



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo VIII

REACIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A DROGAS QUIMIOTERÁPICAS

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Introducción

Casí prácticamente todos los agentes quimioterápicos tienen el potencial de iniciar una reacción de hipersensibilidad (RHS) (Tabla 1). Las nitrosoureas, idarubicina, y dactinomicina son las únicas drogas para las cuales no se han informado RHS. Por fortuna, estas reacciones son relativamente poco frecuentes, con pocas excepciones. Se han descrito altas frecuencias de RHS con los taxanos, la L-asparaginasa, las epidofilotoxinas (etopósido, tenipósido) y la procarbazina.

La mayoría de las reacciones ocurren en el momento o durante las primeras horas después de la administración de la droga, y casi todas se asocian con el uso parenteral más que con el uso oral. Los síntomas más comunes incluyen; enrojecimiento cutáneo, alteraciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, disnea, sibilancias, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todos los tipos de rashes. Aunque se presume que estas reacciones son alérgicas tipo I o bien liberación

Reacciones de hipersensibilidad provocadas por agentes quimioterápicos

Drogas	Tipo de reacción	Frecuencia, Porcentaje (rango)
Agentes citotóxicos		
L-asparaginasa	Tipo I	14(6 a 43)++
Bleomicina	Tipo I	Rara&
Carboplatino	Tipo I, II	12(1 a 27)*
Cisplatino	Tipo I, II	1 *
Clorambucilo	Tipo I, II	Rara
Ciclofosfamida	Tipo I	Rara
Citarabina	Tipo I	Rara **
Dacarbazina	Tipo I	Rara
Daunorrubicina	Tipo I	1 a 5 "
Docetaxel	Tipo I	2 ^
Doxorrubicina	Tipo I	1 a 5
Etopósido	Tipo I, II	1 a 3(1 a 33)
Fluoruracilo	Tipo I	Rara
Ifosfamida	Tipo I	Rara
Mecloretamina (V)	Tipo I	Rara
Mecloretamina (tópica)	Tipo IV	10 a 20
Metotrexato	Tipo I, III	Rara
Melfalano	Tipo I	2 a 5
Mitomícina	Tipo I, III, IV	Rara #
Mitoxantrona	Tipo I	Rara
Oxaliplatino	Tipo I, II	Rara
Paclitaxel	Tipo I	2 a 4
Pentostatina	Tipo I	Rara
Procarbazina	Tipo I	5 a 10
	Tipo III	Rara
Tenipósido	Tipo I	6 (5 a 41)
	Tipo II	Rara
Trimetrexato	Tipo I	

++ Tasas más altas por vía intravenosa que por vía intramuscular.

& La reacción más común es una reacción anafilactoidea (hipotensión, fiebre, temblores, broncoespasmo); ocurre en el 1% de los pacientes con linfoma, y no es una verdadera reacción de la hipersensibilidad.

* La mayor incidencia se produce con cursos de tratamiento prolongada (> de 7).

** La reacción más común por citarabina (fiebre, temblores, diaforesis, mialgias, rash) no es una verdadera reacción de hipersensibilidad.

" Las tasas son más altas (9 a 14%) con daunorrubicina liposomal.

^ Con premedicación adecuada.

Hasta un 10% con tratamiento intravesical.

Tabla modificada de Alley E. y cols., *Curr Opin Oncol* 2002, 14:212.

de sustancias vasoactivas no mediadas por anticuerpos, sólo en escasas ocasiones se ha investigado el mecanismo de producción de la RHS.

En adelante nos referiremos a las drogas quimioterápicas de uso más frecuente con incidencia moderada o alta de RHS y su tratamiento o prevención de tales reacciones.

Antraciclinas

Existen varios agentes quimioterápicos pertenecientes al grupo de las antraciclinas.

La “daunorubicina” es un antibiótico antitumoral derivado del *Streptomyces coeruleorubidus*, mientras que la “doxorubicina” o adriamicina, deriva del *Streptomyces peucetius* var. *Caesius* y difiere de la daunorubicina solamente en un grupo hidroxilo en el átomo de carbono 14. La “epirubicina” es un estereoisómero de la doxorubicina. La “mitoxantrona” es otro derivado de las antraciclinas, con menor toxicidad cardiológica.

La toxicidad principal de este grupo es hematológica; pueden inducir cardiotoxicidad, particularmente en el caso de la doxorubicina. También provocan náuseas, vómitos y alopecia.

Las drogas de este grupo (que incluyen la doxorubicina administrada por vía intravenosa) raramente son causantes de RHS, las que usualmente son del tipo I, mediadas por la IgE, y se caracterizan por urticaria, prurito, angioedema, disnea, sibilancias y, en ocasiones, hipotensión. La incidencia de reacciones anafilácticas es más alta con la daunorubicina y la doxorubicina liposomal (9% a 14%) que con la droga libre (ver tabla 1) y puede involucrar un mecanismo no mediado por la IgE, dirigido posiblemente contra los liposomas. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se resuelven al disminuir la velocidad de infusión; se recomienda que la velocidad de infusión inicial no supere 1 mg/min para bajar el riesgo de reacción.

Una reacción cutánea localizada (eritema, prurito y urticaria localizada en el sitio de la administración de la droga o en las adyacencias) puede seguir a la primera infusión intravenosa de drogas del grupo de las antraciclinas, pero no progresa hacia una reacción generalizada.

A veces, esta reacción localizada puede ser confundida con una extravasación de la droga.

Las reacciones cutáneas durante los cursos subsiguientes pueden bloquearse mediante el pretratamiento con difenhidramina y corticosteroides. La reconstitución de la doxorubicina en solución salina en lugar de agua destilada parece disminuir la frecuencia de la reacción cutánea.

L-asparaginasa

La L-asparaginasa, un polipéptido de origen bacteriano, es un componente importante del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños. Se administra en tres diferentes formulaciones: el derivado original de *Escherichia coli*; un derivado de *Erwinia chrysanthemi* (también conocida como *Erwinia carotovora*); y una forma adherida a polietilenglicol, la que posee una vida media significativamente más prolongada.

La incidencia de RHS es similar a la de los productos derivados de *E. coli* y de *Erwinia*.

El riesgo es de 5% a 8% por dosis administrada y aumenta en la medida en que se incrementan el número de dosis administradas; hasta un 33% en los pacientes que reciben una cuarta dosis. Es una de las tasas más altas de RHS para agentes quimioterápicos, aunque sólo el 10% de las reacciones son serias (por ejemplo, hipotensión y distrés respiratorio). La forma adherida al polietilenglicol es la menos inmunogénica de las tres formulaciones. Ocurre RHS en el 13% de los pacientes y es de menor severidad.

La incidencia de RHS por asparaginasa depende de otros factores, además de la formulación de la droga:

- ❖ Historia de atopía o de alergia a otras drogas
- ❖ Los pacientes que reciben L-asparaginasa a intervalos semanales o mayores tienen una incidencia mayor de RHS que los que reciben dosis diarias. Los pacientes con exposición previa a la droga (aún meses o años) tienen un riesgo más alto.
- ❖ La administración intravenosa produce tasas más altas de RHS que la intramuscular o subcutánea.
- ❖ La administración de L-asparaginasa sola deriva en una mayor tasa de RHS que cuando es parte de un régimen de drogas múltiples. Se observan menos RHS cuando la L-asparaginasa se combina con vincristina y prednisona.

El mecanismo de las RHS no se conoce completamente, aunque existen evidencias que apoyan la reacción alérgica tipo I mediada en algunos casos por la IgE. Los síntomas característicos son prurito, rash cutáneo, urticaria, disnea, broncoespasmo, laringoespasmo, angioedema, e hipotensión. La mayoría de las reacciones se producen desde la primera hora hasta varias horas luego de la administración.

