

## Desensibilizaciones, ¿cómo hemos cambiado?.

Arantza Vega

Sección de Alergia. Hospital Universitario de Guadalajara.

### Introducción

La desensibilización rápida a medicamentos es un procedimiento que permite la tolerancia clínica temporal a un fármaco que ha producido una reacción de hipersensibilidad, mediante la administración de pequeñas dosis gradualmente crecientes hasta completar la dosis terapéutica total, en un tiempo relativamente corto y de forma eficaz y segura, con un riesgo mínimo para el paciente<sup>1,2</sup>. Se ha utilizado en pacientes con cáncer<sup>3,4</sup>, enfermedades infecciosas graves<sup>5,6</sup>, enfermedades inflamatorias crónicas y diabetes<sup>7,8</sup>.

### Protocolos de desensibilización

#### 1. Primeros pasos: desensibilización a antibióticos

La primera desensibilización documentada fue con penicilina, atribuida a O'Donovan durante la Segunda Guerra Mundial. Se realizó añadiendo cantidades crecientes de penicilina oral a la leche hasta alcanzar la dosis objetivo en un soldado que había tenido una reacción anafiláctica a la penicilina intramuscular.<sup>9</sup> Durante el proceso el paciente experimentó múltiples reacciones adversas, llegando a tolerar el tratamiento continuado. En los años posteriores, principalmente en los 60, hubo varias publicaciones de casos aislados de desensibilización a Penicilinas vía oral o subcutánea en pacientes que habían sufrido reacciones inmediatas, usando en algunos casos los antihistamínicos como premedicación. En los años 80 Sullivan publica una serie de 30 pacientes en los que usa un protocolo de 17 pasos con administración de Penicilina (21) o Carbenicilina (9 pacientes) vía oral<sup>5</sup>. Se administró el antibiótico a intervalos de 15 minutos, doblando dosis, en un tiempo de 5 horas con un 100% de tolerancia. Las pruebas cutáneas se negativizaron o disminuyeron de tamaño en 23 sujetos. Hubo erupciones cutáneas pruriginosas en 30% de los pacientes.

Ya en este siglo aparecen publicaciones con series amplias. Algunos autores como Turvey<sup>10</sup> obtienen una menor tasa de éxitos (75%) con un 35% de reacciones adversas usando pautas en las que el incremento de dosis se realiza multiplicando la dosis anterior por 10, en una muestra heterogénea en la que solo el 55% de los pacientes presentaban



pruebas positivas con el antibiótico problema. En dicho estudio hay un sesgo importante, ya que incluye desensibilizaciones al antibiótico causante de la reacción alérgica y otras a antibióticos alternativos.

El grupo de trabajo del Brigham and Women's Hospital<sup>11</sup> publica en 2009 52 desensibilizaciones en 15 pacientes con fibrosis quística usando una pauta de 12-14 pasos con incrementos de dosis de 2-2,5 con la que obtienen un 100% de éxitos con una tasa de reacciones adversas del 9,6%.

Las desensibilizaciones rápidas también comienzan a usarse en reacciones tardías. Pyle et al<sup>12</sup> usan 3 protocolos en 72 pacientes alérgicos a TMP-SMX: 2 de un día y uno de 10 días. Encuentran que los pacientes con protocolos de 1 día presentan un 16% de reacciones adversas con un fallo de tratamientos del 2%, frente a un 62% de reacciones en los de más de un día, con un 24% de fallo terapéutico. Así mismo, los 43 pacientes que tuvieron administración gradual de 1 día tuvieron una tasa de éxito a corto y largo plazo del 98% con una tasa de fallo del 5% en un seguimiento de 11 meses, frente a una tasa inmediata de éxito del 93% y a largo plazo del 81% en los pacientes de > 1 día, con una tasa de fallos del 24%. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $P= 0,0308$ ), aunque a corto plazo no lo fuera.

## **2. Un paso adelante: desensibilización a quimioterápicos y monoclonales**

En los últimos 15 años, la desensibilización rápida (DR) a fármacos ha permitido el uso de terapias de primera línea en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos (QT) y anticuerpos monoclonales (AcM)<sup>13</sup>. Los beneficios del procedimiento incluyen una mejora de la supervivencia de los pacientes tratados, en comparación con el uso de tratamientos de segunda línea<sup>14-16</sup>, así como una reducción de los costes<sup>14</sup>.

