>39,40</sup>

### Alergia a sulfonamidas

Las reacciones adversas provocadas por sulfonamidas son cada vez más graves, debido a su prescripción indiscriminada, que conlleva a una elevada incidencia de reacciones medicamentosas, tanto inmunológicas como no inmunológicas.<sup>41,42</sup>

Cuadro 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINES						
Tiempo de reacción	Manifestaciones clínicas	Reacción cruzada entre inhibidores COX-1	Enfermedad subyacente	Mecanismo	Diagnóstico	Tratamiento
<b>*Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) o NERD</b>						
Aguda	Rinitis, congestión nasal, broncoespasmo, exacerbación del asma	Reacción cruzada	Asma-rinosinusitis-poliposis nasal	Pseudoalergia Inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral-nasal BAT	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización
<b>*Urticaria-angioedema exacerbada por múltiples AINES en pacientes con enfermedad cutánea de base (ECEA) o NECD</b>						
Aguda	Urticaria-angioedema	Reacción cruzada	Urticaria crónica	Pseudoalergia Inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización Mepolizumab
<b>* Urticaria-angioedema inducida por múltiples AINES en pacientes asintomáticos (UAIA) o NIUA</b>						
Aguda	Urticaria-angioedema	Reacción cruzada	No conocida	Probable pseudoalergia, inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización
<b>*Urticaria-angioedema-anafilaxia inducida por un solo AINE (UAAIUA) o SNIUAA</b>						
Aguda	Anafilaxia, Urticaria-angioedema	Sin reacción cruzada	No conocida	Mediada por IgE	Prueba de provocación oral Pruebas cutáneas BAT	Evitar el AINE implicado Alternativa: otro grupo de AINES
<b>*Reacciones de hipersensibilidad retardada inducida por un solo AINE (RHRIUA) o SNIUAA</b>						
Retardada	Varias: eritema fijo medicamentoso, reacciones ampollasas severas, exantemas maculopapulares, dermatitis de contacto	Puede inducirse por un solo medicamento o por reacción cruzada	Ninguna	Variable	Prueba de parche Prueba de provocación oral	Evitar los AINES

COX-1: ciclooxigenasa 1; BAT: prueba de activación de basófilos.

Adaptado de Dykewicz & Lam. Drug Hypersensitivity Reactions. Med Clin N Am 2020; 104: 109-12; y de Doña I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2020; 75: 561-575.

Cuadro 3. Pruebas diagnósticas para AINES		
Pruebas		Referencia
Provocación oral con aspirina (estudio de referencia)	Sensibilidad del 89% Especificidad del 93%	34
BAL (FAST)	Sensibilidad del 63.3%	35
Global considerando aspirina, paracetamol, metamizol y naproxeno	Especificidad del 91-93.3% VPN del 59% VPP del 92%	
Prueba de reto nasal con Lys-ASA	Sensibilidad del 60% Especificidad del 92.5-95.7% VPN del 78.6 – 89.2%	36
NPT + BAT	Sensibilidad del 80-93.3% Especificidad del 86.7%	37
Prick test	No validado	No validado

### Epidemiología

La incidencia de erupciones cutáneas inducidas por sulfametoxazol es del 6-8% en pacientes ambulatorios y del 69% en pacientes con VIH.<sup>42,43</sup>

### Fisiopatología

Con base en su estructura química, las sulfonamidas se dividen en tres tipos: sulfonilarilaminas, no sulfonilarilaminas y fármacos que contienen restos de sulfonamida.<sup>41,42,44</sup>

todas las sulfonamidas contienen un residuo NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>; sin embargo, los antimicrobianos de sulfonamida también contienen un aril-amina (-Ar-NH<sub>2</sub>) en la posición N4 y un anillo con nitrógeno de cinco o seis miembros en la posición N1, en los se ha demostrado



que se enlaza a la IgE en los casos de reacciones de hipersensibilidad tipo I. Es posible que estos grupos adicionales tengan participación determinante en la alergia, en lugar del residuo base  $\text{NH}_2\text{-SO}_2$  contenido en todas las sulfonamidas.<sup>41,43,44</sup>

### Reacción cruzada

La sensibilización cruzada de estos fármacos también puede incluir a los medicamentos antidiabéticos orales (sulfonilureas) y a los diuréticos sulfamídicos (tiacidas, clortalidona, quinetazona, furosemida y acetazolamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica, AINEs, antirretrovirales y agonistas del receptor 5HT-3.<sup>45</sup>

### Clasificación

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I aparecen en los primeros 30 minutos, y son más frecuentes cuando se administran por vía parenteral que oral; en las reacciones de tipo II puede haber citopenias; en las de tipo III vasculitis entre 7 y 14 días de iniciar el tratamiento y en las de tipo IV la manifestación más común es el exantema maculopapular, incluso se han informado casos de eritema multiforme, eritema fijo, síndrome de Stevens-Johnson – necrólisis epidérmica tóxica, dentro de 48 a 72 h posteriores al contacto.<sup>46,47</sup>

### Diagnóstico

Se han publicado resultados variados de las pruebas de parche. El resultado positivo confirma el diagnóstico; no obstante, el resultado negativo no lo excluye.<sup>48</sup> En las reacciones de tipo 1 pueden utilizarse las pruebas cutáneas por punción e intradérmicas con sulfametoxazol poli-L-tirosina (con lectura a los 15 min), aunque su rentabilidad diagnóstica es deficiente (falsos negativos).<sup>46</sup> La prueba de transformación de linfocitos muestra una sensibilidad del 66.7% y especificidad del 100%; valor predictivo negativo y positivo del 53.8 y 100%, respectivamente.<sup>49</sup>

En pacientes con historia clínica dudosa y pruebas cutáneas negativas, el diagnóstico puede confirmarse mediante la prueba de provocación oral controlada y progresiva. Este proceder es frecuente en los casos de exantema fijo medicamentoso y debe evitarse en quienes tienen antecedente de reacciones graves.<sup>50,51</sup>

### Tratamiento

Hasta el momento existen dos protocolos de tratamiento: el primero consiste en retirar el fármaco y el segundo en la desensibilización del mismo. Este

