

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“ASOCIACIÓN ENTRE LA SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS Y EL
DESARROLLO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A PACLITAXEL
EN PACIENTES CON CANCER”**

Por

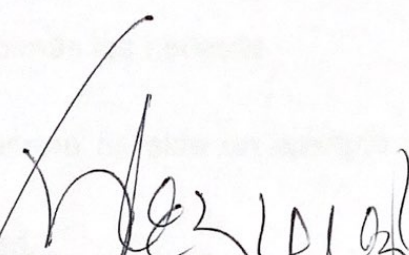
Dra. Alejandra Canel Paredes

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INUNOLOGÍA CLÍNICA**

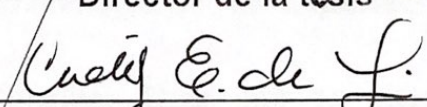
Diciembre, 2021.

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS Y EL
DESARROLLO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A PACLITAXEL
EN PACIENTES CON CANCER”**


Aprobación de la Tesis:




Dra. med. Sandra Nora González-Díaz
Director de la tesis



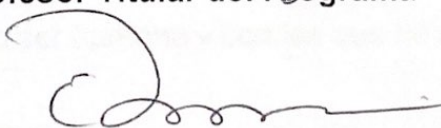
Dra. Cindy Elizabeth de Lira Quezada
Coordinador de Enseñanza



Dra. Carlos Macouzet Sánchez
Coordinador de Investigación



Dra. med. Sandra Nora González-Díaz
Profesor Titular del Programa



Dra. med. Felipe Arturo Moreales Martínez
Subdirectora de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Enrique y Beatriz, que con su apoyo, esfuerzo y confianza he llegado hasta donde estoy. Ellos son a quienes debo toda mi formación humana y estuvieron ahí siempre cuando más los necesité.

A mi hermana, Lorena, que siempre ha sido un ejemplo para mí en cuanto a perseverancia, esfuerzo y bondad.

Al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, especialmente mi directora de tesis, la Dra. Sandra Nora González Díaz, por su enseñanza y por su apoyo fundamental para la realización de este proyecto de investigación y a mis asesores, la Dra. Rosalaura Villarreal y Alejandra Macías, por guiarme en cada paso y estar al pendiente durante la elaboración de este proyecto, compartiendo sus conocimientos siempre de la mejor manera.

A mis compañeras de generación, con quienes conviví durante 2 años de mi vida, que me hicieron crecer como ser humano y con las que he compartido los buenos y malos momentos de la vida.

Por último agradezco a mi esposo Balles quien siempre ha estado a mi lado, escuchándome y apoyándome en cada paso del camino y quien es mi principal motor para continuar dando lo mejor de mí.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	8
1. RESUMEN	8
Capítulo II	10
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	14
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	15
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	16
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Capítulo VI	20
6. RESULTADOS	20
Capítulo VII	29
7. DISCUSIÓN	29
Capítulo VIII	33
8. CONCLUSIÓN	33
Capítulo IX	34
9. ANEXOS	34
Capítulo X	46
10. BIBLIOGRAFÍA	46
Capítulo XI	53
11. RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas	17
Tabla 2. Alérgenos ambientales y alimentarios.....	18
Tabla 3. Sensibilización y desarrollo de RHS a paclitaxel.....	21
Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de RHA a paclitaxel.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sensibilización en las pruebas cutáneas y desarrollo de RHS... 22	
Figura 2. Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos (A) y alérgenos alimentarios (B)..... 23	
Figura 3. Frecuencia de síntomas durante las RHS en porcentaje (%). 25	
Figura 4. Frecuencia de enfermedades atópicas..... 26	
Figura 5. Historia de atopia y desarrollo de RHS. 27	

LISTA DE ABREVIATURAS

RHS: Reacción de Hipersensibilidad

Capítulo I

1. RESUMEN

El paclitaxel es un agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de múltiples tipos tumores malignos, principalmente de origen ginecológico, como mama, ovario, endometrio y cérvix, pero también para otros tipos de cáncer como el del pulmón, gastrointestinales, entre otros. Desafortunadamente, su uso se puede ver limitado por el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) a este fármaco.

El paclitaxel fue descubierto a partir del árbol *Taxus brevifolia* en 1970 y más adelante también fue aislado en pequeñas cantidades a partir de los nogales (*Junglans rupestris*) y de los avellanos (*Corylus Avellana*). En algunos pacientes, se ha observado el desarrollo de anafilaxia en la primera exposición al paclitaxel, lo que sugiere que pudo haber ocurrido una sensibilización primaria al fármaco a través de alérgenos ocultos o no identificados, que producen reactividad cruzada. Incluso hay reportes de casos de pacientes sensibilizados a frutos secos como la nuez y la avellana que reaccionaron en la primera exposición al paclitaxel, lo

que sugiere que la sensibilización se produjo a través de la exposición previa a estos frutos secos.

Por lo que las plantas más estrechamente relacionadas tendrán mayores cantidades de antígenos compartidos, pudiendo llevar a un mayor riesgo de reactividad cruzada entre estos alérgenos, conduciendo al desarrollo de sensibilización a los taxanos sin exposición previa al medicamento mediante reactividad cruzada con pólenes y alimentos con un origen filogenético similar.

Por lo tanto, las pruebas cutáneas podrían ser útiles para identificar a pacientes en los que existe un mecanismo mediado por IgE por reactividad cruzada con alérgenos, como herramienta de valoración de riesgo para el desarrollo de RHS subsecuentes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la sensibilización a alérgenos ambientales y/o alimentarios y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata a Paclitaxel en pacientes con cáncer.

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades crónico-degenerativas son responsables de la mayoría de las muertes en todo el mundo,¹ y según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud en 2019, la incidencia y mortalidad por cáncer ha ido en aumento convirtiéndolo en una de las principales causas de muerte a nivel mundial.² El informe más reciente de 2020 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer³ reveló que el cáncer de mama femenino superó al cáncer de pulmón como el más comúnmente diagnosticado, sin embargo, el de pulmón siguió siendo la principal causa de muerte por cáncer.²

La elección del tratamiento con quimioterapia depende de factores como el tipo de cáncer diagnosticado y el estadio de la enfermedad. El paclitaxel es un agente quimioterapéutico de primera línea en el tratamiento de cánceres ginecológicos como el de mama, ovario, endometrio y otros tipos cáncer como el de pulmón de células no pequeñas, entre otros,⁴ que como se mencionó anteriormente, son los tipos más frecuentes y mortales a nivel mundial. Desafortunadamente, su uso se puede ver limitado por el desarrollo de RHS a este fármaco.⁵

