

Características sociodemográficas y clínicas de las desensibilizaciones en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos en dos centros de referencia de la ciudad de Medellín; 2015-2021

Diana María Martínez Castillo¹, Juan Camilo Ardila Herrera¹, Carlos Fernando Chinchilla Mejía¹, Ana María Calle Álvarez¹, Víctor Daniel Calvo¹

1. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE). IPS Universitaria. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos han aumentado en los últimos años por su frecuente utilización en diferentes patologías. La evitación ha sido la primera línea de manejo ante reacciones moderadas o graves, esto conlleva a la disminución de la eficacia en el tratamiento y aumento de eventos adversos.

Objetivo: caracterizar los aspectos sociodemográficos y clínicos de los procedimientos de desensibilización en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos en una ciudad de Colombia.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal tipo retrospectivo multicéntrico en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos sometidos a procedimientos de desensibilización.

Resultados: se analizaron 45 procedimientos de desensibilización en 14 pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos. 57.1% mujeres, con edad mediana de 42.5 años. El medicamento implicado más reportado fue el rituximab (57%). La afectación cutánea fue la más frecuente (78.6%), y el medicamento más utilizado para el manejo de estas reacciones fueron los corticosteroides sistémicos (78.6%). Las enfermedades de base más relacionadas fueron las neoplasias hematológicas. Se realizaron aproximadamente 3 procedimientos por paciente, las reacciones de avance ocurrieron en el 31.1% y todos los casos de desensibilización fueron exitosos.

Conclusión: la desensibilización a quimioterapéuticos y biológicos demostró ser una herramienta útil, segura y eficaz en una población de la ciudad de Medellín (Colombia) con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos.

Palabras clave: desensibilización, hipersensibilidad, quimioterapéuticos, biológicos.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se consideran un problema de salud pública y son responsables del aumento en los ingresos hospitalarios, de estancia hospitalaria y de la mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial. (1) Dentro de estas, las reacciones de hipersensibilidad comprenden del 15 al 20% de los casos, afectando al 7% de la población general y del 10 al 20% de todos los pacientes hospitalizados. (2) (3)

Para los agentes quimioterapéuticos, se ha reportado una prevalencia de reacciones de hipersensibilidad del 2 al 10% para taxanos, (4) (5) mientras que para platinos es del 46% en pacientes que han recibido más de 15 infusiones, del 27% en aquellos que recibieron 7 o más y del 1% en individuos que han recibido 6 o menos infusiones.(6) Para las reacciones de hipersensibilidad por agentes biológicos, la epidemiología es poco conocida, el medicamento más comúnmente implicado es el rituximab, con una prevalencia general del 5% al 10%.(6,7)

En los últimos años se ha presentado un aumento en el uso de agentes quimioterapéuticos y biológicos para el manejo de neoplasias malignas, enfermedades hematológicas y enfermedades inflamatorias crónicas, lo cual se ha visto reflejado en un incremento de las reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos, (8) que puede llevar a la utilización de alternativas menos efectivas y seguras, afectando negativamente el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. (9) (10)

Es por esto, que los pacientes usuarios de agentes quimioterapéuticos y biológicos que presentan reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos se pueden beneficiar de protocolos de desensibilización rápida a medicamentos (DRM), con el objetivo de generar tolerancia clínica al compuesto responsable de la reacción de hipersensibilidad, produciendo en el paciente la tolerancia temporal a este. (11)

Aunque existe evidencia sobre la seguridad de DRM, este es un procedimiento que no está exento de riesgos, ya que se está re-exponiendo al paciente a un medicamento al que se encuentra sensibilizado y con el que ya presentó síntomas, además no es posible predecir la gravedad de una nueva reacción en caso de presentarse. Por ende, es un procedimiento que debe realizarse en un entorno médico adecuado, que cuente con los insumos y medicamentos necesarios para manejar una posible emergencia, y debe ser practicado por personal idóneo y entrenado. (8) (12)

A nivel mundial, tres estudios describieron los resultados y seguridad de 413, 609 y 122 desensibilizaciones rápidas con quimioterapéuticos, respectivamente. [\(13\)](#) [\(14\)](#) [\(15\)](#). Así mismo, un estudio realizado en Australia describió 25 procedimientos de desensibilización con quimioterapéuticos y biológicos [\(16\)](#) y más recientemente se presentaron los resultados de 69 desensibilizaciones con biológicos.[\(16,17\)](#). En Latinoamérica, Villarreal y colaboradores,[\(18\)](#) describieron una cohorte de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel a quienes se les realizaron desensibilizaciones exitosas con este medicamento, pero no existe información sobre otros agentes terapéuticos, a excepción de reportes de casos.

En Colombia no se encuentran estudios similares que evalúen las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos ni los protocolos de desensibilización con estos medicamentos. Esta falta de información en nuestro medio puede impactar negativamente en la atención de pacientes usuarios de estos medicamentos, pues se desconoce el riesgo de presentar este tipo de reacciones, los factores predisponentes y los fármacos más comúnmente relacionados.

El objetivo de este estudio fue caracterizar los aspectos sociodemográficos y clínicos de los procedimientos de desensibilización en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos en dos centros de referencia de la ciudad de Medellín durante el periodo 2015 – 2021.

Metodología

Enfoque metodológico de la investigación: se desarrolló un estudio de paradigma empírico-analítico, en el cual se utilizaron herramientas matemáticas especialmente de la estadística y de aplicación en la epidemiología clínica; además se realizó un enfoque de predominio cuantitativo.

Tipo de estudio: se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal tipo retrospectivo multicéntrico, con el fin de llevar a cabo una descripción retrospectiva en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos sometidos a procedimientos de desensibilización.

Población de estudio: pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos y que fueron atendidos en instituciones de salud de la ciudad de Medellín entre los años 2015 a 2021.

Población referencia: pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos y que fueron atendidos en el Hospital San Vicente Fundación y en la IPS Universitaria servicios de salud Universidad de Antioquia de la ciudad de Medellín entre los años 2015 a 2021.

Unidad de análisis: registro de pacientes a quienes se les aplicó protocolos de desensibilización para agentes quimioterapéuticos y biológicos para manejo de

reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos en el Hospital San Vicente Fundación y en la IPS Universitaria, ambos ubicados en la ciudad de Medellín, durante el periodo 2015-2020.

Diseño Muestral: para el tamaño de la muestra, se tomó una muestra no probabilística a conveniencia de los investigadores

Criterios de selección: para la selección de las historias clínicas se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Registro de paciente con reacción de hipersensibilidad a un fármaco quimioterapéutico o biológico a quienes se les realizó un protocolo de desensibilización como manejo para su reacción.
- Registro de paciente de ambos sexos, atendido en el Hospital San Vicente Fundación o IPS Universitaria de la ciudad de Medellín durante el periodo 2015-2020.

Criterios de exclusión:

- Reporte de pacientes en los que no fue posible esclarecer el medicamento implicado en la reacción de hipersensibilidad sea un biológico o un quimioterapéutico.
- Pacientes con registros o historia clínica incompletos.
- Reacciones a fármacos consideradas tipo A (efectos farmacológicos / tóxicos predecibles y dependientes de la dosis, típico de un medicamento a la dosis recomendada), sin sospecha de mecanismo de hipersensibilidad inmunológica o no inmunológica causal.

Variables de estudio: para hacer la delimitación de la población referente de estudio se tuvieron en cuenta ciertas variables que proporcionan ampliamente las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los participantes del estudio. (Anexo 1)

Plan de recolección de la información: El estudio se llevó a cabo en las instituciones de salud Hospital San Vicente Fundación e IPS universitaria, servicios de salud Universidad de Antioquia, centros de referencia en alergología de la ciudad de Medellín-Colombia. En primer lugar, se solicitó permiso institucional para acceder a las historias clínicas, asistiendo a la institución durante 6 meses, con una dedicación de 10 horas a la semana, aplicando el instrumento diseñado para la toma de datos de las historias clínicas, previa a prueba piloto y estandarización.

Con base en la información encontrada en la historia clínica se recolectaron los datos sociodemográficos y clínicos (edad, sexo, enfermedad de base, comorbilidades), de la reacción de hipersensibilidad presentada (medicamento implicado, tiempo de latencia entre la administración del medicamento y la reacción,

el tipo de reacción, sistemas u órganos afectados) y del protocolo de desensibilización (premedicación, medicamento y esquema utilizado, duración del procedimiento, reacciones de avance y resultado final).

