

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A
QUIMIOTERAPIA Y AGENTES BIOLÓGICOS EN PACIENTES
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO
GONZÁLEZ.”**

Por

Dr. Luis Obeth Reyna Tobías

Como requisito para obtener el Grado de

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INUNOLOGÍA CLÍNICA

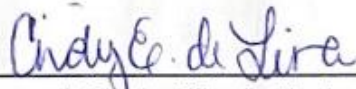
Diciembre, 2024

"Prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y agentes biológicos en pacientes del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González."

Aprobación de la Tesis:



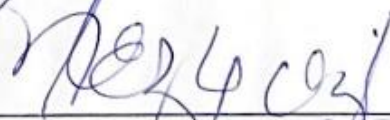
Dra. med. Rosa Ivett Guzmán Avilán
Director de la tesis



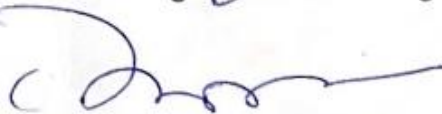
Dra. med. Cindy Elizabeth de Lira Quezada
Coordinador de Enseñanza



Dr. C. Carlos Macouzet Sánchez
Coordinador de Investigación



Dra. med. Sandra Nora González Díaz
Jefe de Servicio de Alergias e Inmunología Clínica



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien ha sido mi guía y fortaleza en cada paso de este camino. Su amor y sabiduría me han dado la constancia para alcanzar este momento, la gloria y el honor sean para Él por siempre, lo debo todo a Él y sin Él nada sería posible.

A mi familia, quienes me han dado su apoyo incondicional, les agradezco por su amor, paciencia y comprensión. Nunca perdieron la esperanza ni la fe en mí, siempre me impulsaron en los peores momentos.

Mis amigos, quienes me brindaron su compañía y apoyo incondicional. Con ellos encontré la fuerza y el ánimo para continuar.

A mi novia, por su amor, comprensión y por estar siempre a mi lado. Gracias por creer en mí y por ser mi refugio durante los momentos de estrés y cansancio.

A la Dra. med. Sandra Nora González Díaz, jefa del departamento de Alergias e Inmunología Clínica, por su ejemplo de excelencia profesional y por brindarme su apoyo y guía durante mi formación.

A mi directora de tesis, la Dra. med. Rosa Ivette Guzmán Avilán, por su experiencia y conocimientos, los cuales han sido esenciales para la realización de este trabajo.

A mi tutora de tesis, la Dra. Natalhie Acuña Ortega, por su invaluable asesoría, dedicación y paciencia.

Al equipo de farmacovigilancia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González por su disposición para colaborar, brindar información y facilitar los recursos necesarios para el desarrollo de este trabajo.

A mis profesores y compañeros residentes, por compartir este camino lleno de desafíos y aprendizajes. Juntos hemos crecido como profesionales y como personas, y su compañerismo ha sido fundamental para completar esta etapa.

Dr. Luis Obeth Reyna Tobías

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	20
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	25

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 28

Capítulo IX

9. ANEXOS 29
 9.1 Cronograma de actividades que se utilizó para el
 reclutamiento de los pacientes 29

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 30

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 34

INDICE DE TABLAS

Tabla		Pagina
Tabla 1.	Clasificación de Brown	17
Tabla 2.	Clasificación Ramón y Cajal.....	17

INDICE DE FIGURAS

Figura		Pagina
Gráfica 1.	Pacientes incluidos en el estudio.....	20
Gráfica 2.	Medicamentos reportados al Servicio de Farmacovigilancia clasificados por familias.....	21
Gráfica 3.	Reacciones de hipersensibilidad divididas acorde a la temporalidad en la que se presentaron	22
Gráfica 4.	Tipos de hipersensibilidad reportados	22
Gráfica 5.	Pacientes categorizados por el Sistema de Brown	23
Gráfica 6.	Resultados las pruebas cutáneas realizadas a pacientes con RHS a quimioterapéuticos y otros biológicos	24

LISTA DE ABREVIATURAS

RHS: Reacción de hipersensibilidad

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IL: Interleucina

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

PC: Pruebas Cutáneas

EA: Eventos Adversos

HPB: Hipersensibilidad a Biológicos

RAM: Reacción adversa a medicamentos

CAPITULO I

RESÚMEN

Introducción: Los agentes biológicos y quimioterapéuticos, son utilizados en el tratamiento de un gran número de patologías, en especial aquellas de carácter inflamatorio y neoplásico. Sin embargo, el uso prolongado a estos medicamentos aumenta el riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, con lo que se reducen el número de opciones terapéuticas disponibles.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, epidemiológico y descriptivo; donde se recolectaron datos durante 1 año de pacientes que presentaron una reacción de hipersensibilidad a algún tipo de medicamento dentro del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Resultados: Se detectaron un total de 165 pacientes, donde se destaca al grupo de antibióticos como la principal causa de reacciones de hipersensibilidad (56.36%); mientras que los medicamentos biológicos y quimioterapéuticos tan solo representaron un 10.30% (17 pacientes) de todas las reacciones de hipersensibilidad. Dentro de este último grupo podemos destacar que el 82.4% (14 pacientes) de las reacciones fueron inmediatas y se categorizaron como tipo 1 según la clasificación de *Gell y Coombs* y leves en la clasificación de *Brown y Ramon-Cajal* con un 64.7% (11 pacientes). Como parte de la endotipificación de estos pacientes, se les realizó pruebas cutáneas observándose positivas en el 29.4% (5 pacientes).