Prevención y tratamiento de las RHS

No existen datos sobre regímenes de premedicación para los pacientes que reciben L-asparaginasa además de su administración después de vincristina y prednisona. Sin embargo, esto no los protege en su totalidad contra una RHS relacionada con la asparaginasa. Debido a la alta incidencia de RHS, la L-asparaginasa debería ser solo administrada en un ambiente donde

pueda manejarse una reacción anafiláctica de manera apropiada. Los médicos deben asumir que cada dosis administrada de L-asparaginasa es capaz de precipitar una RHS y deben estar preparados para manejar tal posibilidad (por ejemplo, contar con acceso IV, adrenalina y difenhidramina para su uso en caso de reacción. (Véase la tabla 2).

Dosis de prueba y pruebas cutáneas

Los fabricantes y algunos expertos recomiendan la administración de una dosis de prueba (0.1 ml de una solución diluida a 20 UI/ml) antes de cada dosis de L-asparaginasa (de las preparaciones de E. coli o Erwinia) con el objeto de detectar la reactividad antes de la administración de la dosis plena. Sin embargo, no existe un método fiable para predecir quién tendrá una RHS. La administración de pequeñas dosis de prueba raramente produce una reacción, y una prueba negativa no asegura que no ocurrirá una RHS. Las pruebas cutáneas intradérmicas también carecen de valor, debido a los resultados falsos negativos y falsos positivos. Por lo tanto, ninguna prueba se recomienda de rutina.

Opciones para los pacientes con una RHS

Existen diversas opciones para los pacientes que presentan una RHS al producto original derivado de E. coli.

- ❖ La reactividad cruzada no es común entre los derivados de E. coli y Erwinia, debido a que son antigénicamente diferentes. Por lo tanto, en el caso de una RHS al producto derivado de E. coli, es posible continuar el tratamiento en un 80% de los pacientes con el derivado de Erwinia.
- ❖ Otra posibilidad es cambiar a la formulación adherida al polietilenglicol, que es menos inmunogénica que cualquiera de las otras dos formulaciones.
- ❖ Existe un método rápido de desensibilización para el derivado de E. Coli si la necesidad de tratamiento pesara más que el riesgo potencial de anafilaxia. Un esquema publicado comienza con 1 UI por vía IV, y dobla la dosis cada 10 minutos en la medida en que no ocurra reacción, hasta alcanzar la dosis total acumulada programada para ese día. Deben tomarse todas las precauciones para tratar una eventual reacción alérgica.

Tabla 2

Tratamiento recomendado para que reciben quimioterapia

- Debe interrumpirse inmediatamente la administración de la droga.
- Para las reacciones graves con broncoespasmo o hipotensión, debe administrarse adrenalina 0,35 a 0,50 de una solución 1:1000 por vía IM cada 15 a 20 minutos hasta que la reacción cese o hasta alcanzar 6 dosis.
- Debe administrarse 50 mg de difenhidramina por vía IV
- Si se presenta hipotensión que no responde a la adrenalina, debe administrarse líquidos intravenosos.
- Si se presentan sibilancias que no responden a la adrenalina, debe administrarse 0.35 ml de una solución de salbutamol mediante nebulización.
- Debe administrarse corticosteroides parenterales (por ejemplo, metilprednisolona 125 mg, hidrocortisona 100 mg, dexametasona 8 mg). Aunque los corticosteroides no tienen acción en la reacción inicial, pueden bloquear síntomas alérgicos tardíos.

Adaptada de Albanell J, Baselga J. *Semin Oncol* 2000; 27:347

Bleomicina

Entre el 50% y el 60% de los pacientes que reciben bleomicina presentan una reacción febril autolimitada sin ningún otro síntoma. La incidencia de fiebre disminuye con las dosis

subsiguientes, sobre todo, si se administran antipiréticos profilácticos.

Síndrome de hiperpirexia

En alrededor del 1% de los pacientes que reciben bleomicina, en especial aquellos con linfoma, se observa, un cuadro de fiebre alta, seguida de intensa sudoración, que puede acompañarse de sibilancias, confusión mental, anuria e hipotensión. Un pequeño número de estos pacientes derivan hacia la coagulación intravascular diseminada y mueren por esta complicación (hiperpirexia fulminante). Esta reacción anafilactoidea o idiosincrática puede ser inmediata o retardada y ocurre varias horas o días después de la dosis. La incidencia es más alta en los primeros o segundos tratamientos.

Este síndrome anafilactoideo parece ser más parecido al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que a una anafilaxia clásica (tipo I). Se piensa que resulta de la liberación de pirógenos endógenos a partir de los glóbulos blancos. La observación de que la histamina no induce liberación de histamina, taquicardia o hipotensión en los modelos animales como en el perro, también apoya la posición contraria a una verdadera RHS tipo I. Se ha informado, en raras ocasiones, la presencia de urticaria y eosinofilia que sugieren de una reacción alérgica clásica tipo I.

Tratamiento recomendado para las reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben quimioterapia

- ❖ Debe interrumpirse inmediatamente la administración de la droga.
- ❖ Para las reacciones graves con broncoespasmo o hipotensión, debe administrarse adrenalina 0,35 a 0,50 de una solución 1:1000 por vía IM cada 15 a 20 minutos hasta que la reacción cese o hasta alcanzar 6 dosis.
- ❖ Debe administrarse 50 mg de difenhidramina por vía IV
- ❖ Si se presenta hipotensión que no responde a la adrenalina, debe administrarse líquidos intravenosos.
- ❖ Si se presentan sibilancias que no responden a la adrenalina, debe administrarse 0.35 ml de una solución de salbutamol mediante nebulización.
- ❖ Debe administrarse corticosteroides parenterales (por ejemplo, metilprednisolona 125 mg, hidrocortisona 100 mg, dexametasona 8 mg). Aunque los corticosteroides no tienen acción en la reacción inicial, pueden bloquear síntomas alérgicos tardíos.

Adaptada de Albanell J, Baselga J. Semin Oncol 2000; 27:347

Prevención y tratamiento

Debido a las muertes informadas, se recomienda la administración de una dosis de prueba en pacientes con linfoma antes de la realización de cada curso de bleomicina. El fabricante recomienda la inyección intravenosa de < 2 unidades de bleomicina; deben monitoriarse los signos vitales cada 15 minutos y debe esperarse por lo menos 1 hora antes de administración del resto de la dosis.

Algunos informes sugieren que el síndrome de hiperpirexia puede tratarse sintomáticamente con la discontinuación de la droga, hidratación, glucocorticoides y antagonistas de los receptores H1. El tratamiento de la fiebre preexistente también puede ser beneficioso mediante el aumento del "margen" de tolerancia de la hiperpirexia inducida por la droga.

Reacciones anafilácticas

A diferencia de la reacción idiosincrática, la incidencia de la RHS verdadera tipo I es muy baja con bleomicina. La revisión de la literatura muestra solo un informe de angioedema fulminante de aparición a las 48 horas de una infusión continua de bleomicina de 4 días.

Esta reacción fatal no se asoció con fiebre, pero sí con un rash hemorrágico generalizado puntiforme.

Neumonitis por hipersensibilidad

Aunque la bleomicina se asocia con más frecuencia a la neumonía intersticial y fibrosis pulmonar, también puede producir una neumonitis aguda por hipersensibilidad, que se presenta con disnea, tos y rash. Este síndrome es clínica y radiológicamente similar a la neumonitis intersticial, excepto que ocurre con menores dosis acumulativas, se asocia con eosinofilia periférica, y la biopsia pulmonar es más consistente con una reacción de hipersensibilidad. Se ha informado una respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides, aunque pueden ocurrir muertes. La re-exposición a la droga no ha reproducido en forma consistente el síndrome, sugiriendo que no representa una reacción inmunitaria.

