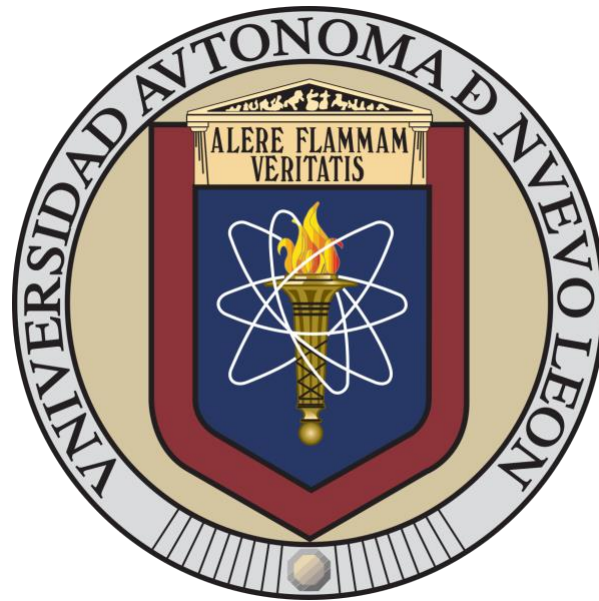


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”

FACULTAD DE MEDICINA



“Fenotipos, endotipos y biomarcadores de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos”

Por

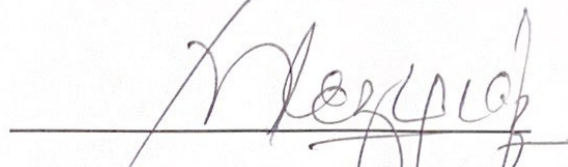
Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González

Como requisito para obtener el grado de:
DOCTORADO EN MEDICINA

Junio 2023

“Fenotipos, endotipos y biomarcadores de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos”

Aprobación de la Tesis:



Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Director de tesis
Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica



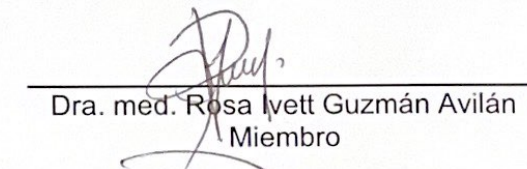
Dr. med. Óscar Vidal Gutiérrez
Co-Director de tesis
Jefe del Servicio de Oncología
Director Facultad Medicina y Hospital Universitario



Dra. med. María del Carmen Zárate Hernández
Miembro



Dra. med. Gabriela Galindo Rodríguez
Miembro



Dra. med. Rosa Ivett Guzmán Avilán
Miembro



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi amado esposo Iván:

Mi inspiración y fortaleza, mi compañero de vida, aliado y mi amor eterno.

A mi amada hija Ivana de María:

Eres el motivo para querer ser mejor todos los días, mi vida entera.

A mis queridos padres Rodolfo y Rosa Carmen:

Los pilares en mi formación, mi refugio, consuelo y mis guías en el camino.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I Resumen.....	7
Capítulo II Introducción.....	9
Capítulo III Antecedentes.....	11
Capítulo IV Justificación.....	14
Capítulo V Hipótesis.....	15
Capítulo VI Objetivos.....	15
Capítulo VII Metodología.....	16
Capítulo VIII Resultados.....	25
Capítulo IX Discusión.....	41
Capítulo X Conclusión.....	46
Capítulo XI Aspectos éticos.....	47
Capítulo XII Referencias bibliográficas.....	49
Capítulo XIII Anexos.....	56

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los síntomas durante reacciones de hipersensibilidad..	17
Tabla 2. Clasificación de gravedad mediante la escala de Brown.....	17
Tabla 3. Protocolo de desensibilización a Paclitaxel IV (300 mg): Preparación de solución.....	21
Tabla 4. Desensibilización a Paclitaxel IV (300 mg): Protocolo de administración.....	21
Tabla 5. Características de los pacientes con RHS a quimioterapia y anticuerpos monoclonales.....	25
Tabla 6. Síntomas y signos durante las RHS iniciales en general y relacionados con taxanos y platinos.....	29
Tabla 7. Presentación más común de RHS iniciales por agente quimioterapéutico.....	31
Tabla 8. Presentación más común de RHS iniciales en agentes de anticuerpos monoclonales.....	31
Tabla 9. Tiempo al iniciarse síntomas por agente quimioterapéutico.....	33
Tabla 10. Resultados de las pruebas cutáneas relacionadas con cada agente quimioterapéutico.....	34
Tabla 11. Factores relacionados con los niveles elevados de IL-6.....	36
Tabla 12. Niveles de IL-6 después de la reacción de hipersensibilidad	37
Tabla 13. Biomarcadores durante las RHS en QT y mAbs.....	37
Tabla 14. Pacientes con IL-6 elevada durante RHS a quimioterapéuticos.....	38

FIGURAS

Figura 1. Número del ciclo de la reacción de hipersensibilidad inicial.....	32
Figura 2. Gravedad de la RHS inicial en general y para taxanos y platinos. Otros: reacciones tipo III (vasculitis) y tipo IV (erupción maculopapular).....	33
Figura 3. Fenotipo, endotipo y biomarcadores en RHS a quimioterapéuticos.....	38
Figura 4. Gravedad global de las reacciones durante la desensibilización y según agente quimioterapéutico.....	40
Figura 5. RHS durante la desensibilización.....	40
A. Número de RHS totales por pasos de desensibilización.	
B. Número de RHS por pasos de desensibilización según el agente quimioterapéutico.	
C. Número de RHS totales por ciclo de desensibilización.	
D. Número de RHS por ciclo de desensibilización según agente quimioterapéutico.	

RESUMEN

Introducción: las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a la quimioterapia (QT) y los anticuerpos monoclonales (mAb) pueden conducir a la interrupción de las opciones de tratamiento de primera línea. Los fenotipos, endotipos y biomarcadores pueden proporcionar un diagnóstico y tratamiento específicos mediante desensibilizaciones rápidas a fármacos (RDD).

Objetivo: Determinar los fenotipos, endotipos y biomarcadores involucrados en las reacciones de hipersensibilidad de QT y mAb, y la seguridad y eficacia de RDD.

Métodos: estudio observacional de la RHS presentada tras la administración de QT y mAb en un hospital universitario del noreste de México. Se documentaron los síntomas de la reacción inicial y su gravedad, y los resultados de las pruebas cutáneas y medición de interleucina-6 (IL-6). Posteriormente se realizaron desensibilizaciones de 12 pasos (reacciones leves-moderadas) y 16 pasos (reacciones graves) en estos pacientes.

Resultados: en general, 93 pacientes recibieron 336 RDD; 105 a taxanos, 115 a fármacos de platino, 101 a anticuerpos monoclonales y 15 a otros quimioterapéuticos. La RHS a taxanos ocurrió en la primera o segunda administración, los medicamentos de platino después del sexto ciclo y el rituximab en el primer ciclo. El síntoma más común en carboplatino fue urticaria, paclitaxel dolor de espalda, oxaliplatino y docetaxel disnea, y en los mAbs síntomas cardiovasculares. Las pruebas cutáneas fueron positivas en el 75% del grupo de carboplatino y solo en el 16,7% del grupo de docetaxel. El 41,5% presentó elevación de IL-6, y se encontró con mayor frecuencia en la población masculina, así como la presencia de metástasis. El fenotipo presentado con mayor frecuencia fue el tipo I en paclitaxel, carboplatino y doxorubicina, y el de reacción mixta (tipo I y liberación de citoquinas) en oxaliplatino. Hubo una tasa de éxito de RDD del

99,4% y el 85,7% no presentó ninguna RHS relacionada.

Conclusión: Los fenotipos, endotipos y biomarcadores brindan un manejo médico de precisión de las reacciones de hipersensibilidad. Las pruebas cutáneas y la medición de IL-6 debe reconocerse como biomarcadores de las RHS inmediata en QT y mAbs. Nuestro protocolo estandarizado de desensibilización es seguro y efectivo y puede reproducirse en otros centros para tratar a pacientes que necesitan mantener el tratamiento de primera línea.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tratamientos contra el cáncer conllevan un riesgo de reacciones a la infusión; la incidencia puede aumentar cuando se administran diferentes agentes concomitantemente.¹ En 1972, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió una "reacción adversa a un medicamento" como una reacción que es nociva, involuntaria y se produce en dosis normalmente utilizadas en humanos.²

Las reacciones adversas inducidas por fármacos se clasifican como reacciones de tipo A y tipo B: el tipo A representa efectos secundarios predecibles debido a una acción farmacológica del fármaco, mientras que se supone que las reacciones de tipo B no son predecibles e involucran un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad, las cuales se presentan aproximadamente en 1 de cada 6 reacciones adversas al medicamento.³

Gell y Coombs definieron una clasificación de las reacciones adversas tipo B, la cual se divide en cuatro tipos: las reacciones mediadas por anticuerpos (tipo I, II y III) y las reacciones de hipersensibilidad mediada por células (tipo IV). Las reacciones de hipersensibilidad tipo I ocurren de manera inmediata, por lo general dentro de 1-6 horas, mientras que las reacciones tipo IV ocurren posterior a 24 horas de la exposición con el fármaco.^{4,5}

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I o inmediatas involucra el término de anafilaxia, la cual es una entidad clínica con inicio agudo de síntomas que involucran 2 o más órganos (síntomas cutáneos, gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares o neurológicos).^{6,7} A pesar de esta gran cantidad de diagnósticos posibles, los síntomas de anafilaxia continúan siendo poco reconocidos para todos los grupos de edad, sexos y razas; retrasando un diagnóstico y tratamiento oportuno.⁸⁻¹⁰ Su definición ha evolucionado a una descripción basada en la medicina

de precisión en fenotipos con endotipos subyacentes respaldados por biomarcadores.¹¹

Actualmente hay una nueva comprensión de que los síntomas atípicos, como el dolor, se pueden presentar durante la anafilaxia inducida por la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales. La anafilaxia ocurre más en mujeres, sin embargo, su diagnóstico se pierde en el 80% de los pacientes atendidos en el departamento de emergencias, que se someten a eventos quirúrgicos o reciben tratamiento con quimioterapia o terapia biológica.¹²

El término desensibilización farmacológica se utiliza actualmente para definir un proceso mediante el cual la respuesta inmune de un paciente a un fármaco se modifica para generar tolerancia temporal, aprovechando las vías inhibitorias bien caracterizadas.¹³ La desensibilización se ha convertido en una herramienta poderosa que es segura y efectiva para mantener a los pacientes en terapia de primera línea y los pacientes que presentan reacciones de tipo I y de liberación de citocinas a los mAb y QT son candidatos para la desensibilización.¹⁴⁻¹⁶

ANTECEDENTES

El cáncer es actualmente un problema de salud pública y representa una de las principales causas de muerte en todo el mundo.¹⁷ Aunque la incidencia de estos cánceres continúa aumento, la mortalidad por cáncer ha disminuido en la última década,¹⁸ en gran parte debido a regímenes quimioterapéuticos y terapia biológica más eficaces. El tratamiento de los padecimientos oncológicos se basa en el uso de quimioterapéuticos (QT) y anticuerpos monoclonales(mAbs), y en la actualidad son el tratamiento estándar para las terapias dirigidas en padecimientos inflamatorios como el cáncer. De la misma forma, el aumento en el uso de estos fármacos a desencadenado un aumento de la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad (RHS), desencadenando un retraso o cambio de las terapias de primera elección por temor a inducir una respuesta inmunológica grave.^{19,20}

El surgimiento de nuevas vías de la anafilaxia asociados a la administración de los QT y mAbs responde a la necesidad de un abordaje de nuevos enfoques diagnósticos mediante fenotipos (presentación clínica de signos y síntomas), endotipos (mecanismos celulares) y biomarcadores (mecanismos moleculares).²¹

En los últimos años se describieron nuevas vías de la anafilaxia, en las cuales menciona que los agentes quimioterapéuticos y los anticuerpos monoclonales pueden presentarse por 3 tipos de mecanismos patológicos: tipo I mediado y no mediado por IgE, por liberación de citocinas y mixto (IgE / no IgE y citocinas).¹²

Los mAb y QT pueden presentar además reacciones a la infusión las cuales se presentarán de manera inmediata, y reacciones de tipo III y reacciones tardías de tipo IV las cuales se presentarán días posteriores a la administración del fármaco. Las reacciones relacionadas con la infusión y así como las reacciones de liberación de citocinas pueden ocurrir en la primera administración del fármaco y sus síntomas se presentan desde leves como fiebre, escalofríos y rigor, hasta síntomas graves como hipertensión y síncope.^{22,23} La diferencia entre estos tipos de reacciones es

que las relacionadas por infusión remiten a la premedicación, mientras que las reacciones por citocinas no se autoalimentan.²⁴