Conclusión: A pesar de que las reacciones alérgicas a los agentes biológicos y quimioterapéuticos no son tan prevalentes como otros medicamentos, sigue siendo un problema a nivel terapéutico. Es importante implementar protocolos de desensibilización o buscar alternativas terapéuticas en caso de que existan realmente una “alergia medicamentosa”.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Los agentes biológicos, que actúan como inmunomoduladores, se emplean ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y neoplásicas. (1) Estos incluyen principalmente anticuerpos monoclonales, citocinas y receptores de fusión, y son utilizados en un amplio espectro de patologías, tales como enfermedades reumatológicas, neurológicas, oncológicas y hematológicas. Recientemente, también han mostrado eficacia en el manejo de trastornos alérgicos, incluyendo el asma alérgica, el asma eosinofílica y la urticaria crónica. (2)

En los últimos años, el abordaje terapéutico de enfermedades previamente consideradas terminales ha experimentado una transformación significativa, aumentando la esperanza de vida y logrando la supervivencia en muchos casos. Esto ha conllevado a la necesidad de tratamientos prolongados, lo que a su vez incrementa el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad (RHS).(3) Además, es importante reconocer que estos tratamientos presentan una toxicidad considerable, predisponiendo a la aparición de efectos adversos que, en ocasiones, son difíciles de distinguir de una verdadera RHS alérgica.(4) Esto es particularmente relevante en las reacciones relacionadas con la infusión o las RHS no alérgicas, que a menudo se presentan con un cuadro clínico similar a la anafilaxia, incluyendo resultados de laboratorio indistinguibles. (5)

La hipersensibilidad a medicamentos es un problema en aumento en nuestra población, ya que cualquier fármaco tiene el potencial de desencadenar una respuesta inmunitaria, provocando una reacción de hipersensibilidad (RHS) alérgica.(6)

En muchas ocasiones se asumía que el manejo de la alergia a fármacos consistía simplemente en la suspensión del medicamento implicado.(7) Sin embargo, en la mayoría de los pacientes existen alternativas terapéuticas.(8) En el caso de aquellos pacientes bajo tratamiento antineoplásico, aunque hay una amplia variedad de medicamentos disponibles, el tratamiento de la mayoría de las neoplasias sigue protocolos basados en evidencia científica.(9) Por ello, la hipersensibilidad a un agente biológico o anticuerpo monoclonal puede comprometer el pronóstico del paciente.(10) Un ejemplo es el de un paciente con diagnóstico reciente que presenta alergia al tratamiento de primera elección, lo que reduce las opciones terapéuticas disponibles. (11)

ANTECEDENTES

Diversos estudios han reportado un aumento en la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a medicamentos, algunas de las cuales pueden ser graves. Se ha informado que los fármacos antineoplásicos son la tercera causa de anafilaxia fatal inducida por medicamentos en los Estados Unidos. (12)

La estimación de la prevalencia e incidencia de RHS a quimioterapéuticos y agentes biológicos es un desafío, debido a la continua aparición de nuevas investigaciones y la introducción de nuevos biológicos, así como a la variabilidad en la composición de cada fármaco y a los múltiples factores de riesgo inmunológicos que pueden influir en la susceptibilidad, el umbral y la gravedad de las RHS. (13)

Un estudio en Turquía reportó que 84 (15%) de 561 pacientes pediátricos fueron diagnosticados con hipersensibilidad a medicamentos. Los fármacos más comunes involucrados fueron antibióticos β -lactámicos (33%; penicilina,

amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, cefixima, cefaclor y piperacilina-tazobactam), AINES (25%), quimioterapéuticos (19%; asparaginasa, oxaliplatino, etopósido y docetaxel), agentes biológicos y enzimas (12%; rituximab, eculizumab, galsulfasa e idursulfasa), agentes anestésicos y bloqueadores neuromusculares (5%; propofol, midazolam y rocuronio) y otros (6%; ranitidina, triptorelina, ciclopentolato, iopromuro y factor 9). (14)

JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios han documentado un aumento en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (RHS) a quimioterapéuticos y agentes biológicos, algunas de las cuales pueden ser graves. Se ha señalado que los medicamentos antineoplásicos constituyen la tercera causa de anafilaxia fatal inducida por fármacos en los Estados Unidos.(15) No obstante, en México hay pocos estudios que determinen la prevalencia de RHS a estos medicamentos, y en muchas ocasiones, estas reacciones son subestimadas debido a la falta de reportes por parte del personal médico tratante. Por ello, este trabajo buscó determinar la prevalencia e identificar a los pacientes con RHS a agentes biológicos y quimioterapéuticos, clasificándolos en RHS tardías e inmediatas. En este último grupo, se evaluó la sensibilización al fármaco responsable de la RHS mediante pruebas cutáneas, realizadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Existe un alta prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y agentes biológicos en pacientes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Hipótesis nula

La prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y agentes biológicos en pacientes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” es baja.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y agentes biológicos en pacientes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y agentes biológicos utilizados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Clasificar las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y agentes biológicos encontradas según su temporalidad.
- Determinar la tasa de reacciones de hipersensibilidad por grupo de medicamentos en nuestro hospital.
- Categorizar la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad según la escala de *Brown* y la escala de *Ramon y Cajal*.
- Demostrar la sensibilización mediante pruebas cutáneas en pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata a quimioterapéuticos y agentes biológicos.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, epidemiológico y descriptivo. La investigación se realizó en el departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, el periodo de reclutamiento y seguimiento fue del 21 de octubre del 2023 al 30 de septiembre del 2024.

- **Población de estudio**

Pacientes de 5 a 95 años de edad, de género indistinto que presentaron reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos o agentes biológicos. Pacientes que aceptaron participar en el protocolo de investigación mediante asentimiento verbal y escrito, así como asentimiento escrito en los sujetos menores de 18 años.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de 5 a 95 años de edad, de género indistinto que presentaron reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos o agentes biológicos.
- Pacientes que aceptaron participar en el protocolo de investigación mediante consentimiento verbal y escrito, así como asentimiento escrito en los sujetos menores de 18 años.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presentaron una reacción adversa a medicamentos no mediadas inmunológicamente.
- **Criterios de eliminación:**
- Pacientes con expediente clínico incompleto que dificultó categorizar la reacción.

Duración del estudio:

La duración de este proyecto de investigación fue de 1 año (21 de octubre del 2023 al 30 de septiembre del 2024).

Materiales y métodos

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 5 años que presentaron reacciones adversas a la administración de medicamentos reportados al servicio de farmacovigilancia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Del expediente clínico se obtuvo la información demográfica y clínica, con posterior captura en una base de datos de Excel. Los datos que se incluyeron son: nombre, registro, edad, sexo, patología de base, fármaco implicado, síntomas de la reacción, tiempo transcurrido entre la administración y la presentación de la reacción, gravedad de los síntomas y actitud terapéutica tras presentar la reacción por parte del servicio a cargo.