Dolor torácico agudo

El dolor torácico agudo durante la infusión puede ser otra manifestación de toxicidad aguda por la bleomicina, aunque el mecanismo parece ser una pleuropericarditis aguda más que una RHS.

Citarabina

La citarabina es un antimetabolito que se usó en el tratamiento de varias enfermedades malignas, incluida la leucemia mieloide aguda. Por haber empleado este agente, se han informado dos tipos de RHS:

- ❖ Las RHS tipo I verdaderas (dolor torácico, fiebre, angioedema, urticaria, hipotensión, raramente anafilaxia) son poco frecuentes.
- ❖ Hasta un tercio de los pacientes (la mayoría de los cuales ha tenido exposición previa a la droga) presentan una reacción aguda a la citarabina, denominado el síndrome citarabina. Este síndrome tipo gripal presenta fiebre, escalofríos, diaforesis, mialgias, artralgias, conjuntivitis, erupción cutánea macular y, en ocasiones, hipotensión. Aunque la etiología de esta RHS no es clara, es probable que no esté mediada inmunológicamente.

Debido a que la citarabina se administra durante varios días, se recomienda la administración de paracetamol antes y después de la infusión. Los corticosteroides también pueden ser beneficiosos tanto para el tratamiento como para la prevención.

En los pacientes que han presentado una reacción por citarabina, el retratamiento es, es general exitoso, aun en pacientes con múltiples reacciones anafilactoideas.

Otras dos manifestaciones dermatológicas pueden considerarse posibles RHS, aunque el mecanismo no se haya aclarado. El eritema acral (síndrome mano-pie) se caracteriza por un eritema intenso, doloroso, que involucra predominantemente las palmas y las plantas, y que puede derivar en ampollas y descamación. La presencia ocasional de fiebre, eritema/edema facial y rash maculopapular sugiere una RHS tipo I, aunque se hayan propuesto también otros mecanismos.

La hidradenitis neutrofílica es otra enfermedad dermatológica que puede parecer una RHS, aunque resultara resultar más una toxicidad medicamentosa mucocutánea directa. Las lesiones cutáneas características son placas eritematosas o nódulos que pueden ser sensibles o pruriginosos: Histológicamente, existe una acumulación marcada de neutrófilos alrededor de las glándulas sudoríparas.

Epidofilotoxinas

Las epidofilotoxinas, "etopósido" y "tenipósido" se asocian de manera infrecuente con RHS tipo I. La incidencia es levemente mayor con tenipósido (Véase la tabla 1) y con altas dosis acumulativas de las drogas. Sólo se ha informado un caso de reacción tipo II con tenipósido (anemia hemolítica inmune).

Los síntomas, característicos de la liberación de histamina, incluyen hipotensión, disnea, broncoespasmo y enrojecimiento (Véase la tabla 2). La mayoría de las reacciones son de bajo

grado ((Véase la tabla 3). Sin embargo, puede observarse hipotensión severa si las drogas son infundidas muy rápidamente (por ejemplo, en menos de 30 minutos). Las reacciones ocurren en general durante o inmediatamente después de la infusión de la droga y pueden producirse después de una dosis única o luego de múltiples dosis de cualquiera de los fármacos.

Tabla 3

Grado de reacciones alérgicas/hipersensibilidad*

Grado	Manifestaciones clínicas
0	Ninguna
1	Rash transitorio. Fiebre por drogas < 38 °C
2	Urticaria. Fiebre por drogas > 38 °C
3	Broncoespasmo sintomático que requiere medicación parenteral, con urticaria o sin ella, angioedema o edema relacionado con alergia
4	Anafilaxia

* Datos de Criterios Comunes de Toxicidad, versión 2.0, Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional del Cáncer, 1998

Mecanismo

El hecho de que las RHS puedan desarrollarse luego de una o múltiples dosis sugiere mecanismos tanto inmunológicos como no inmunológicos. La influencia de la droga o de su vehículo (solvente) no está clara. El etopósido se formula con polisorbato 80 (Tween 80), mientras que el tenipósido se disuelve en Cremofor. Ambas sustancias han estado implicadas en RHS en pacientes que recibían taxanos y otras drogas. La contribución del vehículo en la incidencia de RHS podría explicar la observación de que no se informó RHS con etopósido oral.

Sin embargo, existe evidencia de la participación de las drogas por sí mismas:

- ❖ Puede observarse sensibilidad cruzada entre etopósido y tenipósido, a pesar de la diferencia en sus vehículos.
- ❖ En un modelo en perros, tanto el etopósido como el tenipósido, así como el Tween 80 y el Cremofor, inducen hipotensión, taquicardia, y liberación de histamina.
- ❖ En muestras sanguíneas obtenidas de niños con RHS asociadas al tenipósido, la droga indujo liberación de histamina de los mastocitos de manera dosisdependiente, mientras que el Cremofor no tuvo efecto sobre la liberación de histamina.

Tratamiento y reprovocación

Con el objeto de prevenir la hipotensión, ambas drogas deberían administrarse lentamente en un período de 30 a 60 minutos, con observación médica continua durante 60 minutos más. En los pacientes que experimentan una RHS, los síntomas generalmente responden a la adrenalina, antihistamínicos y corticoides.

La reprovocación fue en general exitosa cuando se disminuyó la velocidad de infusión y se premedicó con antagonistas de los receptores H1 y H2 (por ejemplo, difenhidramina más ranitidina o cimetidina): Los casos más graves pueden requerir premedicación con corticoides desde 24 horas antes de la infusión. Aunque la sensibilización cruzada entre etopósido y tenipósido es rara, las drogas tienen un espectro antitumoral diferente y no pueden sustituirse una por la otra. Es posible el retratamiento exitoso con etopósido en pacientes que tuvieron RHS recurrentes con fosfato de etopósido a pesar del pretratamiento.

Conclusión:

Las infusiones rápidas de etopósido y tenipósido producen hipotensión, que puede evitarse si se administran las drogas durante un período de 30 minutos. Los pacientes con RHS pueden ser reprovocados con infusiones lentas, luego de antihistamínicos profilácticos con corticosteroides o sin ellos.

Compuestos derivados del platino

La incidencia general de RHS con carboplatino es de aproximadamente 12%, pero es mayor en pacientes que reciben varios cursos de tratamiento. Los rangos de incidencia van desde el 1% en los pacientes que reciben menos de 6 ciclos al 27% en aquellos que reciben 7 o más.

No existe una determinación real de la incidencia de RHS por cisplatino. En los primeros ensayos clínicos, la incidencia estaba entre un 5% y un 14%. Igual que con carboplatino, la incidencia de RHS con cisplatino fue superior en los pacientes que recibieron un mayor número de cursos de tratamiento.

Algunos autores sugieren que estas tasas de incidencia (y las informadas en los primeros ensayos con carboplatino) son más altas que las observadas en la práctica habitual. Múltiples factores pueden haber contribuido a esta aparente disminución en la tasa de RHS asociadas al cisplatino y al carboplatino

- ❖ Los regímenes actuales incluyen la administración de corticoides como un componente de rutina en el tratamiento quimioterápico.
- ❖ En enfermedades comunes como el cáncer de pulmón, existe evidencia de que los pacientes requieren menos ciclos de cisplatino y carboplatino para alcanzar el éxito terapéutico que los que se utilizaban en el pasado. La mayoría de los pacientes no reciben más de 4 a 6 ciclos de trata-

miento, lo que se asocia con una menor tasa de RHS.