Las reacciones inmediatas de tipo I a los mAb y QT son mediados por mastocitos y basófilos, y la triptasa es el biomarcador in vitro con mayor relevancia. Las reacciones de hipersensibilidad III están mediadas por complejos de depósitos inmunes, y las reacciones de hipersensibilidad IV son mediados por linfocitos T los cuales pueden presentarse de forma leve como exantema maculopapular o eritema fijo, hasta reacciones graves como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) y se presentan de manera tardía de horas hasta semanas posterior al contacto con el fármaco.²⁵⁻²⁸

Las reacciones por liberación de citoquinas son causadas por la liberación de mediadores proinflamatorios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, y las células implicadas incluyen monocitos, macrófagos, mastocitos y otras células inmunes¹² y los síntomas fenotípicos incluyen escalofríos, fiebre y dolor; estos responden al ibuprofeno y a la hidratación con solución fisiológica y se han correlacionado clínicamente con IL-6, así como también síntomas graves como hipotensión, desaturación y colapso cardiovascular.²⁹

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos de primera línea, como el carboplatino y el taxol, se han reconocido y limitado su uso.³⁰ Se documenta una incidencia del 1% de RHS a carboplatino en pacientes que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento, pero esto aumentó a 27% en pacientes que recibieron más de 7 ciclos de quimioterapia.³¹ De manera similar, Markman et al³² mostraron un riesgo de 9% de RHS a Taxol durante la primera o segunda infusión en mujeres con neoplasias pélvicas.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales varía dependiendo el fármaco, reportando una incidencia del 0.1 – 10% y se presenta por lo general durante la primera o segunda infusión, o después del quinto ciclo de infusión del fármaco^{33,34}

En el caso de RHS a medicamentos tipo I mediada por IgE, las pruebas cutáneas juegan un papel esencial en el diagnóstico como biomarcador in vivo, y la triptasa como biomarcador in vitro^{35,36} Los aumentos superiores al rango normal de 11.4 ng / ml son indicativos de aumento o activación aguda de mastocitos / basófilos o una elevación de los niveles de 2 ng / ml más 1.2 veces el valor basal se consideran significativamente aumentados.³⁷⁻⁴⁰ Se indican realizar las pruebas cutáneas posterior a 2 semanas del evento agudo de anafilaxia, para evitar resultados falsos positivos. Las pruebas cutáneas tienen alta especificidad para las reacciones de tipo I a medicamentos (por ejemplo, Sales de Platinos).¹⁶

El rol de las pruebas cutáneas es controversial, ya la especificidad y sensibilidad varía dependiendo al grupo de fármaco: en los anticuerpos monoclonales como infliximab y rituximab se cree que al ser anticuerpos quiméricos los epítomos de ratones juegan un papel importante en los mecanismos inmunológicos ya que son positivas en el 60-70% de los casos.⁴¹

Los niveles de interleucina-6, interleucina 1-beta y factor de necrosis tumoral-alfa pueden aumentar en las reacciones por tormenta de citocinas, aunque su especificidad y sensibilidad se desconoce.¹²

IL-6 es un excelente biomarcador de reacciones de tormentas de citoquinas debido a su correlación con la gravedad de la reacción y su longevidad en el suero sanguíneo.⁴²

Jiménez-Rodríguez et al. en el 2018 continuaron describiendo los diversos fenotipos, endotipos y biomarcadores en las reacciones de anafilaxia.⁴³ Actualmente el estudio original retrospectivo mas grande de reacciones de hipersensibilidad a mAbs el cual realiza una clasificación de fenotipos, endotipos y biomarcadores es el reportado por Isabwe et al. en 2018 en donde se realizaron 526 desensibilizaciones subcutáneas e intravenosas a 16 mAbs en 104 pacientes, con una seguridad suprema y sin defunciones.²⁹

JUSTIFICACIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los medicamentos quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales a menudo requieren que se suspenda el fármaco desencadenante, lo que plantea un dilema para el médico: el uso adicional podría precipitar una reacción alérgica grave, incluso mortal, en la reexposición, pero los medicamentos alternativos podrían ser mal tolerado o mucho menos efectivo en comparación con el agente preferido.

La clasificación mediante el fenotipo, endotipo y biomarcadores implicados en las reacciones de hipersensibilidad nos da un mayor panorama en el abordaje en los pacientes con padecimientos oncológicos, para la realización de un diagnóstico de medicina de precisión, brindando posteriormente un tratamiento específico que sea de primera línea para su padecimiento de base mejorando su pronóstico de vida.

De acuerdo con una revisión de la literatura realizada por los colaboradores en MEDLINE (Librería Nacional de Medicina, Bethesda), Scopus (Elsevier, Amsterdam, Netherlands), Excerpta Medica Database (Embase de Elsevier, Amsterdam), SciELO (Librería Científica Electrónica) y LILACS (Literatura en Ciencias de la Salud de Latinoamérica y el Caribe), la realización de esta tesis doctoral representaría el primer estudio original en su tipo en México y Latino América.

HIPÓTESIS

- Hipótesis: Los fenotipos y endotipos en las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos están determinados a la presencia de biomarcadores específicos.
- Hipotesis alternativa: Los fenotipos y endotipos en las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos no están determinados a la presencia de biomarcadores específicos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar los niveles de interleucina-6 en las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.

Objetivos particulares:

- Describir los fenotipos de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos
- Describir los endotipos de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos
- Determinar las pruebas cutáneas en las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.
- Clasificar los síntomas y signos manifestados y su gravedad en las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos
- Evaluar la eficacia y seguridad de la desensibilización a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, no ciego. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación institucional (número de aprobación: AL21-00005) y se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos que fueron reclutados.

Selección de pacientes:

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron a la administración de quimioterapia o anticuerpo monoclonal al Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y desarrollaron una reacción de hipersensibilidad al fármaco infundido durante el periodo 1 de marzo del 2021 al 1 de marzo 2022, y se revisaron los datos de expedientes del 1 agosto 2017 al 31 de febrero de 2021 de pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad al fármaco infundido en el Departamento de Oncología y posteriormente fueron evaluados por el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas (anafilaxia) se definieron como: reacción de inicio agudo de síntomas que involucran 2 o más órganos (síntomas cutáneos, gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares o neurológicos).^{6,7}

Se analizaron los datos demográficos y clínicos, antecedentes crónico degenerativos, atópicos (asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, alergia a fármacos, alimentos, insectos) y oncológicos (diagnóstico, estadio, metástasis, clasificación TNM, tratamiento previo con quimioterapia) tanto heredofamiliares como personales.

Reacción de hipersensibilidad (tiempo de inicio de síntomas, tratamiento durante la reacción). Posteriormente se realizó el análisis de reacciones de

hipersensibilidad, así como su clasificación, gravedad y síntomas presentados en el sujeto de investigación (Ver Anexo 1):

Clasificación y severidad de las reacciones de hipersensibilidad:

Los síntomas de las reacciones alérgicas se clasificarán dependiendo el órgano involucrado: cutáneo, respiratorio, garganta, cardiovascular, gastrointestinal, neuromuscular y síntomas generales (tabla 1).⁴³

Tabla 1. Clasificación de los síntomas durante las reacciones de hipersensibilidad

CLASIFICACIÓN	SÍNTOMAS
SÍNTOMAS CUTÁNEOS	Rash, urticaria, prurito, eritema, angioedema, exantema, maculopapular retardada
SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	Tos, rinorrea, congestión nasal, desaturación oxígeno, sibilancias, opresión pecho, disnea.
SÍNTOMAS OROFARINGEOS	Sensación de ahogamiento, prurito, voz ronca, estridor laríngeo, dificultad de deglutir.
SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES	Hipertensión, hipotensión, taquicardia, bradicardia, dolor de tórax, diaforesis, presíncope, síncope.
SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES	Dolor abdominal, náusea, diarrea, vómito.
SÍNTOMAS NEUROMUSCULARES	Lumbalgia, cefalea, dolor pelvico, hormigueo, alteraciones visuales, convulsiones, síncope, incontinencia.
SÍNTOMAS GENERALES	Fiebre, rigurosidades, escalofríos.

La gravedad de las RHS se clasificó según la clasificación de Brown, el cual describe 3 grados de gravedad, dependiendo el involucro de órganos de choque implicados (tabla 2).⁴⁴

Tabla 2. Clasificación de gravedad mediante la escala de Brown

GRAVEDAD	SÍNTOMAS	DEFINICIÓN
GRADO I (LEVE)	Involucro cutáneo y subcutáneo	Eritema, urticaria, angioedema

GRADO (MODERADO)	II	Involucro respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal	Disnea, estridor, dolor de pecho, sensación de cuerpo extraño, sibilancias, mareo, presíncope, diaforesis, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea.
GRADO III (GRAVE)		Hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico	Cianosis o desaturación O ₂ <92%, hipotensión (sistólica <90 mmHg), confusión, colapso cardiovascular, pérdida de conciencia o incontinencia.

Medición de biomarcadores séricos:

Los biomarcadores en sangre se midieron en los pacientes captados de manera prospectiva del 1 de marzo de 2021 al 1 de marzo de 2022.

A los pacientes que acudieron a la consulta del Departamento de Oncología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para la aplicación de su tratamiento con quimioterapia y/o anticuerpo monoclonal y desarrollaron una reacción de hipersensibilidad (alergia) al fármaco. Se realizó la toma de muestra de sangra total en 1 tubo lila y 1 tubo rojo con 10 ml totales para procesar la determinación de interleucina-6 (muestra reacción inicial).

El mismo proceso se llevó a cabo en 2 semanas cuando acudieron a la valoración en la consulta del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en donde se tomó muestra de sangre total de 10 ml para a medición de controles de interleucina-6 (muestra control).

Las muestras sobrantes fueron resguardadas a -80 grados centígrados en el Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) del Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con dirección Francisco I. Madero poniente con Avenida Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro CP 64460, Monterrey, México, por un lapso de 15 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas e incineradas. En caso de que se retire el consentimiento informado las muestras serán desechadas e incineradas.

El resguardo de las muestras será para otros estudios de la misma línea de investigación y medición de biomarcadores genómicos y proteómicos para estudio de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, y se resguardarán en muestra total de sangre (tubos rojos y morados). Las muestras biológicas no serán utilizadas para generar líneas celulares permanentes ni inmortales.

Medición de biomarcadores cutáneos:

En la misma cita de control se realizaron las pruebas cutáneas prick e intradérmicas con el fármaco al cual hicieron RHS. Las pruebas cutáneas se realizaron 2 posteriores de la RHS inicial para minimizar los resultados falsos negativos.¹⁶

Para confirmar la presencia de RHS por un mecanismo de tipo I mediado por IgE se realizaron las pruebas epicutaneas (prick), en donde se colocó una gota del mAb o QT en la cara interna del brazo derecho y una punción con dispositivo Duotip®. Para las pruebas intradérmicas, las diluciones para las pruebas cutáneas se basaron en concentraciones publicadas no irritantes⁴⁵ con 0.05 ml de una dilución 1: 100 seguidas de diluciones 1: 10 si el resultado previo fue negativo.

Una reacción positiva se definió como una roncha con un diámetro de al menos 3 mm mayor en comparación del control negativo (solución fisiológica), y a la par se administró un control positivo de histamina (10 mg / ml).¹³

Concentraciones para pruebas cutáneas: paclitaxel (6 mg/ml), docetaxel (20 mg/ml), carboplatino (10 mg/ml), oxaliplatino (5 mg/ml), cisplatino (1 mg/ml), doxorubicina (2 mg /mL), L-asparaginasa (10,000 UI/mL), citarabina (20 mg/mL), etopósido (20 mg/mL), gemcitabina (100 mg/mL), rituximab (10 mg/mL), brentuximab (10 mg /ml), nivolumab (10 mg/ml), atezolizumab (60 mg/ml), bevacizumab (25 mg/ml), daratumumab (20 mg/ml), tocilizumab (20 mg/ml), trastuzumab (21 mg/ml).³³

Para concentraciones de prueba intradérmicas: paclitaxel (0.06 mg/ml y 0.6 mg/ml), docetaxel (0.2 mg/ml y 2 mg/ml), carboplatino (0.1 mg/ml y 1 mg/ml), oxaliplatino (0.05 mg/ml y 0.5 mg/ml), cisplatino (0.01 mg/ml y 0.1 mg/ml), doxorubicina (0.02 mg/ml y 0.2 mg/ml), L-asparaginasa (100 UI/ml y 1.000 UI/ml), citarabina (0.2 mg/ml y 2 mg/ml), etopósido (0.2 mg/ml y 2 mg/ml), gemcitabina (1 mg/ml y 10 mg/ml), rituximab (0.1 mg/ml y 1 mg/ml), brentuximab (0.1 mg/ml y 1 mg/ml), nivolumab (0.1 mg/ml y 1 mg/ml), atezolizumab (0.6 mg/ml y 6 mg/ml), bevacizumab (0.25 mg/ml y 2.5 mg/ml), daratumumab (0.2 mg/ml y 2 mg/ml), tocilizumab (0.2 mg/ml y 2 mg/ml), trastuzumab (0.21 mg/ml y 2.1 ml/ml).³³

Protocolo de desensibilización

Una hora antes de la desensibilización se administró premedicación con hidrocortisona intravenosa 200 mg o metilprednisolona intravenosa 40 mg, clorfeniramina intravenosa 10 mg o cetirizina oral 20 mg y ondansetrón intravenoso 8 mg. A los pacientes que presentaron síntomas respiratorios durante la RHS se les añadió montelukast 10 mg por vía oral, y en caso de rubefacción, aspirina 100 mg por vía oral.