último ha brindado la oportunidad de continuar el tratamiento de pacientes cuyo único protocolo efectivo son las sulfonamidas (pacientes con VIH). La desensibilización exitosa de trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con VIH mediante distintos protocolos puede lograrse en la actualidad desde unas cuantas horas hasta varios días.<sup>52-55</sup>

### Alergia a anestésicos

Las reacciones de hipersensibilidad a anestésicos se incluyen dentro de las reacciones farmacológicas perioperatorias.<sup>56</sup>

### Epidemiología

La incidencia es de 1:10,000 procedimientos, principalmente en adultos, con una relación mujer:hombre de 3:1 y la mortalidad varía del 1.4 al 4.8%. El propofol causa reacciones alérgicas en 1:60,000 exposiciones, conformando el 1-2% de todos los casos de anafilaxia perioperatoria. Las reacciones a midazolam, etomidato, ketamina y agentes inhalatorios son extremadamente raras.<sup>57,58</sup>

### Fisiopatología

Las reacciones IgE mediadas ocurren en el 60% de los casos y generalmente son más graves. Las reacciones farmacológicas perioperatorias por propofol suelen ser mediadas por IgE hacia el determinante antigénico 2,3 diisopropilfenol; las no inmunológicas son causadas por la estimulación directa de mastocitos y basófilos.<sup>59</sup>

### Clasificación

Existen dos grupos químicos no relacionados: 1) barbitúricos: de administración poco frecuente (por ejemplo: tiopental) y 2) no barbitúricos: de indicación común (propofol, ketamina, etomidato, benzodiazepinas y anestésicos inhalados).

### Diagnóstico

Los síntomas cutáneos aparecen, incluso, en el 70 y 90% de las reacciones mediadas y no mediadas por IgE, respectivamente. Debe sospecharse de alguna reacción alérgica cuando la hipotensión o el broncoespasmo son resistentes al tratamiento de referencia o si fue espontáneo.<sup>56-59</sup>

Las pruebas cutáneas por punción deben efectuarse 4-6 semanas después de una reacción.<sup>55</sup> En caso de resultar negativas deberán llevarse a cabo pruebas in-

tradérmicas (**Cuadro 4**).<sup>53</sup> La IgE específica tiene participación limitada, debido a su falta de disponibilidad y baja sensibilidad.<sup>56</sup> La prueba de provocación no se recomienda debido a los efectos farmacológicos.<sup>57,58</sup>

**Tabla 4. Concentraciones en pruebas cutáneas a anestésicos generales**

Agentes anestésicos generales	Prueba epicutánea (mg/mL)	Prueba intradérmica (mg/mL)
Propofol	10	1
Etomidato	2	0.2
Ketamina	100/10	0.1/1
S-ketamina	25	0.25
Tiopental	25	2.5
Midazolam	5	0.05/0.5

### Tratamiento

Debido a las pequeñas cantidades de lecitina del huevo y aceite de soya en el propofol, existe preocupación acerca de su indicación en pacientes alérgicos a estos alimentos. Sin embargo, dicha relación no se ha confirmado y no se recomienda evitarlo.<sup>62</sup> En caso de alguna reacción no inmunológica se prefiere anestesia loco-regional con premedicación.<sup>58</sup>

### Anestésicos locales

#### Epidemiología

La prevalencia de alergia mediada por IgE es menor del 1%.<sup>63</sup>

#### Fisiopatología

Las reacciones se dividen en:

- Locales: laceración de estructuras nerviosas y necrosis isquémica.
- Sistémicas: por aplicación en sangre o sobredosis. Manifestación de síntomas en el sistema nervioso (parestias periorales y/o faciales, disartria, sabor metálico, diplopía, trastornos auditivos y convulsiones); puede provocar disminución respiratoria. Los síntomas cardiacos incluyen: disminución miocárdica, intervalo de conducción prolongado, bradicardia, hipotensión e insuficiencia cardíaca).<sup>64</sup>
- Alérgicas: urticaria, angioedema y anafilaxia,<sup>65</sup> y tardías: dermatitis de contacto alérgica 24-48 horas después de la exposición.
- Respuestas psicomotoras: reacción vasovagal, hiperventilación y episodios de pánico.<sup>66</sup>

Las reacciones alérgicas son más probables que se atribuyan a los conservadores (metilparabenos) o antioxidantes (sulfitos).<sup>63</sup>

### Clasificación

La estructura de los anestésicos locales se divide en: grupo aromático (lipófilo), cadena intermedia (éster o amida) y grupo amino (hidrofílico).<sup>64</sup>

1. Tipo amida: menos alergénico.<sup>66,67</sup>
  - Lidocaína: antiarrítmico sistémico; es el anestésico administrado con mayor frecuencia
  - Mepivacaína
  - Bupivacaína: potencial cardiotoxicó
  - Etidocaína
  - Ropivacaína: efecto vasoconstrictor
  - Prilocaína: las dosis mayores de 8 mg/kg se asocian con riesgo de metahemoglobinemia
  - Articaína
2. Tipo éster: el ácido para-amonobenzóico es uno de sus metabolitos y el responsable de las reacciones alérgicas.<sup>66,67</sup>
  - Procaína
  - Benzocaína
  - Butacaína
  - Cocaína
  - Tetracaína
  - Cloroprocaína

### Diagnóstico

En la actualidad se desconoce la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas por punción; sin embargo, el valor pronóstico negativo es del 97%. La prueba intradérmica se asocia con falsos positivos en 8-15% de los casos (**Cuadro 5**). Las pruebas de reto subcutáneas son el método de referencia para confirmar la alergia mediada por IgE.<sup>63</sup> Se realizan con 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 y 2.0 mL cada 30 minutos.<sup>69</sup> No existen pruebas *in vitro* confiables ni estandarizadas. Para el diagnóstico de las reacciones tardías pueden llevarse a cabo pruebas de parche.<sup>63,69</sup>

### Tratamiento

Los datos de reactividad cruzada entre anestésicos locales del mismo grupo, y entre agentes de un grupo diferente son limitados y ambiguos.<sup>61</sup> Al evitar los vasopresores, se evitan los bisulfitos.<sup>68,69</sup> En caso de confirmarse la alergia, debe cerciorarse la tolerancia a otros protocolos de tratamiento.<sup>59</sup>



