

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**BIOMARCADORES DE HIPERSENSIBILIDAD A PACLITAXEL EN
PACIENTES CON CÁNCER**

Por

DRA. MAGDA ARREDONDO FLORES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

SEPTIEMBRE 2025

**“BIOMARCADORES DE HIPERSENSIBILIDAD A PACLITAXEL EN
PACIENTES CON CÁNCER”**

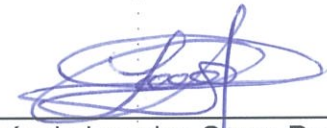
Aprobación de la tesis:



Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González
Director de la tesis



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Codirector de la tesis



Dra. María de Lourdes Garza Rodríguez
Codirector de la tesis



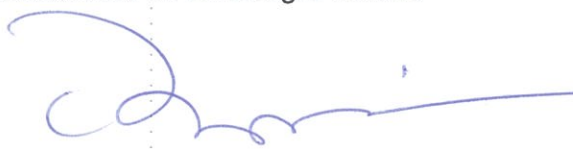
Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinador Enseñanza del Servicio de Oncología Médica



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación del Servicio de Oncología Médica



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología Médica



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

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la vida, por permitirme encontrar este camino.

A mi amado esposo Martín, por nunca soltarme de la mano.

A mi padre, por presentarme a la Medicina y ser siempre mi admiración y mi apoyo.

A mi madre y a mi hermano, por su compañía, sus ánimos, oraciones y festejos.

A mi abuela Alicia, porque ha sido mi cimiento y adoración.

A mis directores de tesis, la Dra. Rosalaura, la Dra. Lourdes y el Dr. Vidal, por su invaluable apoyo y confianza.

Agradecimiento especial a la QCB Vanessa Ortiz y a la QCB Azalea por dedicarme su tiempo y enseñarme a procesar las muestras del estudio.

Eternamente agradecida.

Tabla de contenido

CAPÍTULO I.....	5
RESUMEN.....	5
CAPÍTULO II.....	7
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO III.....	10
HIPÓTESIS.....	10
CAPÍTULO IV.....	11
OBJETIVOS	11
Objetivo primario	11
Objetivos secundarios.....	11
CAPÍTULO V.....	12
JUSTIFICACIÓN	12
ORIGINALIDAD Y CONTRIBUCIÓN	12
CAPÍTULO VI.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
Materiales.....	15
Estrategia general	17
Cálculo de la muestra	19
Análisis estadístico.....	20
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	20
CAPÍTULO VII.....	21
RESULTADOS	21
CAPÍTULO VIII.....	26
DISCUSIÓN.....	26
CAPÍTULO IX.....	30
CONCLUSIÓN.....	30
CAPÍTULO XI.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	32
CAPÍTULO XII.....	34
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	34

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción:

Las reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel son eventos adversos frecuentes durante su administración intravenosa, cuyo mecanismo fisiopatológico se ha atribuido históricamente a una respuesta alérgica mediada por mastocitos. Sin embargo, recientes modelos inmunológicos proponen una participación dual de vías alérgicas e inflamatorias, lo que ha motivado el interés por caracterizar biomarcadores séricos que permitan definir mejor la naturaleza de estas reacciones.

Objetivos:

Describir el perfil de expresión de biomarcadores de hipersensibilidad mediada por IgE (triptasa, histamina) y de inflamación sistémica (TNF- α , IL-1 β) en pacientes con cáncer que presentaron una reacción inmediata a paclitaxel.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en pacientes adultos con diagnóstico oncológico que desarrollaron reacciones inmediatas a paclitaxel entre 2022 y 2025 en un centro oncológico de tercer nivel. Se cuantificaron concentraciones séricas de triptasa, histamina, TNF- α e IL-1 β en muestras obtenidas entre 30 y 60 minutos posteriores al evento. Se analizaron las concentraciones absolutas y la proporción de casos positivos según puntos de corte establecidos para cada biomarcador.

Resultados:

Se incluyeron 56 pacientes. Todos presentaron elevación de histamina (100%), mientras que solo 21.4% mostraron triptasa elevada. TNF- α fue positivo en 46.4% e IL-1 β en 85.7%. La positividad combinada para biomarcadores tanto del eje alérgico como inflamatorio fue del 85.7%, con significancia estadística al compararse con una proporción esperada de 50% (prueba binomial unilateral, $p=0.0039$). Al estratificar por severidad (Brown II vs. Brown III), las medianas de los

cuatro marcadores resultaron comparables, aunque los valores máximos fueron numéricamente mayores en las reacciones severas, lo que justifica un cálculo de muestra específico para evaluar esta tendencia. La cinética de la toma de muestra fue adecuada para histamina, pero posiblemente anticipada para la detección del pico sérico de triptasa.

Conclusión:

La mayoría de las reacciones a paclitaxel en esta cohorte mostraron un perfil mixto de activación mastocitaria e inflamación sistémica, lo que apoya un modelo fisiopatológico dual. Estos hallazgos podrían orientar futuras estrategias de premedicación y optimización del abordaje preventivo en pacientes con riesgo intermedio o reacciones previas.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial. Las nuevas tecnologías y el desarrollo de la ciencia han permitido realizar un diagnóstico más oportuno y ofrecer una gran variedad de tratamientos. La American Cancer Society estimó que para el 2022 habría un total de 609,360 muertes en Estados Unidos; los tipos de cáncer más implicados en estas muertes serían de pulmón, próstata/mama y colorrectal. También estimó que habría 1,918,030 diagnósticos nuevos de cáncer en este año ¹. Las proyecciones epidemiológicas del cáncer dentro de los próximos 40 años demuestran que a pesar de los intentos por mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas seguirá siendo un problema de salud pública².

