

¿Qué sabemos de desensibilización?

What do we know about desensitization?

Mariana Erazu P.¹, Cecilia Pérez Tortolo¹, Victoria Carrieri A.¹, Sandro Balarezo¹, Paula Johansen¹, Romina Defanti¹, Susana de Barayazarra²

Resumen

La alergia a medicamentos es un problema que avanza de forma creciente en el mundo entero, representa el 7% de la población general afectando a todas las poblaciones, razas, adultos y niños, cuyo diagnóstico y tratamiento aún no están bien estandarizados. Cualquier fármaco puede potencialmente inducir una reacción de hipersensibilidad. La desensibilización rápida al fármaco es un procedimiento estandarizado en el que se administran dosis progresivas del medicamento para inducir la tolerancia transitoria al mismo. La realización de este tipo de procedimiento debe ser de manejo multidisciplinario para implementar protocolos de desensibilización de manera segura y exitosa. No existe diferencia en el protocolo de desensibilización entre adultos y niños, excepto en la dosis acumulativa final del fármaco administrado.

Palabras clave: alergia a medicamentos, desensibilización a medicamentos, hipersensibilidad, reacción de infusión.

Abstract

Drug allergy is a problem that is increasing throughout the world, it represents 7% of the general population, affecting all populations, races, adults and children, whose diagnosis and treatment are not yet well standardized. Any drug can potentially induce a hypersensitivity reaction. Rapid drug desensitization is a standardized procedure in which progressive doses of the drug are administered to induce temporary tolerance to the drug. The performance of this type of procedure must be multidisciplinary to implement desensitization protocols safely and successfully. There is no difference in the desensitization protocol between adults and children, except in the final cumulative dose of the drug administered.

Key words: drug allergy, drug desensitization, hypersensitivity, infusion reaction.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):45-48

La alergia a medicamentos es un problema que avanza de forma creciente en el mundo entero, representa el 7% de la población general¹ afectando a todas las poblaciones, razas, adultos y niños, cuyo diagnóstico y tratamiento aún no están bien estandarizados.

En esta revisión, nuestro objetivo es describir brevemente los conceptos existentes y presentar clasificaciones actuales para la endofenotipificación de la hipersensibilidad a drogas, complementando con la clasificación previa de Gell y Coombs y proporcionando así una perspectiva más integral y actualizada en este campo².

La desensibilización rápida a los medicamentos es un procedimiento estandarizado que puede ayudar a muchos pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad a fármacos que conforman su primera línea de tratamiento³.

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos han aumentado en los últimos 25 años debido al aumento de la exposición y a la disponibilidad de medicamentos eficientes, específicos y personalizados³. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, oncológicas y fibrosis quística (FQ) tienen acceso a mayor y mejor calidad de vida gracias a nuevos y mejores fármacos específicos⁴. Sin embargo, cual-

quier fármaco en diferentes dosis puede causar una reacción de hipersensibilidad al medicamento (RHM).

Se han descrito reacciones de liberación de citocinas, lo que desafía los viejos paradigmas de la investigación de hipersensibilidad a fármacos⁵. Superar de forma segura estas nuevas y complejas reacciones a medicamentos es el objetivo de desensibilizaciones rápidas a los medicamentos.

Clasificación de hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad (DHR) se puede clasificar en 1 a 7 tipos: hipersensibilidad inmediata, tipo I (mediada y no mediada por IgE), liberación de citocinas, mixta; hipersensibilidad citotóxica tipo II; mediada por complejos inmunes tipo III; tipo IV retardada y la reacción relacionada con la infusión⁶ (**Figura 1**).

La clasificación de DHR basada en la presentación clínica de una reacción (fenotipo) y el mecanismo subyacente y los biomarcadores de una reacción (endotipo), tiene como objetivo proporcionar un enfoque personalizado para una mejor y fácil interpretación y manejo de estos tipos de reacciones.