Se categorizaron las reacciones utilizando el sistema de clasificación de *Brown*, el cual clasifica las reacciones en una escala del 1 al 3, (Tabla 1) (6). Y la Clasificación *Ramón y Cajal*, la cual clasifica las RHS en cuatro grupos; leve, moderado, grave y anafilaxia (Tabla 2) (7).

Tabla 1. Clasificación de Brown			
Organo/sistema	1. Leve	2. Moderado	3. Grave
Piel y tejido subcutáneo	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario o angioedema.		
Respiratorio		Disnea, estridor, sibilancias	Cianosis o SpO2 \leq 92%
Gastrointestinales		Náuseas, vómitos, dolor abdominal	
Cardiovascular		Presíncope, opresión en el pecho	Hipotensión (PAS <90 mm Hg en adultos)
Neurológico			Confusión, colapso, pérdida del conocimiento o incontinencia.

Tabla 2. Clasificación Ramón y Cajal	
Grado 1 Leve	Eritema, prurito, urticaria, angioedema, escalofrío y dolor abdominal leve.
Grado 2 Moderado	Progresión lenta (>15 min), urticaria generalizada, angioedema, rinitis, tos, disnea (saturación <92%), dolor abdominal, dolor lumbar severo, fiebre.
Grado 3 Grave	Progresión rápida (<15 min), urticaria generalizada, angioedema, rinitis, tos, sibilancias, estridor, opresión torácica, vómito, disnea (saturación <92%), mareos, hipertensión arterial.
Grado 4 Anafilaxia	Hipotensión arterial, cianosis, sensación de muerte.

Posterior se seleccionó a aquellos pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata a quimioterapéuticos o agentes biológicos y se les invitó a acudir al Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica donde se les realizó la determinación de sensibilización mediante la aplicación de pruebas cutáneas.

De acuerdo a los resultados encontrados en las pruebas cutáneas y en las manifestaciones clínicas de los pacientes, se les dio recomendaciones sobre el manejo posterior en su servicio tratante.

Análisis Estadístico

El análisis fue realizado utilizando el software SPSS (v23.0) para el procesamiento y evaluación de los datos, con el fin de asegurar la precisión en los cálculos estadísticos y obtener conclusiones fiables. Se evaluaron diversas variables relacionadas con la temporalidad de las reacciones de hipersensibilidad, el tipo de hipersensibilidad, la gravedad de las reacciones según dos sistemas de clasificación (*Brown y Ramón y Cajal*), los resultados de las pruebas cutáneas y la frecuencia de uso de distintas familias de medicamentos en pacientes con reacciones adversas a medicamentos reportadas en el departamento de farmacovigilancia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones éticas:

El estudio se realizó por parte del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

El protocolo de investigación fue sometido al Comité de Ética del Hospital

Universitario, con clave de aprobación; **AL23-00006**.

Los pacientes incluidos fueron participantes voluntarios, a quienes se les solicitó su asentimiento verbal de participación si son mayores de 18 años y para los participantes menores de edad se solicitó el asentimiento verbal a los padres o tutores legales.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, Fracción I, este estudio se consideró como una investigación sin riesgo.

Mecanismos de Confidencialidad:

Los participantes del estudio fueron debidamente informados acerca de las características de la investigación, objetivos y beneficios. Por medio del expediente clínico se tuvo acceso a información privada de los pacientes por lo que se cuidó siempre la confidencialidad y la seguridad de los resultados, se informó que los datos obtenidos se utilizarán con fines científicos sin revelar la identidad de los participantes.

Los datos fueron guardados en una base de datos electrónica en Excel mediante cifrado donde únicamente los autores de la investigación tenían acceso a la misma. En dicha base de datos los pacientes estuvieron enumerados y se conservó únicamente las iniciales de nombre y apellido y fecha de nacimiento con el fin de mantener la confidencialidad.

Se garantizó la confidencialidad del participante, omitiendo el nombre completo. Los datos del estudio clínico se almacenaron en una base de datos sólo con el número de identificación de cada sujeto.

Financiamiento

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

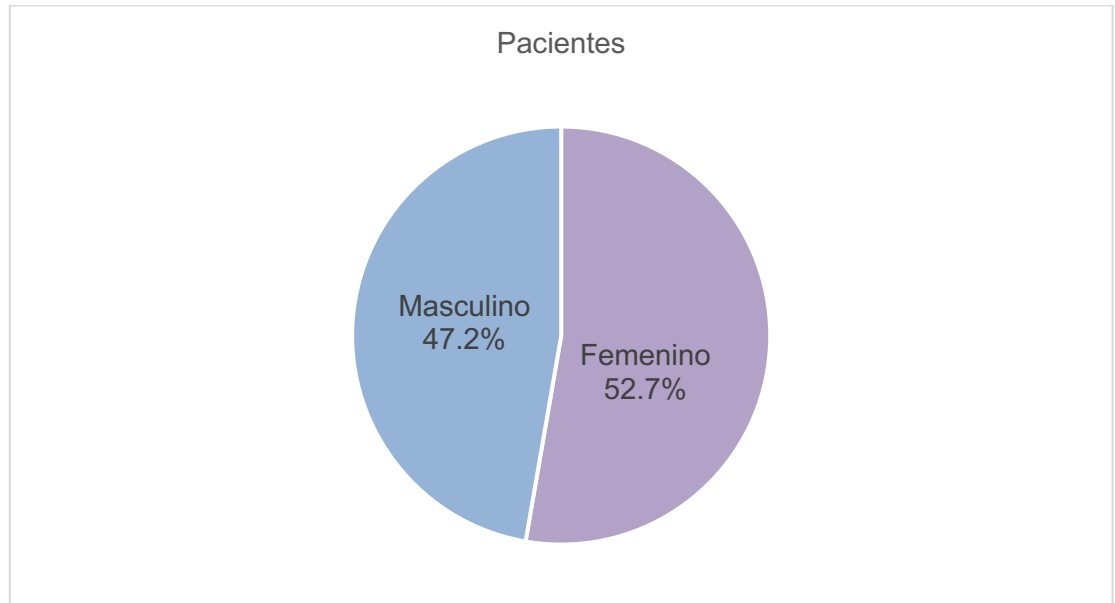
CAPITULO VI

RESULTADOS

Características demográficas

Durante el periodo del 21 de octubre de 2023 al 30 de septiembre de 2024, se incluyeron 165 pacientes, de los cuales 87 fueron mujeres (52.7%) y 78 hombres (47.2%). (**Gráfica 1**)