Los medicamentos antineoplásicos son un pilar en el tratamiento de los padecimientos oncológicos, sin embargo, conllevan efectos adversos que pueden llegar a ser potencialmente graves. Estos pueden dividirse en toxicidades dependientes del mecanismo de acción o de la dosis del fármaco. Por ejemplo, la mielosupresión asociada al uso de ciclofosfamida o la diarrea e hipersensibilidad gastrointestinal que a veces provoca el irinotecan. Por otro lado, se pueden presentar reacciones idiosincráticas, entre las cuales destacan las de hipersensibilidad. Una de las vías implicadas en estas últimas es la mediada por IgE: esta inmunoglobulina activa a los mastocitos, los cuales desencadenan una cascada de señalización que genera la liberación de histamina y de metabolitos del ácido araquidónico³.

Los pacientes que reciben múltiples dosis de quimioterapia pueden sensibilizarse a los medicamentos. Una exposición subsecuente al mismo quimioterapéutico puede ocasionar una reacción de hipersensibilidad la cual puede llegar a ser severa⁴. Estas reacciones de hipersensibilidad condicionan a la interrupción temporal o definitiva del tratamiento y la necesidad de recurrir a las

líneas subsecuentes. Utilizar las siguientes opciones de tratamiento puede involucrar líneas menos efectivas que al igual, tienen efectos adversos, lo cual puede limitar la sobrevida y el pronóstico del paciente^{5,6}. Los taxanos son de los quimioterapéuticos más frecuentemente reportados en las reacciones de hipersensibilidad de los pacientes en tratamiento de cáncer, junto con los platinos. La mayoría ocurren en la primera o segunda infusión y tienen un inicio rápido, su presentación va desde un cuadro moderado de prurito hasta anafilaxis⁷. Aproximadamente entre el 16 % y el 40 % de los pacientes que reciben infusiones de paclitaxel tienen reacciones de hipersensibilidad⁵.

Se ha propuesto clasificar las reacciones adversas a los fármacos y quimioterapéuticos según la sintomatología presente. Brown propone un sistema de clasificación también descrito por otros autores, en el cual el grado 1 o leve involucra síntomas cutáneos o un solo órgano/sistema, el grado 2 o moderado comprende dos o más órganos/sistemas como respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal, excluyendo la presencia de hipotensión o desaturación de oxígeno; y grado 3 o severo en el cual se agrega la disminución de la presión sistólica por debajo de 90 mmHg o disminución de la saturación de oxígeno por debajo de 92%^{4,7}.

La forma de reexposición a los fármacos que han causado una reacción adversa debe considerar la severidad de la reacción adversa inicial. En ciertos estudios se ha utilizado la premedicación con antihistamínicos, analgésicos no esteroideos y esteroides junto con la disminución del tiempo de infusión del medicamento para prevenir las reacciones de tipo 1 principalmente. Las reacciones de segundo grado en adelante deben manejarse bajo un protocolo de desensibilización individualizado⁸.

Los mecanismos potenciales de hipersensibilidad inmediata incluyen la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos y basófilos. Estos mediadores incluyen a la triptasa, histamina, leucotrienos y prostaglandinas en las reacciones de tipo I. Además, en las reacciones de liberación de citocinas o reacciones mixtas, los mediadores involucrados son IL-6, TNF- α e IL-1 β ⁹. Los

mecanismos predilectos de hipersensibilidad se han descrito bajo estos mediadores para diversos medicamentos, sin embargo; es un aspecto pendiente de conocer a profundidad para las reacciones de hipersensibilidad en antineoplásicos.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H_1):

En pacientes con hipersensibilidad a paclitaxel, existe una alta expresión tanto para biomarcadores mediados por IgE (triptasa e histamina) como para citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β), lo que sugiere que estas reacciones corresponden predominantemente a un fenotipo mixto.

Hipótesis nula (H_0):

En pacientes con hipersensibilidad a paclitaxel, no existe una diferencia significativa en la expresión entre biomarcadores mediados por IgE y aquellos asociados a liberación de citocinas, indicando que no predomina un solo eje inmunológico en estas reacciones.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar la proporción de pacientes con activación simultánea de biomarcadores mediados por IgE (triptasa e histamina) y biomarcadores inflamatorios asociados a liberación de citocinas (TNF- α e IL-1 β) en casos de anafilaxia a paclitaxel, con el fin de establecer la presencia de un perfil inmunológico mixto y comparar la contribución relativa de ambos ejes inmunitarios.

Objetivos secundarios

- Cuantificar los niveles séricos de histamina y triptasa como marcadores inmunológicos mediados por IgE en pacientes con cáncer que desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.
- Cuantificar los niveles séricos de IL-1 β y TNF- α como marcadores inmunológicos mediados por citocinas en pacientes con cáncer que desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.
- Explorar la relación entre los niveles de biomarcadores inmunológicos (IgE y citocinas) y la gravedad clínica de la reacción de hipersensibilidad, clasificada según la escala de Brown.