Fenotipo de reacción de hipersensibilidad de tipo I

Ocurre pocos minutos después de la exposición (generalmente menos de 1 hora). Los signos y síntomas incluyen manifestaciones cutáneas: urticaria, prurito, enrojecimiento, angioedema; respiratorias: disnea, sibilancias, desaturación de O₂, estrechamiento de las vías respiratorias; a nivel cardiovascular se puede presentar hipotensión, taquicardia e incluso colapso cardiovascular; afección gastrointestinal:

1. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba Capital

2. Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba

Correspondencia: cecytruqui@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 28/11/2023 | Aceptado: 28/12/2023

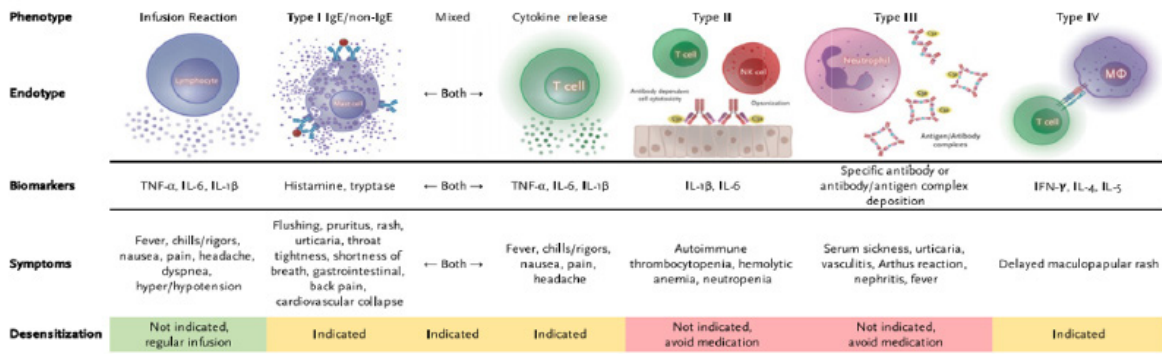


Figura 1. Tipos de reacciones a medicamentos por fenotipo (presentación clínica), endotipo (fisiopatología), biomarcadores, síntomas y si está indicada la desensibilización. (Creado con BioRender.com)

náuseas, vómitos, diarrea; y manifestaciones neurológicas como síncope y convulsiones⁷. La triptasa es uno de los biomarcadores séricos dosables durante una reacción a un fármaco⁸. El endotipo de las reacciones de tipo I puede ser mediado o no por IgE. Si es dependiente de IgE, debe haber habido alguna exposición inicial al medicamento (sensibilización) que conduzca a la formación de IgE específicas del fármaco que se unirán al receptor de alta afinidad en el mastocito (FcεRI); tras la reexposición se produce la degranulación de los mastocitos con liberación de sus gránulos preformados y neoformados. En la reacción no mediada por IgE, el mismo mastocito se desgranula por mecanismo directo sin la formación o entrecruzamiento de IgE, por ejemplo, por activación del complemento, liberación de neuropéptidos, liberación de otras citocinas y por sustancias que activan directamente el receptor X2 acoplado a proteína G relacionado con Mas (MRGPRX2) en los mastocitos.

Fenotipo de reacciones de liberación de citocinas

Es la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y/o están mediadas por complemento, lo que conduce a una liberación de IL-6 y TNF-alfa, siendo la medición de la IL-6 un biomarcador útil para este tipo de reacción si se realiza en el momento de la reacción⁶. Fenotípicamente se presenta con fiebre, escalofríos, hipertensión o hipotensión, dolor torácico, dolor lumbar, dolor pélvico o mialgias durante la administración de medicamentos.

Fenotipo de reacciones mixtas

Incluyen características tanto de reacciones de hipersensibilidad de tipo I como de reacciones de liberación de citocinas⁸. Estos pacientes pueden tener un resultado positivo en la prueba cutánea, lo que sugiere altamente una reacción de tipo I; tener niveles elevados de triptasa; y han elevado IL-6 durante la desensibilización. Más de la mitad de todas las reacciones mixtas parecen cambiar del fenotipo principalmente de tipo I al fenotipo de liberación de citocinas. Una posible explicación es que las premedicaciones administradas durante el protocolo de desensibilización pueden prevenir los síntomas relacionados principalmente con una reacción de tipo I y desenmascarar los síntomas relacionados principalmente con el fenotipo de liberación de citoquinas.