Otros autores han informado una mayor incidencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante de cisplatino con quimiorradioterapia, y en ellos se presume que la necrosis tumoral y la liberación de citoquinas provocada por la radiación pudieran ser factores contribuyentes.

La mayoría de las RHS con cisplatino y carboplatino son reacciones alérgicas de tipo I (mediada por IgE) ((Véase la tabla 2), caracterizadas por un rash eritematoso, urticaria, broncoespasmo e hipotensión. Se han comunicado algunas pocas reacciones de tipo II con ambas drogas.

Reprovocación:

La mayoría de los pacientes que desarrollan una RHS con carboplatino o cisplatino reaccionarán nuevamente si son reprovocados. Sin embargo, algunos pacientes han sido retratados exitosamente, luego de una premedicación con un corticosteroide, más antagonistas H1 y H2. Los pacientes con reacciones recurrentes pueden beneficiarse con un protocolo de desensibilización en escala (Tablas 6A – 6B).

En ocasiones, se necesitan protocolos de desensibilización más prolongados.

Las reacciones alérgicas cruzadas entre cisplatino y carboplatino existen, pero su real incidencia es desconocida. Por lo menos dos trabajos informan sobre el tratamiento exitoso con cisplatino de nueve pacientes que habían padecido una RHS por carboplatino, luego en la utilización de un protocolo de desensibilización.

Pruebas Cutáneas

Se desarrolló un protocolo de pruebas cutáneas para identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar RHS al carboplatino, particularmente durante tratamientos prolongados. Se realizaron pruebas cutáneas por medio de una inyección de 0.02 ml de la solución sin diluir, preparada para cada paciente 30 minutos antes de la administración en 126 pacientes con neoplasias ginecológicas, que habían recibido más de seis ciclos de quimioterapia con compuestos derivados del platino. Se definió como prueba cutánea positiva a una pápula 5 mm de diámetro con eritema circundante. Treinta y nueve pacientes (31%) tuvieron una prueba cutánea positiva dentro de los 30 minutos de la inyección intradérmica. Seis de los siete pacientes con reacción cutánea positiva que eligieron continuar con el tratamiento con carboplatino presentaron una RHS, comparados con 7 de los 87 pacientes (8%) que tuvieron prueba cutánea negativa. Seis de los siete pacientes con prueba cutánea positiva, que siguieron un protocolo de desensibilización formal, pudieron recibir exitosamente un tratamiento tanto con carboplatino como con cisplatino.

Las circunstancias en las que se deberían efectuar las pruebas cutáneas no se encuentran bien estipuladas. Ya que la tasa de RHS es mayor en los pacientes que recibieron más de siete cursos de terapia, debería considerarse la realización de pruebas cutáneas en esta población.

Algunos datos sugieren que los pacientes con historia anterior de hipersensibilidad a medicamentos o por exposición ambiental se encuentran en mayor riesgo de desarrollar RHS al carboplatino comparados con aquellos sin antecedentes (40 contra 19%). Si otros datos confirmaran esta observación clínica, las pruebas cutáneas podrían considerarse en aquellos pacientes con predisposición a la hipersensibilidad.

Conclusión

Tanto el cisplatino como el carboplatino están asociados a RHS tipo I entre el 10% y el 27% de los pacientes, que generalmente se producen luego de 4 y 6 cursos de tratamiento. Las pruebas cutáneas pueden predecir la probabilidad de una RHS, aunque los criterios para la selección de pacientes por testificar no están claros. Puede comenzarse con un prick test con carboplatino de 10 mg/ml, cisplatino de 1 mg/ml, y si esto es negativo, intradermorreacción con

concentraciones de carboplatino de 1 mg/ml y cisplatino 0,1 mg/ml, y luego I.D. carboplatino de 10 mg/ml y cisplatino de 1 mg/ml. En algunas ocasiones, un paciente sensible a un agente derivado del platino puede tolerar otro agente. La mayoría de los pacientes reaccionarán nuevamente si son reprovocados. La desensibilización fue exitosa en un pequeño número de pacientes.

Oxaliplatino

En dos series grandes, se informaron RHS con oxaliplatino entre 13% y el 19% de los pacientes. En un informe sobre 124 casos, las reacciones menos graves se caracterizaron por rubor facial moderado, edema facial, prurito, sudoración y lagrimeo, mientras que los casos más graves se caracterizaron por agitación, sibilancias, disnea y grados variables de espasmo laríngeo. Las reacciones no fueron generalmente observadas durante el tratamiento inicial y aparecieron con los ciclos de tratamiento subsiguientes.

En un análisis detallado de 169 pacientes consecutivos tratados con oxaliplatino, 32 de ellos experimentaron una o más RHS. Los síntomas más frecuentemente informados fueron rash cutáneo, síntomas respiratorios, y fiebre en 12%, 4%, y 3% de los pacientes respectivamente, también, visión borrosa y lagrimeo en dos pacientes. Sólo uno presentó una RHS grado 4 caracterizada por edema laríngeo, edema de lengua y respiración dificultosa.

Prick test con concentración de 5 mg/ml y si es negativo intradermorreacción con 0,5 mg/ml y 5 mg/ml.

Reprovocación:

La reprovocación fue exitosa en los pacientes con reacciones de leves a moderadas con el uso de corticosteroides, anti-histamínicos antagonistas de los receptores H1 y H2 y una tasa de infusión más lenta con desensibilización o sin ella. Un protocolo de desensibilización con carboplatino ha permitido el retratamiento exitoso. Sin embargo, los pacientes con hipersensibilidad grave pueden presentar nuevas reacciones de hipersensibilidad aún bajo pretratamientos agresivos.

Pruebas cutáneas:

Tabla 4 A

Protocolos de desensibilización. Regímenes de premedicación

Desensibilización intravenosa

Premedicación: la última dosis debe administrarse inmediatamente antes de la infusión de la quimioterapia.

Dexametasona: 10 mg - 20 mg IV cada 6 horas. (4 dosis)

Cimetidina: 300 mg IV cada 8 horas (3 dosis)

Clorhidrato de difenhidramina: 25 mg - 50 mg IV cada 6 horas (4 dosis)

Opcional:

Clorhidrato de ondasetrón 8 mg IV cada 6 horas (4 dosis)

Nebulización con salbutamol 2,5 mg cada 6 horas (4 dosis)

Desensibilización intravenosa

Premedicación:

Dexametasona: 20 mg v.o. cada 6 horas. (4-8 dosis)

Cimetidina: 300 mg - 600 mg v.o. cada 8 horas (3-6 dosis)

Clorhidrato de difenhidramina: 25 mg - 50 mg v.o. cada 6 horas (4-8 dosis)

Opcional:

Salbutamol MDI: 2 pufs cada 6 horas (4-8 dosis)

Inmediatamente antes de la infusión de la quimioterapia:

Dexametasona: 20 mg IV

Cimetidina: 300 mg - 600 mg IV

Clorhidrato de difenhidramina: 25mg - 50 mg IV

Opcional:

Lorazepam 0,5 mg IV

Clorhidrato de ondasetrón 8 mg IV

Puede continuarse con dexametasona, cimetidina y difenhidramina durante la infusión

Nota: Los pacientes con reacciones tardías continuarán con dexametasona 8 mg cada 12 horas v.o. durante 5 días

Fuente: Robinson, JB, Singh, D, Bodurka-Bevers, DC, et al. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 2001; 82:550.

Tabla 4 B

Protocolos de desensibilización. Quimioterapia en escala

Administración de paclitaxel:

Mezclar la dosis calculada en 1000 cc de solución salina. Comenzar la infusión a razón de 3-6 cc/h e incrementar 6 cc/h cada 15' hasta alcanzar una tasa máxima de 42 cc/h o, si se trató de una reacción leve iniciar con 21cc/h por 1 hora y luego aumentar a 42 cc/h.