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a taxanos y platinos constituyen una barrera significativa en el manejo oncológico, ya que limitan el uso de algunos esquemas de tratamiento de primera línea. En particular, el paclitaxel es un agente clave cuyo uso puede verse restringido por anafilaxia, lo que compromete la continuidad terapéutica. La caracterización inmunológica de estas reacciones mediante biomarcadores séricos, como triptasa e histamina (asociados a mecanismos mediados por IgE), y citocinas como TNF- α e IL-1 β (relacionadas con liberación de citocinas), puede ofrecer una mejor comprensión de los fenotipos inmunológicos subyacentes. Este conocimiento permitirá clasificar y entender mejor las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos, así como guiar estrategias de desensibilización seguras para mantener el acceso a tratamientos efectivos. A mediano plazo, identificar patrones biomoleculares asociados a distintos perfiles de hipersensibilidad podría contribuir al desarrollo de herramientas diagnósticas y predictivas, facilitando una mejor estratificación del riesgo y la personalización del manejo oncológico.

ORIGINALIDAD Y CONTRIBUCIÓN

Originalidad:

Las reacciones de hipersensibilidad a taxanos, como el paclitaxel, son eventos clínicos complejos de los cuales falta comprender a detalle su fisiopatología. Existen distintos mecanismos inmunológicos implicados, incluyendo tanto reacciones mediadas por IgE como por liberación de citocinas, pero su caracterización precisa en pacientes con anafilaxia es limitada. Este estudio aporta un enfoque novedoso al evaluar simultáneamente ambos perfiles inmunológicos mediante biomarcadores séricos, lo cual representa una contribución original en el contexto de la oncología clínica.

Contribución:

La caracterización del perfil inmunológico de las reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel permitirá avanzar en la fenotipificación de estas reacciones, lo que podría dar pie a nuevas estrategias de medicina personalizada como la desensibilización, así como la premedicación, lo cual facilita la continuidad terapéutica del régimen elegido, a pesar de presentar hipersensibilidad. Además, el uso de biomarcadores como herramienta diagnóstica podría, a futuro, contribuir a una mejor estratificación de riesgo, reduciendo interrupciones de tratamiento y evitando complicaciones. Este proyecto sienta las bases para una línea de investigación clínica y traslacional en oncología, con potencial para derivar en estudios prospectivos sobre predicción y prevención.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

Estudio ambispectivo, observacional, descriptivo y analítico, con componente de comparación de proporciones y análisis de correlación entre niveles de biomarcadores y gravedad clínica de la reacción.

Lugar y sitio

Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León México

Número de pacientes

Se incluirán pacientes atendidos en el Centro Universitario Contra el Cáncer que hayan recibido paclitaxel como parte de su esquema de quimioterapia y hayan presentado reacción de hipersensibilidad durante la infusión de este. Se revisarán expedientes clínicos y registros institucionales entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de octubre de 2024.

Duración del reclutamiento prospectivo

El estudio se desarrollará durante un periodo de un año, del 15 de octubre de 2023 al 15 de octubre de 2024.

Características de la población

Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer que recibieron tratamiento con paclitaxel y desarrollaron una reacción de hipersensibilidad durante su administración.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado de cáncer (estadios clínicos I a IV).

- Antecedente de reacción de hipersensibilidad a paclitaxel documentada durante la administración del fármaco.
- Que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterio de exclusión

- Pacientes sin documentación clínica suficiente para evaluar la reacción o los biomarcadores.
- Pacientes sin diagnóstico oncológico.
- Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes distintos a paclitaxel (por ejemplo, a platinos, anticuerpos monoclonales, etc.).

Criterios de eliminación

- Retiro del consentimiento informado.
- Imposibilidad técnica de recolectar o procesar muestras biológicas necesarias para el análisis.

Variables

En cuanto al perfil inmunológico, se realizaron mediciones séricas de histamina, triptasa, IL-1 β y TNF- α mediante técnicas ELISA, utilizando diluciones específicas para cada biomarcador. En algunos pacientes seleccionados, se llevaron a cabo pruebas cutáneas con extractos de paclitaxel para evaluar la respuesta inmunológica local. Finalmente, se registraron variables oncológicas relacionadas con el seguimiento clínico, incluyendo la respuesta tumoral (respuesta completa, parcial, enfermedad estable o progresión), el intervalo libre de progresión, el intervalo libre de enfermedad y la recurrencia.

Materiales

Para la cuantificación de biomarcadores inmunológicos asociados a reacciones de hipersensibilidad se utilizaron kits ELISA comerciales FineTest®, específicos para las siguientes moléculas:

- Histamina: HIS ELISA Kit, catálogo EU0382 (método competitivo), rango de detección 1.563–100 ng/mL, sensibilidad 0.938 ng/mL.
- Triptasa: TPS ELISA Kit, catálogo EH3906 (ensayo tipo sandwich), rango de detección 0.156–10 ng/mL, sensibilidad 0.094 ng/mL.
- TNF- α : TNF- α ELISA Kit, catálogo EH0302 (ensayo tipo sandwich), rango de detección 15.625–1000 pg/mL, sensibilidad 9.375 pg/mL.
- IL-1 β : IL-1 β ELISA Kit, catálogo EH0185 (ensayo tipo sandwich), rango de detección 3.906–250 pg/mL, sensibilidad 2.344 pg/mL.