Proceso de recolección de la información: se construyó un instrumento sistematizado por medio de la herramienta RedCAP. La matriz de datos se diligenció en un tiempo promedio de 20 ± 5 minutos.

Se revisaron todas las historias clínicas de acuerdo con el periodo de estudio elegido en la plataforma de historias clínicas GHIPS y SAP, herramientas que suministran la historia clínica de manera electrónica y unificada e integra a todos los usuarios en una sola plataforma. Dos investigadores, médicos generales, estudiantes del posgrado de alergología clínicas se encargaron de realizar la recolección de los datos a partir de las historias clínicas.

Prueba piloto: la prueba piloto se realizó a 5 de las historias clínicas de cada institución de la población de estudio. Con esta prueba piloto se buscaba evaluar la calidad información descrita de los pacientes en el registro asistencial

Control de errores y sesgos: En el presente estudio se consideró el control de los siguientes sesgos:

- Sesgo de información: este estudio fue de carácter retrospectivo, donde los investigadores no tuvieron ningún contacto en la atención de los pacientes. Se realizó la clasificación del diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos según consenso internacional de la WAO⁶⁹
- Del investigado: No aplicaba, debido a que no existió contacto con el sujeto investigado.
- Del investigador: se estandarizó a los dos investigadores, con el fin de obtener una recolección de la información de la manera correcta.
- Sesgo de información: la información se obtuvo de fuente secundaria (base de datos de historias clínicas de sistema GHIPS o SAP) con el fin de tomar la información definida para la investigación, se llevó a cabo la revisión del 100% de las historias clínicas por parte de los dos investigadores, se corrigieron los errores de digitación y se complementó la información faltante. Se consideró variable perdida cuando se tuvo más de un 80% faltante de sus datos. Se consideró un sesgo potencial el encontrar uso de siglas en las historias clínicas, y si bien se hallaron, se controló por medio de la realización de un listado de dichas siglas, las cuales se determinaron según el diccionario de siglas médicas y fueron revisadas por los investigadores.
- Sesgo del instrumento en la recolección de la información: se controló con la prueba piloto, cuyo objetivo fue garantizar su coherencia, exhaustividad, direccionamiento, preguntas incomprensibles y duplicadas.

- **Sesgo de selección:** se controló garantizando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, en caso de dudas con el cumplimiento de los criterios, los dos investigadores debieron estar de acuerdo con el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos, en caso de desacuerdo se recurrió a un alergólogo para definir si se trata de una reacción de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos.

Control del efecto confusor: para evitar confusiones en diferentes variables, se llevó a cabo un análisis multivariado para el ajuste de las razones de proporciones (RP) por medio de un modelo lineal generalizado de función logística.

Técnicas de procesamiento: para el procesamiento de la información se construyó una base de datos sistematizada por la herramienta RedCap que generó una tabla de datos que luego se importó en Jamovi y JASP o R-Studio, la cual fue revisada y verificada por los investigadores, con el objetivo de corregir todos los errores de digitación.

Plan de análisis estadístico: para el análisis descriptivo de los aspectos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos se utilizaron frecuencias absolutas, relativas e indicadores de resumen como la mediana, cuartiles, rango intercuartílico, valor mínimo y valor máximo. Se estableció el criterio de normalidad de las variables cuantitativas por la prueba de Shapiro-Wilk.

Para establecer la relación de los aspectos demográficos, clínicos y paraclínicos según desensibilización, reacción adversa y desenlace del procedimiento, se aplicó la prueba chi-cuadrado de independencia de la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher; de igual manera se complementó con la medida de tamaño del efecto la V de Cramer. Para las tablas de contingencia 2x2 se aplicó la diferencia de proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos: la presente investigación tuvo como base los principios éticos internacionales, de acuerdo con la declaración de Helsinki [\(19\)](#) igualmente, por lo acordado en el código de Núremberg [\(20\)](#), la cual expresa como propósito principal de la investigación en seres humanos, mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, como lo fue el objetivo de esta investigación. Además, conforme a lo dictaminado en el artículo 11 de la resolución 839 de 2017 para la protección de datos personales, el uso, manejo, recolección y tratamiento de la información, se limitó a aquellos datos pertinentes y adecuados para la finalidad con la cual fueron recolectados, el grupo de investigadores tuvo especial cuidado en deberes como la protección de la dignidad, la integridad, la intimidad y la confidencialidad de la información personal, de quienes participan en el estudio.[\(21\)](#)

De otra parte, el presente estudio se desarrolló a partir de la información tomada de fuentes secundarias; los datos relacionados con las variables de estudio, se obtuvieron de las historias clínicas, conforme a lo dictado por la resolución 1995 de 1999, en el cual se establece la norma del manejo de la historia clínica (22) y velando por la integridad de las historias en concordancia con lo establecido en el artículo 16 de la seguridad del archivo de las historias clínicas (23). De acuerdo con lo anterior nuestra investigación se acogió a lo dispuesto en el Decreto Ley 019 de 2012, en su artículo 110, que contempla algunas disposiciones en relación con el procedimiento que ha de seguirse para la custodia y conservación de la historia clínica y la Resolución 1995 de 1999 en su capítulo III, Artículos 13 y 14 (24).

De acuerdo a las consideraciones y principios éticos establecidos en la Resolución N° 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de la República de Colombia, así como lo estipulado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), las cuales mencionan las pautas éticas internacionales para la protección de los participantes en investigaciones, especialmente en zonas o países en vías de desarrollo; se define a la investigación sin riesgo: “como estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”(25). El presente proyecto se clasificó como un estudio sin riesgo.

Este proyecto fue remitido para evaluación a un Comité de Bioética de las instituciones participantes, para su revisión y aprobación.

Así mismo y siguiendo el principio de confidencialidad, no se consideraron los datos de identificación de los participantes, y éstos fueron reemplazados por códigos para efectos de análisis y presentación de resultados; así mismo, la demás información extraída de las historias clínicas fue para uso exclusivo del equipo investigador y se mantuvo en absoluta reserva. Previo a la participación, se les informó a las instituciones participantes por medio de un documento escrito y de compromiso, acerca de los objetivos, ventajas, metodología y riesgos de la investigación, aclarando que la institución fue autónoma en cuanto a su participación.

Conforme a la Ley 1581 de 2012, en su título II, artículo 4, apartado H, todas las personas que intervengan en el tratamiento de los datos personales que no tengan la naturaleza de públicos están obligadas a garantizar la reserva de la información, inclusive después de finalizada su relación con alguna de las labores que comprende el tratamiento, pudiendo sólo realizar suministro o comunicación de los datos cuando ello corresponda al desarrollo de las actividades autorizadas en la ley y en los términos de la misma.⁷⁶ Si bien no se tuvieron consentimientos informados de los pacientes a los cuales pertenecen las historias clínicas que fueron tomadas de los

años 2015 a 2021 puesto que es un estudio retrospectivo y la información reposa en el archivo histórico de la institución, se contó con el aval de la institución de salud, quien es en todos los casos quien realiza la vigilancia y custodia de la información allí contenida y que fue recolectada en el estudio.

Se declara que no se presentaron conflictos de intereses en el desarrollo del proyecto.

Resultados

Aspectos sociodemográficos y antecedentes de los casos de estudio.

En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y biológicos, a los que se les realizó desensibilización a estos medicamentos. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (57.1%), con una mediana de edad de 42.5 años (rango de 6 a 60 años). El grupo de edad más frecuente fue el mayor o igual de 45 años (60%). Ver Tabla 1.