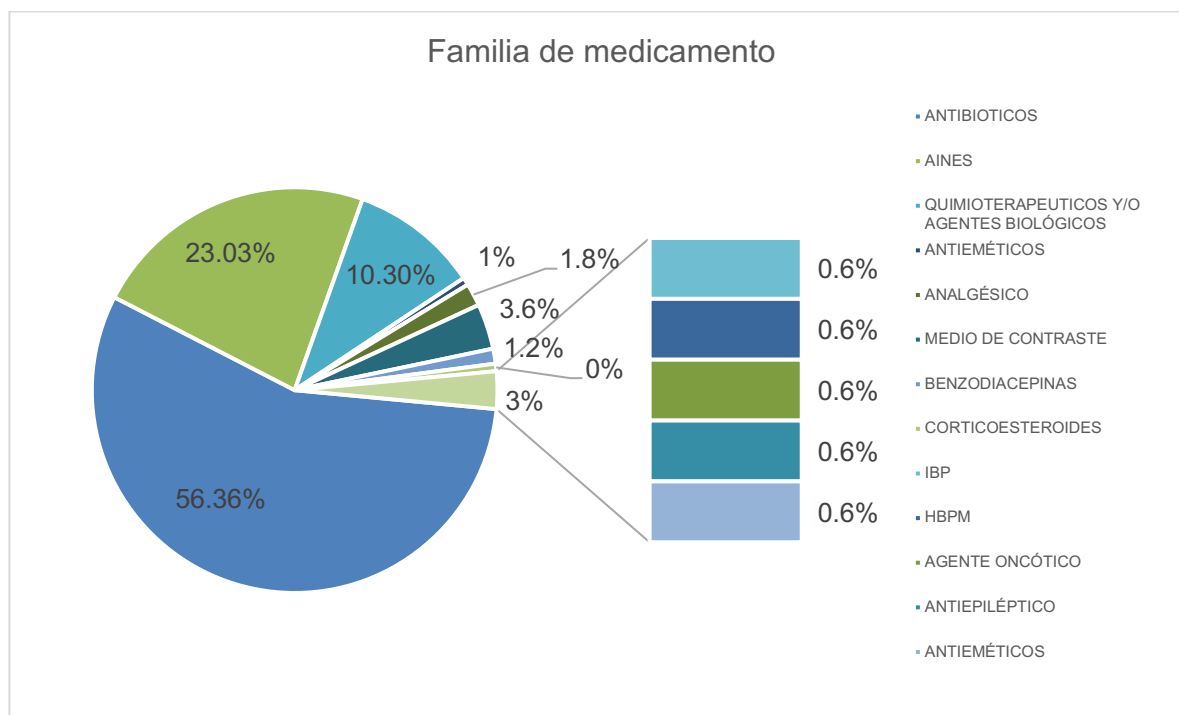
Gráfica 1.- Pacientes que se incluyeron en el estudio



Familias de medicamentos reportados como reacciones de hipersensibilidad:

Durante el periodo de estudio se reportaron al Servicio de Farmacovigilancia 165 reacciones de hipersensibilidad relacionados a la administración de medicamentos. La categoría más reportada fueron los antibióticos (56.36%), esto asociado a que es el medicamento con mayor uso; seguido por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el 23.03% y en tercer lugar a los quimioterapéuticos y agentes biológicos en el 10.30%. (**Gráfica 2**)

Gráfica 2.- Medicamentos reportados al Servicio de Farmacovigilancia clasificados por familias.



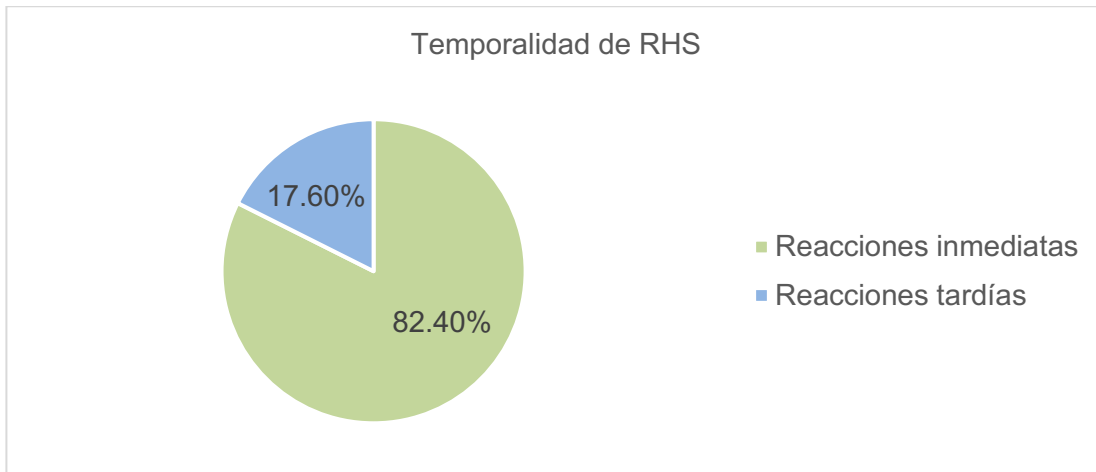
AINES: antiinflamatorios no esteroideos; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular.