Aunque la frecuencia de dichas reacciones se ha reducido gracias al uso de la premedicación, todavía se producen RHS en el 6% y 11% de los pacientes que reciben paclitaxel.^{6,7} Estas reacciones, pueden ir desde rubor, dolores musculoesqueléticos, parestesias, disnea, opresión torácica, sibilancias y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea, hasta cambios hemodinámicos como hipertensión, hipotensión y síncope.⁸

Los mecanismos de las RHS a los taxanos aún no se han establecido,⁹ sin embargo, una característica distintiva del paclitaxel, es que cuando se presentan RHS, típicamente ocurren durante la primera o segunda infusión y suelen desarrollarse entre segundos y minutos después de haberla iniciado, lo sugiere distintas posibilidades: a) que la sensibilización previa pudo haber ocurrido de manera inadvertida a través de alérgenos que pudieran tener reacción cruzada con el Paclitaxel, b) que el mecanismo no es mediado por IgE, como por la activación directa de mastocitos o basófilos, c) que no fue necesaria una sensibilización previa con el fármaco para producir la hipersensibilidad o d) una combinación de los mecanismos previos.¹⁰

El descubrimiento y desarrollo de los taxanos, data desde la década de los 70's cuando el paclitaxel se obtuvo a partir del Tejo del Pacífico o Tejo común (*Taxus*

brevifolia)¹¹ y más tarde el Docetaxel se obtuvo del Tejo inglés (*Taxus bacatta*).

^{10,11,12, 13} Ambos árboles pertenecen a la familia Taxaceae que a su vez corresponden al orden de los pinales, por lo que los géneros de esa familia son coníferos y resinosos, al igual que aquellos en las familias Pinaceae (*Pinnus spp* y *Cedrus spp*) y Cupressaceae (*Cupressus spp* y *Juniperus spp*), pertenecientes al mismo orden.¹⁴

Más adelante, el paclitaxel también se aisló en pequeñas cantidades de los nogales (*Junglans rupestris*) y de los avellanos (*Corylus Avellana*)¹⁵ y hay reportes de caso de pacientes sensibilizados a frutos secos como la nuez y la avellana que reaccionaron en la primera exposición al paclitaxel, lo que sugiere que la sensibilización se produjo a través de la exposición previa a estos frutos secos.^{16,17}

Además, en un estudio de Vanhalen et al, sujetos que viven en Bélgica, donde las especies de *Taxus sp.* se encuentran exclusivamente, tenían sensibilización positiva al árbol, en comparación con los sujetos que viven en el Congo y Perú, y en un análisis de subgrupos, se encontraron significativamente más anticuerpos específicos anti paclitaxel entre los pacientes atópicos (alérgicos al polen de *Betula sp.*) en comparación con los controles sanos no atópicos¹⁸. En otro

estudio realizado por Feldeg et al, que analizaron a diecisiete pacientes con HSR a taxanos, el 47% de ellos tenían antecedentes de atopia ¹⁰. lo que sugiere que la atopia podría desempeñar un papel como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de RHS.

Por lo que a medida que las relaciones filogenéticas se han aclarado mejor, las plantas más estrechamente relacionadas tendrán mayores cantidades de antígenos compartidos, pudiendo llevar a una reactividad cruzada entre estos alérgenos. ¹⁹ Esto sugiere que la sensibilización a los taxanos puede desarrollarse sin exposición previa al medicamento a través de reactividad cruzada con pólenes y alimentos ²⁰ con un origen filogenético similar.

Por lo tanto, las pruebas cutáneas podrían ser útiles para identificar a pacientes en los que existe un mecanismo mediado por IgE por reactividad cruzada con alérgenos, como herramienta de valoración de riesgo para el desarrollo de RHS subsecuentes. ^{7,17, 21}

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna

Los pacientes con sensibilización a alérgenos alimentarios y/o ambientales tienen mayor riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.

Hipótesis Nula

Los pacientes con sensibilización a alérgenos alimentarios y/o ambientales no tienen mayor riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

Objetivo General.

Evaluar la asociación entre la sensibilización a alérgenos ambientales y/o alimentarios y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata a paclitaxel en pacientes con cáncer.

Objetivos Específicos.

- Evaluar la asociación entre los antecedentes atópicos con el riesgo de desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas.
- Analizar la frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos, frutos secos y a paclitaxel y su asociación por reactividad cruzada con *Taxus spp.*

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y prospectivo en pacientes con diagnóstico reciente de cualquier tipo de cáncer, en cualquier estadio, a los que se les iba a administrar quimioterapia con paclitaxel por primera vez. La investigación se realizó de manera conjunta entre el departamento de Oncología Médica y el de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, Nuevo León, México. El estudio fue aprobado por el comité de ética (clave de aprobación AL20-00011) de la misma institución y fue llevado a cabo de agosto 2020 a julio 2021.

Pacientes

Se incluyeron 76 pacientes de ambos géneros en el estudio, en un rango de 22 a 79 años de edad y se excluyeron a aquellos menores a 18 años de edad. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Tabla 1	
Variable	Global n=76(%)
Género n(%)	
Femenino	61 (80.2)
Masculino	15 (19.7)
Edad, media(DE)	53.18(12.84)
Tipo de cáncer	
Mama	22 (28.9)
Ovario	13 (17.1)
Pulmón	11 (14.6)
Cervix	10 (13.2)
Endometrio	8 (10.5)
Gastrointestinal	8 (10.5)
Otros	4 (5.3)
Estadío	
Temprano (I-II)	17 (22.4)
Tardío (III-IV)	59 (77.6)
Antecedentes atópicos *	
Personales	28 (36.8)
Heredofamiliares	22 (28.9)

Los datos son expresados en media (DE) o número (%)

** 7 pacientes tuvieron tanto antecedentes heredofamiliares como personales de atopia.*

A todos los pacientes se les administró una premedicación a base de dexametasona 8 mg intravenosa, cloropiramina 20 mg intravenosa, ondansetrón 8 mg intravenosa y al finalizarla se inició la infusión de paclitaxel diluida en 500-1000 cc de fisiológico para 3 horas en el departamento de Oncología, el cual estaba equipado con los medicamentos necesarios en caso de presentarse una

reacción de hipersensibilidad (epinefrina, corticoesteroides, antihistamínicos, broncodilatadores, oxígeno suplementario, etc).

Intervención

Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes dieron su consentimiento informado verbal y por escrito, tras lo cual se les aplicó un cuestionario que valoraba sus antecedentes heredofamiliares y personales sobre enfermedades crónico degenerativas, atópicas y oncológicas. Posteriormente se procedió a la aplicación de pruebas cutáneas por punción (prick) en la cara interna del antebrazo derecho con dispositivo con Multitest® con extractos alergénicos de pólenes de árboles y alimentos (frutos secos) elaborados por el proveedor mexicano Allerquim (Tabla 2), además de un testigo positivo (fosfato de histamina 10mg/ml), un testigo negativo (solución glicerinada) y el fármaco paclitaxel a una concentración de la ampolla 6 mg/ml (ampolla 30 mg/5ml).