Se han descrito varios protocolos de desensibilización intravenosa y subcutánea para la DR a quimioterápicos y monoclonales. El grupo del Brigham and Women's Hospital, liderado por la Dra. Castells publica en 2008 una serie amplia de 413 casos<sup>3</sup> de DR a QT utilizando un protocolo rápido de 3 bolsas/12 pasos administrado durante 5,7 horas, basado en un modelo in vitro de mastocitos derivado de médula ósea de ratón<sup>17,18</sup>, con una dosis de concentración inicial de 1/100, con un aumento de dosis de 2 a 2,5 veces en cada paso y un intervalo de tiempo de 15 minutos entre ellos. Este protocolo se ha utilizado de forma flexible, individualizándose en cada paciente en función de la estratificación del riesgo, pudiendo alargarse (4 bolsas/16 pasos) en los pacientes de alto riesgo, o acortarse (2 bolsas/8 pasos, 1 bolsa/4 pasos) en función de la tolerancia y del riesgo inicialmente estimado<sup>19,20</sup>. Basándose en el protocolo anterior, se han publicado varios otros utilizando diferentes diluciones, incrementos de pasos y premedicación, compartiendo todos ellos un alto grado de éxito y una baja tasa de reacciones durante la desensibilización. Madrigal-Burgaleta et al. publicaron por primera vez un protocolo de 3 bolsas/10 pasos en 2013<sup>21</sup> que posteriormente se amplió a 1050 desensibilizaciones en 2019<sup>22</sup>. Este protocolo utiliza «pasos de lavado», lo que significa que la línea de infusión se ceba con diluyente en lugar de con el agente antineoplásico.

Algunos autores han utilizado un protocolo de 1 bolsa, sin emplear diluciones, para garantizar la estabilidad del fármaco<sup>23</sup>. Pérez-Rodríguez y cols demostraron su seguridad

en 490 desensibilizaciones con diferentes QT24. En este protocolo, la velocidad de infusión comenzó a 5 ml/h con incrementos cada 15 minutos hasta 125- 250 ml/h, que era la velocidad máxima de infusión recomendada por el fabricante/oncólogo. Estas adaptaciones responden a la necesidad de adaptarse a los requerimientos del hospital donde se ha utilizado y en ocasiones se han hecho gracias a disponer de modernas bombas de infusión que permiten trabajar con ritmos < 2 ml/h<sup>23</sup>.

## Mecanismos y principios de la desensibilización

Entre las hipótesis inicialmente propuestas para explicar la desensibilización a medicamentos se encuentran la aparición de anticuerpos IgG bloqueantes, la absorción de IgE en complejos inmunes, la inhibición de haptenos, la desensibilización de mastocitos y el agotamiento de mediadores.

En 1980 Sullivan objetivó cambios en la respuesta inmunológica en los pacientes alérgicos que habían sido sometidos a desensibilización a Penicilinas<sup>25</sup>. La ausencia de cambios detectables en la respuesta a la histamina, al compuesto 48/80 o a los antígenos ambientales tras la desensibilización de estos pacientes proporcionó pruebas sólidas en contra de la hipótesis de que la desensibilización es el resultado de la taquifilaxia a los mediadores, el agotamiento de los mediadores de los mastocitos o la falta de respuesta a cualquier señal de IgE. Los autores concluyen que la desensibilización es antígeno-específica a nivel de la superficie de los mastocitos tisulares, permitiendo la ausencia de reacciones alérgicas clínicas agudas cuando se administran dosis terapéuticas completas de betalactámicos a estos pacientes alérgicos a la penicilina y que su efecto es reversible, volviendo a producirse reacciones una vez que ha pasado un tiempo de la desensibilización. Posteriormente otros autores verifican que la exposición repetida de los mastocitos a cantidades gradualmente crecientes de antígeno induce su refractariedad<sup>26</sup>. Esta observación sugeriría un papel de los mastocitos en el procedimiento de desensibilización rápida *in vivo*.