El objetivo principal de este estudio fue analizar las **reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por quimioterapéuticos y agentes biológicos**, reportado como el tercer grupo más frecuente en reacciones adversas ante Farmacovigilancia. Los resultados se analizan de la siguiente manera:

1. Temporalidad de la reacción de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y agentes biológicos:

De los 17 casos documentados, el 82.40% corresponden a reacciones inmediatas (14 casos) y el 17.60% a reacciones tardías (3 casos). (**Gráfica 3**)

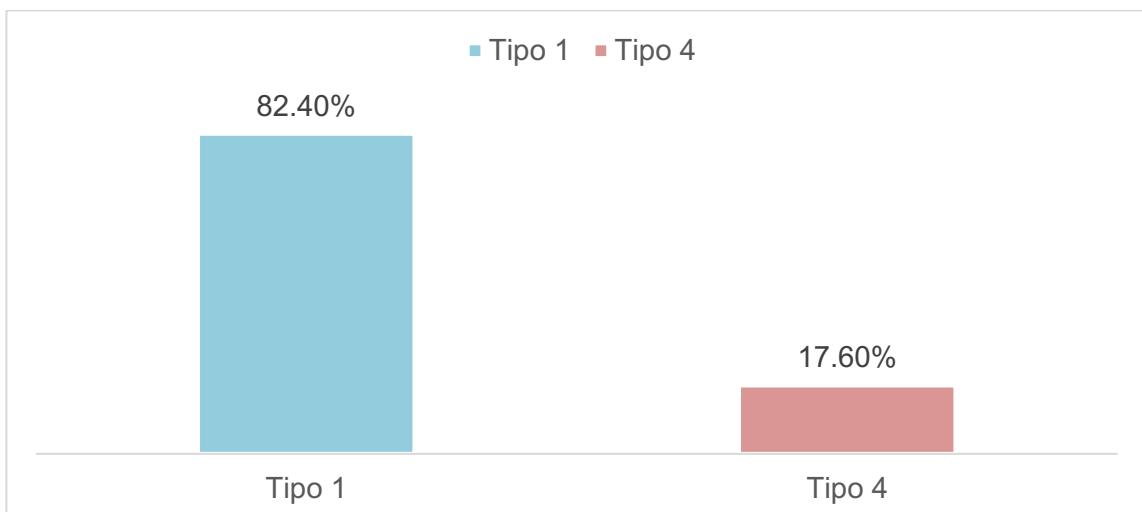
Gráfica 3.- Reacciones de hipersensibilidad divididas acorde a la temporalidad en la que se presentaron



2. Tipo de Hipersensibilidad:

Las reacciones inmediatas encontradas en la mayoría de los casos (82.4%) corresponden, según la clasificación de *Gell y Coombs*, como tipo 1 seguidas por las retardadas o tipo 4. Lo anterior sugiere que hay una mayor cantidad de reacciones mediadas por activación de citocinas o del complemento, o por generación de anticuerpo (IgE, IgG); para estas reacciones es de utilidad la realización de pruebas cutáneas y la búsqueda de citocinas séricas en estudios futuros para lograr una correcta endotipificación de los pacientes. **(Gráfica 4)**

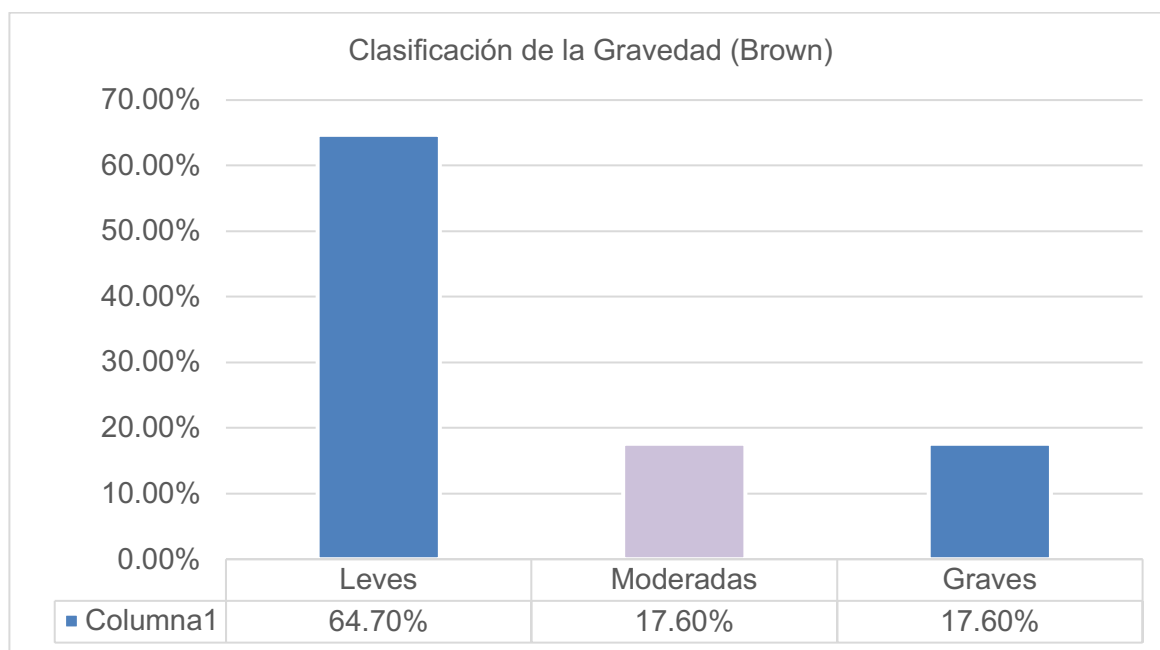
Gráfica 4.- Tipos de hipersensibilidad reportados



3. Clasificación de la Gravedad por el Sistema de Brown:

Al clasificar las reacciones según el Sistema de Brown, el 64.7% se consideraron leves (11 pacientes) y el 17.6% moderadas y graves (3 pacientes en cada grupo). Los datos anteriores concuerdan con lo reportado en la literatura a nivel mundial, donde se observan las reacciones leves como las más comunes. **(Gráfica 5)**