Administración de docetaxel:

Dosis de prueba de 1 mg IV en 15'. Si no ocurre reacción, administrar el resto de la dosis en 2 horas.

Administración de platino:

Mezclar la dosis total calculada en 100 cc de dextrosa al 5%.

Administrar 0,1 cc de la solución en 100 cc de dextrosa al 5% durante 1 hora (dilución 1:1000).

Si se tolera, administrar 1 cc de la solución en 100 cc de dextrosa al 5% durante 1 hora (dilución 1:100).

Si se tolera, administrar 10 cc de la solución en 100 cc de dextrosa al 5% durante 1 hora (dilución 1:10).

Si se tolera, administrar el resto de la solución remanente durante 1 hora (dilución 1:1) o bien:

Administrar al 25% de la tasa usual durante una hora,

si se tolera, administrar al 50% de la tasa usual durante una hora,

si se tolera, administrar al 75% de la tasa usual durante una hora,

si se tolera, administrar el resto de la dosis a tasa habitual.

Fuente: Robinson, JB, Singh, D, Bodurka-Bevers, DC, et al. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 2001; 82:550.

Procarbazina

La procarbazina es un fármaco oral utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y en tumores cerebrales. Su uso se ha asociado a diferentes patrones de hipersensibilidad:

- ❖ La reacción más común, presumiblemente una reacción alérgica tipo I, se caracteriza por una erupción maculopapular eritematosa, difusa y pruriginosa, y también se informaron urticaria, angioedema y fiebre elevada. La incidencia parece ser mayor en pacientes tratados por tumores cerebrales; la causa puede ser el uso concomitante de anticonvulsivantes que aumentan la acción del citocromo P 450 (CYP 3A), por ejemplo, el fenobarbital.
- ❖ En raras ocasiones, se han descrito reacciones Tipo III ((Véase la Tabla 2). Estos casos se caracterizan por tos, artralgias y rash; la evaluación revela una neumonitis intersticial y eosinofilia periférica. La suspensión de la procarbazina y el tratamiento con corticosteroides puede mejorar los síntomas, pero no se permitirá el redesarfío.
- ❖ Otros trastornos cutáneos que representan RHS incluyen la necrólisis epidérmica tóxica y la erupción fija por drogas.

Prevención y Tratamiento:

No existe la manera de predecir qué pacientes presentarán una RHS. Ya que muchos pacientes desarrollan RHS, a pesar del uso concomitante de corticosteroides como parte del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, no parecería que el tratamiento profiláctico fuera beneficioso. En los pocos casos informados, el redesarfío no ha sido exitoso, aún con la administración concomitante de corticosteroides y antihistamínicos, y puede provocar síntomas graves.

Taxanos

Los taxanos, paclitaxel y docetaxel, se encuentran entre las drogas quimioterápicas más ampliamente utilizadas. En los primeros ensayos clínicos, se presentaban RHS agudas en hasta el 30% de los pacientes que recibían paclitaxel y eran limitantes de las dosis. Los métodos utilizados para disminuir la incidencia y la gravedad de las RHS incluyeron la prolongación del tiempo de infusión hasta 24 horas y la premedicación con antihistamínicos y corticosteroides.

A diferencia de los ensayos iniciales, la tasa de reacciones graves disminuyó al 2%-4% utilizando premedicación apropiada ((Véase la Tabla 1). En la actualidad, las infusiones prolongadas ya no son necesarias, ya que con premedicación adecuada el paclitaxel puede ser administrado de manera segura en una hora. A pesar de estos avances significativos, ocurren reacciones leves o de grado 1 (rash cutáneo, flushing) en hasta el 40% de los pacientes.

Debido a las diferencias en su formulación, se pensó que la

tasa de RHS con docetaxel sería menor que la de paclitaxel. Sin embargo, un 30 % de los pacientes que reciben docetaxel sin premedicación desarrolla RHS. Aun con regímenes de premedicación estándar, ocurren RHS graves que ponen en riesgo la vida en 2% de los pacientes que lo reciben.

Clínicamente las reacciones agudas se caracterizan por disnea (con o sin broncoespasmo), urticaria, rash eritematoso, e hipotensión. En general ocurren entre los primeros 10 a 15 minutos de la primera o segunda infusión de la droga. El tiempo de estas reacciones sugiere que están mediadas por la liberación no inmunológica de histamina o compuestos similares.

Sin embargo, pueden desarrollar RHS en infusiones posteriores, aun si no habían sucedido con las dosis previas.

Mecanismos

Los mecanismos propuestos que subyacen a la RHS aguda producida por la administración de paclitaxel incluyen las reacciones clásicas tipo I de la clasificación de Gell y Coombs, activación del complemento y activación mastocitaria directa independiente del complemento. Por el contrario, el mecanismo de la hipersensibilidad aguda a docetaxel (angioedema, rash, enrojecimiento, fiebre e hipotensión) es desconocido, pero probablemente no incluya liberación de histamina o anafilaxia verdadera (los niveles de triptasa no se encuentran elevados). La retención de fluidos relacionada con docetaxel se discute más adelante.

Al igual que con las epidofilotoxinas, no se sabe aún si los taxanos por sí mismos o los vehículos en los que se disuelven son la causa de las RHS. El paclitaxel es formulado en Cremophor EL, un vehículo común a otras drogas asociadas a RHS (por ejemplo, ciclosporina, tenipósido, diazepam, propofol, vitamina K). Se ha recomendado que paclitaxel no se administre a pacientes que han experimentado una reacción grave a alguna de estas drogas.

Existe cierta evidencia de que la mezcla incompleta de paclitaxel y Cremophor EL antes de la administración puede ser responsable, al menos en parte, de la reactividad a la primera exposición. De igual manera, se ha sugerido que las RHS en pacientes que reciben docetaxel son atribuibles a su vehículo, el polisorbato 80, el mismo utilizado con el etopósido.

Sin embargo, parecería que los taxanos por sí mismos son capaces de iniciar una RHS independientemente del efecto de sus solventes. La evidencia más convincente proviene de un estudio que demuestra liberación de basófilos in vitro a partir de leucocitos de pacientes que han tenido una reacción documentada a paclitaxel. El paclitaxel produjo liberación de histamina mientras que el vehículo no. En otros modelos, otros autores han demostrado exactamente lo opuesto (por ejemplo, la liberación de histamina con Cremophor L, pero no con paclitaxel).

Otras RHS

Neumonitis

Además de las RHS descritas previamente, existen múltiples informes de infiltrados pulmonares transitorios, agudos, bilaterales que se desarrollan entre las primeras horas hasta dos semanas después de la administración de paclitaxel. En un caso en que se realizó un estudio completo, parece que el paclitaxel es el responsable y no su vehículo (Cremophor), y el mecanismo resultó ser la RHS retardada mediada por células (tipo IV). Una reacción similar, pero de menor frecuencia fue descrita para el docetaxel.

Docetaxel y retención de fluidos

A diferencia del paclitaxel, el docetaxel se asoció al síndrome de retención de líquidos que se atribuye a goteo capilar y no a una RHS verdadera. Sin embargo, en general se informa como una reacción de hipersensibilidad. La premedicación con corticosteroides (8 mg de dexametasona dos veces al día desde 24 horas antes y por 48 horas después de cada dosis de docetaxel) reduce tanto su incidencia como su gravedad. La retención de líquidos es acumulativa: Sin embargo, con adecuada premedicación, pueden alcanzarse altas dosis cumulativas antes de que ocurra la retención.