## Alergia a fármacos anticonvulsivos

Los anticonvulsivos son fármacos prescritos, principalmente, para el tratamiento de pacientes con epilepsia y *status epilepticus*, que representa una de las enfermedades neurológicas más relevantes.<sup>70-73.</sup>

### Clasificación

Los anticonvulsivos se dividen según la generación en que fueron creados y de acuerdo con su estructura química, es decir, si contienen un anillo aromático o no. Los anticonvulsivos aromáticos incluyen: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, felbamato, fenobarbital, zonisamida y primidona.<sup>2</sup> Los anticonvulsivos no aromáticos son: valproato, gabapentina, topiramato, levetiracetam, pregabalina, lacosamida, vigabatrina y brivaracetam. Estos medicamentos provocan la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad, principalmente valproato, gabapentina, topiramato y levetiracetam.<sup>74</sup>

### Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo exacto por el que provocan este tipo de respuesta, pero se sospecha que se asocian con la producción de óxido de arreno por el citocromo p450 a partir de los anillos aromáticos.<sup>75,76</sup>

### Factores de riesgo

El predictor más significativo de alguna reacción a fármacos anticonvulsivos es el antecedente de una reacción previa, ya sea a algún medicamento de éste u otro tipo. Entre otros factores de riesgo se encuentran: género femenino, extremos de la vida, comorbilidades, estado nutricional y factores dependientes del fármaco, por ejemplo: dosis alta de inicio, o su aumento rápido,<sup>75</sup> y la indicación concomitante de fármacos que incrementan la concentración plasmática del anticonvulsivo, porque comparten su metabolismo. Asimismo, ciertas poblaciones étnicas se han visto afectadas frecuentemente debido a las asociaciones genéticas HLA: HLA-B\*15:02 con síndrome de Steven-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina y fenitoína en las poblaciones del sudeste asiático; el HLA A\*51:01 con síndrome de Steven-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica por fenobarbital en sujetos japoneses y HLA B\*31:01 con síndrome DRESS y exantema maculopapular por carbamazepina en el norte de Europa, Japón y Korea.<sup>77</sup>

### Cuadro clínico

Cualquier fármaco anticonvulsivo puede causar reacciones de hipersensibilidad; sin embargo, las principales son las reacciones tardías tipo IV. La mayor parte acontece en los primeros dos meses de iniciar el medicamento.<sup>78</sup> Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a anticonvulsivos aromáticos es excepcional; sin embargo, se han reportado algunos casos.<sup>76</sup>

### Diagnóstico

Las pruebas más utilizadas para establecer el diagnóstico son la prueba de transformación de linfocitos y las de parche, estas últimas con sensibilidad variable, del 20 al 80%,<sup>79</sup> debido a su falta de estandarización; además, existen diversos factores que afectan el resultado de la prueba: tipo de fármaco, concentración, vehículo, momento de la prueba después de la exposición y cuadro clínico de la reacción. Además, los alérgenos comerciales no están fácilmente disponibles y su uso puede limitarse por el riesgo de recurrencia de la reacción cutánea.<sup>79</sup> El valor pronóstico positivo y negativo de las pruebas de parche no está bien establecido.<sup>80,81</sup> Dentro de las ventajas de la prueba de transformación de linfocitos se encuentran: segura, alta posibilidad de identificar múltiples fármacos al mismo tiempo, y la sensibilidad y especificidad es del 60-70% y 100%, respectivamente.<sup>82</sup>

### Tratamiento

El criterio inicial es el retiro del fármaco, según el tipo y severidad de la reacción cutánea. Puesto que los pacientes con reacciones de hipersensibilidad tardía por anticonvulsivos aromáticos tienen elevado riesgo de reacciones con otros medicamentos del mismo tipo, se recomienda evitar la indicación de este grupo de fármacos.<sup>83</sup> Otros medicamentos sin anillos aromáticos en su estructura química no parecen tener reactividad cruzada con los anticonvulsivos aromáticos; por tanto, pueden prescribirse con seguridad.<sup>84</sup>

### Alergia a medios de contraste

Los medios de contraste yodados son los agentes administrados con mayor frecuencia en todo el mundo. Se estima que su administración se realiza al menos 100 millones de veces cada año en todo el mundo.<sup>85</sup>

### Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad estimada varía del 0.5-2% de los pacientes. Aunque

los medios de contraste yodados muestran una baja osmolaridad, su perfil de riesgo para reacciones adversas a medicamentos y de hipersensibilidad es considerable, pues ocurren en aproximadamente 3-30 y 1-3%, respectivamente,<sup>86</sup> en particular si existe el antecedente de hipersensibilidad relacionada con el medio de contraste.<sup>87,88</sup>

### Fisiopatología

Todos los medios de contraste yodados comparten un núcleo común, llamado anillo de benceno triyodado. Se clasifican en monómeros o dímeros, según la cantidad de anillos (1 o 2) triyodados y si son iónicos o no iónicos.<sup>89</sup> Las moléculas iónicas tienen un sustituyente carboxilato, mientras que las no iónicas no lo contienen. Los agentes iónicos suelen tener mayor osmolaridad (1500-2000 mOsm/L) que los no iónicos (290-860 mOsm/L). Es posible que los medios de contraste yodados hiperosmolares y la presencia de una carga, que interrumpe el potencial eléctrico de la membrana celular, contribuyan con el aumento de la toxicidad observada con los agentes iónicos.<sup>88,90</sup>

### Clasificación

Las reacciones de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados se clasifican en inmediatas (IR) y no inmediatas (NIR), según su ocurrencia dentro de 1 hora o después. Las reacciones pueden variar de leves a severas, y la piel es el órgano más frecuentemente afectado. El diagnóstico es complejo, se basa en la historia clínica, pruebas cutáneas y de provocación oral, aunque su función no ha sido totalmente establecida.