Tabla 2. Alérgenos ambientales y alimentarios.

Tabla 2.	
Alérgenos ambientales	Alérgenos alimentarios
<i>Alnus</i> spp (Aliso)	Almendra
<i>Cedrus deodara</i> (Cedro)	Avellana
<i>Cupressus</i> spp (Ciprés)	Cacahuete
<i>Juniperus</i> spp (Sabino)	Nuez
<i>Juglans rupestris</i> (Nogal)	Piñón
<i>Pinus</i> spp (Pino)	Pistache

Se consideró una prueba positiva a aquella cuyo promedio del diámetro mayor y el diámetro menor, fuera ≥ 3 mm al testigo negativo, a los 15 minutos de la aplicación de la prueba. En los casos en que la prueba cutánea por punción a Paclitaxel resultó negativa, se aplicó una prueba intradérmica en la cara externa del brazo a una dilución de 1:100 y 1:10. Se consideró una reacción positiva mediada por IgE a una rocha de diámetro ≥ 3 mm en comparación con el control negativo de solución glicerinada a los 15 minutos de la aplicación de la prueba intradérmica.

Análisis Estadístico

Las características demográficas y clínicas en los 76 pacientes incluidos en el estudio fueron descritas como media (\pm desviación estándar) y porcentajes (%) para variables categóricas. La normalidad fue determinada mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov. Se determinó el valor de P, entre dos grupos, mediante una prueba T de Student y una prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se calculó la razón de momios con un intervalo de confianza de 95%.

Capítulo VI

6. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 80 pacientes, de los cuales 4 rechazaron su participación en el estudio. Los restantes 76 cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en el estudio. De los 76 pacientes 80.2% (n=61) eran mujeres, el rango de edad se encontró entre 22 y 87 años, con un promedio de edad de 53 años (DE 12.84).

En cuanto a los tipos de cáncer que presentaban los pacientes, 28.9% (n=22) eran de mama, 17.1% (n=13) de ovario, 14.5% (n=11) de pulmón, 13.2% (n=10) de cérvix, 10.5% (n=8) de endometrio, 10.5% (n=8) gastrointestinal, 2.6% (n=2) de testículo, 1.3% (n=1) de mandíbula y 1.3% (n=1) de mediastino. El 22.4% de los pacientes (n=17) tenían cáncer en estadios tempranos (I-II) y el resto 77.6% (n=59) en etapas avanzadas (III-IV) (Tabla 1).

Sensibilización a alérgenos con el desarrollo de RHS

El total de pacientes que presentaron una RHS inmediata fueron 9, que representa el 11.8% del total de la población de estudio. Todos fueron mujeres, con una media de edad de 43 años: 4 tenían cáncer de ovario, 3 de endometrio y 2 de mama (Tabla 3).

Tabla 3. Sensibilización y desarrollo de RHS a paclitaxel.

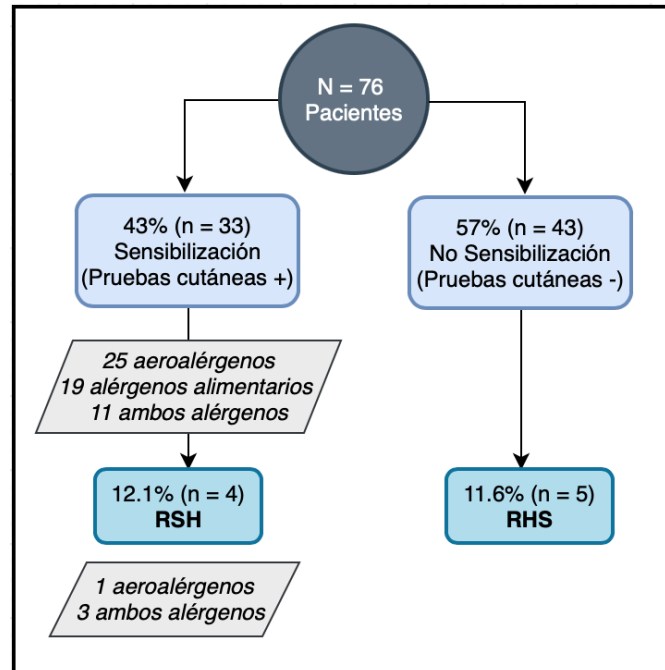
Paciente	Género	Edad	Cáncer	Estadio	Antecedente personal de atopía	Antecedente familiar de atopía	Sensibilización a aeroalérgenos	Sensibilización a alérgenos alimentarios	Sensibilización a Paclitaxel
1	Femenino	70	Endometrio	Avanzado	No	Alergia alimentaria	No	No	No
2	Femenino	55	Endometrio	Avanzado	No	No	No	No	No
3	Femenino	52	Ovario	Avanzado	Rinitis alérgica y UCE	Rinitis alérgica y asma	Alnus spp	Avellana, cacahuete y pistache	No
4	Femenino	54	Ovario	Avanzado	Rinitis alérgica y UCE	No	Junglans rupestris	Cacahuete	No
5	Femenino	40	Mama	Avanzado	No	Rinitis alérgica	Junglans rupestris	No	No
6	Femenino	41	Endometrio	Avanzado	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Junglans rupestris y Cupressus spp	Avellana y cacahuete	Sí
7	Femenino	50	Ovario	Temprano	UCE	No	No	No	No
8	Femenino	58	Mama	Temprano	Rinitis alérgica	Alergia a penicilina	No	No	No
9	Femenino	48	Ovario	Avanzado	Rinitis alérgica	No	No	No	No

UCE: Urticaria crónica espontánea

En cuanto a las pruebas cutáneas por punción, 43% (n=33) de los individuos tuvieron sensibilización a algún alérgeno (25 a aeroalérgenos, 19 a alérgenos

alimentarios y 11 a ambos) y 57% (n=43) no presentaron ninguna sensibilización. (Figura 1).

Figura 1. Sensibilización en las pruebas cutáneas y desarrollo de RHS



RHS: Reacciones de hipersensibilidad

La frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios fue la siguiente: (Figura 2)

- Aeroalérgenos: *Junglas rupestris* (n=13), *Alnus spp* (n=9), *Juníperus spp* (n=8), *Cupressus spp* (n=4), *Cedrus deodara* (n=2) y *Pinnus spp* (n=1).

- Alérgenos alimentarios: pistache 30% (n=10), avellana 18% (n=6), cacahuate 15% (n=5), nuez 6% (n=2), piñón 6% (n=2) y almendra 0% (n=0).