Toxicidad cutánea de docetaxel

El docetaxel también se asoció al desarrollo de placas cutáneas eritematosas y edematosas que comienzan en las extremidades y pueden extenderse hasta el tronco. Las lesiones empiezan, por lo general, unos días después de la administración de la droga y pueden ser pruriginosas. Estas lesiones se asemejan más a una manifestación de toxicidad cutánea directa que a una RHS, aunque podría existir una superposición entre estas manifestaciones y las reacciones de tipo I.

Regímenes de premedicación

La premedicación con un corticosteroide reduce pero no elimina el riesgo de RHS en pacientes tratados con paclitaxel o docetaxel. La incidencia de RHS puede ser reducida aún más si se administran por vía i.v. un antagonista de los receptores H1 (por ejemplo, 50 mg de difenhidramina) más un antagonista de los receptores H2 (por ejemplo, 300 mg de cimetidina o 50 mg de ranitidina) 30 minutos antes de la infusión de taxanos.

El uso profiláctico de pemirolast, un agente estabilizador mastocitario oral, puede disminuir la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, se necesitan mayores datos para asegurar su papel profiláctico.

Paclitaxel

Para el paclitaxel, la práctica convencional fue administrar 20

mg de dexametasona por vía oral 12 y 6 horas antes de la infusión de paclitaxel, junto a la administración de antagonistas anti H1- y H2 administrados 30 minutos antes de la infusión de la droga. Usando este esquema, la tasa de RHS fue del 5%. Se propusieron regímenes alternativos de esteroides para disminuir las dosis. Por ejemplo, una única dosis de 20 mg de dexametasona más antihistamínicos puede ser administrada por vía i.v. 30 minutos antes de la infusión de paclitaxel. Este esquema profiláctico de única dosis fue ampliamente adoptado. Sin embargo, por lo menos un estudio comparativo directo sugiere una mayor tasa de RHS cotejado con el régimen de 2 dosis (17.3% contra 7.5%, respectivamente), aunque la mayoría de las reacciones no fueron graves.

Incidencia del esquema de administración

La incidencia de reacciones graves se redujo mediante la administración lenta y el aumento del tiempo de las infusiones con respecto a los ensayos iniciales (por ejemplo, infusiones en 24 a 96 horas comparadas con 1 a 3 horas). Con premedicación apropiada, la incidencia de RHS es aproximadamente la misma (1% a 3%) para las infusiones de paclitaxel si se administran en 24, 3 ó 1 hora. Sin embargo, la incidencia puede ser mayor si se acortan los tiempos de infusión.

Los pacientes que reciben paclitaxel en un esquema de administración semanal tienen la posibilidad de recibir dosis sustanciales de dexametasona. Algunos datos respaldan la seguridad de una dosis baja de dexametasona (10 mg IV) administrada con un bloqueador de los receptores H1 y H2, 30 minutos antes de la primera administración del paclitaxel semanal. En un trabajo, no se observaron RHS entre los pacientes que recibieron paclitaxel de 50mg a 90 mg/m² semanalmente. Otros demostraron que las dosis de glucocorticoides pueden reducirse de manera segura mediante disminuciones semanales de 2 mg luego de la tercera o de la cuarta semana de tratamiento en pacientes sin evidencia de RHS, para después ser suspendidas.

Docetaxel

Para los pacientes que reciben docetaxel cada tres semanas, la toma de dexametasona (8 mg por vía oral 2 veces por día durante 3 días consecutivos) debe comenzar un día antes de la infusión del docetaxel. Este régimen es también efectivo para reducir la incidencia de la grave retención de líquidos. El esquema óptimo para prevenir las RHS agudas y para la retención de los líquidos en los pacientes que reciben docetaxel semanal no está muy claro. Por lo menos dos estudios informaron una baja incidencia de RHS con 8 mg de dexametasona la noche anterior, previamente a la infusión y la noche posterior a la dosis semanal (24 mg por semana). Otros han utilizado un pretratamiento con una dosis única de 4mg a 8 mg de dexametasona previa a cada dosis semanal de docetaxel.

Uso de una dosis de prueba

Se sugirió realizar un screening para la hipersensibilidad con una dosis de prueba anterior a la primera administración de taxanos, aunque no es una práctica ampliamente aceptada.

La utilidad de esta estrategia fue estudiada en una serie de 206 pacientes que recibieron una primera dosis de docetaxel o paclitaxel, 90 de los cuales recibieron una dosis de prueba anterior a la administración de la dosis completa de taxano (1 mg de paclitaxel o docetaxel administrado en 3 ml de solución salina en una inyección IV en bolo durante 2 a 5 minutos, 30 minutos después de la premedicación). De los 22 pacientes que presentaron una RHS, sólo uno de los cinco que requirieron internación fue del grupo de dosis de prueba. Comparados con los pacientes que no recibieron dosis de prueba, la gravedad de la RHS, luego de la dosis de prueba, fue significativamente menor (1,5 contra 3,3 en una escala de 1 a 4), y hubo menor desperdicio de droga y menor necesidad de internación. Otros sugieren que las dosis de prueba no son tan estables, y que no deberían usarse de rutina.

Pruebas cutáneas:

No se utilizan por su alta toxicidad cutánea.

Reprovocación

Los pacientes que experimentaron RHS importantes han sido exitosamente readministrados luego de la desensibilización (premedicación con dosis múltiples y altas de esteroides, antagonistas de los receptores H1 y H2) y administración del taxano con una tasa de infusión más baja (véanse las tablas 4A y 4B). En una serie de ocho pacientes, se les administró a todos ellos exitosamente la droga usando este régimen. En otras series, 17 pacientes, que recibieron 77 ciclos de quimioterapia con taxanos, fueron tratados con un esquema de infusión prolongado similar al utilizado para la infusión de platino. Se observaron sólo 5 RHS menores.

Abraxano

El abraxano es una formulación de paclitaxel en la nanopartícula unida a la albúmina, la que ha eliminado el uso de Cremophor como vehículo. Como se notó con anterioridad, las RHS con paclitaxel fueron atribuidas, al menos en parte, al vehículo más que a la droga. No se observaron RHS en los estudios de fase I, II o III con Abraxano, a pesar de la omisión de la premedicación de rutina. Además, esta formulación puede administrarse en 30 minutos sin la necesidad de una vía especial y parece ofrecer un índice terapéutico superior. El abraxano fue aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento del cáncer de mama metastático.

Bibliografía

- Weiss, RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19:458.
- Birch, BR, Crisp, JC. Allergic reaction to intravesical adriamycin. *Br J Urol* 1988; 61:165.
- Crawford, ED, McKenzie, D, Mansson, W, y cols. Adverse reactions to the intravesical administration of doxorubicin hydrochloride: report of 6 cases. *J Urol* 1986; 136:668.
- Solimando, DA Jr, Wilson, JP. Doxorubicin-induced hypersensitivity reactions. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18:808.
- Alberts, DS, Garcia, DJ. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs* 1997; 54 Suppl 4:30.
- Shepherd, GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:253.
- Chanan-Khan, A, Szebeni, J, Savay, S, y cols. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 2003; 14:1430.
- Vogelzang, NJ. "Adriamycin flare": a skin reaction resembling extravasation. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:2067.
- Rahman, A, Treat, J, Roh, JK, y cols. A phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of liposome-encapsulated doxorubicin. *J Clin Oncol* 1990; 8:1093.
- Asselin, BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol* 1999; 457:621.
- Evans, WE, Tsiatis, A, Rivera, G, y cols. Anaphylactoid reactions to *Escherichia coli* and *Erwinia* asparaginase in children with leukemia and lymphoma. *Cancer* 1982; 49:1378.
- Jones, B, Holland, JF, Glidewell, O, y cols. Optimal use of L-asparaginase (NSC-109229) in acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1977; 3:387.
- Larson, RA, Fretzin, MH, Dodge, RK, Schiffer, CA. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12:660.
- Nachman, JB, Sather, HN, Sensel, MG, y cols. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338:1663.
- Graham, ML, Asselin, BL, Herndon JE, 2nd, y cols. Toxicity, pharmacology and feasibility of administration of PEG-L-asparaginase as consolidation therapy in patients undergoing bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:879.
- Stone, HD Jr, DiPiro, C, Davis, PC y cols. Hypersensitivity

reactions to Escherichia coli-derived polyethylene glycolated-asparaginase associated with subsequent immediate skin test reactivity to E. coli-derived granulocyte colony-stimulating factor. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:429.