La reacción de hipersensibilidad Brown I-II se sometió a un protocolo de desensibilización de diluciones de 3 bolsas (dosis inicial 1:100 del fármaco total) (Tabla 3); y para Brown III, 4 bolsas de diluciones (dosis inicial 1:1.000). Los pacientes que no presentaban RHS fueron posteriormente desensibilizados con 3 bolsas. Al mismo tiempo, se administró solución salina al 0,9% a razón de 100 ml/hora en la fase de inducción (paso 1 a 11, desensibilización con 3 bolsas / paso 1 a 15, desensibilización con 4 bolsas) y se aumentó a 250 ml/hora en la fase de inducción. fase de mantenimiento (paso 12, desensibilización con 3 bolsas / paso 16, desensibilización con 4 bolsas).

La preparación de las bolsas se realizó de acuerdo con la ficha técnica de cada fármaco, para mantener la concentración de la solución en 250 mL de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9%.

En la fase de inducción, cada paso tomó 15 minutos y la fase de mantenimiento duró hasta completar la dosis objetivo. El tiempo total por desensibilización fue de 5.67 h. (solución de 3 bolsas) (Tabla 4) o 6.67 hr. (4 bolsas-solución).

Las desensibilizaciones se programaron de acuerdo con las indicaciones del Oncólogo, con ciclos realizados cada 1-4 semanas, dependiendo del fármaco y la patología de base.

Tabla 3. Protocolo de desensibilización a Paclitaxel IV (300 mg): Preparación de solución.

3 bolsas/ 12 pasos	Volumen (mL) por bolsa	Concentración (mg/mL) por bolsa	Cantidad (mL) de bolsa infundida	Dosis infundida (mg) por bolsa
Solución 1	250	0.012	9.38	0.112
Solución 2	250	0.12	18.75	2.25
Solución 3	250	1.191	250	297.63

Tabla 4. Desensibilización a Paclitaxel IV (300 mg): Protocolo de administración

Paso	Solución	Infusión mL/h	Tiempo (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis infundida (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2.5	15	0.625	0.0075	0.0075
2	1	5	15	1.25	0.015	0.0225
3	1	10	15	2.5	0.03	0.05
4	1	20	15	5	0.06	0.11
5	2	5	15	1.25	0.15	0.26
6	2	10	15	2.5	0.3	0.56
7	2	20	15	5	0.6	1.16
8	2	40	15	10	1.2	2.36
9	3	10	15	2.5	2.98	5.34
10	3	20	15	5	5.96	11.3
11	3	40	15	10	11.91	23.21
12	3	80	174.4	232.5	276.79	300 mg
						Tiempo total= 5.67 h

Tratamiento de la reacción de hipersensibilidad durante la desensibilización

Las reacciones durante la desensibilización se trataron deteniendo inmediatamente la infusión y administrando lo siguiente: epinefrina 0,50 mg por vía intramuscular en caso de anafilaxia, seguido de aumento de solución salina al 0,9 % a 500 ml/hora, e hidrocortisona 200 mg o metilprednisolona 40 mg por vía intravenosa, en caso de anafilaxia grave. reacciones

Oxígeno suplementario en desaturación <94%; aerosol salbutamol 400 mcg y montelukast 10 mg por vía oral en broncoespasmo, sibilancias o tos, cetirizina 20 mg por vía oral en prurito, urticaria o angioedema, aspirina 100 mg por vía oral en sofocos, ondansetrón 8 mg por vía intravenosa en náuseas o vómitos, paracetamol 500 mg por vía oral en dolor de cabeza, dolor de espalda o dolor pélvico.

El protocolo se reinició desde el paso en el que se había detenido. Para los siguientes ciclos de desensibilización, el paciente fue premedicado según los síntomas que hubiera presentado.

Análisis de datos:

Se realizó una correlación de los fármacos implicados (quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales) y las manifestaciones clínicas (fenotipos), las células implicadas (endotipos) y los biomarcadores presentes (pruebas cutáneas e interleucina-6, evaluando si la relación entre los niveles de biomarcadores con la gravedad de los síntomas y entre la presencia de un biomarcador con el fármaco en específico: anticuerpo monoclonal o quimioterapéutico

1. Número Pacientes: Universo de pacientes del 1 de agosto 2017 al 1 de marzo 2022

Voluntarios sanos: No aplica

Modelos experimentales: No aplica

2. Número de sujetos por incluir y fundamento del cálculo:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$$

Utilizando una formula para el calculo de una proporción con una precision del 10% y una confianza del 95%, utilizando una proporción esperada del .5 lo cual nos exige el numero mínimo máximo necesario. Se requieren al menos **93** pacientes con reacción de hipersensibilidad.

En este estudio se incluyeron el **universo** de pacientes que acudieron a la aplicación de quimioterapia o anticuerpo monoclonal y presentaron una reacción de hipersensibilidad al fármaco durante la infusión en el periodo del 1 de agosto 2017 al 1 de marzo 2022.

3. Características de la población:

A.- Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, de género indistinto, con padecimiento oncológico de base que acudieron a la aplicación de quimioterapia o anticuerpo monoclonal y presentaron reacción de hipersensibilidad al fármaco durante la infusión.

B.- Criterios de exclusión:

Pacientes que se negaron a participar en el estudio.

C.- Criterios de eliminación:

Cancelación del consentimiento informado del paciente en estudio.

D.- Lugar de referencia y método de reclutamiento: Pacientes que acudieron al Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” a su aplicación de quimioterapia y/o anticuerpo monoclonal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete de software IBM SPSS Statistics para Windows, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Se realizaron estadísticas descriptivas utilizando frecuencia y proporciones para variables categóricas y mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas para resumir las características clínicas y sociodemográficas, así como datos sobre el suministro de información sobre la RHS inicial y la experiencia de desensibilización. Una distribución no paramétrica de variables continuas fue confirmada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizaron las pruebas chi-cuadrado de Pearson y exacta de Fisher para explorar las diferencias según los agentes quimioterapéuticos empleados con mayor frecuencia, según correspondiera. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características del paciente

Durante 54 meses, 93 pacientes con reacciones de hipersensibilidad recibieron 336 desensibilización. Las edades de los pacientes oscilaron entre 2 y 82 años (mediana, 48 años), 74 (79.6%) mujeres y 19 (20.4%) hombres; 89 (95.7%) pacientes fueron tratados por una neoplasia maligna. La mayoría fueron de mama, ovario, cuello uterino y colon. En general, los agentes más frecuentes a los que reaccionaron los pacientes fueron paclitaxel en 31 (47.7%), carboplatino en 19 (29.2%), oxaliplatino en 9 (13.8%), rituximab en 7 (7.5%) y docetaxel en 6 (9.2%). Cuarenta (43%) pacientes tenían antecedentes de atopia o reacción adversa a medicamentos previa (tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes con RHS a quimioterapia y anticuerpos monoclonales

Variable	
Edad (años), mediana (Q1-Q3)	48 (37-59)
Género	
Mujeres	74 (79.6%)
Hombres	19 (20.4%)
Antecedente de atopia	40 (43%)
Diagnóstico	
Cáncer de mama	22 (22%)
Cáncer de ovario	20 (21.5%)
Cáncer de cervicouterino	10 (10.8%)
Cáncer de colon	9 (9.7%)
Leucemia	6 (6.5%)
Linfoma de Hodgkin	4 (4.3%)
Cáncer de endometrio	3 (3.2%)
Cáncer de pulmón	2 (2.2%)
Artritis reumatoide	2 (2.2%)
Cáncer gástrico	2 (2.2%)
Cáncer de vejiga	2 (2.2%)
Anemia hemolítica autoinmune	1 (1.1%)
Síndrome de POEMAS	1 (1.1%)
Sarcoma de Kaposi	1 (1.1%)
Sarcoma mieloide	1 (1.1%)
Artritis reumatoide juvenil idiopática	1 (1.1%)
Cáncer de laringe	1 (1.1%)

Linfoma no Hodgkin	1 (1.1%)
Cáncer peritoneal	1 (1.1%)
Cáncer de próstata	1 (1.1%)
Leiomioma	1 (1.1%)
Sarcoma sinovial	1 (1.1%)
Fármaco	
Paclitaxel	31 (33.3%)
Docetaxel	6 (6.5%)
Carboplatino	19 (20.4%)
Oxaliplatino	9 (9.7%)
Cisplatino	1 (1.1%)
Doxorrubicina	4 (4.3%)
L-asparaginasa	3 (3.2%)
Citarabina	1 (1.1%)
Etopósido	1 (1.1%)
Gemcitabina	1 (1.1%)
Rituximab	7 (7.5%)
Brentuximab	3 (3.2%)
Nivolumab	2 (2.2%)
Atezolizumab	1 (1.1%)
Bevacizumab	1 (1.1%)
Daratumumab	1 (1.1%)
Tocilizumab	1 (1.1%)
Trastuzumab	1 (1.1%)

Características de los RHS iniciales

Los síntomas y signos más comunes presentados durante las RHS iniciales en general y relacionados con los quimioterapéuticos no biológicos más frecuentes en nuestra cohorte se presentan en la tabla 6. En general, las manifestaciones de RHS más frecuentes fueron cutáneas (74.2%), cardiovasculares (71%) y respiratorio (64,5%). Los signos y síntomas más frecuentes observados fueron disnea (57%), urticaria/angioedema (52.7%), náuseas/vómitos/diarrea (39.8%), dolor torácico (35.5%), taquicardia (30.1%), dolor de espalda (29%) y dolor abdominal (28%).

En los pacientes que reaccionaron a paclitaxel, las categorías de síntomas y signos observados con mayor frecuencia fueron neurológicos/musculares (74.2%), cutáneos (67.7%) y respiratorios (61.3%), mientras que en los pacientes

que reaccionaron a docetaxel fueron cutáneos (83.3%), respiratorio (66.7%) y neurológico/muscular (66.7%). Los síntomas y signos únicos más frecuentes observados en pacientes que reaccionaron al paclitaxel fueron dolor de espalda (58.1%), disnea (51.6%), dolor torácico (45.2%), urticaria/angioedema (38.7%) y náuseas/vómitos/diarrea (35.5%); en los pacientes que reaccionaron a docetaxel fueron disnea (66.7%), urticaria/angioedema (66.7%), dolor torácico (50%), dolor de espalda (33.3%), náuseas/vómitos/diarrea (33.3%) y escalofríos (33.3%).

Los pacientes que reaccionaron al carboplatino presentaron con mayor frecuencia signos y síntomas cutáneos (94.7%), respiratorios (68.4%) y gastrointestinales (68.4%), mientras que los pacientes que reaccionaron al oxaliplatino presentaron con mayor frecuencia síntomas neurológicos/musculares (77.8%), respiratorios (68.4%) síntomas. La urticaria/angioedema (68.4%), disnea (63.2%), náuseas/vómitos/diarrea (52.6%), dolor/distensión abdominal (36.8%) y taquicardia (36.8%) fueron los signos y síntomas más comunes que presentaron los pacientes que reaccionaron al carboplatino; mientras que la disnea (77,8%), náuseas/vómitos/diarrea (55.6%), dolor torácico (55.6%) y parestesias (44.4%) fueron los más prevalentes en los pacientes que reaccionaron al oxaliplatino. La Tabla 7 resume la presentación más común de las RHS iniciales por agente quimioterapéutico.

Las manifestaciones cutáneas fueron más frecuentes en los pacientes que reaccionaron al carboplatino (94.7%) y al docetaxel (83.3%), y menos frecuentes en los pacientes que reaccionaron al oxaliplatino ($p=0.027$). Sin embargo, las manifestaciones neurológicas y musculares fueron menos frecuentes en los pacientes que reaccionaron al carboplatino, mientras que se observaron con mayor frecuencia en el resto de agentes quimioterapéuticos, más concretamente, en los pacientes que reaccionaron al oxaliplatino (77.8%) y al paclitaxel (74.2%) ($p=0.001$). Además, las alteraciones visuales se encontraron particularmente en pacientes que reaccionaron a oxaliplatino (10/27 casos, 42.9%) y paclitaxel (3/7

casos, 37%) ($P=0,013$), mientras que el dolor de espalda fue más frecuente en pacientes que reaccionaron a paclitaxel (18/27 casos, 66.7%), sin casos comunicados relacionados con oxaliplatino RHS ($p=0.001$). Sin embargo, este último fue el que más se relacionó con el parestesias (57.1%), sin que se reportaran casos en pacientes con RHS a docetaxel y carboplatino ($P=0.004$).