Gráfica 5.- Pacientes categorizados por el Sistema de Brown



4. Clasificación de la gravedad (Ramón y Cajal):

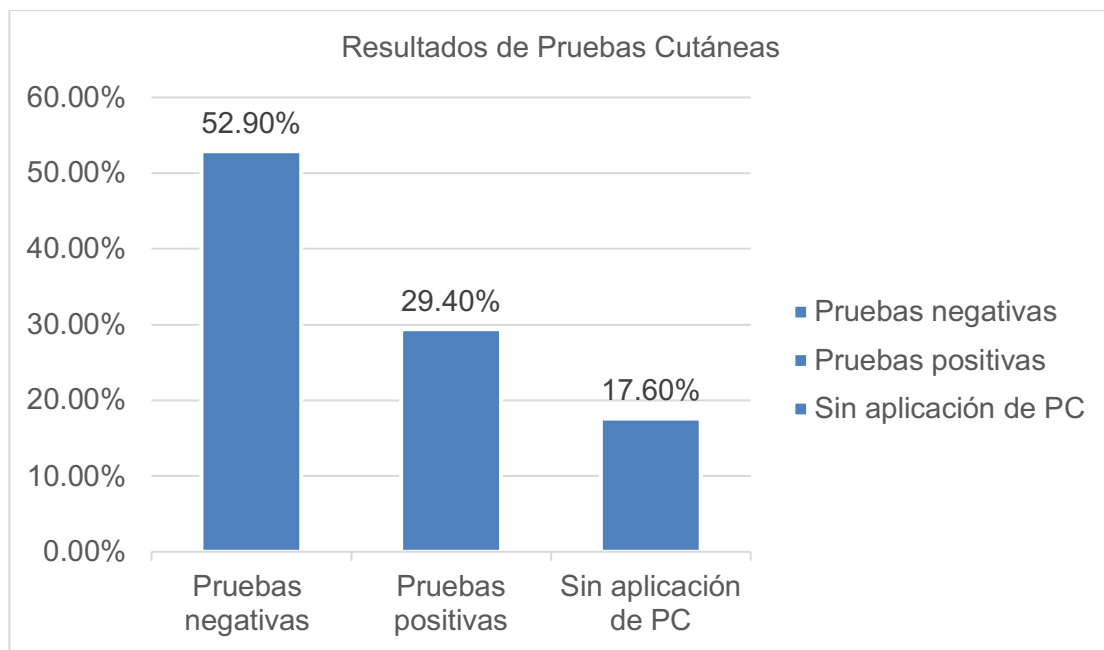
Utilizando el sistema de clasificación de *Ramón y Cajal*, los resultados concuerdan con el sistema de Brown. El 64.7% de los casos se clasificaron como leves (11 pacientes), y el 17.6% (3 casos respectivamente) fueron reacciones moderadas - graves, ya consideradas como anafilaxia.

5. Resultados de las pruebas cutáneas:

Se realizaron pruebas cutáneas en 14 pacientes, el 52.9% (9 pacientes) tuvo resultados negativos, mientras que el 29.4% (5 pacientes) fueron positivos. En 3 pacientes (17.6%) no se aplicaron estas pruebas ya que los pacientes no

aceptaron. Los resultados anteriores indican que la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad no fueron IgE mediadas, pudiendo ser generadas por la activación del complemento, liberación de citocinas o formación de anticuerpos IgG; esto destaca la necesidad de utilizar otros métodos diagnósticos adicionales para estos pacientes y así lograr una correcta fenotipificación y endotipificación. (Gráfica 6)

Gráfica 6.- Resultados las pruebas cutáneas realizadas a pacientes con RHS a quimioterapéuticos y agentes biológicos.



PC: pruebas cutáneas

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Diversos estudios (10, 12) han señalado que la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos ocurren en pacientes femeninas, esto coincide con nuestros resultados; donde se muestra que un 52.7% de los pacientes reportados pertenecían a este género. Un estudio realizado en 2010, por los autores Kurt, E. et al. menciona que la mayoría de las reacciones a medicamentos ocurren por los AINES con un 37.2%, mientras que los antibióticos representaban un 24.2% de la población total; esta información no coincide con la recabada en este protocolo, pues los antibióticos son el medicamento en el que más reacciones adversas se reportan con un 56.36% de los casos totales, los AINES en cambio representan un 23.03% de la población total de este estudio (10). Estos datos coinciden con aquellos plasmados por Otani, 2017; donde se mencionan que los fármacos más frecuentemente involucrados en reacciones de hipersensibilidad son los antibióticos (33%) y AINES (25%) (14). La diferencia de incidencia puede deberse a un subdiagnóstico o no reporte de reacciones adversas a medicamentos.

La gran mayoría de las reacciones a medicamentos son mediadas por mecanismos intrínsecos, tipo A, del medicamento; donde hasta el 72% de las reacciones se deben a estos efectos. Sin embargo, el 0.4% de las reacciones corresponden a mecanismos de hipersensibilidad tipo I en la clasificación de Gell y Coombs, mientras que el 1.6% de las reacciones corresponden a mecanismos de tipo IV (20). Esta información a diferencia de lo recolectado en este proyecto, no coincide con la literatura previamente mencionada, pues la gran mayoría de los pacientes tuvieron reacciones de hipersensibilidad tipo I (82.4%) y el resto mecanismos correspondientes a hipersensibilidad tipo IV.

De los 17 pacientes estudiados, los cuales tuvieron algún tipo de reacción a medicamentos quimioterapéuticos o de origen biológico; se encontró que la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad según la clasificación de Brown, fueron leves. Esto a difiere de lo mencionado por Kim (2022), donde se menciona que la gran mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a agentes quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales se clasifican como Moderadas según la clasificación de Brown (21). En otro artículo realizado por Perez-Rodríguez (2017) se encontró que la mayoría de los pacientes también sufren de reacciones moderadas (52.68%) según la clasificación de Brown (22). Esta diferencia puede deberse a diversos motivos entre los cuales se encuentran la población tan pequeña que fue estudiada en este estudio, pues en los artículos previamente mencionados la población estudiada es mayor.

En cuanto a la clasificación de gravedad por Ramón y Cajal, sus resultados no coinciden con los recabados en este estudio. Según el autor Madrigal-Burgaleta (2018), donde se hizo un análisis retrospectivo de 7 años de medicamentos quimioterapéuticos y monoclonales; se encontró que la mayoría de las reacciones son grado 1 (23). Otro aspecto a destacar es las diferencias encontradas en la clasificación de Brown - Ramon y Cajal, donde en nuestro estudio no existió alguna diferencia en los resultados de gravedad; mientras que en el artículo previamente mencionado existen diferencias en el grado de gravedad dado para cada medicamento analizado.