Las dianas celulares y moleculares de este proceso inhibitorio no se conocen por completo. Se cree que los mastocitos y/o los basófilos son los principales actores celulares. Se han desarrollado modelos *in vitro* de desensibilización rápida de IgE utilizando mastocitos de ratón de médula ósea<sup>27</sup>. Los mastocitos sensibilizados dejaron de responder al alérgeno comenzando con una dosis subumbral de antígeno (1/1000 o 1/100); aumentando las dosis de antígeno administradas a intervalos de tiempo fijos; y aumentando la dosis 1,5-2,5 veces en cada paso<sup>18,28</sup>. Los mastocitos desensibilizados demostraron una inhibición casi completa de la liberación inmediata de  $\beta$ -hexosaminidasa, la liberación temprana y tardía de TNF- $\alpha$ , la producción de IL-6, la síntesis de novo de mediadores lípidicos, el flujo de calcio y el metabolismo del ácido araquidónico<sup>17,18,29</sup>, inhibiendo así las respuestas de activación temprana y tardía de los mastocitos. Además, la desensibilización impide la internalización de los complejos antígeno/IgE/Fc $\epsilon$ RI<sup>17,30</sup> lo que hace que estos complejos permanezcan móviles en la superficie celular. El desplazamiento del citoesqueleto de actina y su continua asociación con el Fc $\epsilon$ RI impiden la capacidad de los mastocitos desensibilizados para evocar la respuesta de calcio que es esencial para la degranulación de mastocitos<sup>23</sup>. La desensibilización rápida de IgE es específica de antígeno, las vías de transducción de señales activadoras están intactas para un segundo alérgeno.



La desensibilización rápida *in vitro* de mastocitos y basófilos humanos induce la disminución de los niveles de moléculas transductoras de señales, como Syk, debido a la ubiquitinación y degradación<sup>31,32</sup>. STAT6, un transductor de señales y activador de la transcripción responsable de la transcripción de IL-4 e IL-13, se ha implicado en la desensibilización rápida<sup>18</sup>. Los mastocitos deficientes en STAT-6 son capaces de liberar mediadores durante la fase temprana de la activación de las células IgE, pero no pueden liberar citocinas tardías, como TNF $\alpha$  e IL-6, y no pueden desensibilizarse al antígeno.

La desensibilización multipaso de mastocitos IgE es un proceso regulado por dosis y tiempo que bloquea la  $\beta$ -hexosaminidasa, afectando a los movimientos de la membrana y el citoesqueleto. La transducción de señales se desacopla, favoreciendo la fosforilación temprana de SHIP-1. El silenciamiento de SHIP-1 deteriora la desensibilización sin implicar su función fosfatasa<sup>33</sup>.

En humanos, la tolerancia temporal se consigue en horas y puede mantenerse si se administran antígenos farmacológicos a intervalos regulares, dependiendo de los parámetros farmacocinéticos, siendo reversible en 2-3 días<sup>31</sup>. El éxito de la desensibilización se ha relacionado con el aumento de IL-10. Recientemente han aparecido algunos datos sobre las modificaciones de las respuestas inmunitarias durante la desensibilización en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata previa. En particular, se ha demostrado un aumento de las citocinas reguladoras, representadas principalmente por la IL-10<sup>34</sup>, y lo que es más importante, se ha descrito la aparición de células T reguladoras productoras de IL-35 durante la desensibilización, lo que sugiere la inducción de una memoria de tolerancia más prolongada<sup>35</sup>.

En las reacciones de hipersensibilidad no alérgica, se cree que el mecanismo de la desensibilización rápida a la aspirina y otros AINE se basa en una disminución de la producción de leucotrienos y triptasa<sup>36</sup>.

En conclusión, la desensibilización a fármacos es un procedimiento:

1. Dinámico, en el que cada dosis de antígeno sirve de base para la inhibición de la respuesta en la siguiente dosis,
2. Parcialmente mantenida: se mantiene durante horas en presencia o ausencia del antígeno
3. Global: inhibe las respuestas inmediata y tardía del mastocito
4. Antígeno específica: deja la maquinaria celular intacta para otro antígeno
5. Inhibitoria: Inhibe la internalización del complejo Ag/IgE/Fc $\epsilon$ RI; la degranulación, flujo de calcio y remodelación de actina; la síntesis de mediadores lipídicos; la producción de IL-6 y de TNF- $\alpha$ <sup>27</sup>.

## Consensos sobre desensibilización a medicamentos

El primer documento de consenso sobre desensibilización rápida a fármacos se publica en 2010 por el grupo de trabajo de hipersensibilidad a fármacos de la Academia Europea de Alergia (EAACI)<sup>1</sup>. Posteriormente el mismo grupo publica en 2013 otro consenso para

desensibilización en reacciones tardías a fármacos<sup>37</sup> en el que queda patente la ausencia de modelos murinos que permitan un mayor entendimiento y abordaje de estos pacientes.