Las pruebas se realizaron conforme a los protocolos del fabricante. Las muestras séricas fueron previamente almacenadas a -80°C . Se realizaron las siguientes diluciones para ajustar las concentraciones a los rangos de detección óptimos definidos por cada ensayo:

- Histamina: dilución 1:1 para todas las muestras.
- Triptasa: dilución inicial 1:2; en pacientes con concentraciones elevadas se aplicaron diluciones adicionales de 1:10 y 1:20.
- TNF- α : dilución inicial 1:2; en algunos casos se realizó dilución 1:20.
- IL-1 β : todas las muestras se corrieron sin dilución adicional (1:1).

Las placas fueron incubadas a 37°C en incubadora seca y leídas a 450 nm utilizando un lector de microplacas. Las concentraciones finales se determinaron mediante interpolación en la curva estándar específica de cada ensayo

Para la clasificación de biomarcadores proinflamatorios y de activación mastocitaria, se establecieron puntos de corte con base en literatura científica y guías clínicas. La triptasa sérica se consideró elevada si superaba los 11.5 ng/mL, valor reconocido como el límite superior del rango de referencia en adultos sanos (percentil 95), y ampliamente utilizado en la evaluación de mastocitosis sistémica y reacciones anafilácticas agudas¹⁰. La histamina plasmática se consideró elevada si excedía los 10 ng/mL, valor por encima del rango basal habitual (0.3–1.0 ng/mL) y observado comúnmente en episodios de anafilaxia o reacciones alérgicas graves¹¹.

En cuanto a las citocinas inflamatorias, se empleó un punto de corte de 43.2 pg/mL para TNF- α , en concordancia con estudios que reportan concentraciones basales entre 10 y 30 pg/mL en adultos sanos, considerándose valores superiores como indicativos de inflamación sistémica, como se mostró en pacientes con COVID moderado con umbral de 43.2 pg/mL, con una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 71.4%, como visto en Tamim et al., 2022¹². Gharamti et al., 2022 encontraron que TNF- α $\geq$ 14.7 pg/mL distingue a pacientes con sepsis de individuos sanos con buen rendimiento diagnóstico (sensibilidad del 82.6%, especificidad del 91.7% y razón de verosimilitud de 9.9)¹³, sin embargo, para propósitos de este estudio se eligió el corte más estricto que discriminó mayor severidad en el proceso inflamatorio. Cabe recalcar que no se conoce un punto de corte universalmente validado para TNF- α en anafilaxia.

Para IL-1 β , se utilizó un umbral de 10 pg/mL, ya que en condiciones fisiológicas suele encontrarse en niveles indetectables o <5 pg/mL, y concentraciones elevadas se asocian con activación inflamatoria aguda y a la inducción de la expresión de IL-6¹⁴.

Estrategia general

1. Detección clínica de la reacción de hipersensibilidad: Se estableció un sistema de notificación activa por parte del médico tratante ante cualquier signo o síntoma sugestivo de hipersensibilidad durante la administración de quimioterapia. Esto incluyó manifestaciones cutáneas, respiratorias, gastrointestinales o cardiovasculares, evaluadas conforme a la escala de severidad de Brown.
2. Estabilización y elegibilidad del paciente: Una vez estabilizado el paciente tras la reacción, se valoró su elegibilidad para participar en el protocolo. Esto incluyó una revisión de criterios clínicos y su disposición a colaborar.

3. Invitación y consentimiento informado: Se invitó formalmente a los pacientes elegibles a participar en el estudio. Posteriormente, se otorgó información detallada sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios, y se obtuvo consentimiento informado por escrito. Se conservaron duplicados en el expediente clínico y el archivo de investigación.
4. Toma y preservación de la muestra biológica: Se obtuvieron aproximadamente 20 ml de sangre por venopunción dentro de los primeros 30-60 minutos posteriores a la estabilización, distribuidos en dos tubos con EDTA y dos tubos secos. Las muestras fueron almacenadas bajo condiciones controladas de refrigeración (2–8 °C) en el Laboratorio de Investigación Biomédica y Análisis Clínico (LIBAC), para su posterior procesamiento.
5. Procesamiento de la muestra: Las muestras fueron centrifugadas para la separación de plasma y sueros, posteriormente alicuotadas en crioviales y almacenadas a –80 °C. La cuantificación de biomarcadores inmunológicos (histamina, triptasa, TNF- α e IL-1 β) se llevó a cabo mediante kits ELISA FineTest®, siguiendo protocolos estandarizados y curvas de calibración específicas. Se realizaron diluciones según requerimientos técnicos para asegurar la lectura dentro del rango dinámico de cada ensayo. Las concentraciones que excedieron el límite superior de cuantificación fueron asignadas al valor máximo cuantificable de la curva correspondiente en la dilución realizada.
6. Análisis y registro de resultados: Los resultados obtenidos fueron registrados en la base de datos del estudio con códigos identificadores únicos para preservar la confidencialidad. Posteriormente se realizaron análisis comparativos según el objetivo primario y secundario del estudio.