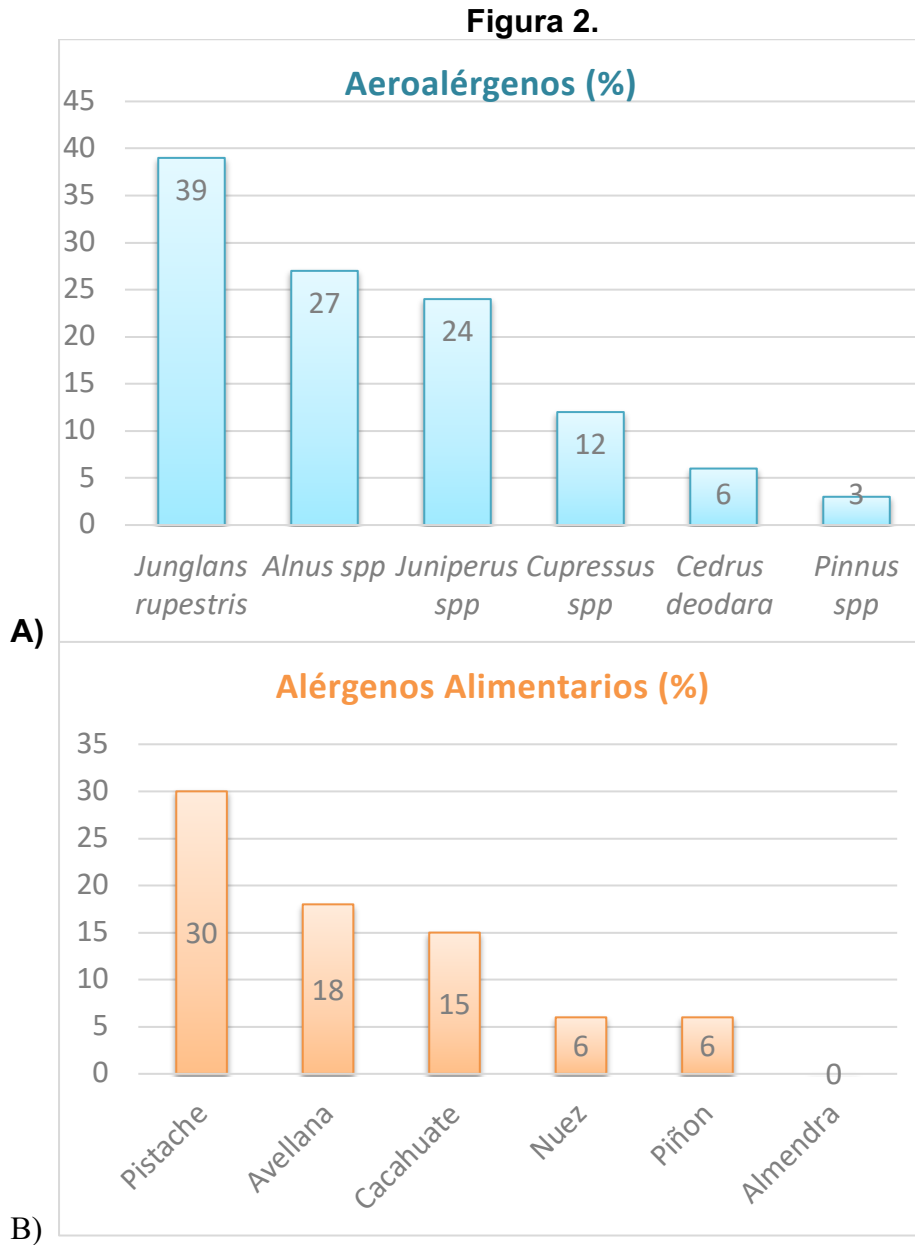


Figura 2. Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos (A) y alérgenos alimentarios (B).

Del 43% (n=33) de pacientes sensibilizados, 12.1% (n=4) presentaron una RHS (3 tenían sensibilización a ambos alérgenos y otro sólo a un aeroalérgeno). Por el contrario, del 56% (n=43) de los individuos no sensibilizados, 11.6% (n=5) presentaron RHS, ($p=1$), con un OR de 1.33 [IC95% (0.139-12.758), $p=0.803$]).

De los 9 pacientes que presentaron una RHS, 4 ocurrieron durante los primeros 5 minutos del inicio de la infusión, cuatro entre los 5-15 minutos y 1 entre 15-30 minutos. Con respecto a la gravedad de la reacción según la clasificación de Brown,²² 1 fue catalogada como leve, 6 como moderadas y 2 como graves.

En cuanto a la frecuencia de síntomas que los pacientes presentaron durante las reacciones, la mayoría fueron cutáneos (rash, eritema y prurito) y neuromusculares (dolor lumbar, cefalea y alteraciones visuales), seguido de síntomas respiratorios (disnea, opresión de pecho y desaturación de oxígeno) y gastrointestinales (náusea y dolor abdominal) y los encontrados con menor frecuencia fueron los síntomas cardiovasculares (hipertensión y presíncope), los síntomas orofaríngeos (ahogamiento) y los síntomas generales (escalofríos) (Figura 3).

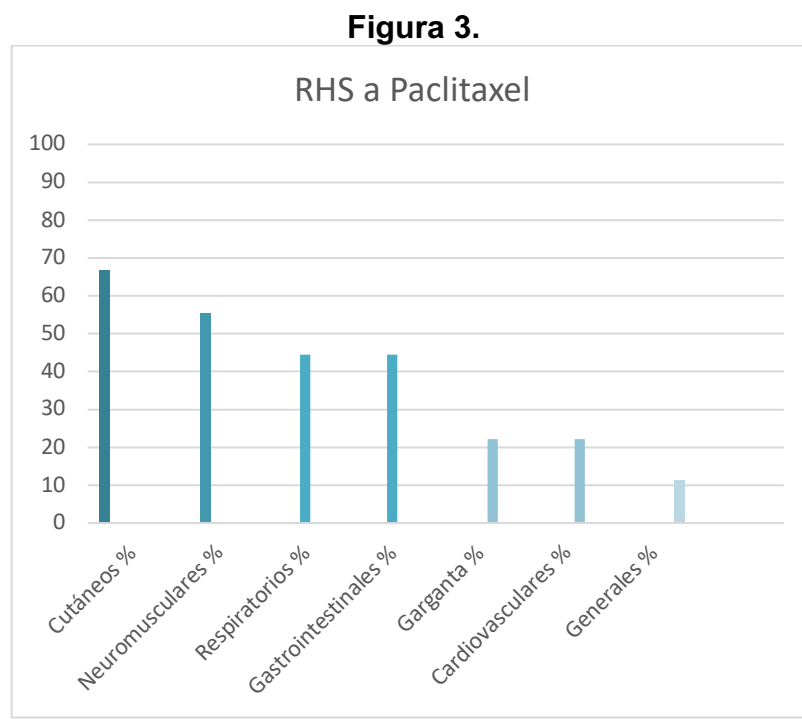


Figura 3. Frecuencia de síntomas durante las RHS en porcentaje (%).