En los últimos años la desensibilización forma parte de los protocolos de evaluación y manejo de los pacientes con hipersensibilidad a fármacos<sup>38</sup>, extendiéndose en la práctica clínica habitual de la alergología. En 2021 se publica una guía práctica de manejo de reacciones de hipersensibilidad con QT por el grupo de desensibilización de la red Española AR-ADyAL<sup>2</sup> en la que se detallan todos los pasos del proceso, desde las pruebas diagnósticas de las reacciones, la estratificación del riesgo, las necesidades de una unidad de desensibilización, las pautas y protocolos a utilizar y el abordaje de reacciones adversas durante el proceso. La WAO publica en 2022 los estándares para el abordaje de la desensibilización y el desetiquetado de alergia en pacientes con reacciones adversas a fármacos<sup>39</sup>.

## Nuevos enfoques

### 1. Desetiquetado

La prueba de exposición (PE) previa a la desensibilización como herramienta diagnóstica en reacciones de hipersensibilidad a QT y fármacos biológicos se ha comenzado a utilizar en la última década<sup>20,21,39</sup>. A destacar un estudio con 341 PE en pacientes con reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas y pruebas cutáneas negativas. Los autores tuvieron un 67% de provocaciones negativas, correspondientes al 44% de todos los pacientes remitidos<sup>22</sup>. Estos resultados sugieren que la realización de una PE previa a la desensibilización puede evitar desensibilizaciones innecesarias. En otro trabajo<sup>20</sup> los autores realizan una reintroducción progresiva de taxanos en 49 pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediatas leves o moderadas o reacciones tardías leves y pruebas cutáneas negativas.

Esta práctica es también llevada a cabo en un estudio multicéntrico de la Red Europea de Alergia a Fármacos (ENDA)<sup>40</sup> en 16 pacientes con reacciones a taxanos y se considera que debe ser incluida en los protocolos diagnósticos y de manejo de reacciones de hipersensibilidad a fármacos<sup>2,39</sup>.

### 2. Tipos de Reacciones: Fenoendotipado

Existen siete tipos de reacciones presentadas por fármacos QT o AcM, definidas por su presentación clínica (fenotipo), fisiopatología (endotipo) y biomarcadores. Los fenotipos incluyen reacciones infusionales, reacciones tipo I (IgE o no IgE mediadas), reacciones por liberación de citoquinas, reacciones mixtas, reacciones tipo II, tipo III y tipo IV<sup>19,41,42</sup>. Las reacciones de tipo I engloban la activación de mastocitos/basófilos a través de mecanismos IgE y no IgE, incluyendo: activación del Fc $\epsilon$ RI y Fc $\gamma$ RIIA por IgE e IgG respectivamente, activación directa de mastocitos por las fracciones del complemento C3a y C5a y a través del receptor MRGPRX2. En el endotipo de liberación de citocinas, el aumento de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL)-1 $\beta$  y la IL-6, puede originarse a partir de múltiples fuentes celulares, incluidas las células T, los monocitos y los macrófagos<sup>43</sup>. Los síntomas entre reacciones tipo I y reacciones por citoquinas pueden confundirse, pero los biomarcadores que aumentan en cada una son diferentes; a destacar la elevación de triptasa sérica en reacciones tipo I, y de IL-6 en reacciones por citoquinas<sup>19,43</sup>.



### 3. Cambio en el tipo de reacción: fenotipo conversor

Picard y cols.<sup>20</sup> observaron que el 20% de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad tardías con taxanos presentaban una reacción inmediata tras una nueva exposición. En 2018 se describió este fenotipo como «fenotipo conversor» al cambiar las reacciones tardías a inmediatas, generalmente a reacciones de tipo I<sup>44</sup>. Este fenotipo no es exclusivo de taxanos; se ha descrito con otros quimioterápicos y fármacos biológicos<sup>45,46</sup>. Los autores destacan cómo el tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción durante la desensibilización fue menor durante los procedimientos de desensibilización posteriores, y llegó a ser inmediata en 2 pacientes.

Otro tipo de fenotipo conversor se describe por Isabwe durante las desensibilizaciones con fármacos biológicos<sup>19</sup>. Los autores encuentran que el fenotipo predominante durante la reacción de hipersensibilidad inicial es tipo I, y cambia a una reacción por liberación de citoquinas durante la desensibilización. La identificación de este cambio es necesaria ya que el abordaje del paciente es diferente.