### Diagnóstico

La sensibilidad diagnóstica de la prueba cutánea por punción varía del 5 al 90%; no obstante, su práctica rutinaria sigue discutiéndose, pero se sabe que la positividad varía según la gravedad de la reacción y del tiempo entre la reacción y el momento en que se realiza la prueba, además de las diferentes concentraciones utilizadas: los medios de contraste yodados no diluidos para las pruebas cutáneas por punción pueden asociarse con resultados falsos positivos. La especificidad de las pruebas cutáneas por punción para los medios de contraste yodados es del 95%.<sup>91</sup> La sensibilidad de las pruebas cutáneas intradérmicas disminuye cuando se administran medios de contraste

yodados sin diluir, incluso pueden alcanzar una especificidad del 100%.<sup>92</sup> El valor pronóstico negativo de las pruebas cutáneas para las reacciones inmediatas es del 94-98% y para las no inmediatas del 68-86%. No existen datos disponibles del valor pronóstico positivo de las pruebas cutáneas, pues es probable que después de la nueva administración de algún medicamento con resultados positivos cause una reacción y no sería ético.<sup>93</sup> La prueba de provocación oral es el método de referencia para establecer el diagnóstico; sin embargo, su práctica permanece en discusión porque no está exenta de riesgos.<sup>94,95</sup>

### Tratamiento y pronóstico

La premedicación con corticosteroides y antihistamínicos se indica para reducir la tasa de reacciones inmediatas.<sup>96,97</sup> La efectividad no se ha documentado por completo y hasta la fecha no existe un protocolo de referencia de premedicación. Además, solo ha demostrado que reduce la tasa de reacciones inmediatas leves y, aún con esto, algunos pacientes pueden tener reacciones con la nueva administración. No se ha informado la efectividad en pacientes con reacciones inmediatas moderadas a graves ni en reacciones de hipersensibilidad no inmediatas. Por tanto, aunque ha ganado una amplia aceptación, su valor es controvertido, porque proporciona al paciente y a los médicos una falsa sensación de seguridad, la evidencia de su eficacia es débil y puede inducir efectos secundarios sustanciales.<sup>98</sup>

Por esta razón, aunque se trata de una práctica común, la evidencia actual apoya la administración de medios de contraste yodados alternativo, con pruebas cutáneas negativas, sin premedicación y reservarla para casos en los que se desconoce el medio de contraste responsable y existe una necesidad urgente de utilizarlo.<sup>99</sup>

### Alergia a agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos se han indicado para el tratamiento de neoplasias y representan el protocolo de referencia para la mayor parte de de éstas.<sup>100,101</sup> Sin embargo, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad y siguen siendo la tercera causa de anafilaxia inducida por fármacos.<sup>102</sup>

### Epidemiología

Casi todos los fármacos quimioterapéuticos pue-

den inducir reacciones de hipersensibilidad en el 5% de los pacientes, aunque este porcentaje probablemente esté subestimado.<sup>103</sup>

En cuanto a los compuestos de platino, el carboplatino es el principal agente que provoca reacciones de hipersensibilidad, incluso en el 46% de los casos tratados con un mínimo de siete ciclos del fármaco.<sup>104</sup> El oxaliplatino puede inducir reacciones de hipersensibilidad en el 15% (1-25%) de los casos, mientras que cisplatino en el 5%.<sup>105</sup> Los taxanos pueden provocar reacciones de hipersensibilidad en el 30% de los casos, pero la incidencia disminuye a <5% con premedicación a base de corticosteroides y antihistamínicos.<sup>106</sup> La incidencia de reacciones de hipersensibilidad por asparaginasa varía del 6-43%, y aumenta a partir de la cuarta dosis.<sup>107</sup> La incidencia de reacciones a epipodofilotoxinas oscila entre el 6.5-41%.<sup>108</sup>

### Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo identificados para reacciones de hipersensibilidad asociados con agentes quimioterapéuticos se encuentran: antecedente de reacción a otros fármacos y edad mayor de 60 años (taxanos y platinos), género femenino (platinos) y aumento de la gravedad en reacciones previas (taxanos, platinos y asparaginasa). La atopia no parece ser un factor de riesgo para reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos.<sup>103</sup>

### Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad asociados con agentes quimioterapéuticos aún no se esclarecen.

- **Taxanos:** paclitaxel (incluido nab-paclitaxel), docetaxel y cabazitaxel provocan reacciones de hipersensibilidad en el 95% de los casos durante la primera o segunda infusión.<sup>109</sup> Se han relacionado con la activación directa del complemento, mecanismos mediados por IgE y previa sensibilización al polen de tejo (*Taxus baccata*), avellana y nueces.<sup>110</sup>
- **Platinos:** cisplatino, carboplatino y oxaliplatino provocan reacciones de hipersensibilidad después de múltiples administraciones y se han relacionado con un mecanismo mediado por IgE.<sup>111</sup>
- **L-asparaginasa:** las reacciones de hipersensibilidad ocurren durante la primera hora de la administración, aunque se han reportado reacciones tardías. Se ha relacionado con un mecanismo me-

diado por IgE, incluso se ha informado su posible participación en la activación del complemento mediado por IgG/IgM.<sup>112</sup>

- **Epipodofilotoxinas:** etopósido y tenipósido son agentes antimitóticos y las reacciones de hipersensibilidad ocurren después de la exposición repetida a éstos, aunque se han observado reacciones durante la primera administración. Pueden estar implicados mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.<sup>113</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las características clínicas y la gravedad de la anafilaxia se clasifican, según los criterios de Brown, en: 1) leve (afectación cutánea y subcutánea), 2) moderada (afectación del sistema respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal) y 3) grave (en caso de hipoxia, hipotensión o afectación neurológica).<sup>114</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se confirma con pruebas *in vivo* e *in vitro*, según el mecanismo inmunológico sugerente y las manifestaciones clínicas.