La mayoría de los pacientes no tenía enfermedades alérgicas de base, tampoco comorbilidades renales, cardíacas, pulmonares, neurológicas o endocrinas. El uso del tratamiento quimioterapéutico o biológico estaba indicado en el 42% por enfermedades hematológicas, en 28.5% por neoplasias de órgano sólido y en este mismo porcentaje por enfermedades autoinmunes. Ver tabla 2

Tabla 1. Distribución de los aspectos sociodemográficos de los pacientes a quienes se les realizó desensibilización a quimioterapéuticos o biológicos.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sexo	<i>Mujer</i>	8	57.1%
	<i>Hombre</i>	6	42.9%
Grupos edad	<i>< 45 años</i>	18	40%
	<i>>= 45 años</i>	27	60%
Zona de residencia	<i>Rural</i>	1	7.1%
	<i>Urbana</i>	13	92.9%
Etnia	<i>Mestizo</i>	14	100%

*Los resultados se presentan en Mediana (Rango Intercuartílico) [valor mínimo; valor máximo]

Tabla 2. Distribución de los antecedentes clínicos de los pacientes a quienes se les realizó desensibilización a quimioterapéuticos o biológicos.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Antecedente de asma	<i>Si</i>	2	14.3%

Antecedente de rinitis	<i>Si</i>	2	14.3%
Antecedente de conjuntivitis	<i>Si</i>	1	7.1%
Antecedente de dermatitis	<i>Si</i>	0	0
HTA	<i>Si</i>	2	14.3%
DM	<i>Si</i>	1	7.1%
Enfermedad cardiovascular	<i>Si</i>	1	7.1%
Falla cardiaca	<i>Si</i>	1	100%
Enfermedad pulmonar	<i>Si</i>	2	14.3%
Cual	<i>Enfermedad pulmonar intersticial</i>	1	50%
	<i>Serositis</i>	1	50%
Enfermedad hepática	<i>Si</i>	1	7.1%
Cual	<i>Hepatitis B</i>	1	100%
Enfermedad renal	<i>Si</i>	3	21.4%
Cual	<i>Enfermedad renal aguda</i>	2	66.7%
	<i>Nefritis lúpica</i>	1	33.3%
Enfermedad endocrina	<i>Si</i>	1	7.1%
Cual	<i>Enfermedad de cushing y obesidad</i>	1	100%
Enfermedad neurológica	<i>Si</i>	0	0
Enfermedad psiquiátrica	<i>Si</i>	1	7.1%
Cual	<i>Trastorno oposicionista desafiante</i>	1	100%
Otras enfermedades	<i>Macro globulinemia de Waldestrom</i>	1	33.3%
	<i>Enfermedad de Von Willebrand</i>	1	33.3%
	<i>Microangiopatía trombótica</i>	1	33.3%
Enfermedad de base	<i>Neoplasia hematológica*</i>	6	42.8%
	<i>Neoplasia de órgano sólido**</i>	4	28.5%
	<i>Enfermedad autoinmune***</i>	4	28.5%

* Leucemia de Burkitt, leucemia mieloide aguda, linfoma de células B, linfoma no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldestrom

** Cáncer de colon, colangiocarcinoma, cáncer gástrico

*** Dermatomiositis, LES, neuritis óptica, trombocitopenia primaria inmune

Características de la reacción de hipersensibilidad de los casos de estudio

El medicamento que más se reportó como implicado en las reacciones de hipersensibilidad fue el rituximab (57.1%). La mediana de reacciones para cada sujeto fue de uno y la mayoría presentó reacciones inmediatas, es decir en la primera hora posterior a la exposición con el medicamento (85.7%). Las reacciones se presentaron con una mediana de 3 dosis del quimioterapéutico o biológico, con un rango de 1 a 9 dosis recibidas.

La afectación cutánea fue la condición que más se reportó durante las reacciones (78.6%). El 57.1% de los pacientes presentaron síntomas respiratorios, 28.6% tuvieron afectación cardiovascular, 14.3% gastrointestinal y solo un paciente presentó síntomas neurológicos. Ningún paciente presentó fiebre, compromiso hepático ni renal.

El grupo de los medicamentos que se usó más comúnmente en el manejo de las reacciones de hipersensibilidad fueron los corticoides, los cuales se administraron en el 78.6%. El 64.3% recibió antihistamínicos, el 35,7% requirió uso de adrenalina, al 28.6% se le administraron líquidos endovenosos y a este mismo porcentaje se le suministró oxígeno suplementario.

Respecto a las pruebas diagnósticas, a ningún paciente se le realizó medición de triptasa sérica en el momento de la reacción y las pruebas cutáneas solo fueron realizadas en un paciente (prueba de parche), con resultado negativo. Ver tabla 3.

Tabla 3. Distribución de las características de las reacciones de hipersensibilidad de los pacientes a quienes se les realizó desensibilización a quimioterapéuticos o biológicos.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Medicamento implicado	<i>Citarabina</i>	1	7.1%%
	<i>Metotrexato</i>	1	7.1%
	<i>Oxaliplatino</i>	4	28.6%
	<i>Rituximab</i>	8	57.1%
Número de reacciones*		1 (1) [1; 3]	
Tiempo de latencia	<i>Menor a una hora</i>	12	85.7%
	<i>Mayor a 6 horas</i>	2	14.3%
Dosis en la que se presentó la reacción*		3 (2) [1; 9]	
Manifestaciones clínicas	<i>Cutáneo</i>	11	78.6%
	<i>Respiratorio</i>	8	57.1%
	<i>Gastrointestinal</i>	2	14.3%

	<i>Cardiovascular</i>	4	28.6%
	<i>Hepático</i>	0	0
	<i>Renal</i>	0	0
	<i>Neurológico</i>	1	7.1%
	<i>Fiebre</i>	0	0
Medición de triptasa sérica	<i>No</i>	45	100%
Pruebas cutáneas**	<i>Positiva</i>	0	0
	<i>Negativa</i>	1	7.1%
	<i>No se realizaron</i>	13	92.9%
Tratamiento de la reacción	<i>Adrenalina</i>	5	35.7%
	<i>Antihistamínico</i>	9	64.3%
	<i>Corticoide</i>	11	78.6%
	<i>Anti H2</i>	2	4.4%
	<i>LTRA</i>	0	0
	<i>LEV</i>	4	28.6%
	<i>Analgésicos o antipiréticos</i>	1	7.1%
	<i>Beta 2 agonistas</i>	0	0
	<i>Oxígeno</i>	4	28.6%

*Los resultados se presentan en Mediana (Rango Intercuartílico) [valor mínimo; valor máximo]

** Las pruebas cutáneas realizadas fueron pruebas de parche, no se realizaron pruebas intraepidérmicas ni intradérmicas
LTRA: Antagonista receptor de leucotrienos, LEV: Líquidos endovenosos

Aspectos de desensibilización, las reacciones de avance y el resultado final del procedimiento.

La mediana de desensibilización por paciente fue de 3 procedimientos (rango de 1 a 6). En total se realizaron 45 procedimientos, de los cuales 28 (65.1%) se administraron mediante un protocolo de 3 bolsas y 12 pasos, mientras que en 9 (20.9%) se utilizaron 4 bolsas y 16 pasos, y en 6 (14%) se utilizaron otros protocolos diferentes. La duración promedio de los procedimientos fue de 6.5 horas.

La mayoría de los procedimientos se realizó en hospitalización, seguido de servicio ambulatorio, UCE y urgencias, 82.2%, 11.1%, 4.4% y 2.2% respectivamente. En todos los procedimientos se administró premedicación. 97.8% de los procedimientos se premedicaron con antihistamínicos y 37 (82.2%) con corticoide. En pocos casos se administraron otros medicamentos: LTRA en 4 casos, AINES 11 casos, ansiolíticos 2 casos y en ningún paciente se suministraron LEV.

Las reacciones de avance se presentaron en 14 (31.1%) procedimientos. La afectación cutánea (92.9%) fue el principal hallazgo clínico. Un procedimiento presentó afectación cardiovascular, uno tuvo gastrointestinal y uno fiebre. Ninguno tuvo síntomas respiratorios, neurológicos, hepáticos o renales.

La mayoría de las reacciones se presentaron en el paso número 12 (35.7%), al igual que >24 horas en igual porcentaje de casos. La reacción de avance que se reportó más temprano ocurrió en el paso 4 y la que se presentó de forma más tardía fue en el paso 15. En dos casos no se encontró información al respecto.