Otro hallazgo relativamente reciente es la aparición de trombopenia inmune descrita con oxaliplatino. Se trata de una reacción tipo II, mediada por AC IgG dirigidos contra Ag de la superficie plaquetar: GP IIb/IIIa, GP Ib/IX y GP Ia/IIa<sup>47</sup>. Es una entidad rara, con una incidencia de 1 caso /100.000 anualmente, pero que aparece más frecuentemente en pacientes que han presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino. En un estudio en 42 pacientes que presentaron reacciones de HS a oxaliplatino, encontraron una trombopenia inmune en el 7,1%, lo que sugiere un mecanismo de solapamiento de ambas entidades. Se ha introducido el término de “síndrome inmune inducido por oxaliplatino” en el que aparecen trombopenia y/o anemia hemolítica agudas, con/sin evidencia de disfunción orgánica. Aparece típicamente en las 2 primeras horas de la infusión de oxaliplatino aunque hay casos más tardíos: hasta 6 días. Es más frecuente tras múltiples exposiciones (>16 ciclos), aunque en los pacientes retratados lo hace con más precocidad (4-5 ciclos)<sup>48</sup>.

## Mirando al futuro

Los avances en desensibilización se han producido a varios niveles. La mejora de pruebas *in vivo* e *in vitro* y la inclusión de las pruebas de provocación en los casos indicados ha mejorado la precisión diagnóstica y evitado desensibilizaciones en pacientes que no las precisan. El fenoendotipado de los pacientes, que nos aproxima al tipo de reacción y el mecanismo implicado en ella, nos permite implementar protocolos más dirigidos, con mejores resultados. Por último, el uso de fármacos biológicos en aquellos pacientes que presentan reacciones adversas sucesivas durante la desensibilización son un apoyo para alcanzar la tolerancia del fármaco problema.

Quedan aún metas por alcanzar como un mayor reconocimiento de los mecanismos implicados en reacciones tardías, el uso de biomarcadores que nos permitan mejorar el endotipado de los pacientes y un mayor conocimiento de poblaciones especiales como los pacientes portadores de mutaciones asociadas a reacciones graves de hipersensibilidad a fármacos o de los pacientes con alfa triptasemia hereditaria.

## Bibliografía

1. 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(1):1357-1366. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x
2. 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;31(5):364-384. doi:10.18176/jiaci.0712
3. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):574-580. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.044
4. 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(2):370-376. doi:10.1016/j.ygyno.2004.08.002
5. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, James Wedner H. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(3):275-282. doi:10.1016/S0091-6749(82)80004-3
6. Legere HJ, Palis RI, Bouza TR, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):418-424. doi:10.1016/j.jcf.2009.08.002
7. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1259-1266. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.009
8. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: State of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(12):1679-1689. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03825.x
9. O'Donovan WJ, Klorfajn I. Sensitivity to penicillin; anaphylaxis and desensitisation. *Lancet.* 1946;2(6422):444-446. doi:10.1016/s0140-6736(46)90972-5
10. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2004;92(4):426-432. doi:10.1016/S1081-1206(10)61778-4
11. Legere HJ, Palis RI, Bouza TR, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):418-424. doi:10.1016/j.jcf.2009.08.002
12. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, Podjasek JC, Rank MA, Li JTC, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):52-58. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.002
13. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(2):72-79.
14. 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;4(3):497-504. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.019
15. Altwerger G, Florsheim EB, Menderes G, Black J, Schwab C, Gressel GM, et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(12):2449-2456. doi:10.1007/s00432-018-2753-y
16. Berges-Gimeno M, Carpio-Escalona L, Longo-Muñoz F, Bernal-Rubio L, Lopez-Gonzalez P, Gehlhaar P, et al. Does Rapid Drug Desensitization to Chemotherapy Affect Survival Outcomes? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):254-263. doi:10.18176/jiaci.0425