• Muller, HJ, Beier, R, Loning, L, y cols. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol* 2001; 114:794.

• Nesbit, M, Chard, R, Evans, A, y cols. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1:9.

• Nesbit, M, Chard, R, Evans, A, y cols. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1:9.

• Khan, A, Hill, JM. Atopic hypersensitivity to L-asparaginase. Resistance to immunosuppression. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971; 40:463.

• Land, VJ, Sutow, WW, Fernbach, DJ, y cols. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 1972; 30:339.

• Clavell, LA, y cols. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315:657.

• Ohnuma, T, Holland, JF, Meyer, P. Erwinia carotovora asparaginase in patients with prior anaphylaxis to asparaginase from E. coli. *Cancer* 1972; 30:376.

• Pegaspargase for acute lymphoblastic leukemia. *Med Lett Drugs Ther* 1995; 37:23.

• Ettinger, LJ, Kurtzberg, J, Voute, PA, y cols. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995; 75:1176.

• Manufacturer's brochure, Elspar®.

• Yagoda, A, y cols. Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med* 1972; 77:861.

• Carter, JJ, McLaughlin, ML, Bern, MM. Bleomycin-induced fatal hyperpyrexia. *Am J Med* 1983; 74:523.

• Leung, WH, Lau, JY, Chan, TK, Kumana, CR. Fulminant hyperpyrexia induced by bleomycin. *Postgrad Med J* 1989; 65:417.

• Ma, DD, Isbister, JP. Cytotoxic-induced fulminant hyperpyrexia. *Cancer* 1980; 45:2249.

• Dinarello, CA, Ward, SB, Wolff, SM. Pyrogenic properties of bleomycin (NSC-125066). *Cancer Chemother Rep* 1973; 57:393.

• Eschalier, A, Lavarenne, J, Burtin, C, y cols. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21:246.

• Khansur, T, Little, D, Tavassoli, M. Fulminant and fatal angioedema caused by bleomycin treatment. *Arch Intern Med* 1984; 144:2267.

• Blum, RH, Carter, SK, Agre, K. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31:903.

• Khansur, T, Little, D, Tavassoli, M. Fulminant and fatal angioedema caused by bleomycin treatment. *Arch Intern Med* 1984; 144:2267.

• Glovsky, MM, Braunwald, J, Opelz, G, Alenty, A. Hypersensitivity to procarbazine associated with angioedema, urticaria, and low serum complement activity. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57:134.

• Rassiga, AL, Schwartz, HJ, Forman, WB, Crum, ED. Cytarabine-induced anaphylaxis.

Demonstration of antibody and successful desensitization. *Arch Intern Med* 1980; 140:425.

• Markman, M, Howell, SB, King, M, y cols. Anaphylactic reaction to cytarabine: in vitro evidence that the response is immunoglobulin E mediated. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12:201.

• Berkowitz, FE, Wehde, S, Ngwenya, ET, y cols. Anaphylactic shock due to cytarabine in a leukemic child. *Am J Dis Child* 1987; 141:1000.

• Castleberry, RP, Crist, WM, Holbrook, T, y cols. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9:257.

• Shah, SS, Rybak, ME, Griffin, TW. The cytarabine syndrome in an adult. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:405.

• Williams, SF, Larson, RA. Hypersensitivity reaction to high-dose cytarabine. *Br J Haematol* 1989; 73:274.

• Blanca, M, Torres, MJ, Giron, M, et al. Successful administration of cytarabine after a previous anaphylactic reaction. *Allergy* 1997; 52:1009.

• Hoetelmans, RM, Schornagel, JH, ten Bokkel, Huinink WW, Beijnen, JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother* 1996; 30:367.

• Kellie, SJ, Crist, WM, Pui, CH, y cols. Hypersensitivity reactions to epipodophylotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 67:1070.

• Habibi, B, Lopez, M, Serdaru, M, y cols. Immune hemolytic anemia and renal failure due to teniposide. *N Engl J Med* 1982; 306:1091.

• Ogle, KM, Kennedy, BJ. Hypersensitivity reactions to etoposide. A case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:663.

• Cersosimo, RJ, Calarese, P, Karp, DD. Acute hypotensive reaction to etoposide with successful rechallenge: case report and review of the literature. *DICP* 1989; 23:876.

• Hudson, MM, Weinstein, HJ, Donaldson, SS, y cols. Acute

hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11:1080.

- O'Dwyer, PJ, King, SA, Fortner, CL, Leyland-Jones, B. Hypersensitivity reactions to teniposide (VM-26): an analysis. *J Clin Oncol* 1986; 4:1262.

- Weiss, RB, y cols. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8:1263.

- Szebeni, J, Muggia, FM, Alving, CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:300.

- Carstensen, H, Nolte, H, Hertz, H, Jensen, T. Hypersensitivity reactions to teniposide in children [letter]. *J Clin Oncol* 1987; 5:1491.

- Nolte, H, Carstensen, H, Hertz, H. VM-26 (teniposide)-induced hypersensitivity and degranulation of basophils in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10:308.

- Tester, WJ, Cohn, JB, Fleekop, PD, y cols. Successful challenge to etoposide after an acute vasomotor response [letter] [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1991 Jan;9(1):193] [comment]. *J Clin Oncol* 1990; 8:1600.

- Siderov, J, Prasad, P, De Boer, R, Desai, J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002; 86:12.

- Markman, M, Kennedy, A, Webster, K, y cols. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:1141.

- Polyzos, A, Tsavaris, N, Kosmas, C, y cols. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 2001; 61:129.

- Cheng, E, Cvitkovic, E, Wittes, RE, Golbey, RB. Germ cell tumors (II): VAB II in metastatic testicular cancer. *Cancer* 1978; 42:2162.

- Gralla, RJ, y cols. Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Intern Med* 1981; 95:414.

- Robinson, JB, Singh, D, Bodurka-Bevers, DC, y cols. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 82:550.

- Koren, C, Yerushalmi, R, Katz, A, y cols. Hypersensitivity reaction to Cisplatin during chemoradiation therapy for gynecologic malignancy. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:625.

- Cinollo, G, Dini, G, Franchini, E, et al. Positive direct antiglobulin test in a pediatric patient following high-dose cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21:85.

- Marani, TM, Trich, MB, Armstrong, KS, y cols. Carboplatin-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion* 1996;

36:1016.

- Rose, PG, Fusco, N, Smrekar, M, y cols. Successful administration of carboplatin in patients

with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:429.

- Lee, CW, Matulonis, UA, Castells, MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol

effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/ IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004; 95:370.

- Choi, J, Harnett, P, Fulcher, DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:137.

- Kohli, A, Ferencz, TM, Calderon, JG. Readministration of high-dose methotrexate in a patient with suspected immediate hypersensitivity and T-cell acute lymphoblastic lymphoma. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:249.

- Dizon, DS, Sabbatini, PJ, Ag ajanian, C, y cols. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002; 84:378.