Observamos una mayor prevalencia de manifestaciones cardiovasculares en los pacientes que reaccionaron a docetaxel (50%), mientras que los signos y síntomas gastrointestinales se asociaron con mayor frecuencia a los platinos (68.4% y 66.7% en pacientes asociados a carboplatino y oxaliplatino RHS). Las manifestaciones atípicas sistemáticas se presentaron con mayor frecuencia en pacientes que reaccionaron a docetaxel (33.3%) y oxaliplatino (33.3%), sin embargo, no fueron estadísticamente diferentes. En general, los signos y síntomas más comúnmente identificados en nuestros pacientes fueron cutáneos, respiratorios, neurológicos y musculares.

En el grupo de anticuerpos monoclonales, se observó que los síntomas cardiovasculares y respiratorios fueron los más frecuentes a la administración de Rituximab, mientras que los síntomas cutáneos en Brentuximab (tabla 8).

La reacción inicial de hipersensibilidad (figura 1) al paclitaxel se observó en el 80.6% a el primer ciclo, mientras que en carboplatino se presentó en el 89.4% después del sexto ciclo de administración. El comportamiento para otros quimioterapéuticos se observó en la administración de los primeros ciclos, mientras que otros en los últimos. Los anticuerpos monoclonales presentaron la RHS en la primera o segunda aplicación en el 63.6%, y en el 36.4% después exposiciones repetidas del mAbs. Por otra parte se observó que el 85.7% de los pacientes que se les administró rituximab desarrollaron RHS en el primer ciclo.

De acuerdo con la clasificación de Brown, la mayoría de las reacciones inducidas fueron de moderadas a graves en cada grupo, y ninguna predominó más significativamente en ningún agente quimioterapéutico ($P=0.135$) (figura 2). El 36% y la mitad de los pacientes con RHS inducida por paclitaxel y docetaxel presentaron síntomas iniciales durante los primeros 5 minutos, y el resto (excepto un paciente con RHS inducida por paclitaxel) presentaron sus síntomas iniciales a los 5-30 minutos de la administración del agente quimioterapéutico; todos los pacientes que tenían RHS inducida por platino presentaron síntomas después de 5 minutos de la administración del agente ($P<0.001$). Un paciente de los grupos RHS inducidos por paclitaxel y carboplatino tuvo una reacción de inicio tardío (tabla 9).

Tabla 6. Síntomas y signos durante las RHS iniciales en general y relacionados con taxanos y platinos.

Variable	General	Paclitaxel	Docetaxel	Carboplatino	Oxaliplatino	P
	n = 93	n = 31	n = 6	n = 19	n = 9	
Cutáneo	69 (74.2%)	21 (67.7%)	5 (83.3%)	18 (94.7%)	4 (44.4%)	0.027
Flushing o rash	15 (16.1%)	8 (25.8%)	0 (0%)	4 (21.1%)	1 (11.1%)	NS
Prurito	14 (15.1%)	2 (6.5%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)	3 (33.3%)	NS
Urticaria/angioedema	49 (52.7%)	12 (38.7%)	4 (66.7%)	13 (68.4%)	3 (33.3%)	NS
Rash maculopapular	5 (5.4%)	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Cardiovascular	66 (71%)	7 (22.6%)	3 (50%)	6 (31.6%)	1 (11.1%)	0.345
Dolor en el pecho	33 (35.5%)	14 (45.2%)	3 (50%)	3 (15.8%)	5 (55.6%)	NS
Taquicardia	29 (31.2%)	8 (25.8%)	1 (16.7%)	7 (36.8%)	2 (22.2%)	NS
Bradycardia	4 (4.3%)	2 (6.5%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	NS
Presíncope	9 (9.7%)	4 (12.9%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)	2 (22.2%)	NS
Síncope	9 (9.7%)	5 (16.1%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)	0 (0%)	NS
Hipertensión	11 (11.8%)	7 (22.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.2%)	NS
Hipotensión	14 (15.1%)	3 (9.7%)	0 (0%)	5 (26.3%)	1 (11.1%)	NS
Diaforesis	9 (9.7%)	1 (3.2%)	0 (0%)	3 (15.8%)	0 (0%)	NS

Respiratorio	60 (64.5%)	19 (61.3%)	4 (66.7%)	13 (68.4%)	7 (77.8%)	0.822
Estornudos/congestión nasal	2 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	NS
Disnea	53 (57%)	16 (51.6%)	4 (66.7%)	12 (63.2%)	7 (77.8%)	NS
Tos/sibilancias	10 (10.8%)	4 (12.9%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)	2 (22.2%)	NS
Desaturación	25 (26.9%)	8 (25.8%)	0 (0%)	6 (31.6%)	1 (11.1%)	NS
orofaríngea	28 (30.1%)	10 (32.3%)	2 (33.3%)	4 (21.1%)	4 (44.4%)	0.641
Sofocación	23 (24.7%)	9 (29%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)	3 (33.3%)	NS
Prurito	6 (6.5%)	2 (6.5%)	1 (16.7%)	1 (5.3%)	1 (11.1%)	NS
Gastrointestinal	48 (51.6%)	15 (48.4%)	2 (33.3%)	13 (68.4%)	6 (66.7%)	0.312
Náuseas/vómitos/diarrea	37 (39.8%)	11 (35.5%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)	5 (55.6%)	NS
Dolor/hinchazón abdominal	26 (28%)	10 (32.3%)	1 (16.7%)	7 (36.8%)	1 (11.1%)	NS
Neurológico/muscular	50 (53.8%)	23 (74.2%)	4 (66.7%)	4 (21.1%)	7 (77.8%)	0.001
Desorientación	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Alteraciones visuales	16 (17.2%)	10 (32.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (33.3%)	0.013
Zumbidos/tinnitus/vértigo	3 (3.2%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	NS
Dolor de espalda	27 (29%)	18 (58.1%)	2 (33.3%)	3 (15.8%)	0 (0%)	0.001
Dolor pélvico	5 (5.4%)	4 (12.9%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Dolor de cabeza	8 (8.6%)	2 (6.5%)	1 (16.7%)	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Debilidad	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Mareo	4 (4.3%)	2 (6.5%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Parestesias	8 (8.6%)	3 (9.7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (44.4%)	0.004
Incontinencia	3 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (11.1%)	NS
Convulsiones	2 (2.2%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Atípico sistémico	18 (19.4%)	6 (19.4%)	2 (33.3%)	3 (15.8%)	3 (33.3%)	0.638
Fiebre	6 (6.5%)	2 (6.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	NS
Temblores	13 (14%)	4 (12.9%)	2 (33.3%)	2 (10.5%)	2 (22.2%)	NS
Rigidez	3 (3.2%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.2%)	NS

NS: No significativo

Tabla 7. Presentación más común de RHS iniciales por agente quimioterapéutico.

Fármaco	Signos y síntomas más frecuentes	
	Órgano involucrado	Síntomas
General	Cutáneo, cardiovascular, respiratoria	Disnea, urticaria/angioedema, náuseas/vómitos/diarrea, dolor torácico, taquicardia, dolor de espalda, dolor abdominal
Paclitaxel	Neurológico/muscular, cutáneo, respiratorio	Dolor de espalda, disnea, dolor torácico, urticaria/angioedema, náuseas/vómitos/diarrea
Docetaxel	Cutáneo, respiratorio, neurológico/muscular	Disnea, urticaria/angioedema, dolor torácico, dolor de espalda, náuseas/vómitos/diarrea, escalofríos
Carboplatino	Cutáneo, respiratorio, gastrointestinal	Urticaria/angioedema, disnea, náuseas/vómitos/diarrea, dolor/distensión abdominal, taquicardia
Oxaliplatino	Neurológico/muscular, respiratorio	Disnea, náuseas/vómitos/diarrea, dolor torácico, parestesias

Tabla 8. Presentación más común de RHS iniciales en agentes de anticuerpos monoclonales.

Fármaco	Signos y síntomas más frecuentes	
	Categoría	Único
Atezolizuma b (n=1)	Cardiovascular, neurológico/muscular	Dolor torácico, hipotensión, diaforesis, mareos
Bevacizuma b (n=1)	Cardiovasculares, respiratorios.	Dolor torácico, hipotensión, diaforesis, desaturación
Brentuxima b (n=3)	Cutáneo (n=3), cardiovascular (n=2), respiratorio (n=3), orofaríngeo, gastrointestinal (n=2), neurológico/muscular (n=1), sistémico atípico (n=1)	Rubor/erupción (n=1), prurito (n=2), urticaria (n=3), dolor torácico (n=2), síncope (n=2), disnea (n=3), desaturación (n=1), asfixia (n=2), náuseas/vómitos/diarrea (n=2), dolor abdominal (n=1), alteraciones visuales (n=1), zumbidos/tinnitus/vértigo (n=1), convulsiones (n=1), fiebre (n=1), escalofríos (n=1)
Daratumum ab (n=1)	Cutánea, cardiovascular, respiratoria, orofaríngeo, gastrointestinal	Urticaria/angioedema, taquicardia, diaforesis, disnea, desaturación, prurito, náuseas/vómitos/diarrea, dolor abdominal,
Nivolumab (n=2)	Cutánea (n=2), cardiovascular (n=1), respiratoria (n=1), orofaríngeo (n=1),	Urticaria/angioedema (n=1), erupción maculopapular (n=1), taquicardia (n=1), hipertensión (n=1), disnea (n=1), asfixia (n=1), alteraciones visuales (n=1), parestesias (n=1)

	neurológica/muscular (n=1)	
Rituximab (n=7)	Cutáneo (n=4), cardiovascular (n=6), respiratorio (n=6), orofaríngeo (n=3), neurológico/muscular (n=4), sistémico atípico	Urticaria/angioedema (n=4), dolor torácico (n=2), taquicardia (n=5), hipotensión (n=2), diaforesis (n=2), estornudos/congestión nasal (n=1), disnea (n=5), desaturación (n=4), asfixia (n=3), náuseas/vómitos/diarrea (4), dolor de espalda (n=1), dolor de cabeza (n=3), fiebre (n=1), escalofríos (n=1)
Tocilizumab (n=1)	Cutáneo, cardiovascular, respiratorio, orofaríngeo, gastrointestinal, sistémico atípico	Urticaria/angioedema, taquicardia, desaturación, asfixia, dolor abdominal, fiebre, escalofríos
Trastuzumab (n=1)	Cutáneo, cardiovascular, respiratorio, neurológico/muscular	Urticaria/angioedema, taquicardia, hipotensión, disnea, desaturación, alteraciones visuales

Figura 1. Número del ciclo de la reacción de hipersensibilidad inicial

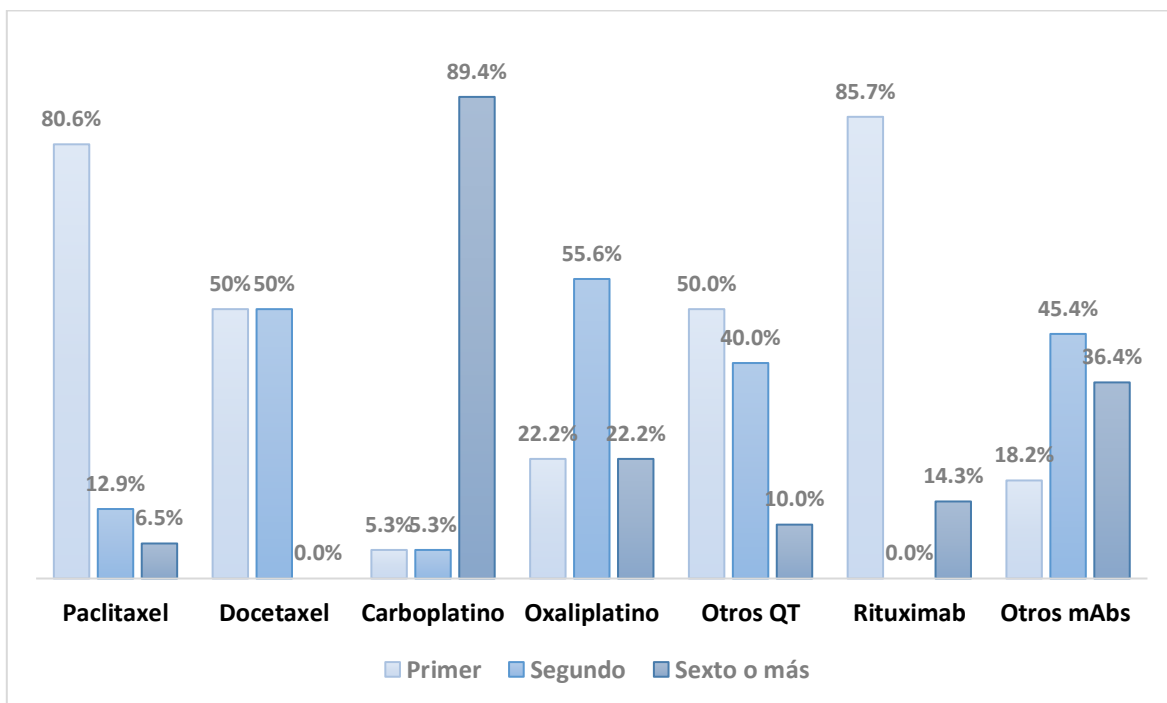


Figura 2. Gravedad de la RHS inicial en general y para taxanos y platinos. Otros: reacciones tipo III (vasculitis) y tipo IV (erupción maculopapular)