Los resultados de las pruebas cutáneas en nuestro estudio mostraron que solo el 29.4% fueron positivos, coincidiendo con la publicación realizada por Burgaleta (2018), dónde de 515 reacciones adversas a medicamentos, solamente el 20% tuvo una prueba cutánea positiva (23); lo que sugiere que muchas de estas reacciones no son mediadas por IgE. La literatura también destaca que en ciertos casos, la activación del complemento o la liberación de citocinas puede ser la causa principal de las reacciones a biológicos, como en el caso de rituximab o infliximab. La baja sensibilidad de las pruebas cutáneas

en estas situaciones resalta la necesidad de emplear otras herramientas diagnósticas, como la medición de citocinas o la detección de anticuerpos específicos.

Limitaciones

Heterogeneidad de los tratamientos: Los medicamentos quimioterapéuticos y biológicos incluyen una variedad de compuestos con diferentes mecanismos de acción y perfiles de reactividad, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas sobre la prevalencia de hipersensibilidad para cada uno de ellos.

Subestimación de casos: Es posible que algunas reacciones de hipersensibilidad no hayan sido reportadas o diagnosticadas correctamente, lo que podría llevar a una subestimación de la verdadera prevalencia.

Dependencia de pruebas cutáneas: Las pruebas cutáneas no detectaron sensibilización en todos los pacientes, lo que sugiere que podrían no ser suficientes para diagnosticar todas las reacciones. Esto limita la capacidad de confirmar la hipersensibilidad mediada por IgE en algunos casos.

Diseño observacional: Al ser un estudio observacional, no se pueden establecer relaciones causales directas entre los medicamentos y las reacciones de hipersensibilidad.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

El análisis revela que las RHS a quimioterapéuticos y agentes biológicos representan el 10.30% de nuestra población. Aunque esta proporción es menor en comparación con las reacciones a antibióticos y AINES, sigue siendo significativa dado el contexto clínico en el que se utilizan estos fármacos.

En reportes mundiales, la prevalencia de RHS a quimioterapia y agentes biológicos varía ampliamente, pero oscila entre el 5% y el 20%, dependiendo del tipo de fármaco y la población estudiada. (10) Los hallazgos de este estudio local, con un 10.30%, se alinean con el rango medio de estas estimaciones globales, sugiriendo que la incidencia en esta población particular está en línea con las tendencias observadas internacionalmente.

Estas reacciones son especialmente preocupantes en el contexto de la oncología, ya que pueden limitar las opciones terapéuticas y comprometer la eficacia del tratamiento. Dado que las RHS pueden ser graves e incluso mortales, es crucial implementar protocolos de desensibilización o alternativas terapéuticas para continuar con el tratamiento en pacientes que experimentan estas reacciones tal y como lo realizamos en nuestra población.

En conclusión, la prevalencia observada de RHS a quimioterapéuticos y agentes biológicos en este estudio es consistente con los datos mundiales. Este hallazgo resalta la necesidad de un monitoreo cercano y de estrategias de manejo adecuadas para minimizar los riesgos asociados y asegurar la continuidad del tratamiento en pacientes que requieren estos medicamentos.