Cálculo de la muestra

Para determinar el tamaño de muestra de los pacientes con anafilaxia a paclitaxel para encontrar la diferencia en su perfil inmunogénico de la reacción de hipersensibilidad presentada, es necesario que permitiera detectar una diferencia significativa en la proporción de positividad entre biomarcadores mediados por IgE (triptasa e histamina) y biomarcadores de citocinas (IL-6, TNF- α e IL-1 β), se utilizó la fórmula para la comparación de dos proporciones independientes:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

donde $p_1=0.70$ corresponde a la proporción esperada de positividad para triptasa e histamina, y $p_2=0.45$ corresponde a la proporción esperada de positividad para IL-6, TNF- α e IL-1 β . En este contexto, p_1 representa la proporción estimada de positividad para triptasa e histamina, biomarcadores clásicos de reacciones mediadas por IgE, y p_2 representa la proporción estimada de positividad para IL-6, TNF- α e IL-1 β , mediadores implicados en reacciones inducidas por liberación de citocinas. Estas proporciones se derivan de evidencia previa publicada en la literatura que documenta la frecuencia relativa de elevación de estos marcadores en diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad¹⁵⁻¹⁷.

Se consideró un nivel de confianza del 95% ($Z_{\alpha/2}=1.96$) y un poder estadístico del 80% ($Z_{\beta}=0.84$). Sustituyendo los valores en la fórmula:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times [0.70(1 - 0.70) + 0.45(1 - 0.45)]}{(0.70 - 0.45)^2} = \frac{(2.8)^2 \times (0.21 + 0.2475)}{(0.25)^2} = \frac{7.84 \times 0.4575}{0.0625} = \frac{3.5844}{0.0625} = 57.35$$

Por lo tanto, se calculó un tamaño de muestra de 58 pacientes, lo cual permite detectar la diferencia entre ambas proporciones con una confianza del 95% y un poder estadístico del 80%.

Análisis estadístico

Para las variables continuas (por ejemplo, edad al momento del evento y concentraciones plasmáticas de biomarcadores) se calcularon medidas de tendencia central y dispersión: mediana y rango. Para las variables categóricas (género, diagnóstico, estadio, clasificación, ciclo de reacción, tiempos de inicio), se presentaron frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Una vez descrita la cohorte, el análisis inferencial consideró que todos los biomarcadores se evaluaron en muestras pareadas de cada paciente. Por ello, para comparar proporciones antes y después se aplicó la prueba exacta de McNemar en pares dependientes, mientras que para determinar si la proporción de activación mixta excedía un valor de referencia se empleó una prueba binomial unilateral. Este enfoque, con un cálculo de tamaño de muestra basado en comparación de proporciones independientes, pero un análisis final adecuada para datos intraindividuales, permite contar con potencia para detectar diferencias significativas en el perfil inmunológico observado.

Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por 52a Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000 en su Artículo 11, considerando también el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración; que señalan que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico, se revisó detalladamente la bibliografía para redactar los antecedentes y la metodológica del proyecto. Esta investigación está de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" de México, en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción II. Por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UANL se considera como investigación con riesgo mínimo debido a la venopunción para la toma de muestras de sangre.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1. La edad de los pacientes al momento del evento de presentar la reacción de hipersensibilidad fue de una mediana de 48.5 años, con un rango de 19 a 82 años. Predominó el sexo femenino (91.1%), en coherencia con la distribución de los diagnósticos oncológicos observados. Los tumores ginecológicos fueron los más frecuentes, destacando cáncer de cérvix, mama, ovario y endometrio. En cuanto al estadio clínico, más de la mitad de los casos correspondieron a enfermedad localmente avanzada. La gravedad de la reacción de hipersensibilidad, clasificada mediante la escala de Brown, fue predominantemente de grado III.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Parámetro	Edad al momento del evento (años)	
Mediana	48.5	
Rango	19-82	
Género	n	%
Femenino	51	91.1
Masculino	5	8.9
Diagnóstico	n	%
Cáncer cérvix	21	37.5
Cáncer mama	11	19.6
Cáncer ovario	10	17.9
Cáncer endometrio	8	14.3
Cáncer cabeza y cuello	2	3.6
Cáncer esófago	1	1.8
Cáncer peritoneal	1	1.8
Cáncer apéndice cecal	1	1.8
Otro	1	1.8
Estadio	n	%
Localizado	13	23.2
Localmente avanzado	29	51.8
Avanzado	12	21.4
No reportado	2	3.6
Clasificación	n	%
Brown I	1	1.8
Brown II	23	41.1
Brown III	32	57.1

La mayoría de las reacciones ocurrieron durante los primeros ciclos del tratamiento, con un predominio en el segundo ciclo (48.2%), seguido del primero (37.5%) (Figura 1A). La presentación en ciclos posteriores fue poco frecuente. En cuanto al tiempo de inicio, el 85.7% de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 15 minutos de la infusión, mientras que solo un pequeño porcentaje se

presentó entre los 15 y 30 minutos (10.7%), entre 30 y 60 minutos (1.8%) o después de una hora (1.8%) (Figura 1B).