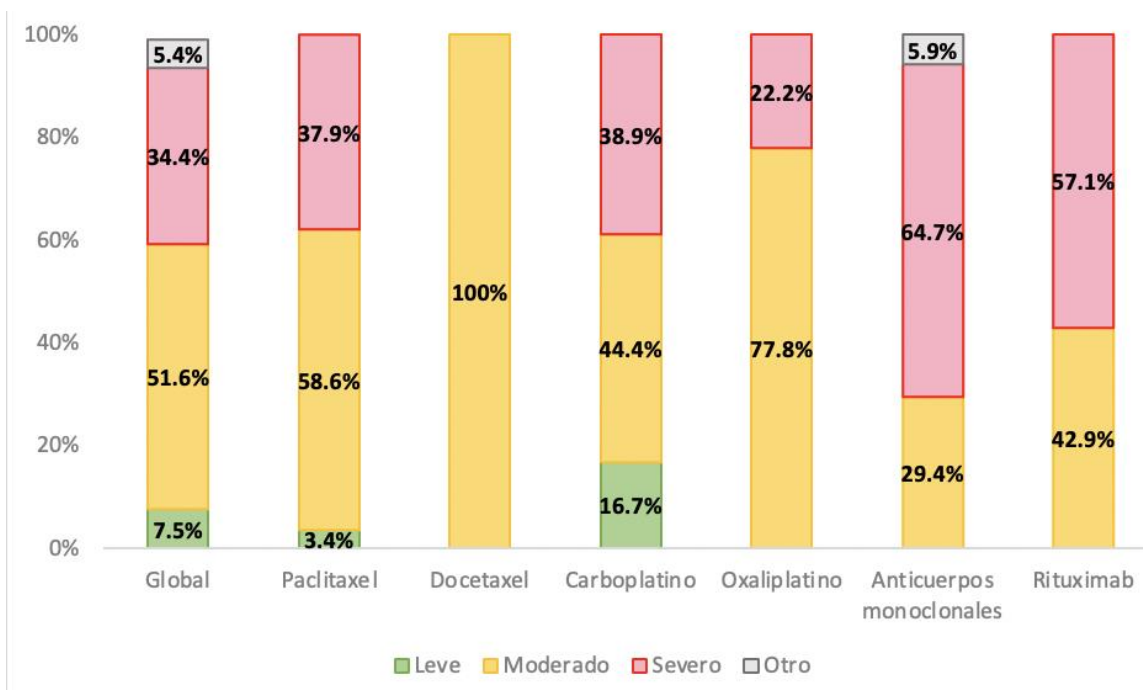


Tabla 9. Tiempo al iniciarse síntomas por agente quimioterapéutico.

Variable	Paclitaxel	Docetaxel	Carboplatino	Oxaliplatino	P
	n=25	n=6	n=15	n=8	
Tiempo hasta los síntomas iniciales	-	-	-	-	<0.001
<5 minutos	9 (36%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
5-30 minutos	15 (60%)	3 (50%)	8 (53.3%)	2 (25%)	
>30 minutos	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)	6 (75%)	
Reacción tardía	1 (4%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	

Resultados de las pruebas cutáneas

Cincuenta y seis pacientes se sometieron a pruebas cutáneas a paclitaxel (n=27), docetaxel (n=6), carboplatino (n=16) y oxaliplatino (n=7), y fueron positivas en el 55.6 %, 16.7%, 75% y 57.1%, respectivamente (tabla 10). Las pruebas de punción positivas estuvieron presentes en el 14.8% y el 25% de los pacientes que

reaccionaron al paclitaxel y al carboplatino, respectivamente, pero no se observó ninguna en los pacientes que reaccionaron al docetaxel y al oxaliplatino. Asimismo, el 40.7%, 50% y 57.1% de los pacientes que reaccionaron a paclitaxel, carboplatino y oxaliplatino, respectivamente, tuvieron una prueba intradérmica positiva, donde alrededor de la mitad de los casos fueron positivos a una dilución de 1 o 10 mg/dL en cada agente quimioterápico. Solo un paciente que reaccionó a docetaxel presentó una prueba cutánea positiva, a una reacción intradérmica de 10 mg/dL.

Tabla 10. Resultados de las pruebas cutáneas relacionadas con cada agente quimioterapéutico.

Variable	Paclitaxel Docetaxel Carboplatino Oxaliplatino				P
	n = 27	n = 6	n = 16	n = 7	
Resultado positivo Prueba Prick	15 (55.6%)	1 (16.7%)	12 (75%)	4 (57.1%)	0.106
Prueba ID positiva	4 (14.8%)	0 (0%)	4 (25%)	0 (0%)	0.299
Prueba ID positiva	11 (40.7%)	1 (16.7%)	8 (50%)	3 (57.1%)	0.449
ID, 1 mg/dL	7 (25.9%)	0 (0%)	4 (25%)	2 (28.6%)	0.559
ID, 10 mg/dL	4 (14.8%)	1 (16.7%)	4 (25%)	2 (28.6%)	0.783

*PPC, prueba de punción cutánea;
ID, prueba intradérmica*

Elevación de interleucina-6

Se determinaron los niveles de IL-6 en 41 pacientes. En total, 17 (41,5 %) pacientes presentaron una IL-6 elevada durante su evento de ruptura de la RHS. No encontramos diferencias en los fármacos asociados, la positividad de la prueba prick, la gravedad y los síntomas de la RHS, el historial de atopia y el ciclo QT en el que se administró la RHS. Sin embargo, observamos una tendencia de mayor proporción de hombres (23,5% vs 4,2%, P=0,084) y presencia de metástasis (58,8% vs 29,2%, P=0,057) en pacientes con IL-6 alta, en comparación con aquellos con niveles normales. Tras medir la IL-6, observamos

que ningún paciente con IL-6 alta había documentado previamente RHS a taxanos, mientras que una mayor proporción de pacientes con IL-6 alta tenían RHS previa a fármacos basados en platino (40% vs. 11,4%) y otro QT (60% vs. 11,4%, $P=0,011$). Además, siguió existiendo una tendencia de mayor proporción de pacientes con metástasis en el grupo de IL-6 basal alta (80 % frente a 37,1 %, $P = 0,093$) (tabla 11).

Hubo una proporción significativamente mayor de pacientes que presentaron niveles elevados de IL-6 durante la RHS de avance pero no durante la medición basal dos semanas después (41,5 % frente a 12,5 %, $P = 0,003$). Observamos que esto fue similar en pacientes que tenían RHS a taxanos (31,8% vs 0%, $P=0,005$) y fármacos de platino (58,3% vs 16,7%, $P=0,045$), pero no con otros QT ($P=0,704$) (Tabla 12).

Después de clasificar la RHS según los biomarcadores positivos involucrados, los pacientes con RHS relacionada con carboplatino y doxorubicina presentaron el mayor porcentaje de pruebas cutáneas positivas (71,4 % y 75 % respectivamente), mientras que el oxaliplatino fue el grupo de fármacos que se asoció con el mayor aumento de IL-6 (en 75%). Los pacientes que presentaron RHS a cisplatino, gemcitabina y etopósido presentaron IL-6 elevada, mientras que en aquellos con RHS a nivolumab, las pruebas cutáneas y la IL-6 fueron negativas (tabla 13). La IL-6 estaba elevada en 17 (41,5 %) de los 41 pacientes, de los cuales el 76,5 % presentaba síntomas de Brown grado II moderados-graves y el 35,3 % tenía pruebas cutáneas positivas (tabla 14).

Paclitaxel, carboplatino y doxorubicina se relacionaron con un fenotipo de RHS tipo I en un 75%, 57,1% y 75%, respectivamente, mientras que el oxaliplatino se asoció a un fenotipo de reacción mixta (tipo I y liberación de citoquinas), en un 75% (figura 3).

Tabla 11. Factores relacionados con los niveles elevados de IL-6

Variables	IL-6 durante RHS			IL-6 niveles basales		
	Niveles elevados	Niveles normales	P	Niveles elevados	Niveles normales	P
Género			0.084			0.507
Femenino	13 (76.5%)	23 (95.8%)		4 (80%)	31 (88.6%)	
Masculino	4 (23.5%)	1 (4.2%)		1 (20%)	4 (11.4%)	
Fármaco	-		0.324			0.011
Taxanos	7 (41.2%)	15 (62.5%)		0 (0%)	21 (60%)	
Platinos	7 (41.2%)	5 (20.8%)		2 (40%)	10 (28.6%)	
Otros	3 (17.6%)	4 (16.7%)		3 (60%)	4 (11.4%)	
Pruebas cutáneas (+)	6 (35.3%)	11 (45.8%)	0.5	1 (20%)	15 (42.9%)	0.323
Clasificación Brown	-		0.231			>0.999
I	2 (11.8%)	6 (25%)		1 (20%)	7 (20%)	
II	13 (76.5%)	12 (50%)		3 (60%)	21 (60%)	
III	2 (11.8%)	6 (25%)		1 (20%)	7 (20%)	
Síntomas						
Cutáneos	12 (70.6%)	21 (87.5%)	0.172	3 (60%)	29 (82.9%)	0.257
Respiratorios	12 (70.6%)	11 (45.8%)	0.116	4 (80%)	19 (54.3%)	0.28
Cardiovascular	10 (58.8%)	15 (62.5%)	0.812	2 (40%)	22 (62.9%)	0.308
Gastrointestinal	6 (35.3%)	12 (50%)	0.35	1 (20%)	16 (45.7%)	0.28
Neuromuscular	11 (64.7%)	15 (62.5%)	0.575	4 (80%)	22 (62.9%)	0.418
Sistémicos atípicos	3 (17.6%)	6 (25%)	0.435	1 (20%)	8 (22.9%)	0.689
Historia atopia	12 (70.6%)	13 (54.2%)	0.288	3 (60%)	21 (60%)	0.692
Ciclo QT / mAbs	-		0.688			0.435
1º.	9 (52.9%)	14 (60.9%)		4 (80%)	18 (52.9%)	
2º.	4 (23.5%)	3 (13%)		0 (0%)	7 (20.6%)	
3 o más	4 (23.5%)	6 (26.1%)		1 (20%)	9 (26.5%)	
Metástasis	10 (58.8%)	7 (29.2%)	0.057	4 (80%)	13 (37.1%)	0.093

*Se consideraron niveles elevados IL-6 > 7 pg/ml

RHS: reacción de hipersensibilidad

IL-6: interleucina-6

QT: quimoterapéutico

mAbs: anticuerpo monoclonal

Tabla 12. Niveles de IL-6 después de la reacción de hipersensibilidad

Variable	IL-6 RHS	IL-6 basal	P
Elevación IL-6	-		
Total	17 (41.5%)	5 (12.5%)	0.003
Taxanos	7 (31.8%)	0 (0%)	0.005
Platinos	7 (58.3%)	2 (16.7%)	0.045
Otros	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0.704