- **Pruebas cutáneas por punción e intradérmicas:** se realizan cuando se sospecha un mecanismo inmunológico mediado por IgE y son útiles en reacciones provocadas por platinos y taxanos.<sup>115</sup> La sensibilidad para taxanos varía del 8.7%-24.6%, y la especificidad del 100%.<sup>116</sup> La sensibilidad para platinos es del 80%, y varía del 40 al 100%. El tiempo de la última exposición al platino influye en los resultados de las pruebas, pues se ha informado que los pacientes no expuestos al platino en un periodo mayor de seis meses muestran una sensibilidad tan baja, del 36%, comparada con 83% cuando la reacción de hipersensibilidad es reciente (menor de seis meses).<sup>117</sup> El valor pronóstico negativo de las pruebas cutáneas es del 50-90% para los taxanos y del 92% para los platinos;<sup>118</sup> el valor pronóstico positivo es difícil de evaluar, porque no sería ético reiniciar el fármaco en pacientes con pruebas cutáneas positivas.<sup>117</sup>
- **Pruebas de provocación por vía oral:** es el estudio de referencia e implica la administración controlada de un fármaco. Se utiliza para confirmar la tolerancia a los fármacos alternativos con reacción cruzada, por ejemplo evaluar diferentes alternativas dentro de las sales de platino.<sup>119</sup>

- Prueba de activación de basófilos: se ha utilizado en pocos pacientes con reacciones de hipersensibilidad a platinos.<sup>120</sup>
- Triptasa sérica: es un biomarcador ampliamente disponible para la anafilaxia, mediada y no mediada por IgE y requiere la comparación de concentraciones basales y durante la reacción de hipersensibilidad.<sup>121</sup>
- Interleucinas: se han detectado altas concentraciones de IL6, IL1B y FNT-alfa en pacientes con reacciones de hipersensibilidad mediada por la liberación de citocinas y con síntomas atípicos de este tipo de reacciones.<sup>122</sup>

### Tratamiento

En caso de anafilaxia debe administrarse adrenalina (0.01 mg/kg/dosis) por vía intramuscular y revalorar cada 5-15 minutos las dosis subsecuentes.<sup>123</sup>

La desensibilización es el enfoque terapéutico ideal para los pacientes que necesitan este protocolo de primera línea<sup>124</sup> y es un procedimiento seguro y eficaz. Los pacientes ideales a desensibilización muestran reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I, síndrome de liberación de citocinas, reacciones mixtas, o reacción de hipersensibilidad tardía tipo IV, excepto las reacciones adversas cutáneas graves.<sup>125</sup> **Cuadro 6**

### Pronóstico

La seguridad y eficacia de la desensibilización para agentes quimioterapéuticos ha demostrado similar

costo-beneficio que la administración estándar, y la eficacia del fármaco se conserva.<sup>126,127</sup>

### Alergia a anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas producidas por las células B con capacidad de reconocer moléculas específicas, y son importantes en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas.<sup>128</sup>

### Clasificación

Hace poco se propuso una nueva clasificación mediante fenotipos, endotipos y biomarcadores.<sup>129,130</sup> Esta clasificación divide las reacciones de hipersensibilidad en: reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de liberación de citoquinas, tipo I (IgE/no-IgE) y reacciones mixtas, que suelen ser inmediatas, y tipo III y IV, que son no inmediatas. **Figura 2**<sup>131</sup>

### Epidemiología

El aumento del tratamiento con anticuerpos monoclonales ha conllevado una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones inmediatas varían del 5-10% con rituximab, 2-3% con infliximab, 3-22% con cetuximab y 0.6-5% con trastuzumab.<sup>132</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las reacciones inmediatas ocurren en las primeras horas de la administración, en la primera o subse-

**Cuadro 6. Desensibilización a paclitaxel por vía intravenosa en pacientes con cáncer de mama y anafilaxia moderada**

Paso	Solución	Infusión mL/h	Tiempo (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis infundida (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2.5	15	0.625	0.008	0.008
2	1	5	15	1.25	0.016	0.024
3	1	10	15	2.5	0.032	0.056
4	1	20	15	5	0.065	0.12
5	2	5	15	1.25	0.15	0.27
6	2	10	15	2.5	0.3	0.57
7	2	20	15	5	0.6	1.17
8	2	40	15	10	1.2	2.37
9	3	10	15	2.5	2.98	5.35
10	3	20	15	5	5.96	11.31
11	3	40	15	10	11.91	23.22
12	3	80	174.4	232.5	276.78	300 mg
<b>Tiempo total: 5.67 h</b>						

Reacciones inmediatas	
Reacciones relacionadas con la infusión	A la primera infusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema, escalofríos, rigor, fiebre, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómito, síncope.</li> <li>Desaparece espontáneamente</li> </ul>
Reacciones por liberación de citocinas	A la primer infusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema, escalofríos, rigor, fiebre, cefalea, lumbalgia, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómito, síncope.</li> </ul>
Reacciones tipo I (IgE - No IgE)	Infusiones de repetición: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema, prurito, urticaria, hipertensión, disnea, anafilaxia grave.</li> <li>Liberación de mediadores de mastocitos y basófilos</li> </ul>
Reacciones mixtas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediado por IgE y liberación citocinas</li> </ul>
Reacciones tardías	
Reacciones tipo III	Depósito de antígeno-anticuerpo soluble (IgM/IgG) en tejidos (local o sistémicamente)
Reacciones tipo IV	Después de 12 horas a semanas luego de la exposición Leves: exantema maculopapular, eritema fijo. Grave: DRESS, AGEP, SJS/NET Mediado por linfocitos T

DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; AGEP: pustulosis exantematosa generalizada aguda; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica. Adaptado de Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022; 77 (1): 1-16. doi: 10.1111/all.14984

**Figura 2.** Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales.

cuentas aplicaciones. Las reacciones tardías aparecen en las primeras dos semanas de la infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser leves a graves, incluso potencialmente mortales. El síntoma predominante es la erupción cutánea, seguido de afectación del sistema respiratorio y cardiovascular.<sup>131</sup>

### Fisiopatología

La inmunogenicidad es la capacidad de estos fármacos para inducir una respuesta inmune contra el propio fármaco, dando lugar a anticuerpos anti-fármaco. Por esta razón, las reacciones inmediatas y retardadas pueden dividirse en reacciones mediadas y no mediadas por estos anticuerpos.<sup>133</sup>