Se requirió uso de antihistamínicos para el control de síntomas en las reacciones de avance en un 85.7% de los procedimientos y corticoides sistémicos en 35.7%, además, 3 casos requirieron LEV, en dos se administraron analgésicos o antipiréticos AINES y en solo uno LTRA. Ninguno requirió uso de adrenalina o beta 2 adrenérgico. Se completó el 100% de las desensibilizaciones con la dosis completa, que se consideró como desenlace exitoso. Ver tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los aspectos de desensibilización reacciones de avance y resultado final del procedimiento

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Número de desensibilización por paciente*		2.5 (3) [1; 6]	
Esquema utilizado	<i>3 bolsas, 12 pasos</i>	28	65.1%
	<i>4 bolsas, 16 pasos</i>	9	20.9%
	<i>Otro</i>	6	14%
Servicio donde se realizó el procedimiento	<i>Hospitalización</i>	37	82.2%
	<i>Urgencias</i>	1	2.2%
	<i>UCE</i>	2	4.4%
	<i>Ambulatorio</i>	5	11.1%
Duración procedimiento (en horas) *		6.5 (2) [4.5; 10]	
Premedicación	<i>Si</i>	45	100%
Premedicación utilizada	<i>Corticoides</i>	37	82.2%
	<i>Antihistamínico</i>	44	97.8%
	<i>LTRA</i>	4	8.9%
	<i>Analgésicos</i>	11	24.4%
	<i>Ansiolíticos</i>	2	4.4%
	<i>LEV</i>	0	0

Reacciones de avance	<i>Si</i>	14	31.1%
	<i>No</i>	31	68.9%
Paso en el que se presentó la reacción	<i>4</i>	1	7.1%
	<i>12</i>	5	35.7%
	<i>15</i>	1	7.1%
	<i>>24 horas</i>	5	35.7%
	<i>Sin información</i>	2	14.2
Manifestaciones de la reacción de avance	<i>Cutáneo</i>	13	92.9%
	<i>Respiratorio</i>	0	0
	<i>Cardiovascular</i>	1	7.1%
	<i>Gastrointestinal</i>	2	14.3%
	<i>Renal</i>	0	0
	<i>Hepático</i>	0	0
	<i>Neurológico</i>	0	0
	<i>Fiebre</i>	1	7.1%
Tratamiento de la reacción de avance	<i>Adrenalina</i>	0	0
	<i>Antihistamínico</i>	12	85.7%
	<i>Corticoides</i>	5	35.7%
	<i>LTRA</i>	1	7.1%
	<i>Analgésicos o antipiréticos</i>	2	14.3%
	<i>Oxígeno</i>	0	0
	<i>LEV</i>	3	21.4%
	<i>Beta 2 agonista</i>	0	0
Resultado del procedimiento	<i>Exitoso</i>	45	100%

*Los resultados se presentan en Mediana (Rango Intercuartílico) [valor mínimo; valor máximo]

LTRA: Antagonista receptor de leucotrienos, LEV: Líquidos endovenosos, UCE: Unidad de cuidados especiales,

Relación de los aspectos demográficos y clínicos según reacción índice y reacción de avance

Al evaluar la relación entre los aspectos demográficos y clínicos según la presencia de afectación sistémica en la reacción índice, no se encontraron diferencias según el sexo, (75% de las mujeres y el 66.7% de los hombres reportaron compromiso sistémico en la reacción inicial). Por otra parte, todos los pacientes del grupo de 45

años o más presentaron síntomas sistémicos, en comparación con el 50% de los menores de esa edad, con tamaño de efecto medianos (V Cramer= 0.548).

Tampoco se encontraron diferencias entre los antecedentes de enfermedades atópicas ni de otras enfermedades con la presencia de síntomas sistémicos durante la reacción; sin embargo, si hubo relación entre la enfermedad de base y la presencia de estos síntomas, pues todos los pacientes con neoplasia de órgano sólido presentaron afectación sistémica, comparado con el 75% de los que padecían enfermedades autoinmunes y el 50% de los que tenían una neoplasia hematológica, con tamaño de efecto mediano (V Cramer=0.487)

Ninguno de los pacientes que presentó reacciones de hipersensibilidad con el uso de citarabina y metotrexate tuvieron afectación sistémica, mientras que el 75% de los pacientes cuya reacción fue causada por rituximab y todos en los que el medicamento implicado fue el oxaliplatino si la tuvieron, con tamaño de efecto mediano para esta relación (V Cramer=0.689)

Respecto al manejo administrado según la presencia de afectación sistémica, de los pacientes con síntomas sistémicos, el 80% recibió adrenalina, 50% antihistamínicos, 81.8% corticoides sistémicos, 50% antiH2 y a todos se les administró analgésicos o antipiréticos, oxígeno suplementario y LEV. A diferencia de los pacientes sin manifestaciones sistémicas en quienes se administró adrenalina en el 66.7%, antihistamínicos a 75%, corticoides sistémicos a 33.3%, antiH2 a 75%, analgésicos y antipiréticos a 62%, oxígeno suplementario a 60% y LEV a 60%. Solo el tamaño de efecto con respecto al uso de corticoides sistémicos fue moderado (V Cramer=0.440). Ver tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los aspectos demográficos y clínicos según la reacción índice en los pacientes

		Compromiso sistémico en reacción índice		Valor p*	Diferencia proporciones (I.C. 95%)	T.E. V Cramer
		Si	No			
Sexo	Mujer	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0.999	0.0833 (-0.399 a 0.565)	0
	Hombre	4 (66,7%)	2 (33,3%)			
Grupo de edad	< 45 años	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0.085	0.500 (0.154 a 0.846)	0.548
	>= 45 años	6 (100%)	0 (0%)			
Antecedente de asma	Si	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 a 0.485)	0.194
	No	9 (75.0%)	3 (25.0%)			
Antecedente de rinitis	Si	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 a 0.485)	0.194
	No	9 (75.0%)	3 (25.0%)			
Antecedente de conjuntivitis	Si	0 (0.0%)	1 (100%)	0.286	-0.769 (-0.008 a -0.540)	0.439
	No	10 (76.9%)	3 (23.1%)			

Enfermedad de base	<i>Neoplasia de órgano sólido</i>	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0.293	n.a	0.487
	<i>Neoplasia hematológica</i>	3 (50.0%)	3 (50.0%)			
	<i>Enfermedad autoinmune</i>	3 (75.0%)	1 (25.0%)			
Antecedente de HTA	<i>Si</i>	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.333 (0.0666 a 0.600)	0.258
	<i>No</i>	8 (66.7%)	4 (33.3%)			
Antecedente de DM	<i>Si</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568 0.559)	0.175
	<i>No</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)			
Antecedente de enfermedad CV	<i>Si</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568 0.559)	0.175
	<i>No</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)			
Antecedente de enfermedad hepática	<i>Si</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568 0.559)	0.175
	<i>No</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)			
Antecedente de enfermedad renal	<i>Si</i>	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.505	0.364 (0.0794 a 0.648)	0.330
	<i>No</i>	7 (63.6%)	4 (36.4%)			
Antecedente de enfermedad pulmonar	<i>Si</i>	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.333 (0.0666 a 0.600)	0.258
	<i>No</i>	8 (66.7%)	4 (33.3%)			
Antecedente de enfermedad endocrina	<i>Si</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568 a 0.559)	0.175
	<i>No</i>	9 (69.2%)	4 (30.8%)			
Antecedente de enfermedad psiquiátrica	<i>Si</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.286	-0.769 (-0.998 a -0,540)	0.439
	<i>No</i>	10 (76.9%)	3 (23.1%)			
Uso previo de QT o biológicos	<i>Si</i>	7 (77.8%)	2 (22.2%)	0.580	0.178 (-0.330 a 0.686)	0.189
	<i>No</i>	3 (60.0%)	2 (40.0%)			
Medicamento implicado	<i>Citarabina</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.043	NA	0.689
	<i>Metotrexato</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)			
	<i>Oxaliplatino</i>	4 (100.0%)	0 (0.0%)			
	<i>Rituximab</i>	6 (75.0%)	2 (25.0%)			
Manejo con adrenalina	<i>Si</i>	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0.999	0.133 (-0.133 a 0.600)	0.141
	<i>No</i>	6 (66.7%)	3 (33.3%)			
Manejo con antihistamínico	<i>Si</i>	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 a 0.485)	0.194
	<i>No</i>	9 (75.0%)	3 (25.0%)			
Manejo con corticoides	<i>Si</i>	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0.176	0.485 (-0,0952 a 1.00)	0.440
	<i>No</i>	1 (33.3%)	2 (66.7%)			

Manejo con antiH2	<i>Si</i>	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 a 0.485)	0.194
	<i>No</i>	9 (75.0%)	3 (75.0%)			
Manejo con analgésicos y antipiréticos	<i>Si</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568 a 0.559)	0.175
	<i>No</i>	9 (62.0%)	4 (30.8%)			
Manejo con oxígeno	<i>Si</i>	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0.251	0.400 (0.0964 a 0.704)	0.400
	<i>No</i>	6 (60.0%)	4 (40.0%)			
Manejo con LEV	<i>Si</i>	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0.251	0.400 (0.0964 a 0.704)	0.400
	<i>No</i>	6 (60.0%)	4 (40.0%)			

*Prueba exacta Fisher
NA: no aplica

Al evaluar la distribución de los medicamentos implicados en la reacción índice según las dosis recibidas previamente, se encontró que todos los pacientes que reaccionaron con citarabina y el 87.5% de los pacientes que lo hicieron con rituximab habían recibido 3 o menos dosis del medicamento antes de presentar la reacción, mientras que todos en los que el medicamento implicado era metotrexato u oxaliplatino presentaron la reacción índice después de la tercera dosis. Encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el medicamento implicado y las dosis previas recibidas ($p=0.006$), con un tamaño de efecto grande para dicha relación (V Cramer=0.863). Ver Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de los medicamentos implicados según las dosis recibidas previamente en los pacientes.