RHS: reacción de hipersensibilidad

IL-6: interleucina-6

Tabla 13. Biomarcadores durante las RHS en QT y mAbs

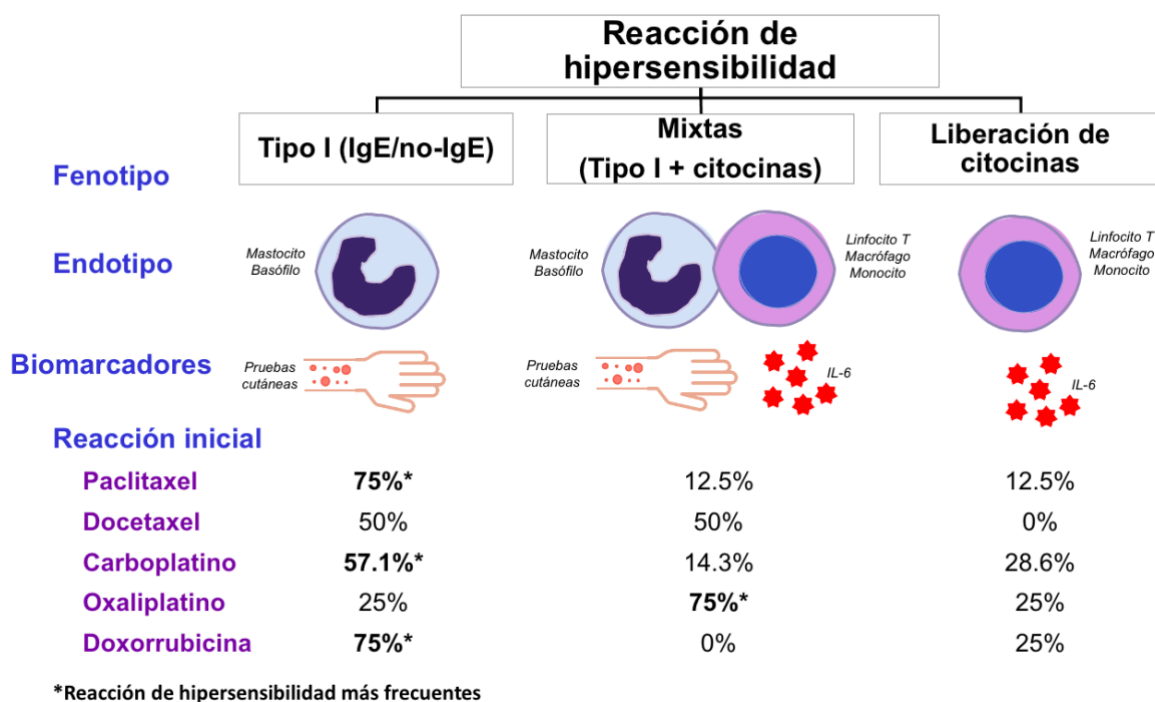
Fármaco	Prueba cutánea (+)	Prueba cutánea (-)	IL-6 (≥ 7 pg/ml)	IL-6 (< 7 pg/ml)
<i>Paclitaxel</i> (n=16)	7 (43.8%)	9 (56.2%)	4 (25%)	12 (75%)
<i>Docetaxel</i> (n=6)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	3 (50%)	3 (50%)
<i>Carboplatino</i> (n=7)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
<i>Oxaliplatino</i> (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	3 (75%)	1 (25%)
<i>Cisplatino</i> (n=1)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
<i>Doxorubicina</i> (n=4)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	3 (75%)
<i>Nivolumab</i> (n=1)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
<i>Gemcitabina</i> (n=1)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
<i>Etoposido</i> (n=1)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)

Tabla 14. Pacientes con IL-6 elevada durante RHS a quimioterapéuticos.

Paciente	Cáncer	Metástasis	QT	Ciclo de la RHS	Escala Brown	IL-6 (RHS) pg/mL	IL-6 (Basal) pg/mL	Prueba cutánea
1	Endometrial	No	Paclitaxel	1	II	9.74	3.92	+
2	Ovario	No	Paclitaxel	1	II	12	<1.5	-
3	Ovario	No	Paclitaxel	1	II	7.68	<1.5	-
4	Cervical	Si	Paclitaxel	1	II	17.25	3.03	+
5	Mama	No	Docetaxel	2	II	11.64	4.76	-
6	Próstata	Si	Docetaxel	2	II	9.33	5.97	-
7	Mama	No	Docetaxel	2	II	10.38	2.71	-
8	Cervical	Si	Carboplatino	13	III	7.07	3.88	+
9	Vejiga	No	Carboplatino	1	I	30.12	5.85	-
10	Cervical	Si	Carboplatino	4	II	9.35	4.12	+
11	Colon	Si	Oxaliplatino	2	II	22.11	4.52	-
12	Colon	Si	Oxaliplatino	6	II	9.53	7.08	-
13	Colon	Si	Oxaliplatino	8	II	7.87	5.08	+
14	Ovario	Si	Cisplatino	1	II	41.29	19.93	-
15	Sarcoma Kaposi	No	Doxorubicina	1	II	54.76	33.76	+
16	Vejiga	Si	Gemcitabina	1	I	10.74	10.71	-
17	Ovario	Si	Etoposido	1	III	59.73	40	-

QT: quimioterapéutico, IL-6: interleucina-6

Figura 3. Fenotipo, endotipo y biomarcadores en RHS a quimioterapéuticos.



Adaptado: Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunology 2017.

Experiencia de desensibilización rápida y reacciones durante las desensibilizaciones

Se realizaron un total de 336 desensibilizaciones; 99 (29.5%) para paclitaxel, 6 (1.8%) para docetaxel, 86 (25.6%) para carboplatino, 29 (8.6%) para oxaliplatino y 101 (30.1%) para agentes de anticuerpos monoclonales (13 que correspondieron a rituximab, 3.9%). Toda la desensibilizaciones se realizaron por vía intravenosa.

En general, el 85.7% de los protocolos de desensibilización no presentaron ninguna reacción de hipersensibilidad, 7.7% reacción leve, 5.4% moderada y 1.2% reacción grave. Ningún paciente desensibilizado a los taxanos provocó ninguna reacción. Los agentes que en su mayoría presentaron algún tipo de reacción fueron carboplatino (40.7%) y rituximab (30.8%), principalmente reacciones leves en ambos (26.7% y 15.4%, respectivamente) (Figura 4). La mayoría de las reacciones ocurrieron hacia la última bolsa, principalmente durante el último paso y durante los primeros ciclos, con una tendencia de menos reacciones después de cada ciclo (Figura 5) .

Un total de 334 de 336 (99.4%) desensibilizaciones fueron exitosas. Todas las desensibilizaciones a taxanos y platinos se completaron con éxito. Las dos desensibilizaciones fallidas se relacionaron con brentuximab y atezolizumab, en pacientes que recibieron un 70% de la dosis total esperada, pero posterior a hacerse ajustes en el protocolo, se realizó con éxito en el siguiente ciclo.

Figura 4. Gravedad global de las reacciones durante la desensibilización y según agente quimioterapéutico.

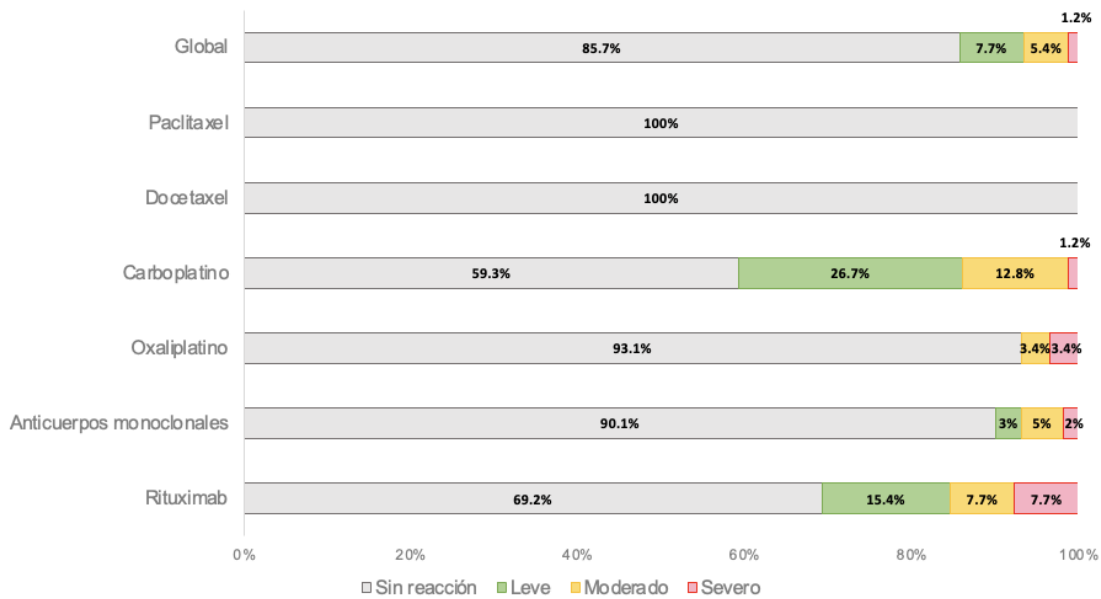
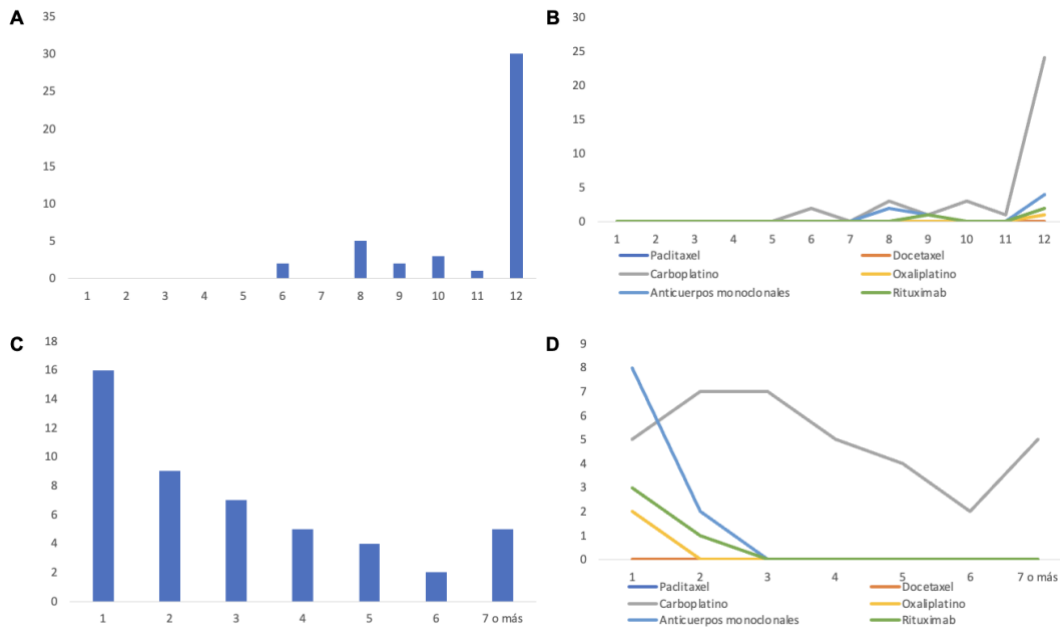


Figura 5. RHS durante la desensibilización. A. Número de RHS totales por pasos de desensibilización. B. Número de RHS por pasos de desensibilización según el agente quimioterapéutico. C. Número de RHS totales por ciclo de desensibilización. D. Número de RHS por ciclo de desensibilización según agente quimioterapéutico.



DISCUSIÓN

Presentamos los resultados del primer programa de desensibilización a gran escala en México del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León, realizado en 93 pacientes bajo un protocolo estandarizado de RDD desarrollado en nuestra institución. La desensibilización es un procedimiento que induce tolerancia temporal a un fármaco, permitiendo que un paciente alérgico reciba el tratamiento de primera opción para su enfermedad. En el transcurso de 54 meses, se realizaron 336 desensibilizaciones rápidas en pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato a QT y mAb, en las que no se produjeron muertes; además, el 99,4% de los pacientes recibieron su dosis objetivo-completa, lo que demuestra la eficacia del procedimiento.

Nuestro estudio proporciona la caracterización de los signos y síntomas de la RHS de QT y mAbs, por órgano comprometido y clasificación de gravedad según la escala de Brown.⁴⁴ Se realizaron protocolos estandarizados a cada paciente en función de su patología oncológica, indicación de fármaco y dosis, y reacción de hipersensibilidad presentada.

Ha habido informes de que una alta incidencia de RHS relacionada con agentes quimioterapéuticos de primera línea, como carboplatino y paclitaxel, dificultan su continuación.³⁰ Se ha documentado una incidencia de carboplatino RHS tan baja como 1% en pacientes que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento, pero puede aumentar al 27% en pacientes que recibieron más de 7 ciclos de quimioterapia.³¹ Asimismo, existe un riesgo del 9% de RHS a paclitaxel durante la primera o segunda infusión en mujeres con neoplasias pélvicas.^{32,46} La incidencia de RHS a mAb puede variar según el fármaco, alrededor de 0.1-10%, y generalmente ocurre durante las dos primeras infusiones o después del quinto ciclo de infusión.^{33,34}

En la RHS tipo I mediada por IgE a fármacos, las pruebas cutáneas positivas, seguidas de niveles elevados de triptasa sérica durante la reacción aguda, pueden usarse como biomarcadores.^{34,46} Las pruebas cutáneas pueden realizarse dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a la anafilaxia, y los resultados proporcionan evidencia de IgE y participación de mastocitos. Las pruebas cutáneas son muy específicas para las reacciones a medicamentos de tipo I (p. ej., medicamentos a base de platino).^{16,47}

El rendimiento diagnóstico de las pruebas cutáneas de mAb no se ha definido porque los componentes alergénicos son desconocidos para la mayoría de los mAb y los mecanismos no mediados por IgE también pueden estar activos. Para mAbs quiméricos como rituximab e infliximab, se cree que los epítomos de ratón están involucrados en la respuesta alérgica; por lo tanto, los resultados de las pruebas cutáneas son positivos en el 60% al 70% de los pacientes con reacciones tipo I y mixtas a rituximab, pero solo el 50% de los pacientes con reacciones tipo I inducidas por infliximab tienen resultados positivos en las pruebas cutáneas.⁴¹

Durante el análisis de la elevación de IL-6 encontramos que este biomarcador estaba presente durante las reacciones de hipersensibilidad de todos los grupos de fármacos: taxanos, platinos y anticuerpos monoclonales; y de igual manera se encontraron elevados en pacientes con enfermedad oncológica metastásica, como biomarcador presente en procesos inflamatorios.⁴⁸

Los fármacos con más evidencia de RHS y en los que tenemos más experiencia desensibilizante en nuestra población fueron paclitaxel y carboplatino. Las reacciones de hipersensibilidad a los taxanos se presentaron durante la primera o segunda exposición al fármaco, mientras que a los fármacos derivados del platino aparecieron después del sexto ciclo. La RHS a anticuerpos monoclonales ocurrió en el primer o segundo ciclo, o después de la sexta administración. Paclitaxel y rituximab presentaron la reacción inicial en 80,6% y 85,7%, respectivamente,

durante la primera administración del fármaco. Esto fue notablemente interesante y requirió más investigación para determinar si hubo alguna sensibilización previa por vía inmunológica o mecanismos como las interleucinas involucradas.