### Diagnóstico

Se han reportado pruebas cutáneas positivas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a rituximab, anti-TNF y trastuzumab. De resultar negativas, pueden efectuarse pruebas intradérmicas. El estudio de Isabwe y colaboradores, en el que realizaron pruebas cutáneas para 10 anticuerpos monoclonales en 58 pacientes, reportó resultados positivos en el 41% de los casos, sobre todo en pacientes con fenotipo I. La prueba cutánea por punción positiva se asoció con mayor severidad de la reacción inicial.<sup>129</sup> Sin embargo, gran parte de las pruebas cutáneas no

están estandarizadas y se han realizado en pequeños grupos de pacientes, por lo que es imposible obtener valores de sensibilidad y especificidad.<sup>134</sup> El diagnóstico mediante pruebas *in vitro* de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas confirma la respuesta inmune caracterizada por anticuerpos anti-fármaco. Diversos estudios demuestran una alta relación entre la detección de IgE sérica y la positividad de las pruebas cutáneas en anticuerpos monoclonales, aunque una limitante es la falta de estandarización de estos procedimientos. La sensibilidad del ImmunoCAP varía según el agente, por ejemplo la sensibilidad de cetuximab varía del 68 al 92 % y la especificidad del 90 al 92 % según la gravedad de la reacción de hipersensibilidad; mientras que la IgE antiinfluximab en ImmunoCAP tiene una sensibilidad del 26% y especificidad del 90%. Esto porque no todas las reacciones de hipersensibilidad a los biológicos son mediadas por IgE. La prueba de provocación por vía oral es el método de elección para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales. Las pruebas diagnósticas para reacciones de hipersensibilidad tardía abarcan las pruebas de parche, pero su implementación se discute en pacientes con reacciones graves a medicamentos, por lo que en éstos es preferible llevar a cabo la prueba de transformación de linfocitos.<sup>131</sup>



## Tratamiento

El objetivo es garantizar que el paciente pueda seguir consumiendo los fármacos de primera línea con seguridad. La desensibilización permite administrar de manera segura los medicamentos que causan las reacciones de hipersensibilidad, al proporcionar tolerancia inmunológica temporal.<sup>131</sup>

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de reacciones alérgicas a fármacos es desafiante y requiere un enfoque cuidadoso, sin importar qué medicamento específico esté implicado. El diagnóstico sigue siendo, en gran parte, clínico, con la ayuda de ciertas pruebas disponibles para algunas clases de fármacos.<sup>135</sup> **Figura 3**

Comprender la epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos en general sigue siendo una prioridad de investigación futura. La desensibilización permite continuar con el tratamiento de primera línea, sin prescribir otra alternativa igualmente eficaz, o cuando éste aumenta la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

Debe aumentar la investigación básica colaborativa en la fisiopatología para comprender mejor este complejo conjunto de enfermedades asociadas o inducidas por exposiciones a medicamentos mediadas y no mediadas inmunológicamente.

## Agradecimientos

Agradecemos primeramente a Dios y a nuestras familias por ser parte fundamental de nuestra formación y desarrollo como especialistas, así como al Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (periodo 2022-2023) y su comité académico por el apoyo brindado en este proyecto.

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

## Responsabilidades éticas

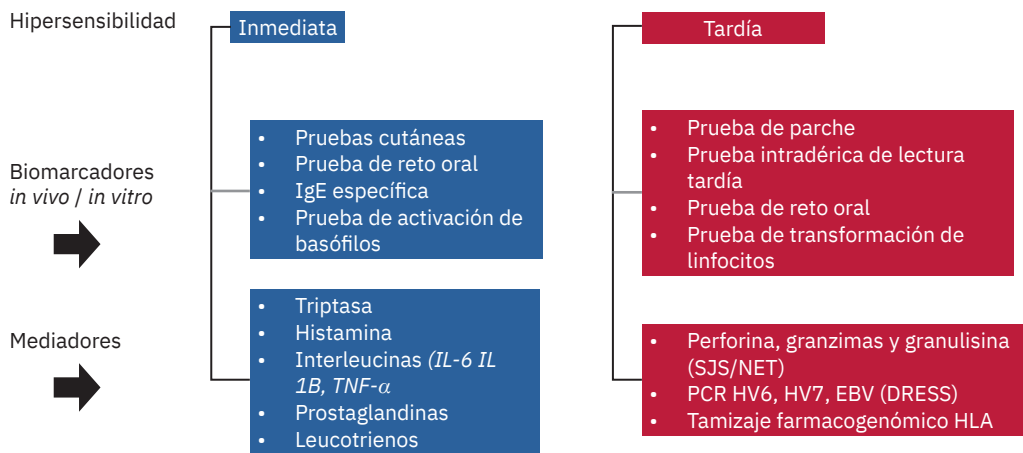
Protección de personas y animales. Los procedimientos estuvieron de acuerdo con los reglamentos del comité de ética de investigación clínica pertinente y con los del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Pichler W, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 166-179. doi: 10.1159/000453265
2. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Buus S, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med* 2015; 66: 439-454.



**Figura 3.** Biomarcadores y mediadores implicados en el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

IgE: inmunoglobulina E; IL-6: interleucina 6; IL-1B: interleucina 1 beta; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PCR: proteína C Reactiva; HV6: herpes virus 6; HV7: herpes virus 7; EBV: virus Epstein Barr; HLA: antígeno leucocitario humano.