RHS= reacciones de hipersensibilidad

Antecedente atópicos y el desarrollo de RHS

Se interrogó a los pacientes respecto a sus antecedentes heredofamiliares y personales de atopia, y se encontró que 43 pacientes tenían antecedentes atópicos (28 personales, 22 familiares y 7 ambos). Las comorbilidades alérgicas encontradas con mayor frecuencia fueron las siguientes: (Figura 4)

- Antecedentes personales (n=28): rinitis alérgica (n=19), urticaria crónica espontánea (n=7), alergia a medicamentos (n=7: 6 pacientes eran alérgicos

a B-lactámicos, 1 paciente a AINEs y 1 paciente a lincomicina), asma (n=1) y alergia alimentaria (n=1).

- Antecedentes heredofamiliares (n=22): rinitis alérgica (n=13), asma (n=10), alergia alimentaria (n=3), anafilaxia (n=2), alergia a medicamentos (B-lactámicos) y a veneno de himenópteros (n=1, cada uno).

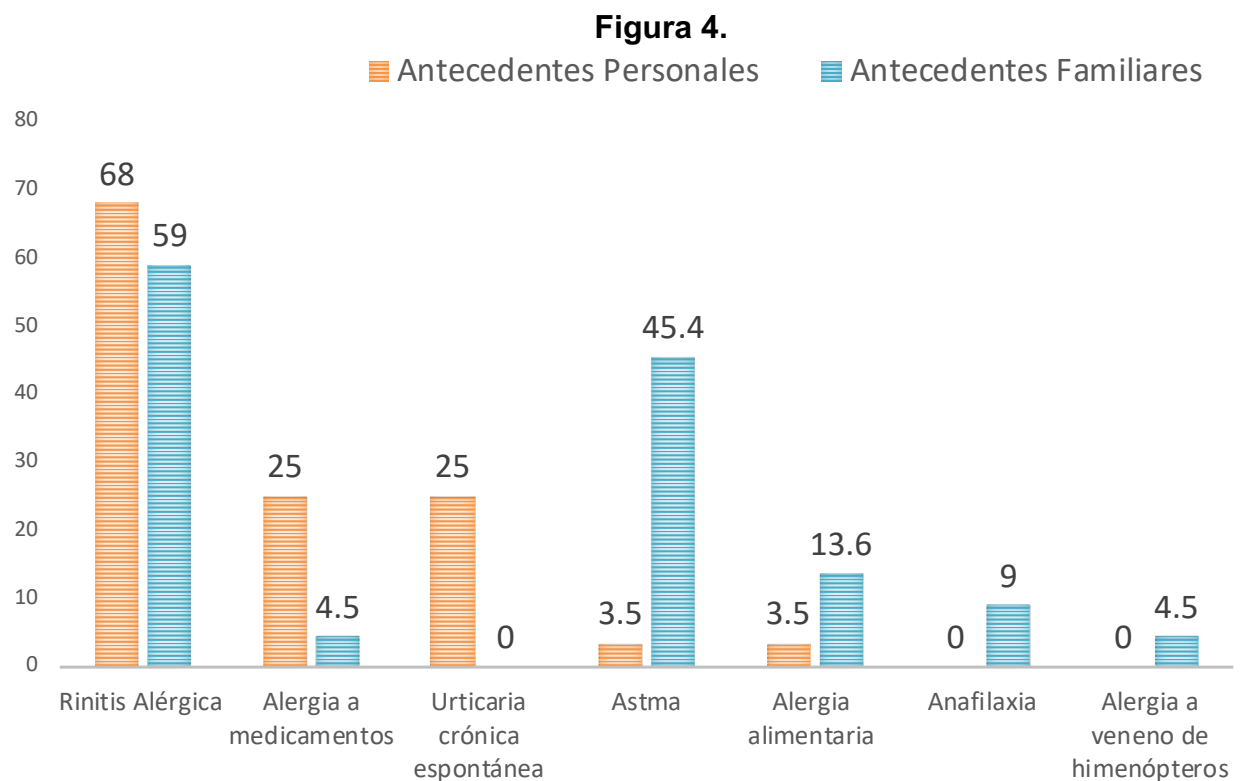


Figura 4. Frecuencia de enfermedades atópicas.

Del total de pacientes, 57% (n=43) tenían antecedentes atópicos (familiar y/o personal), de los cuales 19% presentaron una RHS. (Figura 5), encontrándose

un OR de 8 [IC95% (1.417 – 43.770), p=0.018] al comparar el antecedente de atopia (familiar y personal) con el desarrollo de RHS, siendo estadísticamente significativo. Asimismo, el antecedente únicamente familiar o personal de atopia mostró un OR 5 [CI95%(1.066 – 24.193), p=0.041] y OR 4.6 [CI95% (1.016 – 21.334), p=0.048] respectivamente. Sin embargo, la sensibilización a alérgenos no fue estadísticamente significativa para el desarrollo de RHS (Tabla 4).

Figura 5.

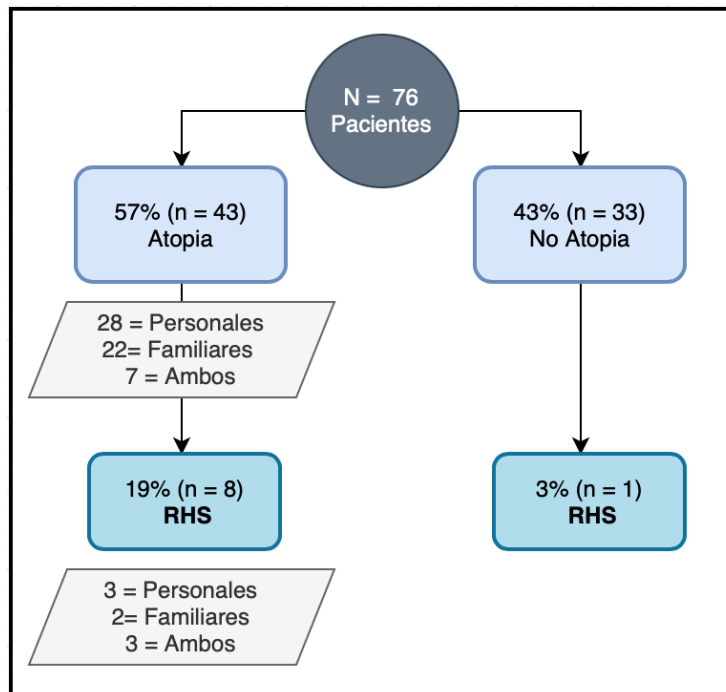


Figura 5. Historia de atopia y desarrollo de RHS.