Fenotipo de reacciones de hipersensibilidad de tipo II

Están mediadas por IgG/IgM y citotoxicidad dependiente

del complemento, y con mayor frecuencia se presentan como citopenias: trombocitopenia autoinmunitaria, anemia hemolítica o neutropenia¹.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III

Están mediadas por el depósito de complejos inmunes IgG/IgM solubles en los tejidos, lo que conduce a una posible enfermedad del suero, urticaria o incluso vasculitis (como la reacción de Arthus)¹.

En general, el período de presentación de las reacciones de tipo II y tipo III ocurre, al menos, de 5 a 7 días después de la primera exposición al fármaco.

Fenotipo de reacciones de hipersensibilidad tardía tipo IV

Su presentación suele ser de varios días o incluso semanas después de la exposición inicial al fármaco y se caracterizan por compromiso cutáneo (con mayor frecuencia) que va desde una erupción maculopapular benigna hasta reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) con o sin compromiso de mucosas como el caso de reacción de hipersensibilidad a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). El endotipo de reacciones retardadas está mediado principalmente por células T, macrófagos y monocitos.

Fenotipo de reacciones relacionadas con la infusión

Es similar al de un fenotipo más leve de reacciones de liberación de citocinas, normalmente no implican un aumento de los niveles séricos de IL-6 u otras citocinas y son autolimitadas. Las reacciones de este tipo no requieren desensibilización y pueden controlarse disminuyendo la velocidad de infusión del medicamento original con o sin premedicación, incluidos esteroides destinados a controlar los síntomas de la reacción.

Mecanismo de desensibilización

La desensibilización rápida a los medicamentos es un proceso mediante el cual los mastocitos y posiblemente los basófilos se vuelven hiposensibles a un alérgeno farmacológico, proporcionando, por lo tanto, una tolerancia temporal que se mantiene solo durante el tiempo que el fármaco permanece en el organismo del paciente⁷. El mastocito es una célula

efectora clave en la hipersensibilidad inmediata dependiente de IgE porque expresa grandes cantidades de un receptor de alta afinidad (FcεRI) para la región Fc de IgE. En la desensibilización, la regulación negativa de la expresión de mastocitos y basófilos desempeña un papel central. Se han sugerido tres hipótesis podría afectar la activación de los mastocitos: (a) agotamiento de los componentes activadores de transducción de señales como la quinasa SYK; (b) agotamiento de mediadores por debajo del umbral; y (c) internalización de FcεRI mediante entrecruzamiento progresivo a baja concentración de antígeno. El proceso de desensibilización también parece estar relacionado con la inhibición de la liberación de mediadores como la β-hexosaminidasa, las prostaglandinas y los leucotrienos.

¿A quién está indicado, cuándo y dónde realizarlo?

Determinar a quién realizar el protocolo personalizado de desensibilización, primero se debe estratificar el riesgo de cada paciente teniendo en cuenta la edad, comorbilidades. Clasificar según la fenotipificación clínica que presentó y si existen alternativas de tratamientos.

La desensibilización está indicada siempre que haya evidencia de una reacción tipo I por positividad de la prueba cutánea y/o por síntomas, tipo de liberación de citocinas, tipo mixto, reacción tipo IV excepto en el caso de reacciones graves (SCAR) y las RHD tipo II y tipo III.

La primera desensibilización se debe realizar en unidad de cuidados intensivos (UCI) con monitoreo hemodinámico continuo (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura) y en acompañamiento con enfermería; procedimientos posteriores pueden realizarse en forma ambulatoria o sala intermedia de clínica médica.

Pasos del protocolo de desensibilización:

1. Valoración del riesgo (edad, comorbilidad).
2. Premedicación personalizada antes de la realización del procedimiento, específicamente para prevenir los síntomas identificados en la reacción original del paciente al fármaco al que se le va a desensibilizar. Si presenta habones o angioedema: antihistamínicos H1 y H2; fiebre o escalofríos: paracetamol; náuseas: ondansetrón o metoclopramida; ansiedad: lorazepam; enrojecimiento: aspirina; antecedentes de broncoespasmo: broncodilatadores β-agonistas.
3. Monitoreo hemodinámico cada 15 minutos.
4. La desensibilización al fármaco problema, se divide en series de 3 a 4 bolsas, las cuales se determinan según el tipo de reacción que presentó el paciente. Se preparan soluciones al 1%, 10%, 100%, respectivamente, de la dosis total del fármaco,