Adaptado: Leticia de las Vecillas Sánchez, Leila A. Alenazy, Marlene Garcia-Neuer and Mariana C. Castells. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1316



3. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol* 2016; 7: 396. doi: 10.3389/fphar.2016.00396
4. Kaumanns K, Kayser C, Paeschke N, et al. Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. *Bulletin zur Arzneimittel-sicherheit* 2015; 6: 27-35.
5. Bohm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity: diagnosis, genetics, and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 113: 501-12.
6. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol* 2016; 7: 396. doi: 10.3389/fphar.2016.00396
7. Vecillas-Sánchez L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug hypersensitivity and desensitization: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1316; doi: 10.3390/ijms18061316
8. Demoly P, et al. international consensus on drug allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2014; 69: 420-437.
9. Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381 (24): 2338-2351.
10. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Current Allergy and Asthma Rep* 2014; 14 (11): 476.
11. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35 (6): 489-94.
12. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122 (8): 778.e1-7.
13. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (4): 357-62.
14. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatr* 2013; 131 (5): e1424-7.
15. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 537-544.
16. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2): S126-37.
17. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (1): 72-81.e1.
18. Macy E, Blumenthal KG. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (1): 82-89.
19. Sousa B, Tarrío I, Blumenthal K, Araujo L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (1): 296-308
20. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 523-529.
21. Simons RF, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong YB, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
22. Tonson A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1321-1326.
23. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3 (5) :815-6.
24. Mullur J, Laidlaw TM. Aspirin allergy labeling after desensitization: education, communication, and patient safety. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 8 (10): 3629-3630.e1
25. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2020; 75 (3): 561-575.
26. Trinh H, Pham LD, Le KM, Park HS. Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Front Genet* 2021; 12: 647257. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.647257>
27. Holguín-Gómez LM, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. *Rev Alergia Méx* 2016; 63 (4): 373-384. doi: 10.29262/ram.v63i4.220.
28. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74 (1): 28-39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
29. Lee Y, Shin YS, Park HS. New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opin Allergy Clinical Immunol* 2019; 19 (4): 302-307.
30. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Co-factors and comorbidities in patients with aspirin/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2017; 45 (6): 573-578.
31. Laidlaw TM, Cahil KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunology* 2017; 5 (3).
32. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, et al. EAA-CI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 469-480.
33. Wismol P, Putivoranat P, Buranapraditkun S, Pinnobphun P, et al. The values of nasal provocation test and basophil activation

- test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2012; 40 (3): 156-163.
34. Niżankowska-Mogilnicka E, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
  35. Myung-Shin K, et al. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4 (3): 137-42.
  36. Wismol P, Putivoranat P, Pinnobphun P, Ruxrungtham K, et al. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (3): 156-163.
  37. Wismol P. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (3): 156-163.
  38. Sehanobish E, Asad M, Barbi M, Porcelli SA, et al. Aspirin Actions in Treatment of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease. *Front Immunology* 2021; 12: 695815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695815>
  39. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 147 (3): 827-844.
  40. Martin H, Barrett NA, Laidlaw T. Mepolizumab does not prevent all aspirin-induced reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A case series. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 9 (3): 1384-1385. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.007>
  41. Alonso MD, Marcos C, Davila I, De la hoz B, et al. Hypersensitivity to trimethoprim. *Allergy* 1992; 47: 340-342
  42. Brackett C, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacother* 2004; 24 (7): 856-870.
  43. Tilles SA. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides. *South Med J* 2001; 94 (8): 817-24.
  44. Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 91-100; quiz 00-3, 11.
  45. Brackett CC, Singh H, Block HJ. Likelihood and Mechanisms of Cross-Allergenicity Between Sulfonamide Antibiotics and Other Drugs Containing a Sulfonamide Functional Group. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (7): 856-870.
  46. Gigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-3363.
  47. Giles A, Foushee J, Lantz E, Gumina G. Sulfonamide Allergies. *Pharmacy (Basel)* 2019; 11; 7 (3): 132.
  48. Vílchez-Sánchez F, Loli-Ausejo D, Rodríguez-Mariblanca A, Montserrat-Villatoro J, et al. Lymphocyte transformation test can be useful for the diagnosis of delayed adverse reactions to sulfonamides. *Allergy* 2020; 75: 3267-3272.
  49. Gruchalla R, Sullivan T. Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazole poly-L-tyrosine. *Allergy Clin* 1991; 88: 784-792.
  50. Nyfeler B, Pichler W. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:175-181
  51. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, et al. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *Immunol* 1995; 155: 462-472.
  52. Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (7): 2116-23.
  53. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, Podjasek JC, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (1): 52-58.
  54. Villarreal-Gonzalez RV, Gonzalez-Diaz SN, Canel Paredes A, De Lira-Quezada CE, et al. Management of Hypersensitivity to Trimethoprim-Sulfamethoxazole with Ultra-Rapid Desensitization Protocol in HIV. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 32 (1): 66-68.
  55. Hernández-Morales R, Mancilla-Hernández M, et al. The efficacy and safety of two schemes of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-positive patients. *Rev Alergia Méx* 2020; 67: 237-244.
  56. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde GC, et al. Approach to Perioperative Anaphylaxis in 2020: Updates in Diagnosis and Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21: 4.
  57. Pfützner W, Knut Brockow. Perioperative drug reactions – practical recommendations for allergy testing and patient management. *Allergo J Int* 2018; 27: 126-129.
  58. Garvey LH, EBO DG, Merte PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019; 74:1872-1884.
  59. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28 (4): 216-232.
  60. Misbah S, Krishna MT. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *Front Immunol* 2019; 10: 1-7.