RHS: Reacciones de hipersensibilidad

Pruebas cutáneas a Paclitaxel y desarrollo de RHS

Únicamente 4 pacientes del total presentaron una prueba cutánea por punción positiva a paclitaxel; uno de los cuales presentó RHS a la administración del fármaco ($p=0.403$), sin embargo, todos tenían antecedentes atópicos y sensibilización tanto a aeroalérgenos como a alérgenos alimentarios. Todas las pruebas intradérmicas para paclitaxel fueron negativas.

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de RHA a paclitaxel.

Variable	OR	95% IC		P
AP y AHF de atopia	8	1.417	43.770	0.018
AP	5	1.066	24.193	0.041
AHF	4.6	1.016	21.334	0.048
Sensibilización a ambos alérgenos	1.333	0.139	12.758	0.803
Sensibilización a aeroalérgenos	1	0.545	1.577	0.367
Sensibilización a alérgenos alimentarios	1.513	0.316	7.255	0.605

AP= Antecedentes personales. AHF: Antecedentes heredofamiliares.

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

Los taxanos son un grupo de agentes quimioterapéuticos utilizados principalmente en el tratamiento de cancer ginecológico (ovario, endometrio, mama), pulmonar (carcinoma de células no pequeñas), tumores gastrointestinales (pancreáticos, gástricos) y otro tipo de tumores sólidos (cabeza y cuello, próstata, etc)²³ y producen RHS inmediatas en aproximadamente 10% de los casos.²⁴ En este estudio 11.8% de los individuos presentaron una RHS inmediata lo cual es similar con la prevalencia reportada en la literatura.^{17, 25.}

Tradicionalmente, las RHS se han clasificado según Gell y Coombs en reacciones inmunológicas I a IV, sin embargo, en la actualidad se describen nuevos mecanismos de la anafilaxia cuyo mecanismo subyacente no está del todo comprendido. Los endotipos de anafilaxia incluyen reacciones por activación directa de mastocitos y basófilos mediadas y no mediadas por IgE, reacciones por liberación de citoquinas, por activación directa del complemento o mixtas.^{25,}

^{26, 27} Pero a diferencia de las RHS que ocurren con otros quimioterapéuticos, las reacciones a los taxanos generalmente ocurren en la primera exposición y un

porcentaje menor durante la segunda exposición, lo que sugiere que el mecanismo subyacente ocurre por activación directa de mastocitos y/o basófilos pero dejando la posibilidad de que los pacientes se hayan sensibilizado de manera primaria a través de epítomos similares²⁸ con reactividad cruzada mediante exposición previa a pólenes,^{27, 29, 30} alérgenos alimentarios o con un mecanismo subyacente a la RHS no mediado por IgE.

Además del árbol del tejo, los taxanes se han aislado de árboles de avellana y del nogal y sus frutos secos, que pueden proveer fuentes potenciales de exposición ambiental y de reactividad cruzada^{17, 29} y en nuestro estudio, *Junglans rupestris* y la avellana fueron el primer y segundo alérgenos a los que los pacientes estaban sensibilizados con mayor frecuencia con un 39% y 19%, respectivamente. Sin embargo, *Junglans rupestris* es un árbol que se encuentra frecuentemente en el noreste de México cuyo polen es detectado principalmente en primavera,³¹ lo que podría explicar su alta tasa de sensibilización en nuestra población de estudio. Asimismo, de acuerdo con los datos más recientes de sensibilización a alérgenos alimentarios, el cacahuete y la avellana fueron los 2º y 4º alérgenos alimentarios más frecuentemente encontrados en un estudio también realizado en el noreste de México³².

Las reacciones de tipo I clásicas generalmente comienzan a los pocos minutos del inicio de la infusión e incluyen prurito, rubor, urticaria, angioedema, opresión de garganta, dificultad para respirar, sibilancias, náuseas, diarrea, hipotensión, síncope, convulsiones y colapso cardiovascular que puede ser mortal.³³ Pero además de estos síntomas típicos, se han descrito otros síntomas atípicos, principalmente a quimioterapéuticos como el paclitaxel y anticuerpos monoclonales, que incluyen dolor lumbar, torácico o abdominal, escalofríos y fiebre, en los que no se ha documentado evidencia de IgE,^{34, 35, 36} y que como se muestra en la Figura 3, ambos fenotipos de RHS fueron observados en nuestra población de estudio

Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que documenta la sensibilización a alérgenos en pacientes que nunca han recibido paclitaxel. Se aplicaron pruebas cutáneas por punción para comprobar si existía un involucro mediado por IgE en el desarrollo de anafilaxia, a través de sensibilización primaria a alérgenos ambientales o alimentarios, sin embargo, a pesar de que 43% de los individuos presentaron sensibilización a estos alérgenos, no se encontró una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de RHS a paclitaxel en

pacientes nunca antes expuestos al medicamento, es decir, sin sensibilización previa. Asimismo, las pruebas cutáneas a paclitaxel resultaron positivas en 4 de los 76 pacientes y aunque todos mostraron antecedente de atopia y pruebas cutáneas positivas a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios, únicamente 1 paciente desarrolló RHS, lo que sugiere que la RHS mediada por IgE no es la única vía de la anafilaxia, sino que existen otros mecanismos capaces de provocar estas reacciones.²⁶

Por el contrario, se encontró que el tener antecedentes atópicos, principalmente enfermedades respiratorias alérgicas en más del 70% de nuestros pacientes, independientemente de la previa sensibilización a alérgenos, es un factor de riesgo para el desarrollo de RHS, mostrando una relación significativa entre éstas dos variables.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

La sensibilización mediada por IgE es uno de los mecanismos involucrados en las RHS a paclitaxel, por lo que una sensibilización previa a aeroalérgenos o alérgenos alimentarios no representa la única vía por la que el paciente desarrolla anafilaxia durante la primera administración del medicamento, ya que existen otros mecanismos inmunológicos involucrados en las RHS a quimioterapéuticos. Por otro lado, el antecedente de atopia (personal o familiar) representa un factor de riesgo para el desarrollo de anafilaxia en la primera administración del paclitaxel. Se requieren de más estudios que incluyan a un mayor número de pacientes para clarificar de mejor manera esta observación. Finalmente, esto puede ser un área de oportunidad para realizar una adecuada valoración Alergo-Oncológica que lleve a cabo una evaluación integral mediante una herramienta de estratificación para pacientes de alto riesgo, previo a la administración del primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel.

Capítulo IX

9. ANEXOS

a. Cuestionario del Protocolo

Encuesta del protocolo

“Asociación entre la sensibilización de alérgenos y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel en pacientes con cancer.”