Según reportes previos relacionados con fármacos derivados del platino, los síntomas documentados de RHS más asociados al carboplatino han sido los cutáneos,⁴⁹ similar a nuestros datos, que estuvieron presentes en el 94,7% de los casos (rash, urticaria, prurito o rubefacción), mientras que el oxaliplatino presentó síntomas neuromusculares en el 77,8. %, siendo el adormecimiento el más frecuente, de acuerdo con datos previos.⁵⁰ Además, en cuanto a los taxanos, el paclitaxel presentó síntomas neuromusculares como el RHS más frecuente en un 74,2% y el dolor de espalda el más frecuente de esta categoría, similar a reportes locales previos,⁵⁰ mientras que docetaxel presentó síntomas cutáneos en el 83,3%.

Los mAb presentan síntomas de manera más heterogénea, ya que, dependiendo de su composición (quimérica, humanizada o humana), estructura molecular, vía y capacidad inmunogénica, puede haber un rango variable de presentaciones posibles.^{29,30,51} El mAb que presentó más las reacciones de hipersensibilidad en nuestra población de estudio y en la que tenemos más experiencia de desensibilización fue el rituximab, en el que los síntomas cardiovasculares y respiratorios fueron los más frecuentes. Por otro lado, los síntomas más frecuentes en RHS en brentuximab fueron cutáneos.

La mayor parte de nuestra población presentó reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la administración del fármaco, aunque se evidenció una reacción tipo III (vasculitis) y tipo IV (erupción maculopapular) a la administración de mAb.⁵² El tiempo de aparición de los síntomas de RHS en taxanos fue principalmente dentro de los primeros 5 minutos, mientras que los síntomas de las drogas a base de platino aparecieron entre 5 y 45 minutos después.

Se encontró que las pruebas cutáneas empleadas como biomarcadores estaban

presentes principalmente en carboplatino RHS,⁵³⁻⁵⁵ y en el 75% de nuestros pacientes, y solo en el 16,7% para docetaxel, mientras que en paclitaxel u oxaliplatino RHS, aproximadamente la mitad de los pacientes tenían esta IgE positiva. -biomarcador mediado.

Los pacientes con antecedentes de RHS a paclitaxel y docetaxel no presentaron RHS durante el procedimiento, y el fármaco que presentó más reacciones fue el carboplatino, siendo los síntomas cutáneos los más frecuentes. Observamos que el 85,7% de los pacientes que fueron desensibilizados no presentaban RHS, mientras que el 7,7% ejercía una reacción leve, el 5,4% moderada y el 1,2% severa. La incidencia de estas reacciones en nuestra población parece ser inferior a las publicadas por otros autores; Castells et al informaron un 67 % sin reacciones,¹³ mientras que Kerdirinan et al informaron un 61 %.⁵⁶

Durante la desensibilización observamos que el riesgo de presentar RHS durante el protocolo estaba en la bolsa de dilución 1:1 en el último paso, pero este riesgo disminuía a medida que transcurrían los siguientes ciclos de desensibilización, similar a lo publicado a nivel mundial.¹³

Nuestros datos demuestran que la RHS inmediata mediada por IgE y no mediada por IgE de cualquier gravedad es susceptible de protocolo de desensibilización. Finalmente, los fenotipos, endotipos y biomarcadores en las reacciones de hipersensibilidad a los quimioterapéuticos estuvieron mayoritariamente mediados por un mecanismo inmune tipo I, similar al publicado por Isabwe²⁹ en el grupo de anticuerpos monoclonales.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que la mayoría de las pacientes eran mujeres, y el tipo de cáncer que presentaban era ginecológico, por lo que la mayoría de los fármacos que se incluyeron en los protocolos de desensibilización fueron taxanos y fármacos a base de platino.

Otra limitación fue que únicamente se midió la interleucina-6 como biomarcador de las RHS; sería útil evaluar otros mediadores como IL-1B y TNF-alfa como expresión inmune. Otra limitación de nuestro estudio fue que los mAb incluidos en nuestros protocolos de desensibilización fueron diversos. Se necesita una muestra más grande para reflejar mejor el comportamiento de estos medicamentos y, a medida que estos mAb comienzan a ser más accesibles en nuestro entorno de ingresos medios-bajos y ganamos experiencia en la realización de protocolos de desensibilización, esperamos obtener más información sobre las características de los mAb relacionados. RHS. Además, es necesario definir los factores de riesgo intrínsecos que posee nuestra población de estudio a nivel proteómico y metabólico para comprender los mecanismos involucrados en estas reacciones y las formas en que podemos prevenirlas.

CONCLUSIONES

Las reacciones de hipersensibilidad a QT y mAb a menudo requieren la interrupción del fármaco desencadenante, lo que plantea un dilema para el médico; el uso posterior podría precipitar una reacción alérgica grave, incluso fatal, pero los medicamentos alternativos podrían tolerarse mal o ser mucho menos efectivos en comparación con el fármaco de preferido. Por lo tanto, la RDD puede ser útil para brindarles a los pacientes otra oportunidad de recibir tratamientos accesibles de primera línea.

La interleucina-6 y las pruebas cutáneas deben reconocerse como un biomarcador en las RHS inmediatas a la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales.

La clasificación por fenotipo, endotipo y biomarcadores implicados en la RHS nos da una mayor visión del abordaje en pacientes con patologías oncológicas, para el diagnóstico de medicina de precisión, proporcionando que los pacientes continúen con un tratamiento de primera línea de la patología de base, mejorando el pronóstico y la supervivencia.

ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó por parte del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica en colaboración del Departamento de Oncología de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, las consideraciones éticas que se enuncian se derivan del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos (SSA 1987). Según el artículo 17, la investigación se realiza con riesgo menor al mínimo para los participantes, ya que se realiza toma de muestra de sangre para medición de biomarcadores in vitro (interleucina 6) así como la realización pruebas cutáneas a medicamentos.

Se obtuvo el consentimiento informado verbal para participar en el estudio principal y que se obtendrá de manera escrita para el almacenamiento y uso futuro de muestras.

La muestra fue resguardada a -80 grados centígrados en el Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) del Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por un lapso de 15 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas e incineradas.

El resguardo de las muestras será para otros estudios de la misma línea de investigación y medición de biomarcadores genómicos y proteómicos para estudio de reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Se garantiza la privacidad del sujeto que participaron en este protocolo de la siguiente manera. 1. Solo los investigadores de este protocolo tendrán acceso a la información del sujeto de investigación. 2. La información física como: datos de contacto del sujeto de investigación, se identificaron por un número que sustituye el nombre y los apellidos del sujeto, así como el número de registro del paciente dentro del hospital, dicho número es cronológico y se asignó de acuerdo al orden que fueron reclutados los sujetos al estudio, a quien pertenezca cada identificación fue de conocimiento solo de las personas involucradas en forma directa con la investigación, esta información se guardó en un AMPO, que fue resguardado en la oficina de investigación del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica. 3. Por razones de seguridad la información física tiene un respaldo digital. La información digital se resguardó en una computadora portátil la cual cuenta con una clave de acceso binaria alfanumérica de 10 dígitos con respaldo en la nube iCloud, el acceso a la información en la nube fue resguardada por una clave de acceso de 10 dígitos alfanumérica, los sistemas de bloqueo tienen medidas de seguridad adicionales suministradas por Apple Inc. Como sistemas de bloqueo de la cuenta de iCloud, así como sistemas de ubicación y bloqueo remoto. 4. Siguiendo las buenas prácticas de investigación no se comentaron datos de la investigación ni información de los sujetos de la investigación a personas no involucradas en la misma.

Financiamiento

No existen conflictos de intereses, los gastos del material e instrumentos necesarios por el estudio serán solventados por el investigador principal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008; 13: 725–732.
2. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres, report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971], 1972.
3. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000;23:483–507.
4. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jorgan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2017;28: iv100-iv118
5. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin N Am* 94 (2010) 645-664
6. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
7. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 up- date. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80, e1-42.
8. Agelebe E, Musa TL, Ajayi IA, Oyedeji OA. Anaphylaxis complicated by acute respiratory distress and fatal outcome in a Nigerian family. *J Clin Diagn Res* 2017;11:SD01-3.
9. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, Zambrano G, Rodriguez A, Guzman M, et al. Anaphylaxis in the pediatric emergency department:

- analysis of 133 cases after an allergy workup. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 [Epub ahead of print].
10. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long AA, Camargo CA Jr. Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:46-51.
 11. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Allergy* 2017;72:1006-21.
 12. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321-333
 13. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* (2008) 122(3):574–80. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.044
 14. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127(3 Suppl):S60–6. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.046
 15. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, Loke YK, Smith C, Phillips E, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Ther* (2011) 89(6):896–901. doi:10.1038/clpt.2011.79
 16. 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;4:497-504.
 17. Siegel, R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. doi: 10.3322/caac.21708.

18. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:3-23.
19. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-85, quiz 186.
20. Calogiuri G, Ventura MT, Mason L, Valacca A, Buquicchio R, Cassano N, et al. Hypersensitivity reactions to last generation chimeric, humanized [correction of umanized] and human recombinant monoclonal antibodies for therapeutic use. *Curr Pharm Des* 2008;14:2883-91.
21. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvao VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1112-54.
22. Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, Hess KR, Michaud LB, Esteva FJ, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist* 2014;19:228-34.
23. Picard M, Galvao VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:600-9.
24. Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. *Clin Transl Immunol* 2015;4:e39.
25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
26. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1-6.
27. Bavbek S, Ataman S, Akinci A, Castells M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity

- reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3: 629-32.
28. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2013;2:e26333.
29. Isabwe GA, 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; 00: 159-170
30. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: A 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 428-433
31. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-9.
32. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18: 102-5.
33. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations. *Front Immunol* 2017; 8: 1-11
34. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015;35:335-348
35. Wang AL, Patil SU, Long AA, Banerji A. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2015) 115(5):422–8. doi:10.1016/j. anai.2015.07.017

36. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) 2(1):40–5. doi:10.1016/j.jaip.2013.08.011
37. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-6.
38. McNeil HP, Adachi R, Stevens RL. Mast cell-restricted tryptases: structure and function in inflammation and pathogen defense. *J Biol Chem* 2007;282:20785-9.
39. Akin C, Soto D, Brittain E, Chhabra A, Schwartz LB, Caughey GH, et al. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol* 2007;123:268-71.
40. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1. *Nat Genet* 2016;48:1564-9.
41. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
42. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–970.
43. Jimenez-Rodríguez TW, García-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal of Asthma and Allergy* 2018; 11: 121-142
44. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
45. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68: 702-12.

46. Giavina-Bianchi, P., Patil S.U., Banerji A. Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; Vol 5, Num 3: 593-599
47. Pagani, M. Options in hypersensitivity reactions to chemotherapeutics. *Curr Tret Options Allergy* (2018) 5:118-132
48. Lee EY, Jakubovic BD. Interleukin-6 and cytokine release syndrome. A new understanding in drug hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 000 (2022) 1-7
49. Madrigal-Burgaleta 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*. 2018 Vol 7, Num 2 618-632
50. Villarreal González RV, González Díaz SN, de la Cruz Cruz RA, Vidal Gutiérrez O, de Lira Quezada CE. Hypersensitivity reactions to paclitaxel: The Mexican experience of rapid desensitization. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. Published online 2021. doi:10.1177/10781552211008503
51. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A. et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 70 (2015) 727-754
52. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Berna Dursun A. et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;00:1-16.
53. Gorgulu Akin G, Erkoc M, Tugce Korkmaz E, Ozdel Ozturk B, Colak S et al. Rapid drug desensitization with platin-based chemotherapy: Analysis of risk factors for breakthrough reactions. *World Allergy Organization Journal* (2022) 15:100619 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100619>

54. Paganí M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P. et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022;77:388-403
55. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drug in an outpatient immunoallergology clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2020) 1-9
56. Kerdirinan R, Gumusburun R, Cerci P, Ozbek E, Altiner S et al. Rapid drug desensitization with chemotherapeutics (platins, taxanes, and others): a single-center retrospective study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019: 1-9

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fenotipos, endotipos y biomarcadores de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.