CAPITULO IX

ANEXO I

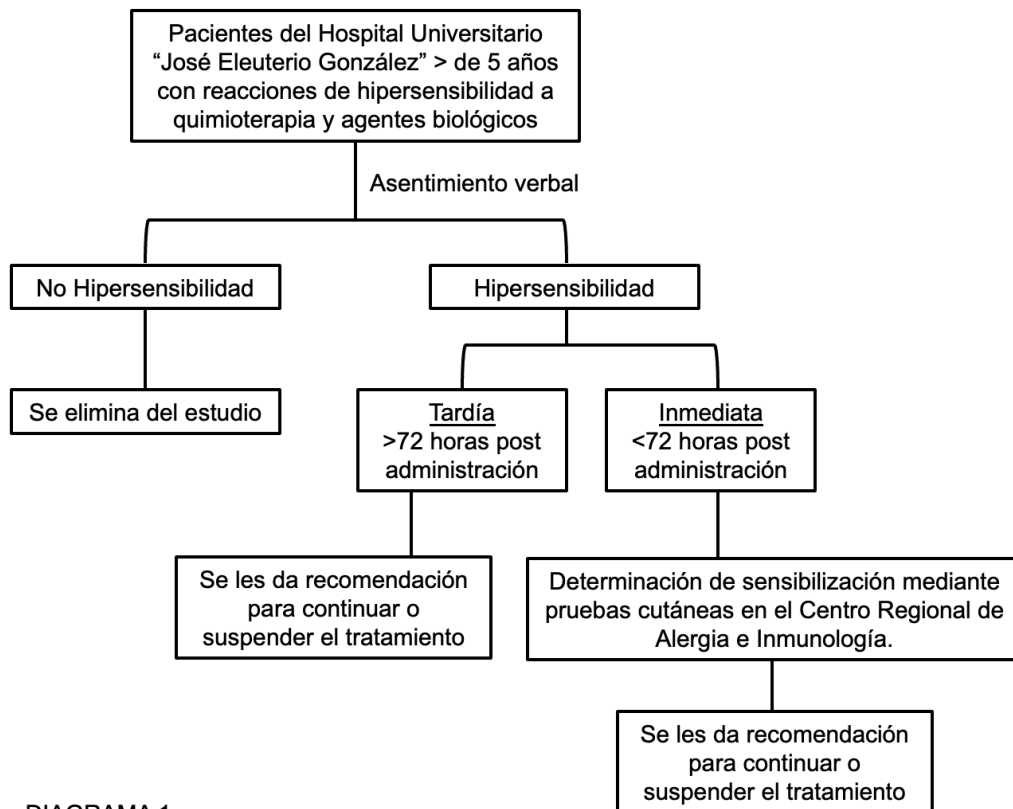


DIAGRAMA 1

Anexo 1; Cronograma de actividades que se utilizó para el reclutamiento de los pacientes.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow, T. G., Franzblau, L. E., & Khan, D. A. (2022). Adverse Reactions to Biologic Medications Used in Allergy and Immunology Diseases. *Current Allergy And Asthma Reports*, 22(12), 195-207. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01048-9>
2. Khan, D. A., Banerji, A., Blumenthal, K. G., Phillips, E. J., Solen sky, R., White, A. A., Bernstein, J. A., Chu, D. K., Ellis, A. K., Golden, D. B. K., Greenheart, M. J., Horner, C. C., Ledford, D., Lieberman, J. A., Oppenheimer, J., Rank, M. A., Shaker, M. S., Stukas, D. R., Wallace, D., . . . Wang, J. (2022). Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 150(6), 1333-1393.
3. Jackson, K., & Bahnaz, S. L. (2020). Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases. *Expert Review Of Clinical Immunology*, 16(3), 311-319. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2020.1724089>
4. Madrigal-Burgaleta, R., Berges-Gimeno, M. P., Angel-Pereira, D., Ferreiro-Monteagudo, R., Guillen-Ponce, C., Pueyo, C., De Salazar, E. G., & Alvarez-Cuesta, E. (2013). Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*, 68(7), 853-861. <https://doi.org/10.1111/all.12105>
5. Khan, D. A. (2016). Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Annals Of Allergy Asthma & Immunology*, 117(2), 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.05.013>
6. Bavbek, S., Pagani, M., Alvarez-Cuesta, E., Castells, M., Dursun, A. B., Hamadi, S., Madrigal-Burgaleta, R., Sanchez-Sanchez, S., & Vultaggio, A. (2021). Hypersensitivity reactions to biologics: An EAACI position paper. *Allergy*, 77(1), 39-54. <https://doi.org/10.1111/all.14984>
7. Matucci, A., Nencini, F., Maggi, E., & Vultaggio, A. (2019). Hypersensitivity reactions to biologics used in rheumatology. *Expert Review Of Clinical*

Immunology, 15(12), 1263-1271.
<https://doi.org/10.1080/1744666x.2020.1684264>

8. Pagani, M., Bavbek, S., Alvarez-Cuesta, E., Dursun, A. B., Bonadonna, P., Castells, M., Cernadas, J., Chiriac, A., Sahar, H., Madrigal-Burgaleta, R., & Sanchez, S. S. (2021). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 77(2), 388-403. <https://doi.org/10.1111/all.15113>

9. Mori, F., Saetta, F., Bianchi, A., Restfully, G., Cami, S., Liotta, L., Bottas, P., Frances Hini, F., Alalunga, C., Ricci, G., Santoro, A., & Raffaella, C. (2020). Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. *Medicine*, 56(5), 232. <https://doi.org/10.3390/medicina56050232>

10. Kurt, E., Demir, A., Cabiric, O., Yildirim, H., & Seer, T. P. (2010). Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergology Et Immunopathologia*, 39(1), 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2010.02.009>

11. Pichler, W. J. (2019). Immune Patho mechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*, 74(8), 1457-1471. <https://doi.org/10.1111/all.13765>

12. Macy, E. (2020). Immune-Related Adverse Drug Reactions and Immunologically Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunology And Allergy Clinics Of North America*, 40(4), 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.06.003>

13. Damper, J., & Aus, G. (2008). Docetaxel for hormone-refractory prostate cancer – Authors' reply. *The Lancet*, 372(9648), 1461-1462. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61617-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61617-7)

14. Jimenez-Rodriguez, T. W., Garcia-Neuer, M., Alenazy, L. A., & Castells, M. (2018). Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal of asthma and allergy*, 11, 121–142. <https://doi.org/10.2147/JAA.S15941115>. Thong, B. Y., Voltaggio, A.,

Rerkpattanapipat, T., & Schrijvers, R. (2021). Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology In Practice*, 9(8), 2958-2966. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.006>

16. Lee, C., Matulonis, U. A., & Castells, M. C. (2005). Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecologic Oncology*, *99*(2), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.06.028>
17. Cortijo-Cascajares, S., Jiménez-Cerezo, M., & De Tejada, A. H. (2012). Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farmacia Hospitalaria*, *36*(3), 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.02.004>
18. Gormley, E. A., Lightner, D. J., Burgio, K. L., Chai, T. C., Clemens, J. Q., Culkin, D. J., Das, A. K., Foster, H. E., Scarpero, H. M., Tessier, C. D., & Vasavada, S. P. (2012). Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline. *The Journal Of Urology*, *188*(6S), 2455-2463. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.079>
19. Incorvaia, C., Cavaliere, C., Schroeder, J. W., Leo, G., Nicoletta, F., Barone, A., & Ridolo, E. (2023). Safety and adverse reactions in subcutaneous allergen immunotherapy: a review. *PubMed*, *94*(4), e2023172. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i4.14239>
20. Böhm, R., Proksch, E., Schwarz, T., & Cascorbi, I. (2018). Drug Hypersensitivity. *Deutsches Arzteblatt international*, *115*(29-30), 501–512. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501>
21. Kim HH, Seo J, Ahn YH, Kim H, Yoon JE, Suh JH, Kang DY, Lee SY and Kang HR (2022) Analysis of Breakthrough Reactions in 1,143 Desensitization Procedures in a Single Tertiary Hospital Using a One-Bag Desensitization Protocol. *Front. Allergy* 3:786822. doi: 10.3389/falgy.2022.786822
22. Pérez-Rodríguez, E., Martínez-Tadeo, J. A., Pérez-Rodríguez, N., Hernández-Santana, G., Callero-Viera, A., Rodríguez-Plata, E., & García-Robaina, J. C. (2018). Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, *6*(5), 1621–1627.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.033>
23. Madrigal-Burgaleta, R., Bernal-Rubio, L., Berges-Gimeno, M. P., Carpio-Escalona, L. V., Gehlhaar, P., & Alvarez-Cuesta, E. (2019). A Large Single-

Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 7(2), 618–632. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.031>

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Luis Obeth Reyna Tobías

Candidato para el Grado de Sub-Especialista en Alergia e Inmunología
Clínica

Tesis: “**Prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia y agentes biológicos en pacientes del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.**”

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Áreas de interés: alergia a medicamentos, dermatitis atópica, asma, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y urticaria.

Datos personales: Originario de San Luis Potosí, S.L.P., hijo de Luis Reyna Rangel y Maria Andrea Tobías Hernandez

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero, generación 2013 - 2019.

Especialidad de Pediatría: Egresado del Hospital General de Mazatlan “Dr. Martiniano Carvajal” por la Universidad Autónoma de Sinaloa, grado obtenido Pediatría Médica generación 2020 - 2023.