I. Ficha de Identificación

Nombre:

Registro: _____

Género: M _____ F _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Fecha de la consulta: _____

Teléfono y domicilio (incluir municipio de residencia):

Estado civil: _____ Escolaridad: _____

Ocupación: _____

II. Antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas

Coloque una “X” si algún miembro de su familia o usted padece enfermedades como:

	Heredofamiliares	Personales
Diabetes mellitus		
Hipertensión arterial sistémica		
Insuficiencia renal		

Cardiopatía isquémica		
Infarto cerebral		
Enfermedad Tiroidea		
Enfermedad Reumatológica		

III. Antecedentes de enfermedades atópicas

Coloque una "X" si algún miembro de su familia o usted padece enfermedades como:

	Heredofamiliares	Personales
Asma		
Rinitis alérgica		
Dermatitis atópica		
Urticaria		
Alergia a medicamentos no quimioterapéuticos		
Alergia a medicamentos quimioterapéuticos		
Alergia a alimentaria		
Alergia a picadura de insectos		
Síndrome de alergia oral		
Anafilaxia		

III. Antecedentes de enfermedades oncológicas

Coloque una "X" si algún miembro de su familia o usted ha padecido:

	Heredofamiliares	Personales
Mama		
Ovario		
Endometrio		
Cérvix		
Pulmón		
Laringe		
Peritoneal		
Vejiga		

Testículo		
Esófago		
Colon		
Próstata		
Sarcoma de Kaposi		
Hemangioendotelioma Epitelioide		
Linfoma		
Leucemia		
Otro		

Estadio		
Paclitaxel	Pápula	Mácula
Testigo (+)		
¿Ha recibido previamente Quimioterapia?		
Testigo (-)		
¿El tratamiento de QT actual es monoterapia o QT combinada?		
Prick 1:1		
Testigo Intradérmica (-)		
Intradérmica 1:100		
Intradérmica 1:10		

IV. Pruebas Cutáneas

Aeroalérgenos	Pápula	Mácula	Alimentarias	Pápula	Mácula
Alnus spp			Almendra		
Cedrus deodara			Avellana		
Cupressus spp			Cacahuete		
Junglans rupestris			Nuez		
Juniperus spp			Piñón		
Pinnus spp			Pistache		

Firma del médico que aplicó la encuesta: _____

b. Carta de Consentimiento

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Asociación entre la sensibilización de alérgenos y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel en pacientes con cáncer.
Nombre del Investigador Principal	Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Servicio / Departamento	Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, N.L. México
Teléfono de Contacto	8186544321
Persona de Contacto	Dra. Alejandra Canel Paredes
Versión de Documento	Versión 2.0
Fecha de Documento	14 de Agosto de 2020

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Se le está pidiendo participar en ese estudio a pacientes con diagnóstico de cáncer y que vayan a iniciar el primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel. El propósito del estudio es confirmar la sensibilización (proceso por el cual una persona se vuelve sensible y puede producir una reacción alérgica) hacia diferentes alérgenos (partículas) de pólenes de árboles o alimentos, mediante la aplicación de pruebas cutáneas (pruebas en la piel) y posteriormente con el fármaco Paclitaxel. Esto tiene como finalidad documentar más adelante si presenta una reacción de hipersensibilidad (alérgica) al paclitaxel durante la primera o segunda sesión de quimioterapia y relacionarlo con el resultado de las pruebas cutáneas. De esta manera podremos analizar la relación entre la exposición previa a alérgenos (partículas) ambientales o alimentarios, con el desarrollo de sensibilización por reactividad cruzada (cuando dos partículas comparten características similares y se produce una reacción alérgica tras la exposición a una de ellas) en pacientes que nunca habían sido expuestos a paclitaxel.

Por esta razón, estamos realizando este estudio de investigación para determinar si existe una relación entre la sensibilización que no ha producido síntomas, antes del uso del paclitaxel y el desarrollo posterior de reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) al iniciar la quimioterapia.

2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de Agosto 2020 a Agosto 2021, y la participación del paciente e el estudio es de una sola ocasión. Se invitará a participar a todos los sujetos que cumplan con los requisitos y serán referidos del Departamento de Oncología Médica y Clínica hacia el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica y del del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Monterrey, Nuevo León.

3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Para participar en este estudio Usted deberá tener una edad igual o mayor de 18 años, con diagnóstico de cáncer y que vaya a iniciar quimioterapia con paclitaxel.

Si Usted ya cuenta con tratamiento previo con paclitaxel, no podrá participar en este estudio.

4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

No existe tratamiento con el que se trabaje en este estudio.

5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

El estudio incluye una sola visita en la que Usted recibirá información de forma clara y detallada de cómo se realizará; si decide participar, necesitará firmar este formato de consentimiento.

A los pacientes que acudan por primera vez a la aplicación de su primer ciclo de quimioterapia en el Departamento de Oncología del “Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González” se les aplicará un cuestionario en donde se les realizaran preguntas sobre sus antecedentes familiares y personales de enfermedades alérgicas y otras condiciones médicas. Posteriormente, se confirmará la sensibilización a alérgenos mediante la aplicación de pruebas

cutáneas mediante la punción con una lanceta en la cara interna del brazo derecho con extractos alérgicos de pólenes de árboles y alimentos (frutos secos):

ALÉRGENOS AMBIENTALES (Árboles): *Alnus* spp (Aliso, Aile, Abedul), *Cedrus deodara* (Cedro), *Cupressus* spp (Ciprés), *Juniperus* spp (Sabino), *Juglans rupestris* (Nogal) y *Pinus* spp (Pino).

ALÉRGENOS ALIMENTARIOS (Frutos secos): Avellana, Almendra, Nuez, Piñón, Pistache y Cacahuete.

Secundario a esto, se aplicarán nuevamente pruebas cutáneas con un testigo positivo (fosfato de histamina 10mg/ml), un testigo negativo (solución glicerinada) y el fármaco Paclitaxel y en caso de resultar negativa se realizará prueba intradérmica. Se considerará una prueba cutánea positiva a una rocha de diámetro mayor de 3 mm en comparación con el control negativo a los 15 minutos de la aplicación de la prueba cutánea a Paclitaxel.

Por último, se dará asesoría médica en la consulta de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para control de sus enfermedades alérgicas de base (en caso de tenerlas).

6.- ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le entregará un cuestionario para determinar si presenta antecedentes familiares o personales de enfermedades alérgicas entre otras enfermedades y se le realizarán pruebas cutáneas para confirmar la sensibilización para alérgenos ambientales y/o alimentarios.

7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Durante el estudio puede experimentar algunas molestias relacionadas con la realización de las pruebas cutáneas para determinar la sensibilización, las cuales son enrojecimiento y comezón de la piel, ronchas (de pequeñas a grandes), dolor local, síntomas nasales. En raras ocasiones las pruebas cutáneas pueden ocasionar una reacción alérgica grave e inmediata (anafilaxia) para la cual, a pesar de la baja incidencia, el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica cuenta con medicamento y equipo de emergencia adecuados.