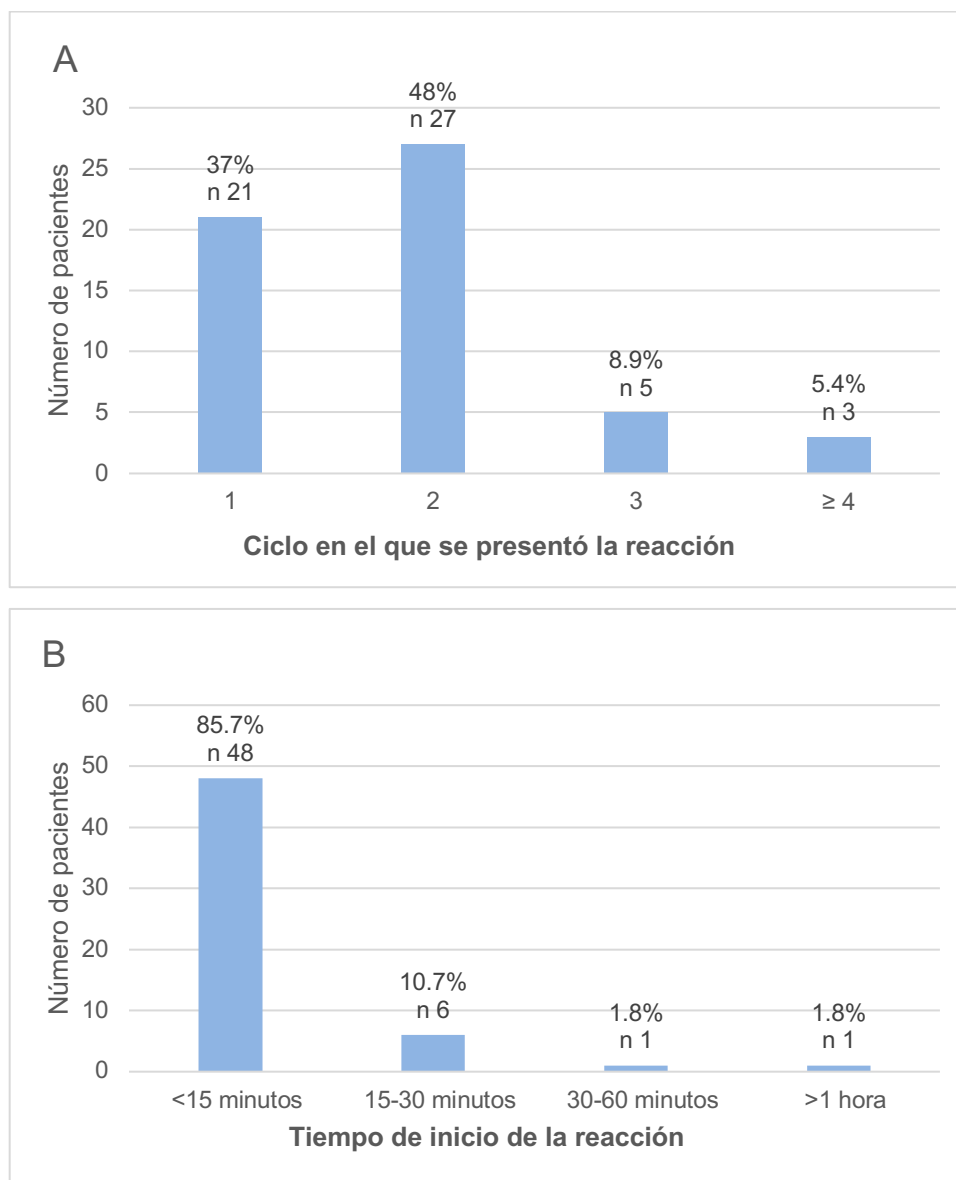


Figura 1. A) Distribución de las reacciones de hipersensibilidad por ciclo de tratamiento. B) Tiempo de inicio de las reacciones de hipersensibilidad

En la Tabla 2 se presentan las características cuantitativas y la clasificación cualitativa de los biomarcadores de hipersensibilidad a paclitaxel. El biomarcador triptasa mostró positividad en 12 pacientes (21.4%), con una concentración media

de 6.68 ng/mL, mediana de 2.30 ng/mL, un valor mínimo de 0.00 ng/mL y un máximo de 74.24 ng/mL. La histamina resultó positiva en el 100% de los pacientes (n=56), con una media de 80.90 ng/mL, mediana de 72.73 ng/mL, mínimo de 14.52 ng/mL y máximo de 243.59 ng/mL. Para TNF- α , se identificaron 26 pacientes positivos (46.4%), con una concentración media de 211.23 pg/mL y una mediana de 46.5 pg/mL. Los valores oscilaron entre 22.38 y 3177.75 pg/mL, lo que indica una amplia dispersión y presencia de valores extremos elevados. En cuanto a IL-1 β , 48 pacientes (85.7%) presentaron niveles iguales o superiores a 10 pg/mL. La

concentración media fue de 69.46 pg/mL, con una mediana de 12.60 pg/mL, un valor mínimo de 8.22 pg/mL y un máximo de 1343.21 pg/mL.