		Dosis previas recibidas		Valor p*	Diferencia proporciones (I.C. 95%)	T.E. V Cramer
		≤ 3	> 3			
Medicamento implicado	<i>Citarabina</i>	1 (100%)	0 (0.0%)	0.006	n.a	0.863
	<i>Metotrexato</i>	0 (0.0%)	1 (100%)			
	<i>Oxaliplatino</i>	0 (0.0%)	4 (100%)			
	<i>Rituximab</i>	7 (87.5%)	1 (12.5%)			

*Prueba exacta Fisher

No se evidenció diferencia entre la reacción de avance durante el procedimiento y la edad de los casos o el sexo. Tampoco hubo diferencias según el tipo de enfermedad de base por la cual se había administrado el medicamento. Por otra parte, al evaluar la relación entre los antecedentes patológicos y el desarrollo de reacción de avance, se encontró que los procedimientos en los que los pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular se presentó reacción de avance en un 40%, mientras que los que no presentaban este antecedente reaccionaron en el 30% de los procedimientos. Para esta relación se encontró un tamaño del efecto moderado (V Cramer=0.679).

En cuanto al medicamento implicado, el 83.3% de los procedimientos de desensibilización con citarabina presentaron reacción de avance frente a un 50% con oxaliplatino y un 16.7% con rituximab, diferencias que fueron estadísticamente significativa y con un efecto de tamaño moderado ($p=0.007$, V Cramer=0.524). No hubo relación con el antecedente de reacción sistémica en la reacción índice, frente al desarrollo de reacción de avance durante el procedimiento.

Al evaluar el uso de premedicación en los procedimientos, se encontró que en el 75% de los procedimientos en los que no se administró con corticoide, desarrollaron reacción de avance, con una diferencia estadísticamente significativa y un efecto de tamaño moderado. ($P=0.04$, V Cramer=0.441) Con el uso de otro tipo de medicamentos no se encontró esta asociación.

También se encontró una relación estadísticamente significativa entre la aparición de reacción de avance y una duración de más de 6 horas del protocolo de desensibilización ($P= <0.001$), 92.9% de estos procedimientos reportaron reacción de avance frente al 7.1% de los casos de los procedimientos con duración de 6 horas o menos. Ver tabla 7.

Tabla 7. Distribución de los aspectos demográficos y clínicos según la reacción de avance en los procedimientos.

		Reacción de avance		Valor p*	Diferencia proporciones (I.C. 95%)	T.E. V Cramer
		Si	No			
Sexo	Mujer	8 (30.8%)	18 (69.2%)	0.954	-0.00810 (-0.282 a 0.266)	0.00864
	Hombre	6 (31.6%)	13 (68.4%)			
Grupo de edad	<= 45 años	6 (33.3%)	12 (66.7%)	0.793	-0.0370 (-0.315 a 0.241)	0.0392
	> 45 años	8 (29.6%)	19 (70.4%)			
Antecedente de asma	Si	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0.409	-0.207 (-0.302 a 0.717)	0.127
	No	12 (29.3%)	29 (70.7%)			
Antecedente de rinitis	Si	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.189	-0.381 (-0.170 a 0.932)	0.205
	No	12 (28.6%)	30 (71.4%)			
Enfermedad de base	Neoplasia de órgano sólido	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0.430	NA	0.198
	Neoplasia hematológica	7 (29.2%)	17 (70.8%)			
	Enfermedad autoinmune	3 (23.1%)	10 (76.9%)			
Antecedente de DM	Si	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.216	-0.326 (-0.466 a -0.186)	0.145
	No	14 (32.6%)	29 (67.4%)			

Antecedente de enfermedad CV	<i>Si</i>	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0.655	0.100 (-0.352 a 0.552)	0.679
	<i>No</i>	12 (30.0%)	28 (70.0%)			
Antecedente de enfermedad hepática	<i>Si</i>	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.216	-0.326 (-0.466 a -0.186)	0.145
	<i>No</i>	14 (32.6%)	29 (67.4%)			
Antecedente de enfermedad renal	<i>Si</i>	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0.555	-0.125 (-0.504 a 0.254)	0.0849
	<i>No</i>	13 (32.5%)	27 (67.5%)			
Antecedente de enfermedad pulmonar	<i>Si</i>	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0.475	0.139 (-0.255 a 0.533)	0.109
	<i>No</i>	11 (28.9%)	27 (71.1%)			
Antecedente de enfermedad endocrina	<i>Si</i>	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.216	-0.326 (-0.466 a -0.186)	0.145
	<i>No</i>	14 (32.6%)	29 (67.4%)			
Antecedente de enfermedad psiquiátrica	<i>Si</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.385	-0.318 (-0.456 a -0,181)	0.101
	<i>No</i>	14 (31,8%)	30 (68.2%)			
Uso previo de QT o biológicos	<i>Si</i>	7 (28.0%)	18 (72.0%)	0.615	-0.0700 (-0.343 a 0.203)	0.0751
	<i>No</i>	7 (35.0%)	13 (65.0%)			
Medicamento implicado	<i>Citarabina</i>	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0.007	NA	0.524
	<i>Metotrexato</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)			
	<i>Oxaliplatino</i>	4 (50.0%)	4 (50.0%)			
	<i>Rituximab</i>	5 (16.7%)	25 (83.3%)			
Reacción sistémica en reacción índice	<i>Si</i>	8 (27.6%)	21 (72.4%)	0.495	-0.0991 (-0.387 a 0.188)	0.103
	<i>No</i>	6 (37.5%)	10 (62.5%)			
Servicio	<i>Hospitalización</i>	13 (35.1%)	24 (64.9%)	0.050	NA	0.354
	<i>Urgencias</i>	1 (100.0%)	0 (0.0%)			
	<i>UCE</i>	0 (0.0%)	2 (100.0%)			
	<i>Ambulatorio</i>	0 (0.0%)	5 (100.0%)			
Corticoide	<i>Si</i>	8 (21.6%)	29 (78.4%)	0.004	-0.534 (-0.862 a -0.206)	0.441
	<i>No</i>	6 (75.0%)	2 (25.0%)			
Antihistamínico	<i>Si</i>	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.385	0.318 (-0.181 a -0.456)	0.101
	<i>No</i>	0 (0.0%)	1 (100.0%)			
LTRA	<i>Si</i>	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0.409	0.207 (-0.302 a -0.717)	0.127
	<i>No</i>	12 (29.3%)	29 (70.7%)			
Analgésico	<i>Si</i>	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0.270	-0.171 (-0.450 a 0.108)	0.159
	<i>No</i>	12 (35.3%)	31 (64.7%)			

Ansiolítico	<i>Si</i>	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.216	-0.326 (-0.466 a -0.186)	0.145
	<i>No</i>	14 (32.6%)	29 (67.4%)			
Duración	<i>6 horas o menos</i>	1 (7.1%)	17 (58.6%)	<0.001	-0.515 (-0.739 a -0.290)	0.489
	<i>Más de 6 horas</i>	13 (92.9%)	12 (41.4%)			