61. Volcheck GW, Hepner DL. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2134-2142.
62. Bech-Melchior BL, Heise-Garvey L. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: an update. *Curr Opin* 2020; 4: 338-345.
63. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL. IgE-mediated allergy to local anaesthetics- separating fact from perception- a UK perspective. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 903-11.
64. Figueiredo AC, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *Ann Bras Dermatol* 2020; 95(1): 82-90
65. Trautman A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: genuine allergy is rare. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 6: 2051-58.
66. Cuilenborg VR, Hermanides J, Bos E, et al. Perioperative approach of allergic patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021; 35: 11-25.
67. Bina B, Hersh EV, Hilario M, et al. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog* 2018; 65: 119-123.
68. Becker DE, Reed DL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog* 2012 59:90-102.
69. Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina* 2021; 57: 782.
70. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
71. Kuyuku S, Caubet JC. Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (6): 1879-1891.
72. Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, et al. HLA associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA* 2019; 93: 417-435. doi:10.1111/tan.13530
73. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005; 5 (5): 176-81.
74. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (1): 35-44.
75. Mani R, Monteleone C, Schalock PC, Truong T, et al. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure* 2019; 71: 270-278. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.015
76. Broyles DA, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of DHR. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (9S): S3-S15. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.002
77. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, et al. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (1): 21-33. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.005
78. Borrelli EP. Stevens<sup>®</sup>Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Epilepsia* 2018; 59: 2318-2324.
79. Romano A. Hypersensitivity to Aromatic Anticonvulsants: In Vivo and In Vitro Cross Reactivity Studies. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3373-3381.
80. Elzagallaai AE, Knowles RS, Rieder JM, et al. Patch Testing for the Diagnosis of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. A Systematic Review. *Drug Saf* 2009; 32 (5): 391-408.
81. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62 (1): 47-53.
82. Karami Z, Mesdaghi M, Karimzadeh P, Mansouri M, et al. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170: 158-162.
83. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019; 181: 37-54.
84. Seitz C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: cross-reactivity with tricyclic antidepressant agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (5): 698-702.
85. Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol* 2020; 11: 575437. doi: 10.3389/fphar.2020.575437
86. Umakoshi H, Nishihashi T, Shimamoto H, et al. Pharmacologic and nonpharmacologic interventions to prevent hypersensitivity reactions of non-ionic iodinated contrast media: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2020; 10: e033023. doi:10.1136/bmjopen-2019-033023.
87. Böhm I, Nairs K, Morelli NJ, Silva-Hasembacnk P, et al. Iodinated contrast media and alleged "iodine allergy": an inexact leading to inferior radiologic management and adverse drug reactions. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189: 326-332.
88. Jo HG, Jeong K, Ryu, JY, Park S, et al. Fatal Events Associated with Adverse Drug Reactions in the Korean National Pharmacovigilance Database. *J Pers Med* 2022; 12: 5. https://doi.org/10.3390/jpm12010005.
89. Kosciuczuk U, Knapp P. What do we know about perioperative hypersensitivity reactions and what can we do to improve perioperative safety? *Ann Med* 2021; 53 (1): 1772-1778.
90. Wulf NR, Schmitz J, Choi A. Iodine allergy: Common misperceptions. *Am J Health Syst Pharm* 2021; 78: 781-793.

91. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 156-164.
92. Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, Moreno E, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol* 2020; 11: 575437. doi: 10.3389/fphar.2020.575437
93. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 156-164.
94. Kim JH, Choi S, Lee YJ. Pharmacological prevention of delayed hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media. *World Allergy Org J* 2021; 14: 100561. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100561>.
95. Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Pigatto PD, et al. Skin tests in the diagnosis of adverse drug reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2020; 155: 602-21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06698-5.
96. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 61-5.
97. Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, et al. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exper Dermatol* 2019; 44: 844-860.
98. Sánchez-Borges M, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 61-5.
99. Boyd B, Zamora AC, Castillo M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 737-742. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.008
100. World Health Organization. [www.who.int/health-topics/cancer/overview](http://www.who.int/health-topics/cancer/overview)
101. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Principles and practice of Oncology. 11<sup>th</sup> ed. Wolter Kluwer Health Editor, 2018.
102. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-1328.e7.
103. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects cytostatic drugs: symptoms, pathomechanisms, reexposure and desensitization. *Med Clin N Am* 2010; 94: 835-852.
104. Baldo BA, Pagani M Adverse events to non-targeted and targeted chemotherapeutic agents. Emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 565-596.
105. Tham EH, Cheng YJ, Tay MH, Alcasabas AP, et al. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents. *Postgrad Med J* 2015; 01: 145-150.
106. Kintzel PE. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother* 2001; 30: 367-371.
107. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61 (3): 208-221.
108. Lee C, Gianos M, Klausermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 179-187.
109. Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1154-1164.
110. Vanhaelen M, Duchateau J, Vanhaelen-Fastre R, Jaziri M. Taxanes in *Taxus Baccata* pollen: cardiotoxicity and/or allergenicity? *Planta Med* 2002; 68: 36-40.
111. Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 15-20. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0515-3>
112. Baird AG, Lawrence JR. Guidelines: is bigger better? A review of SIGN guidelines. *BMJ Open* 2014; 4: e004278. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004278>
113. Sambavisan K, Mahmoud S, Kokache A, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20: 158-160.
114. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 371-376.
115. Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 362-366.
116. Pagani M, Bavbek S, Durson AB, Bonadonna P, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 7 (3): 990-997.
117. Caiado J, Picard M. Diagnostic Tools for Hypersensitivity to Platinum Drugs and Taxanes: Skin Testing, Specific IgE and Mast Cell/Basophil Mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 451.
118. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin AC, et al. Allergy Evaluation of Hypersensitivity to Platinum Salts and Taxanes: A Six-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1658-1664.
119. Pasteur J, Favier L, Pernot C, et al. Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1894-1900.
120. Madrigal-Burgaleta R, Vazquez-Revuelta P, Marti-Garrido J, Lleonart R, et al. Importance of diagnostics prior to desensitization in new drug hypersensitivity: chemotherapeutics and biologicals. *Curr Treat Options Allergy* 2020; 7: 1-13. <https://doi.org/10.1007/s40521-020-00238-y>

121. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 428-433.
122. Isabwe GA, García Neuer M, de las Vecillas L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (1): 159-170.
123. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-gamal Y, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization J* 2020; 12: 100472.
124. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-333.
125. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2022; 77: 388-403.
126. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 497-504.
127. Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Longo-Muñoz F, Bernal-Rubio L, et al. Does Rapid Drug Desensitization to Chemotherapy Affect Survival Outcomes? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 254-263. <https://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0425>
128. Fuenmayor J, Gamez-Hoyos R, Montaña RF. Anticuerpos monoclonales en el desarrollo del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Rev Venezol Oncol* 2013; 25 (4): 236-254.
129. Isabwe GAC, Neuer MG, de las Vecillas-Sanchez L, Lynch DM, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 159-170.
130. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72 (7): 1006-1021.
131. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2021; 77: 39-54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14984>
132. Santos RB, Galvão VR. Monoclonal Antibodies Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37 (4): 695-711. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2017.07.003>
133. Garces S, Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 37-48.
134. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (4): 212-225.
135. de las Vecillas-Sánchez L, Alenazy AL, Garcia-Neuer M, Castells CM. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1316.