considerando una dilución más si la reacción fue severa, con un volumen total que puede ser variable, teniendo en cuenta la metodología de administración del fármaco en cuestión. Se realiza la infusión en 10 a 14 pasos en total; siendo 3 o 4 pasos para cada bolsa. La concentración inicial del medicamento es menor que la de una dosis normal (dosis subóptima), la velocidad de administración de cada bolsa se duplica o triplica cada 15 a 20 minutos, pasando de una bolsa a la siguiente durante toda la desensibilización hasta que el paso final se llega a la administración de una dosis completa del medicamento que sería la concentración objetivo.

Se indicará la colocación de dosis posteriores del mismo medicamento a intervalos regulares para mantener un estado farmacocinético estable y de esta manera lograr mantener la tolerancia inmune.

5. Puede suceder una intercurencia durante el procedimiento, por lo general ocurre durante el paso final. En ese momento se detiene la infusión y se aumenta la velocidad de los líquidos intravenosos (solución fisiológica parenteral) para diluir los mediadores (>500 ml/h). Si hay un cambio en los signos vitales que indiquen anafilaxia (hipotensión, desaturación, síncope), se administra epinefrina (adrenalina) intramuscular. Si no hay cambios en los signos vitales relacionados con la anafilaxia, se administran los medicamentos que se habrían administrado en la premedicación para controlar los síntomas individuales. Una vez que la reacción se ha resuelto, la infusión continúa.

Discusión

La desensibilización a drogas emerge como una estrategia clínica prometedora. Los estudios examinados revelan resultados beneficiosos en diversos contextos clínicos, respaldando la eficacia de este enfoque.

La comparación de estos diferentes enfoques de desensibilización y la identificación de factores predictivos de éxito representan áreas clave de interés y debate.

Aunque los resultados actuales son favorables, la comprensión completa de los mecanismos subyacentes a la desensibilización a drogas sigue siendo un campo en evolución, con oportunidades para investigaciones adicionales que contribuyan a la optimización de esta estrategia en la práctica clínica.

Conclusión

La desensibilización rápida a medicamentos es una herramienta establecida, útil y poderosa de la alergia e inmunología clínica moderna, que permite el tratamiento de pacientes alérgicos con medicamentos de primera línea que promueven una mayor calidad de vida y, en muchos casos, disminuyen el costo y aumentan la posibilidad de tratamientos adecuados.

Bibliografía

1. Tanno LK, Whitaker Drug allergy P. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022 Aug 1;22(4):213-214. doi: 10.1097/ACI.0000000000000832.PMID: 35852894.
2. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al; Steering Committee Authors; Review Panel Members. *Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO Committee Statement. World Allergy Organ J.* 2022 May 31;15(6):100640. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100640. PMID: 35694005; PMCID: PMC9163606.
3. Yang BC, Castells MC. *Utilizing Biologics in Drug Desensitization. Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Jan;23(1):1-11. doi: 10.1007/s11882-022-01052-z. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36445652; PMCID: PMC9707161.
4. Yang BC, Castells MC. *The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization, Immunology and Aller-*

- gy Clinics of North America, Volume 42, Issue 2, 2022, 403-420, <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.004>.*
5. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hipersensibilidad a agentes antineoplásicos: mecanismos y tratamiento con desensibilización rápida. *Cáncer Immunol Immunother* 2012;61(9):1575-84.
 6. Yang BC, Castells MC. Hipersensibilidad y desensibilización al rituximab: un enfoque personalizado para tratar el cáncer y las enfermedades del tejido conectivo. *Ann Alergia Asma Inmunol*. 2019;123(1):11-15. doi: 10.1016/j.anaai.2019.03.008.
 7. Isabwe GAC, García Neuer M, de Las Vecillas Sánchez L, et al. Reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales terapéuticos: Fenotipos y endotipos. *J Alergia Clin Immunol* 2018;142(1):159-70.e2.
 8. Yang BC, Castells M. Diagnóstico y tratamiento de reacciones de hipersensibilidad a fármacos biológicos: algoritmo médico. *Alergia*. 2020 doi: 10.1111/todos.14432.