*Razón de verosimilitud
NA: no aplica

Respecto a la afectación sistémica en la reacción de avance, hubo una relación estadísticamente significativa entre la aparición de esta y la enfermedad de base, 75% de los casos con neoplasias de órgano sólido tuvieron reacciones sistémicas en la reacción de avance, comparado con el 85% de los procedimientos en pacientes con neoplasia hematológica que no tuvieron reacciones sistémicas, y ninguno de los casos con enfermedad autoinmune tuvo reacciones sistémicas en la reacción de avance (P= 0.039). El tamaño del efecto para esta relación fue moderado (V Cramer=0.661)

El 75% de los procedimientos realizados con oxaliplatino, presentaron reacciones sistémicas, comparado con el 20% de aquellos realizados con citarabina. Aunque para esta relación no se halló una diferencia estadísticamente significativa, cuando se realizó este mismo análisis entre los dos medicamentos con mayor número de desensibilizaciones (oxaliplatino y rituximab), si se encontró una diferencia estadísticamente, (75% con oxaliplatino comparado con ningún procedimiento con rituximab), con un tamaño de efecto grande (P=0.008, V Cramer=0.791)

Cuando se analizó el protocolo utilizado, se observó que el 50% de los protocolos de 4 bolsas presentaron reacciones de avance con compromiso sistémico, frente a ninguno de los que se sometieron a protocolos de 3 bolsas y 12 pasos u otros protocolos. Para esta relación la diferencia fue estadísticamente significativa, con un efecto de tamaño moderado (P= 0.05, V Cramer 0.548).

Finalmente, en el 44% de los primeros dos procedimientos realizados por pacientes se presentaron reacciones de avance con afectación sistémica, mientras que no se presentaron reacciones sistémicas a partir del tercer procedimiento realizado por paciente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un tamaño de efecto moderado (P=0.036, V Cramer=0.471) No hubo relación entre las reacciones sistémicas en las reacciones de avance y el compromiso sistémico en la reacción índice.

Tabla 8. Distribución de los aspectos clínicos según compromiso sistémico en la reacción de avance en los procedimientos.

Compromiso sistémico en reacción de avance		Valor p*	Diferencia proporciones (I.C. 95%)	T.E. V Cramer
Si	No			

Enfermedad de base	<i>Neoplasia de órgano sólido</i>	3 (75.0%)	1 (25.0%)			
	<i>Neoplasia hematológica</i>	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0.039	NA	0.661
	<i>Enfermedad autoinmune</i>	0 (0.0%)	3 (100.0%)			
Medicamentos implicados	<i>Citarabina</i>	1 (20.0%)	4 (80.0%)			
	<i>Metotrexato</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
	<i>Oxaliplatino</i>	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0.064	NA	0.474
	<i>Rituximab</i>	0 (0.0%)	5 (100%)			
Medicamento implicado (los más comunes)	<i>Oxaliplatino</i>	3 (75%)	1 (25%)	0.008	-0.750 (-1.00 a -0.326)	0.791
	<i>Rituximab</i>	0 (0.0%)	5 (100.0%)			
Esquema	<i>3 bolsas, 12 pasos</i>	0 (0.0%)	3 (100.0%)			
	<i>4 bolsas, 16 pasos</i>	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0.059	NA	0.548
	<i>Otro</i>	0 (0.0%)	3 (100%)			
Compromiso sistémico en reacción índice	<i>Si</i>	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.383	-0.208 (-0.657 a 0.241)	0.228
	<i>No</i>	1 (16.7%)	5 (83.3%)			
Número de desensibilización	<i>2 o menos</i>	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.036	-0.444 (-0.769 a -0-120)	0.471
	<i>Más de 2</i>	0 (0.0%)	5 (100%)			

*Razón de verosimilitud
NA: no aplica

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y agentes biológicos se asocian a consecuencias negativas para los pacientes, como el hecho de que no reciban la terapia más apropiada para el manejo de su patología, lo que se traduce en disminución de la efectividad del tratamiento, aumento de los costos y estadías hospitalarias más prolongadas, además de un impacto importante en la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad. (26) (27). Los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad a este tipo de medicamentos se pueden beneficiar de realización de protocolos de desensibilización, con el objetivo de generar un estado de no respuesta inmunológica al compuesto responsable de la reacción de hipersensibilidad, produciendo en el paciente la tolerancia temporal a este. (28)

En este estudio presentamos 45 procedimientos de desensibilización con quimioterapéuticos y biológicos realizados en dos instituciones de la ciudad de Medellín, Colombia, referentes importantes en la región en la realización de este tipo de procedimientos.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres (57.1%), similar a lo reportado por Kang y colaboradores, (29) quienes describen que el 72.4% de los pacientes eran mujeres, y al igual que en nuestro estudio, el sexo no se relacionó con la gravedad de las reacciones ni el desarrollo de reacciones de avance durante la

desensibilización. En general, los estudios muestran un predominio femenino, esto posiblemente relacionado con que se incluyen un gran número de pacientes con neoplasias ginecológicas. Además, los biológicos son un tratamiento importante de ciertas patologías reumatológicas y autoinmunes, enfermedades que son más frecuentes en mujeres. (13), (14), (15)

La mediana de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 42.5 años (rango de 6 a 60 años), siendo el grupo de edad más frecuente el mayor o igual de 45 años (60%), grupo en el que todos los pacientes presentaron síntomas sistémicos en la reacción índice, en comparación con los pacientes menores de 45 años en los que el 50% presentaron afectación sistémica. En otros estudios similares se reportan mediana de edad similares, sin embargo, ninguno describe una relación entre la edad y la gravedad de la reacción inicial. (13) (17)

El paciente más joven incluido en nuestro estudio, quien tenía 6 años, presentó reacción de hipersensibilidad con rituximab y se le realizaron 4 desensibilizaciones con este medicamento, utilizando un protocolo de 12 pasos. No presentaron reacciones de avance en ninguno de los procedimientos y en todos se pudo administrar la dosis completa. Anteriormente, Diley y cols. describieron 17 desensibilizaciones con Rituximab, utilizando también un protocolo de 12 pasos en tres niños de 14 años, 7 años y 23 meses. En el primer paciente las desensibilizaciones fueron exitosas, pero los dos pacientes más jóvenes presentaron reacciones de avance durante la desensibilización, por lo cual realizaron un protocolo modificado, con los mismos pasos, pero que no superaba una velocidad de infusión de 2 mg/kg/h, pudiendo de esta manera tolerar los procedimientos. (30)

La mayoría de nuestros pacientes recibieron el quimioterapéutico o el biológico para el manejo de neoplasias (71.3%), seguido de enfermedades autoinmunes (28.5%), similar a lo reportado por otros estudios, en los que las enfermedades neoplásicas fueron también la principal causa por la cual los pacientes se encontraban recibiendo el tratamiento (70 - 94%). (17) (31). El tipo de neoplasia que con más frecuencia se reporta en los estudios son el cáncer de ovario y mama (15), a diferencia de nuestros hallazgos en donde las neoplasias hematológicas fueron las más comúnmente encontradas (42.8%).

La atopia se ha descrito como una característica importante en pacientes con reacciones con quimioterapéuticos y biológicos. Estudios como el de Castells y colaboradores (13), informaron que más de la mitad de los pacientes presentaban antecedentes de atopia, contrario a nuestros hallazgos, en donde un bajo porcentaje de pacientes presentaban enfermedades atópicas, siendo lo más reportado rinitis y asma (14.3% cada uno). Este antecedente fue incluso menos común en el estudio de Kuo y colaboradores(16) en donde solo reportaron 1/13 pacientes con este antecedente.

El medicamento que más comúnmente estaba implicado en las reacciones de hipersensibilidad en nuestros pacientes fue el rituximab (57.1%), seguido por oxaliplatino, citarabina y metotrexato (28.6%, 7.1% y 7.1%, respectivamente). Lo cual difiere con otro estudio, en donde los fármacos más reportados fueron carboplatino y paclitaxel (60 y 28 pacientes, respectivamente) y solo 3 pacientes presentaron reacción con rituximab (13). Además, en este estudio encontramos que el tipo de medicamento implicado se relacionaba con la gravedad de la reacción. Las reacciones con citarabina y metotrexato fueron leves, mientras que oxaliplatino y rituximab el 75% y el 100% de los pacientes respectivamente presentaron reacciones moderadas a graves, con tamaño de efecto mediano (V Cramer=0.689). A diferencia de lo reportado por otros autores, (29) quienes no observaron esta relación.