Tabla 2. Clasificación cualitativa y características cuantitativas de biomarcadores de hipersensibilidad a paclitaxel

Biomarcador	Positivos n (%)	Negativos n (%)	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Triptasa (≥ 11.4 ng/mL)	12 (21.4%)	44 (78.6%)	6.68	2.30	0.00	74.24
Histamina (≥ 10 ng/mL)	56 (100%)	0 (0.0%)	80.90	72.73	14.52	243.59
TNF- α (≥ 43.2 pg/mL)	34 (60.7%)	22 (39.3%)	211.23	46.50	22.38	3177.75
IL-1 β (≥ 10 pg/mL)	48 (85.7%)	8 (14.3%)	69.46	12.60	8.22	1343.21

Nota: Los valores de media, mediana, mínimo y máximo corresponden a las concentraciones plasmáticas de cada biomarcador. Triptasa e histamina se expresan en nanogramos por mililitro (ng/mL); TNF- α e IL-1 β en picogramos por mililitro (pg/mL).

Se realizó una prueba binomial unilateral para determinar si la proporción de pacientes con activación simultánea de biomarcadores mediados por IgE (triptasa e histamina) y citocinas inflamatorias (TNF- α e IL-1 β) era significativamente mayor al 50%, como referencia para establecer un perfil inmunológico mixto. De las 58 muestras recolectadas, dos fueron excluidas por volumen insuficiente para procesar los cuatro ensayos. En las 56 muestras restantes, 50 casos (89.3%) presentaron positividad dual, resultado que fue estadísticamente significativo ($p < 0.000001$). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de una activación inmunológica mixta en la mayoría de los pacientes, con participación concomitante del eje alérgico y del eje

inflamatorio. La positividad por vía IgE se definió como la presencia de valores elevados en al menos uno de los dos marcadores (histamina o triptasa), criterio que se cumplió en el 100% de los casos. La activación inflamatoria se consideró positiva si al menos una de las citocinas (IL-1 β o TNF- α) superaba el umbral establecido, lo que se observó en el 89.3% de las muestras analizadas.

Adicionalmente, se aplicó una prueba exacta de McNemar unilateral para comparar directamente la contribución relativa entre ambos ejes. Se observó una diferencia significativa en la proporción de positividad entre los biomarcadores IgE mediados y los inflamatorios ($p = 0.0039$), siendo más frecuente la positividad al eje IgE. Este hallazgo sugiere que, si bien el patrón inmunológico mixto predomina en la cohorte, la contribución del eje alérgico mediado por IgE es mayor en términos absolutos.

Con respecto al objetivo secundario de explorar la relación entre los niveles de biomarcadores inmunológicos y la gravedad clínica de la reacción de hipersensibilidad, clasificada según la escala de Brown, en la Tabla 3 se comparan de forma descriptiva las concentraciones de los cuatro biomarcadores según la severidad de la reacción (Brown II vs. Brown III). Se excluyó al paciente clasificado como Brown I ($n=1$) debido a su baja representación en la población.

Tabla 3. Medianas y medias de biomarcadores de hipersensibilidad según severidad de la reacción

Severidad	Triptasa (ng/ml)		Histamina (ng/mL)		TNF- α (pg/ml)		IL-1 β (pg/ml)	
	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana	Media
Brown II	3.5	6.4	83.22	78.4	46.8	106.2	12.6	26.8
Brown III	3.4	11.3	80.48	83.2	45.2	387.8	12.5	98.6

Para triptasa, la mediana fue similar en ambos grupos (3,5 ng/mL en Brown II frente a 3,4 ng/mL en Brown III), aunque la media fue mayor en Brown III (11,3 vs. 6,4 ng/mL), lo que refleja la presencia de valores máximos más extremos en reacciones de mayor gravedad. En cuanto a histamina, las medianas también

resultaron comparables (83,2 ng/mL en Brown II vs. 80,5 ng/mL en Brown III), con medias similares (78,4 vs. 83,2 ng/mL). Para TNF- α y IL-1 β , los valores medios en Brown III fueron superiores a los de Brown II (387,8 vs. 106,2 pg/mL para TNF- α ; 98,6 vs. 26,8 pg/mL para IL-1 β), aunque las medianas no mostraron diferencias apreciables (46,8 vs. 45,2 pg/mL para TNF- α ; 12,6 vs. 12,5 pg/mL para IL-1 β).

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro estudio respaldan la hipótesis de que las reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel se sustentan en un mecanismo inmunológico dual: la activación clásica del eje alérgico mediado por IgE y una respuesta proinflamatoria de liberación de citocinas. Este patrón mixto encuentra un antecedente en el trabajo prospectivo multicéntrico de Stone et al. quienes analizaron 76 pacientes con anafilaxia atendidos en urgencias y demostraron que, además de la degranulación mastocitaria temprana (histamina elevada en el 100 %, tal como ocurre en nuestra cohorte, y triptasa en el 55% de anafilaxia moderada y 75 % en anafilaxia severa), se producía una liberación de citocinas, con picos de IL-6, IL-10, TNF- α y receptor soluble de TNF entre 60 y 100 min tras el inicio del cuadro. Cabe destacar que en aquella cohorte las causas atribuidas fueron diversas, 28 % a fármacos, 35 % a alimentos y 18 % a picaduras de insectos, lo que subraya la generalidad de este fenómeno de solapamiento entre mecanismos alérgicos y proinflamatorios en reacciones inmediatas inducidas por distintos agentes¹⁸. La semejanza entre esos hallazgos y nuestro perfil de histamina, triptasa, IL-1 β y TNF- α elevados en pacientes tratados con paclitaxel refuerza los modelos fisiopatológicos que describen la coexistencia de la desgranulación mastocitaria y la liberación de citocinas en reacciones inmediatas, en este caso, particularmente en un medicamento quimioterápico como el paclitaxel.