I. Ficha de identificación

Fecha: _____ Hora Reacción: _____ Hora toma muestra: _____
Clave de identificación: _____ Registro: _____
Género: F M Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____
Teléfono: _____ Dirección: _____
Estado civil: _____ Escolaridad: _____ . Ocupación: _____

II. Antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas

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

	Hereditarios	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:

	Hereditarios	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:

	Hereditarios	Personales
Mama		
Ovario		
Endometrio		
Cérvix		
Pulmón		
Laringe		
Peritoneal		
Vejiga		
Testículo		
Esófago		
Colon		
Próstata		
Sarcoma de Kaposi		
Hemangioendotelioma Epitelioide		
Linfoma		
Leucemia		
Otro		

Estadio	
Metástasis	
TNM	
¿Ha recibido previamente Quimioterapia?	
¿El tratamiento de QT actual es monoterapia o QT combinada?	
Si la respuesta a la pregunta anterior es positiva, especificar cuál	

IV. Reacción de hipersensibilidad

Tiempo de inicio de síntomas:

< 5 minutos 5-15 minutos 15-30 minutos 30-45 min 45-60 min >1 hora

Tratamiento posterior a la reacción de hipersensibilidad:

Adrenalina Corticoesteroides Antihistamínicos. B2 agonista inhalado
 Fluidoterapia Glucagon Vasopresores Sin tratamiento

Tiempo de inicio de síntomas y administración de adrenalina:

< 5 minutos 5-15 minutos 15-30 minutos 30-45 min 45-60 min >1 hora
 No aplica

Número de dosis de adrenalina administrados:

1 dosis 2 dosis 3 dosis 4 o más No aplica

Fármaco de la reacción de hipersensibilidad: _____ Ciclo: _____ Laboratorio: _____

Lote: _____ Caducidad: _____ Tiempo infusión: _____

Dosis (mg): _____ Dilución (ml): _____ Solución Fisiológica/Solución Glucosada: _____

V. Síntomas involucrados en la reacción de hipersensibilidad

Coloque una "X" en los síntomas que haya presentado el paciente

Clasificación	Síntomas
Síntomas cutáneos	Rash _____ Prurito _____ Urticaria _____ Angioedema _____ Erupción maculopapular _____
Síntomas respiratorios	Disnea _____ Opresión en el pecho _____ Sibilancias _____ Tos _____ Desaturación de oxígeno _____
Síntomas en garganta	Prurito _____ Ahogamiento _____ Voz ronca _____ Dificultad para deglutir _____ Estridor _____
Síntomas cardiovasculares	Dolor de pecho _____ Taquicardia _____ Bradicardia _____ Hipotensión _____ Hipertensión _____ Presíncope _____ Síncope _____
Síntomas gastrointestinales	Náuseas _____ Vómitos _____ Diarrea _____ Dolor abdominal _____
Síntomas neuromusculares	Dolor de espalda _____ Dolor pélvico _____ Dolor de cabeza _____ Hormigueo _____ Problemas de visión _____ Sensación de muerte inminente _____ Convulsiones _____ Pérdida de conciencia _____
Síntomas generales	Fiebre _____ Escalofríos _____ Rigurosidades _____

VI. Clasificación de gravedad (Escala de Brown)

Coloque una "X" dependiendo la escala de gravedad de los síntomas de hipersensibilidad

Gravedad	Síntomas	Definición	Marca con una "x"
Grado I (leve)	Involucro cutáneo y subcutáneo	Eritema, urticaria, angioedema	
Grado II (moderado)	Involucro respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal	Disnea, estridor, dolor de pecho, sensación de cuerpo extraño, sibilancias, mareo, presíncope, diaforesis, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea.	
Grado III (grave)	Hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico	Cianosis o desaturación O_2 <92%, hipotensión (sistólica <90 mmhg), confusión, colapso cardiovascular, pérdida de conciencia o incontinencia.	

VII. Pruebas in vitro (triptasa sérica e interleucina-6)

	Muestra 1. Reacción de hipersensibilidad	Muestra 2. Control basal a las 2 semanas
Triptasa sérica		
Interleucina-6		

VIII. Pruebas in vivo (cutáneas prick e intradérmicas)

	Pápula	Mácula
Testigo (+)		
Testigo (-)		
Prick 1:1		
Testigo Intradérmica (-)		
Intradérmica 1:100		
Intradérmica 1:10		

Firma del médico que aplicó la encuesta: _____

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS

Título del Estudio	Fenotipos, endotipos y biomarcadores de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.
Nombre del Investigador Principal	Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Servicio / Departamento	Alergia e Inmunología Clínica
Teléfono de Contacto	Cel. 811-181-1824 y Tel. (81) 8346-2515
Persona de Contacto	Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González
Versión de Documento	Versión 2.0
Fecha de Documento	15 de febrero de 2021

Nombre del sujeto: _____

Estimado señor y/o señora:

Estamos invitándolo a participar en este estudio de investigación porque ha desarrollado una reacción alérgica a la administración de su tratamiento con un quimioterapéutico y/o terapia biológica.

Esta hoja de información describe el estudio y contiene información sobre el estudio y sobre el posible papel que usted desempeñará. Antes de tomar una decisión, es muy importante que lea esta hoja de información con detenimiento. Tómese el tiempo que necesite para decidirse y analizarlo con su pareja, familiares o amigos. El médico investigador le explicará en mayor profundidad qué implica participar en este ensayo. Formule al médico investigador cualquier pregunta que tenga y pídale que le explique con palabras más sencillas cualquier aspecto que no comprenda. Si usted acepta y el médico investigador cree usted es apto para participar en el ensayo, y se le solicitará que firme el formulario de consentimiento informado.

El proceso del almacenamiento de las muestras es opcional y no afectará su participación en el estudio. Para confirmar su participación dentro del estudio se le solicitará su firma en este Consentimiento Informado.

Información general

Para este estudio se incluirán a todos los pacientes mayores de 18 años que acuden a la administración de quimioterapia o anticuerpo monoclonal al Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y desarrollen una reacción de hipersensibilidad (“reacción alérgica”) al fármaco infundido que acudan durante el periodo 1 de marzo del 2021 al 1 de marzo 2022.

Se le realizará toma de sangre total, con un total de 10 mililitros (2 cucharaditas) a los pacientes que hayan presentado una reacción alérgica al medicamento infundido en el Departamento de Oncología, y se solicita su autorización para el almacenamiento de dicha muestra y su resguardo para futuras investigaciones en el área de la Alergia a Medicamentos.

Se citará a consulta 2 semanas posteriores al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para una segunda toma de sangre total en 10 mililitros (2 cucharaditas) y realizar el mismo proceso de almacenamiento y resguardo de las muestras de sangre.

¿Cuáles son los antecedentes y el objetivo de este ensayo?

En la actualidad las reacciones de hipersensibilidad (“alergia”) a medicamentos para el tratamiento del cáncer como lo son la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales han aumentado su incidencia debido a las nuevas terapias que han surgido en los últimos años para combatir dichas enfermedades. Estas reacciones alérgicas a la infusión de los medicamentos se pueden presentar en cualquier momento de la administración del ciclo de la quimioterapia y anticuerpos monoclonales, por lo que es de vital importancia hacer un diagnóstico oportuno y preciso para las nuevas líneas de investigación en estas reacciones, y poder ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes con cáncer.

El objetivo de este estudio de investigación es determinar los biomarcadores implicados en las reacciones de hipersensibilidad (“alergia”) a anticuerpos monoclonales y quimioterapéuticos.

¿Qué ocurrirá con la muestra?

a. Lugar de almacenamiento (indicando domicilio de las instalaciones en donde se realizará dicha tarea)

Las muestras de sangre se resguardarán a -80 grados centígrados en el Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC) del Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), Departamento de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con dirección Francisco I. Madero poniente con Avenida Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro CP 64460, Monterrey, México.

b. Tiempo durante el cual se realizará el almacenamiento

Las muestras se almacenarán por un lapso de 15 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas e incineradas.

c. Tipo de muestra que se almacenará

Se almacenarán muestra de sangre total (10 ml = 2 cucharaditas) en 2 ocasiones con un intervalo de tiempo de 2 semanas entre cada muestra.

d. Razón por la que se realiza el almacenamiento

El resguardo de las muestras será realizar en un futuro otros estudios de la misma línea de investigación en Alergia a Medicamentos y poder conocer la causa por la que los pacientes desarrollan las reacciones alérgicas a la administración de los medicamentos para el cáncer: cómo por ejemplo el análisis de los genes y proteínas implicadas.

Las muestras biológicas no serán utilizadas para generar líneas celulares permanentes ni inmortales. En caso de que se retire el consentimiento informado las muestras serán desechadas e incineradas.

Si tiene preguntas sobre cómo utilizamos su información personal o si desea obtener una copia de las Normas Corporativas Vinculantes, solicítelo a su médico del estudio primero. También se lo puede solicitar al responsable de protección de datos del el Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Si no queda satisfecho con las respuestas obtenidas, puede presentar una reclamación ante el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación. <http://www.medicina.uanl.mx/investigacion/contacto/>

¿Con quién debo ponerme en contacto para saber más?

Si tiene alguna duda sobre el ensayo, le surge alguna preocupación en cualquier momento o necesita información adicional, se colocan a continuación las líneas celulares permanentes e inmortales.

Dudas sobre sus derechos como sujeto de investigación:

Dr. med. José Gerardo Garza Leal
Presidente del Comité de Ética
Teléfono: 8183294050 ext. 2870-74

Dudas en relación a sus derechos como paciente:

Lic. Antonio Zapata de la Rivera
Teléfono: 818329-4050 ext. 2870-74

Datos de contacto del centro:

Médico investigador:

Dra. med. Sandra Nora González Díaz

Cel.- 812-860-5075

Personal de investigación:

Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González

Cel.- 811-181-1824

Dr. med. Óscar Vidal Gutiérrez

Cel.- 818-366-2816

Dra. Cindy Elizabeth De Lira Quezada

Cel.- 811-069-0275

Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez

Cel. 811-801-4350

Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibañez

Cel. 811-761-0129

Contacto de urgencia de 24 horas:

Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González

Cel.- 811-181-1824

Firma del formulario de consentimiento informado

Cuando haya tenido tiempo suficiente como para reflexionar, se le pedirá que tome una decisión sobre su participación en el ensayo. Si autoriza la participación, tendrá que confirmarla por escrito en el formulario de consentimiento anexo. Esta autorización por escrito indica que ha comprendido los datos proporcionados y que da su consentimiento para que usted participe en el ensayo. Un consentimiento informado se quedará en el sitio y a usted se les entregará una copia del documento completo.

Gracias por su consideración.

**Formulario de consentimiento informado para los pacientes
Fenotipos, Endotipos y Biomarcadores de Reacciones de Hipersensibilidad a Anticuerpos
Monoclonales y Quimioterapéuticos.**

Nombre del médico investigador: Dra. med. Sandra Nora González Díaz

Se me ha preguntado si deseo autorizar mi participación en este ensayo.

Al firmar este documento, confirmo que:

- Se me ha dado la oportunidad y el tiempo suficiente para revisar la información del ensayo y formular preguntas al médico. Además, dichas preguntas se me han respondido de forma satisfactoria.
 - He firmado libremente este formulario de consentimiento informado antes de que se haya llevado a cabo cualquier procedimiento relacionado con el ensayo.
 - Acepto que los datos derivados de la investigación se almacenen durante 15 años o más, si así lo precisa la normativa o legislación locales, después de la finalización del ensayo.
 - Recibiré una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento informado.
 - Acepto que la muestra se utilice de la forma y con el propósito que figuran en la hoja de información.
 - La muestra y los datos médicos deben compartirse de forma codificada, sin que figure mi nombre ni ningún otro dato personal que pueda identificarme de manera directa.
- Se me ha explicado la información que se recoge en la hoja de información y acepto mi participación en el ensayo (si procede).
- Acepto que la muestra se almacene exclusivamente en el Laboratorio de Investigación Básica y Avanzada del Departamento de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" durante un máximo de 25 años tras la finalización del ensayo. La muestra podrá utilizarse en otros ensayos sobre reacciones de hipersensibilidad a fármacos en el futuro como se ha indicado en la hoja de información.

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