De las reacciones de hipersensibilidad que reportamos con rituximab, el 87.5% se presentaron en los primeros 3 ciclos del tratamiento, similar a lo encontrado por otros autores, quienes describen que 12/14 pacientes que reaccionaron con este anticuerpo monoclonal lo hicieron durante la primera dosis del tratamiento y los otros dos pacientes reaccionaron en la dosis número 4. (17) Se ha descrito que hasta el 50% de las reacciones de hipersensibilidad con este medicamento se desarrollan durante la primera exposición, lo cual sugiere un endotipo de liberación de citoquinas, con niveles elevados de IL-6 y TNF- α que se correlacionan con la gravedad de la reacción. (32).

Por otra parte, encontramos que las reacciones con oxaliplatino, se presentaron a partir de la cuarta exposición al fármaco, lo cual está en consonancia con lo reportado en la literatura. En un estudio realizado en Turquía, 13/22 pacientes que reaccionaron con platinos lo hicieron de la tercera a la séptima exposición al fármaco. (15) Esto se explica porque la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de platino requieren una exposición previa antes de la sensibilización ya que suelen estar mediadas por IgE. (33) (34)

La mayoría de las reacciones que describimos fueron inmediatas, solo dos pacientes presentaron reacciones tardías: uno con citarabina quien presentó un exantema maculopapular generalizado y otro con metotrexato el cual desarrolló una erupción fija medicamentosa. Con citarabina, se ha descrito que las reacciones típicamente se presentan como lesiones cutáneas tardías que se desarrollan 6 a 12 horas posteriores a la administración del fármaco entre el 3 y el 72% de los pacientes que reciben dosis altas, aunque también se ha reportado con dosis bajas. (35) Anteriormente se describieron dos casos de desensibilizaciones exitosas en pacientes adultos con hipersensibilidad retardada a la citarabina, incluso en un caso de reacción cutánea tardía grave. (36). Por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad con metotrexato son raras y lo más común es que se presenten reacciones inmediatas IgE mediadas (37). En la literatura no encontramos reportes de desarrollo de erupción fija por medicamentos asociado a metotrexato.

Al evaluar la gravedad de las reacciones iniciales, encontramos que el 71% fueron moderadas o graves, cifras que son concordantes con otros estudios que reportan que del 64,3 al 87,9% de las reacciones fueron moderadas a graves (29) (31). Similar a nuestros hallazgos, en donde los síntomas más comunes fueron cutáneos (78.6%) y respiratorios (57.1%), Kang y colaboradores, (29) describen que la afectación cutánea y respiratoria fueron las manifestaciones más frecuentes (85.9% y 75.4%, respectivamente). Por otra parte, otro estudio encontró que lo más común fue la afectación respiratoria (80,5%) y cardiovascular (58.8%), con reporte de síntomas cutáneos en 52,9% de los casos. (17)

A ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio se les midieron biomarcadores como triptasa sérica e IL 6 con el fin de endofenotipificar las reacciones. En nuestro medio tenemos la disponibilidad de realizar la primera prueba, pero aún no contamos con la medición de la IL6, la cual cada vez adquiere más importancia a la hora de fenotipificar las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos. Los niveles elevados de triptasa durante la reacción ([triptasa basal x 1.2] +2) se asocia con un fenotipo IgE mediado (38), mientras que los valores de IL 6 por encima del límite superior de la normalidad se relaciona con reacciones por liberación de citoquinas. (39).

En un paciente con reacción con metotrexato se le realizó prueba de parche con este medicamento que resultó negativa. Al resto de los pacientes no se les realizó pruebas cutáneas. Se ha descrito realización de pruebas cutáneas con biológicos, como rituximab, infliximab, trastuzumab y cetuximab (17), así como con quimioterapéuticos tales como carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel y docetaxel (15). Se han propuesto las pruebas cutáneas con este tipo de medicamentos como una estrategia para estratificar el riesgo de una nueva reacción y para guiar el tratamiento de los pacientes. (40) (41).

Consideramos que es importante implementar en nuestro medio la realización de pruebas cutáneas y la medición de biomarcadores, de acuerdo con la disponibilidad que tengamos de estos, ya que nos permitirá evaluar con más precisión a los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos, pues solo la clínica no es suficiente para predecir con certeza el fenotipo y el endotipo de la reacción, y de esto depende el enfoque, manejo y seguimiento que se les debe brindar a estos pacientes. (40) (41).

El protocolo más estudiado y aplicado a nivel mundial para la realización de desensibilización con quimioterapéuticos y biológicos, es el desarrollado por Castells y colaboradores en el Brigham and Women's Hospital, el cual propone la utilización de 3 bolsas, 12 pasos para realizar el procedimiento (13). En nuestro estudio, 28 procedimientos (65.1%) se administraron mediante este protocolo y 9 (20.9%) utilizando 4 bolsas y 16 pasos, según lo descrito por el mismo grupo de autores quienes indican que a este protocolo se le puede agregar pasos y modificar la velocidad final para aumentar la seguridad (33). Recientemente, se describió la

experiencia de 434 desensibilizaciones utilizando un protocolo de una bolsa y 11 pasos, con una eficacia del 99.5% y reporte de reacciones de avance en el 49% de los casos, solo 2% graves. (31)

Todas las desensibilizaciones incluidas en nuestro estudio fueron precedidas de premedicación, siendo los antihistamínicos y los corticoides los medicamentos más administrados (82.2% vs 98.8%). Encontramos que el uso de corticoides se relacionó con menor desarrollo de reacciones de avance, pues en el 75% de los procedimientos en los que no se administraron, se presentaron este tipo de reacciones, con una diferencia estadísticamente significativa y un efecto de tamaño moderado. ($P=0.04$, V Cramer=0.441), sin embargo, en la literatura no encontramos datos similares en la literatura. Las recomendaciones actuales proponen elegir la premedicación según los síntomas presentados durante la reacción inicial. En caso de síntomas cutáneos, se sugiere uso de antihistamínicos, la administración de aspirina y montelukast se recomienda para prevenir el broncoespasmo, y los AINES, los esteroides y los opioides estarían indicados si se presentaron síntomas sistémicos. (12) También se han utilizado líquidos endovenosos, especialmente en reacciones de liberación de citoquinas (11).

En el 31% de los procedimientos se presentaron reacciones de avance, la mayoría leve y en ninguna se requirió la administración de adrenalina. En estudios similares, se ha reportado el desarrollo de reacciones de avance en porcentajes que van del 13 al 39% de las desensibilizaciones, generalmente estas son leves y de menor gravedad que la reacción inicial (13), (16) (17). Las reacciones se presentan, por lo general, en los últimos pasos del protocolo, cuando los pacientes reciben el fármaco a la velocidad y concentración más elevada (13), (15) lo cual es congruente con lo encontrado en nuestro estudio, en el que la mayoría de las reacciones se presentaron en el paso número 12.

Encontramos que el medicamento con el que se realizó la desensibilización se relacionó con el desarrollo de reacciones de avance y la gravedad de estas, es así como, las reacciones fueron más comunes con protocolos que utilizaban citarabina (83.3%), pero fueron más graves en los procedimientos realizados con oxaliplatino (50% presentaron reacciones de avance, 75% fueron moderados a graves). Con rituximab, las reacciones de avance se presentaron en el 16.7% de los casos, siendo todas leves. Similar a estos hallazgos, Kang y colaboradores (29) reportaron más reacciones de avance con platinos comparado con biológicos (34.1% vs 10.1%, respectivamente). Así mismo, Kendirlinan y colaboradores (15), describen reacciones graves en 3/122 desensibilizaciones, las tres realizadas con carboplatino.

También hallamos una relación entre el protocolo utilizado y la gravedad de la reacción de avance cuando se presentaba. Con el protocolo de 16 pasos, el 50% de las reacciones eran moderadas a graves, mientras que cuando se utilizaron 12 pasos las reacciones fueron leves. No encontramos evidencia de este comportamiento en

otros estudios. Posiblemente este fenómeno se presenta porque los pacientes en los que se decide utilizar el protocolo con más pasos son pacientes con un riesgo más elevado en la estratificación inicial, y tienen per se una mayor probabilidad de presentar reacciones más graves durante la desensibilización.