- Jones, R, Ryan, M, Friedlander, M. Carboplatin hypersensitivity reactions: re-treatment with cisplatin desensitisation. *Gynecol Oncol* 2003; 89:112.

- Markman, M, Hsieh, F, Zanotti, K, y cols. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:25.

- Kandel, MJ, Loehr, A, Harter, P, y cols. Cisplatinum challenge in relapsed ovarian cancer patients with platinum reinduction therapy and carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:780.

- Zanotti, KM, Rybicki, LA, Kennedy, AW, y cols. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126.

- Markman, M, Zanotti, K, Peterson, G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of Carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21:4611.

- Markman, M, Zanotti, K, Kulp, B, y cols. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:514.

- Brandi, G, Pantaleo, MA, Galli, C, y cols. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer* 2003; 89:477.

- Gowda, A, Goel, R, Berdzik, J, et al. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology*

(Huntingt) 2004; 18:1671.

- Meyer, L, Zuberbier, T, Worm, M, Oettle, H. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: crossreactivity to carboplatin and the introduction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002; 20:1146.
- Andersen, E, Videbaek, A. Procarbazine-induced skin reactions in Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Scand J Haematol* 1980; 24:149.
- Coyle, T, Bushunow, P, Winfield, J, y cols. Hypersensitivity reactions to procarbazine with mechlorethamine, vincristine, and procarbazine chemotherapy in the treatment of glioma. *Cancer* 1992; 69:2532.
- Cairncross, G, Macdonald, D, Ludwin, S, y cols. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:2013.
- Sandberg-Wollheim, M, Malmstrom, P, Stromblad, LG, y cols. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer* 1991; 68:22.
- Lehmann, DF, Hurteau, TE, Newman, N, Coyle, TE. Anticonvulsant usage is associated with an increased risk of procarbazine hypersensitivity reactions in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:225.
- Brooks, BJ Jr, Hendler, NB, Alvarez, S, y cols. Delayed life-threatening pneumonitis secondary to procarbazine. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:244.
- Millward, MJ, Cohny, SJ, Byrne, MJ, Ryan, GF. Pulmonary toxicity following MOPP chemotherapy. *Aust N Z J Med* 1990; 20:245.
- Ecker, MD, Jay, B, Keohane, MF. Procarbazine lung. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131:527.
- Jones, SE, y cols. Hypersensitivity to procarbazine (Matulane) manifested by fever and pleuropulmonary reaction. *Cancer* 1972; 29:498.
- Lewis, LD. Procarbazine associated alveolitis. *Thorax* 1984; 39:206.
- Eyre, HJ, Quagliana, JM, Eltringham, JR, y cols. Randomized comparisons of radiotherapy and CCNU versus radiotherapy, CCNU plus procarbazine for the treatment of malignant gliomas following surgery. A Southwest Oncology Group Report. *J Neurooncol* 1983; 1:171.
- Wiernik, PH, Schwartz, EL, Strauman, JJ, y cols. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47:2486.
- Albanell, J, Baselga, J. Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol* 2000; 27:347.
- Trudeau, ME, Eisenhauer, EA, Higgins, BP, et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:422.
- Tyson, LB, Kris, MG, Corso, DM, y cols. Incidence, course, and severity of taxoid-induced hypersensitivity reaction in 646 oncology patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:585a.
- Schrijvers, D, Wanders, J, Dirix, L, y cols. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1993; 4:610.
- Herishanu, Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002; 70:329.
- Wang, GS, Yang, KY, Perng, RP. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *Br J Cancer* 2001; 85:1247.
- Price, KS, Castells, MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:205.
- Ardavanis, A, Tryfonopoulos, D, Yiotis, I, et al. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs* 2004; 15:581.
- Liau-Chu, M, Theis, JG, Koren, G. Mechanism of anaphylactoid reactions: improper preparation of high-dose intravenous cyclosporine leads to bolus infusion of Cremophor EL and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1287.
- Fossella, FV, Lee, JS, Murphy, WK, y cols. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1238.
- Essayan, DM, Kagey-Sobotka, A, Colarusso, PJ, y cols. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:42.
- Decorti, G, Bartoli Klugmann, F, Candussio, L, Baldini, L. Effect of paclitaxel and Cremophor EL on mast cell histamine secretion and their interaction with adriamycin. *Anticancer Res* 1996; 16:317.
- Goldberg, HL, Vannice, SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13:534.
- Ramanathan, RK, Belani, CP. Transient pulmonary infiltrates: A hypersensitivity reaction to paclitaxel. *Ann Intern Med* 1996; 124:278.
- Khan, A, McNally, D, Tutschka, PJ, Bilgrami, S. Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1471.
- Fujimori, K, Yokoyama, A, Kurita, Y, y cols. Paclitaxel-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. Diagnosis using leukocyte migration test, bronchoalveolar lavage and trans-bronchial lung biopsy. *Oncology* 1998; 55:340.
- Read, WL, Mortimer, JE, Picus, J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer* 2002; 94:847.
- Semb, KA, Aamdal, S, Oian, P. Capillary protein leak syndrome

appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16:3426.

- Piccart, MJ, Klijn, J, Paridaens, R, y cols. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3149.

- Burstein, HJ, Manola, J, Younger, J, y cols. Docetaxel administered on a weekly basis for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1212.

- Zimmerman, GC, Keeling, JH, Burris, HA, y cols. Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol* 1995; 131:202.

- Yahata, H, Saito, M, Sendo, T, y cols. Prophylactic effect of pemirolast, an antiallergic agent, against hypersensitivity reactions to paclitaxel in patients with ovarian cancer. *Int J Cancer* 2005; .:

- Bookman, MA, Kloth, DD, Kover, PE, y cols. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1997; 24:S19.

- Gennari, A, Salvadori, B, Tognoni, A, Conte, PF. Rapid intravenous premedication with dexamethasone prevents hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Ann Oncol* 1996; 7:978.

- Markman, M, Kennedy, A, Webster, K, y cols. Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol* 1997; 15:3517.

- Bookman, MA, Kloth, DD, Klover, PE, y cols. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 1997; 8:611.

- Kwon, JS, Elit, L, Finn, M, y cols. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002; 84:420.

- Eisenhauer, EA, y cols. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12:2654.

- Hainsworth, JD, Erland, JB, Kalman, LA, y cols. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997; 15:2385.

- Tsavaris, NB, Kosmas, C. Risk of severe acute hypersensitivity reactions after rapid paclitaxel infusion of less than 1-h duration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42:509.

- Quock, J, Dea, G, Tanaka, M, et al. Premedication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest* 2002; 20:666.

- Braverman, AS, Rao, S, Salvati, ME, y cols. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:768a.

- Hainsworth, JD, Burris HA, 3rd, Litchy, S, y cols. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Cancer* 2000; 89:328.

- Hainsworth, JD. Practical aspects of weekly docetaxel administration schedules. *Oncologist* 2004; 9:538.

- Krieger, JA, Stanford, BL, Ballard, EE, Rabinowitz, I. Implementation and results of a test dose program with taxanes. *Cancer J* 2002; 8:337.

- Peereboom, DM, Donehower, RC, Eisenhauer, EA, y cols. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol* 1993; 11:885.

- Laskin, MS, Lucchesi, KJ, Morgan, M. Paclitaxel rechallenge failure after a major hypersensitivity reaction [letter; comment]. *J Clin Oncol* 1993; 11:2456.

- Feldweg, AM, Lee, CW, Matulonis, UA, Castells, M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96:824.

- Ibrahim, NK, Desai, N, Legha, S, y cols. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1038.

- Ibrahim, NK, Samuels, B, Page, R, et al. Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6019.

- Gradishar, WJ, Tjulandin, S, Davidson, N, y cols. Phase III trial of nanoparticle albuminbound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7794.