17. Sancho-Serra M del C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting Fc $\epsilon$ RI internalization. *Eur J Immunol*. 2011;41(4):1004-1013. doi:10.1002/eji.201040810
18. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2005;94(5):575-580. doi:10.1016/S1081-1206(10)61136-2
19. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):159-170.e2. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.018
20. 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;137(4):1154-1164. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.039
21. Madrigal-Burgala R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: Outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(7):853-861. doi:10.1111/all.12105
22. Madrigal-Burgala R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A Large Single-Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):618-632. doi:10.1016/j.jaip.2018.07.031
23. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisén M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):1003-1005. doi:10.1016/j.jaip.2016.05.015
24. Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, et al. Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1621-1627.e6. doi:10.1016/j.jaip.2017.11.033
25. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(6):500-508. doi:10.1016/0091-6749(82)90174-9
26. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(9):896-902. doi:10.1111/j.1365-2222.1995.tb00033.x
27. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):E1316. doi:10.3390/ijms18061316
28. del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:217-233. doi:10.1159/000335637
29. Gladys Ang WX, Church AM, Kulic M, Choi HW, Wesley Burks A, Abraham SN. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest*. 2016;126(11):4103-4118. doi:10.1172/JCI87492
30. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):922-932. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.004.Rapid
31. Zhao W, Gomez G, Macey M, Kepley CL, Schwartz LB. In Vitro Desensitization of Human Skin Mast Cells. *J Clin Immunol*. 2012;32(1):150-160. doi:10.1007/s10875-011-9605-8
32. MacGlashan D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1317-1324. doi:10.1016/j.jaci.2004.08.037
33. Adnan A, Acharya S, Alenazy LA, de las Vecillas L, Giavina Bianchi P, Picard M, et al. Multistep IgE Mast Cell Desensitization Is a Dose- and Time-Dependent Process Partially Regulated by SHIP-1. *J Immunol*. 2023;210(6):709-720. doi:10.4049/jimmunol.2100485
34. Gelincik A, Demir S, Şen F, Bozbey UH, Olgaç M, Ünal D, et al. Interleukin-10 is increased in successful drug desensitization regardless of the hypersensitivity reaction type. *Asia Pac Allergy*. 2019;9(1):1-10. doi:10.5415/apallergy.2019.9.e9

35. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of Drug Desensitization: Not Only Mast Cells. *Front Pharmacol.* 2020;11(December):1-6. doi:10.3389/fphar.2020.590991
36. Farooque S, Lee T. Mechanisms of Aspirin-Sensitive Respiratory Disease – A Two-Compartment Model. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;142(1):59-63. doi:10.1159/000095999
37. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - An EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2013;68(7):844-852. doi:10.1111/all.12161
38. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):S116-S116. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.006
39. Madrigal-Burgaleta R, Alvarez-Cuesta E, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J.* 2022;15(6). doi:10.1016/j.waojou.2022.100640
40. Pagani M, Bvbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):990-997. doi:10.1016/j.jaip.2018.09.018
41. Yang BC, Castells MC. Utilizing Biologics in Drug Desensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23(1):1-11. doi:10.1007/s11882-022-01052-z
42. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch DM, Pasaoglu G, Sloane DE, Castells M. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1668-1680.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.02.013
43. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321-333. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.012
44. Jimenez-Rodriguez TW, Alvarez Labella M, Garcia-Neuer M, Lynch DMM, Castells M. Abstract 1769. Delayed hypersensitivity reactions to taxane can progress to Type I reactions: Management with desensitization. *Allergy.* 2018;73(S105):811. doi:10.1111/all.13540
45. Jimenez-Rodriguez TW, Manuel Marco de la Calle F, Lozano-Cubo I, Montoyo-Anton RA, Soriano-Gomis V, Gonzalez-Delgado P, et al. Converter Phenotype: A New Profile That Is Not Exclusive to Taxanes. *Front Allergy.* 2021;2(January):1-9. doi:10.3389/falgy.2021.785259
46. Vega A, Peña MI, Torrado I. Use of Rapid Drug Desensitization in Delayed Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Front Allergy.* 2021;2(786863). doi:10.3389/falgy.2021.786863
47. Curtis BR, Hsu YMS, Podoltsev N, Lacy J, Curtis S, Samuel MS, et al. Patients treated with oxaliplatin are at risk for thrombocytopenia caused by multiple drug-dependent antibodies. *Blood.* 2018;131(13):1486-1489. doi:10.1182/blood-2017-10-812461
48. Stack A, Khanal R, Denlinger CS. Oxaliplatin-induced Immune Thrombocytopenia: A Case Report and Literature Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20(1):e1-e4. doi:10.1016/j.clcc.2020.07.007