En los pacientes en los que se realizaron varias desensibilizaciones, encontramos que, aunque la frecuencia de las reacciones de avance no disminuyó a medida que se realizaban más procedimientos, la gravedad sí fue menor. En las primeras dos desensibilizaciones, el 44% presentaron reacciones de avance moderado a grave, mientras que a partir del tercer procedimiento las reacciones de avance, si se presentaban, eran leves. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un tamaño de efecto moderado ($P=0.036$, V Cramer= 0.471). En otros estudios se ha descrito que además de la gravedad de las reacciones también disminuye la frecuencia de estas (13) (15), como en el de Kang y colaboradores en donde 10/26 pacientes que habían presentado reacción de avance, esta fue menos grave o no se presentaba en las desensibilizaciones posteriores. (29)

En nuestro estudio, todas las desensibilizaciones fueron exitosas, se logró administrar la dosis total en todos los procedimientos, incluso en aquellos en los que se presentaron reacciones. En algunas cohortes se han obtenido tasas de éxito más bajas del 84% (16) y del 98% (29), mientras que otros reportan, al igual que nosotros, éxito en todas las desensibilizaciones, pudiendo administrarse la dosis objetivo completa en todos los casos (13).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra su naturaleza retrospectiva que se limita a la información aportada por la historia clínica. Además, se incluye un número pequeño de pacientes y de desensibilizaciones comparado con estudios similares, debido a que, en nuestro medio, si bien ha aumentado en los últimos años, la desensibilización un procedimiento poco conocido y que se realiza solo en determinadas instituciones de salud. Por último, a ninguno de los pacientes se les realizó biomarcadores y solo a uno pruebas cutáneas, herramientas que son importantes para el enfoque diagnóstico y terapéutico lo que podría mejorar la caracterización de nuestra población.

La principal ventaja es que es el primer estudio, hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero en Latinoamérica y específicamente en Colombia, que describe características sociodemográficas y clínicas de los procedimientos de desensibilización realizado a pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos, lo cual ayudará a comprender mejor las reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos en nuestra población, así como conocer los resultados y seguridad de las desensibilizaciones en nuestro medio. Además, esperamos que sea un punto de partida para continuar realizando estudios e investigaciones sobre este tema.

En conclusión, todos los procedimientos de desensibilización descritos fueron exitosos, con reacciones de avance en el 31% de los casos, la mayoría leves. Las características sociodemográficas, los antecedentes personales, con excepción de la enfermedad cardiovascular, y la enfermedad de base no se relacionaron con mayor desarrollo de reacciones de avance. Todas las desensibilizaciones fueron precedidas de premedicación, pero solo la administración de corticoides se asoció con menor presentación de reacciones durante el procedimiento. Los medicamentos más utilizados fueron rituximab y oxaliplatino, encontrando con este último mayor frecuencia y gravedad de las reacciones de avance. En los pacientes que desarrollaron reacciones de avance en quienes se realizaron varias desensibilizaciones, la gravedad de las reacciones fue menor a medida que se iban realizando más procedimientos.

Bibliografía

1. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. [A study of incidence and clinical characteristics of adverse drug reactions in hospitalized patients.]. *Rev Esp Salud Publica [Internet]*. 2017 Dec 22;91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29269726>
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Intern Med*. 2005 Oct;4(5):487–94.
3. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684–700.
4. Henry A, Charpiat B, Perol M, Vial T, de Saint Hilaire PJ, Descotes J. Paclitaxel hypersensitivity reactions: assessment of the utility of a test-dose program. *Cancer J*. 2006 May;12(3):237–45.
5. Ratanajarusiri T, Sriuranpong V, Sitthideatphaiboon P, Poovoravan N, Vinayanuwat C, Parinyanitikul N, et al. A Difference in the Incidences of Hypersensitivity Reactions to Original and Generic Taxanes. *Chemotherapy*. 2017;62(2):134–9.
6. Koshiba H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, et al. Incidence of Carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):460–5.
7. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jul;123(1):35–41.
8. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022 Jan;77(1):39–54.
9. Turgay Yagmur I, Guzelkucuk Z, Yarali N, Ozyoruk D, Toyran M, Civelek E, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents in

- pediatric patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Apr;124(4):350–6.
10. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 May;4(3):497–504.
 11. Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021 Oct 25;31(5):364–84.
 12. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2022 Feb;77(2):388–403.
 13. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):574–80.
 14. Caiado J, Mendes A, Pedro E, Barbosa M, Castells M. Differential outcomes of 609 rapid drug desensitization (RDD) for type I hypersensitivity to platins and taxanes. *Clin Transl Allergy.* 2014 Jul 18;4(S3):P63.
 15. Kendirlian R, Gümüşburun R, Çerçi P, Özbek E, Altiner S, Çelebi Sözüner Z, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019 Mar 20;179(2):114–22.
 16. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No 1995 de 1999. Por la cual se establecen normas para el manejo de la historia clínica. (Jul 8 1999)
 17. Bavbek S, Kendirlian R, Çerçi P, Altiner S, Soyyiğit Ş, Çelebi Sözüner Z, et al. Rapid Drug Desensitization with Biologics: A Single-Center Experience with Four Biologics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):227–33.
 18. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No 000839 de 2017. Por la cual se modifica la Resolución 1995 de 1999 y se dictan otras disposiciones. (Mar 23 2017)
 19. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Ley 1581 de 2012. Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. *Diario Oficial*, 48587 (Oct. 17 2012).
 20. International Military Tribunal. Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under Control Council Law No. 10, Nuernberg, October 1946-April 1949. 1949.
 21. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud: resolución No. 008430 de 1993. 1993. 36 p.
 22. Puentes E. Apuntes jurídicos y jurisprudenciales sobre el derecho a la intimidad en Colombia. Juan Camilo Puentes; 338 p.

23. de Salud CM. Ley 23 de 1981 (18 de febrero): por la cual se dictan normas en materia de ética médica. 1981. 33 p.
24. Mauricio LM, Tatiana OSI. Auditoría de cuentas médicas. Ecoe Ediciones; 2017. 252 p.
25. Aguilera AT. Nuevas Tecnologías, Intimidad y Protección de Datos: Con Estudio Sistemático de la Ley Orgánica 15/1999. 2001. 435 p.
26. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Mar;90(3):342–7.
27. Giavina-Bianchi P, Jares E, Aun MV, Thong B. Drug hypersensitivity reactions in the Americas: Similarities and differences. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 May;122(5):447–8.
28. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1357–66.
29. Kang Y, Kwon OY, Jung H, Kang M, An J, Lee J-H, et al. Breakthrough reactions during rapid drug desensitization: Clinical outcome and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jul;123(1):48–56.e1.
30. Dilley MA, Lee JP, Platt CD, Broyles AD. Rituximab Desensitization in Pediatric Patients: Results of a Case Series. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2016 Jun 1;29(2):91–4.
31. Sala-Cunill A, Molina-Molina G-J, Verdesoto J-T, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Galvan-Blasco P, et al. One-Dilution Rapid Desensitization Protocol to Chemotherapeutic and Biological Agents: A Five-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):4045–54.
32. Waldron JL, Schworer SA, Kwan M. Hypersensitivity and Immune-related Adverse Events in Biologic Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet]*. 2021 Jul 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08879-w>
33. Caiado J, Castells MC. Drug Desensitizations for Chemotherapy: Safety and Efficacy in Preventing Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Jul 7;21(6):37.
34. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Nov;37(4):663–77.
35. Doval D, Kumar Sharma S, Kumar M, Khandelwal V, Choudhary D. Cytarabine ears - A side effect of cytarabine therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar;26(2):471–3.
36. Albanesi M, Carluccio P, Nico A, Giliberti L, Di Bona D, Caiaffa MF, et al. A desensitization protocol for delayed allergy to cytarabine: analysis of two cases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Apr;35(2):222–4.

37. Dilley MA, Lee JP, Broyles AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: Evaluation and management. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017 May;64(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26306>
38. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1157–65.
39. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, Lynch D-M, Castells M. Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy*. 2021 May;76(5):1571–3.
40. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1154–64.e12.
41. Pedraza-Nieto L, Beunza-Sola M, Rodríguez CA, Moreno E, Otero MJ. Value of skin tests for managing allergic hypersensitivity reactions to platinum compounds. *Int J Clin Pharm*. 2021 Aug;43(4):1123–7.