8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio al confirmar o descartar si existe sensibilización a paclitaxel para tener una mayor vigilancia sobre posibles reacciones alérgicas que pueda experimentar durante la aplicación de la primera dosis de este fármaco y estar preparados para tratarla. Además en caso de presentar la reacción por hipersensibilidad (alérgica) se le podrá ofrecer una desensibilización más adelante para poder continuar recibiendo su quimioterapéutico de primera elección.

La información que obtengamos de este estudio puede ayudarnos a conocer mejor los factores de riesgo para desarrollar reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) en personas expuestas por primera vez a paclitaxel.

9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Se realizarán pruebas que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio.

11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No

14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.- ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud. Esta información no contendrá su nombre completo, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

Referencias

1. World Health Organization. (2018). Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. Available: *who.int/gho/database/en/*. [Accessed 10 July 2019].
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
4. Picard, M., & Castells, M. C. (2015). Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 49(2), 177-191.
5. Castells, M. C., Tennant, N. M., Sloane, D. E., Hsu, F. I., Barrett, N. A., Hong, D. I., ... & Matulonis, U. A. (2008). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and

- safety of rapid desensitization in 413 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(3), 574-580.
6. Weiss, R. B., Donehower, R. C., Wiernik, P. H., Ohnuma, T., Gralla, R. J., Trump, D. L., ... & Leyland-Jones, B. (1990). Hypersensitivity reactions from taxol. *Journal of clinical oncology*, 8(7), 1263-1268.
 7. Otani, I. M., Lax, T., Long, A. A., Slawski, B. R., Camargo Jr, C. A., & Banerji, A. (2018). Utility of risk stratification for paclitaxel hypersensitivity reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1266-1273.
 8. Weiss, R. B., Donehower, R. C., Wiernik, P. H., Ohnuma, T., Gralla, R. J., Trump, D. L., ... & Leyland-Jones, B. (1990). Hypersensitivity reactions from taxol. *Journal of clinical oncology*, 8(7), 1263-1268.
 9. Garcia, A. P., & de la Losa, F. P. (2010). Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 20(2), 170-171.
 10. Feldweg, A. M., Lee, C. W., Matulonis, U. A., & Castells, M. (2005). Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecologic oncology*, 96(3), 824-829.

11. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), 2325-2327.
12. Cragg, G. M. (1998). Paclitaxel (Taxol®): a success story with valuable lessons for natural product drug discovery and development. *Medicinal research reviews*, 18(5), 315-331.
13. Manfredi, J. J., & Horwitz, S. B. (1984). Taxol: an antimitotic agent with a new mechanism of action. *Pharmacology & therapeutics*, 25(1), 83-125.
14. Navelbine® and Taxotère® (2017). From the Pacific Yew (*Taxus brevifolia*) to the English Yew (*Taxus baccata*): Steps Towards the Discovery of Docetaxel (Taxotere®). (pp.151-212)
15. Hoffman, A., & Shahidi, F. (2009). Paclitaxel and other taxanes in hazelnut. *Journal of functional foods*, 1(1), 33-37.
16. Anne Marie Ditto. (2015). Anaphylaxis, An Issue of Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 35-2.
17. Picard, M. (2017). Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunology and Allergy Clinics*, 37(4), 679-693.

18. Vanhaelen M, Duchateau J, Vanhaelen-Fastre R, Jaziri M (2002) Taxanes in *Taxus baccata* pollen: cardiotoxicity and/or allergenicity? *Planta Med* 68:36–40.
19. Weber, R. W. (2003). Patterns of pollen cross-allergenicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(2), 229-239
20. Maurice, V., Jean, D., Fastre, V., & Mondher, R. J. (2000). Taxanes in *Taxus baccata* pollen. *Planta Medica*, 68, 36-40.
21. Picard, M., Pur, L., Caiado, J., Giavina-Bianchi, P., Galvão, V. R., Berlin, S. T., & Castells, M. C. (2016). Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1154-1164.
22. Brown, S. G. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371-376.
23. Giavina-Bianchi, P., Patil, S. U., & Banerji, A. (2017). Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(3), 593-599
24. Walker, F. E. (1993, November). Paclitaxel (TAXOL®): side effects and patient education issues. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 9, No. 4, pp. 6-10). WB Saunders.

25. Guitart, M. C. (2014). Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(2), 72-79
26. Castells, M. (2017). Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(2), 321-333
27. Dykewicz, M. S., & Lam, J. K. (2020). Drug Hypersensitivity Reactions. *Medical Clinics*, 104(1), 109-128
28. Campos, L., Hamadi, S. A., Lynch, D. M., Marquis, K., & Castells, M. C. (2019). Update on desensitization. *Current Treatment Options in Allergy*, 6(4), 519-537
29. Castells, M. C. (2015). Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunology and Allergy Clinics*, 35(2), 335-348
30. Vega, A., Jimenez-Rodriguez, T. W., Barranco, R., Bartra, J., Diéguez, M. C., Doña, I., ... & Muñoz-Cano, R. (2021). Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 0
31. González Díaz, S. N., Rodríguez Ortiz, P. G., Arias Cruz, A., Macías Weinmann, A., Cid Guerrero, D., & Sedó Mejía, G. A. (2010). Atmospheric pollen count in Monterrey,

Mexico. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 31, No. 4, pp. 342-348). OceanSide Publications

32. González Díaz, S. N., Arias Cruz, A., Dominguez Sansores, L. A., Galindo Rodríguez, G., Leal Villarreal, L., Canseco Villarreal, J. I., ... & Gallego Corella, C. I. (2013).

Sensibilización a alérgenos alimentarios en pacientes del Servicio de Alergia del Hospital Universitario de la UANL, Monterrey. *Medicina Universitaria*, 15(59), 59-63

33. Castells, M. (2017). Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations. *Frontiers in immunology*, 8, 1472.

34. Sloane, D., Govindarajulu, U., Harrow-Mortelliti, J., Barry, W., Hsu, F. I., Hong, D., ... & Castells, M. (2016). Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(3), 497-504

35. Brennan, P. J., Bouza, T. R., Hsu, F. I., Sloane, D. E., & Castells, M. C. (2009). Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(6), 1259-126.

36. González, R. V. V., Díaz, S. N. G., Cruz, R. A. D. L. C., Gutiérrez, O. V., & Quezada, C. E. D. L. (2021). Hypersensitivity reactions to paclitaxel: The Mexican experience of rapid desensitization. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 10781552211008503.

Capítulo XI

11. RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de León, Guanajuato, México el día 9 de marzo de 1989.

Educación: En agosto de 2008, inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, finalizando en julio de 2014.

En marzo de 2016 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna, en el Hospital Universitario de la UANL.

En marzo de 2020 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, en el Hospital Universitario de la UANL.