En cuanto a los biomarcadores inflamatorios, se observó una elevada frecuencia de positividad para IL-1 β (85.7%) y una proporción moderada para TNF- α (46.4%). Este perfil sugiere una importante participación del eje inflamatorio sistémico, lo cual es compatible con mecanismos de tipo liberación de citocinas. Dichas reacciones han sido documentadas en el contexto de quimioterápicos con excipientes altamente inmunógenos, como Cremophor® en el caso del paclitaxel, y pueden manifestarse con un espectro clínico similar a la anafilaxia. La positividad

dual observada en el 85.7% de las muestras indica que estos dos mecanismos no se excluyen mutuamente, sino que probablemente coexisten y se potencian. Lo relevante es que, en la literatura, la positividad marcada a IL- 1 β se ha encontrado en procesos agudos, como ocurre por ejemplo en apendicitis aguda complicada ¹⁹. Igualmente, al medirlo en procesos que tienen transformación subaguda, por ejemplo, en COVID-19, comienza a mostrar disminución de sus niveles a partir del tercer día ²⁰. Por otro lado, la positividad marcada de TNF- α se ha encontrado comparativamente más elevada que en nuestra cohorte en procesos algo más subagudos como el proceso inflamatorio más sostenido que ocurre en COVID-19¹².

Un hallazgo particularmente llamativo en nuestro estudio fue la elevación universal de histamina en todos los pacientes evaluados, lo que confirma una activación mastocitaria generalizada. Sin embargo, la positividad para triptasa fue considerablemente más baja, observándose solo en 12 de los 56 pacientes (21.4%). Esta discrepancia puede explicarse tanto por diferencias en la cinética de liberación como por limitaciones metodológicas del presente estudio. A diferencia de la histamina, que se libera y se metaboliza rápidamente, la triptasa alcanza su concentración máxima en suero aproximadamente entre 60 y 90 minutos después del inicio de la reacción de hipersensibilidad, y se mantiene elevada por alrededor de 4 horas antes de regresar a niveles basales (Schwartz et al., 1989). En este estudio, las muestras fueron recolectadas en un intervalo de 30 posteriores a la estabilización clínica del paciente, lo cual resulta adecuado para capturar la elevación aguda de histamina²¹, pero posiblemente anticipado respecto al pico sérico esperado de triptasa. Esta limitación sugiere que en estudios futuros se implementen mediciones seriadas, incluyendo al menos una toma adicional entre los 90 y 120 minutos del evento, para captar con mayor precisión el comportamiento cinético de la triptasa.

Además, en este estudio no se realizó la medición de concentraciones basales de triptasa en estado clínico estable, lo cual impidió aplicar el criterio complementario de positividad basado en un incremento absoluto ≥ 2 ng/mL sobre

el nivel basal²². Este aspecto representa otra limitante en la evaluación de la activación mastocitaria, y su incorporación será prioritaria en etapas futuras del proyecto. Es posible que algunos casos clasificados como negativos hubieran cumplido este criterio si se hubiera contado con una línea basal para comparación.

La anafilaxia inducida por paclitaxel se manifiesta como un evento súbito y grave, iniciado por la degranulación mastocitaria con liberación inmediata de histamina y una elevación retardada de triptasa, seguida de una liberación de citocinas mediada por IL-1 β y TNF- α . Este dinamismo en los mediadores explica tanto la aparición rápida de los síntomas como su posible prolongación si no se aborda adecuadamente. No obstante, cuando se identifica precozmente y se administra un tratamiento integral con epinefrina intramuscular y soporte hemodinámico para controlar la fase aguda, junto con antihistamínicos, antipiréticos y antileucotrienos para mitigar la cascada inflamatoria tardía, la mayoría de los pacientes experimenta una resolución rápida y segura de la reacción^{23,24}. Reconocer esta cinética diferencial de histamina, triptasa y citocinas y adaptar los protocolos de premedicación y muestreo en consecuencia resulta esencial para optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento oncológico.

A la luz de estos resultados, se propone reconsiderar el esquema convencional de premedicación para paclitaxel. Dado que este se ha centrado históricamente en prevenir reacciones alérgicas tipo I mediante el uso de corticosteroides y antihistamínicos, sería razonable ampliar el abordaje preventivo para incluir también medidas dirigidas al control de la inflamación sistémica. En este sentido, podría plantearse la adición de paracetamol a dosis de 500 a 1000 mg por vía oral o intravenosa, administrado entre 30 y 60 minutos antes de la infusión, con el fin de modular parcialmente la respuesta de citocinas. Asimismo, en pacientes con antecedentes de reacciones severas o con elevación significativa de IL-1 β , podría considerarse la administración complementaria de montelukast a dosis de 10 mg por vía oral, como parte de una estrategia más completa de bloqueo mediador. Esta estrategia no pretende sustituir los protocolos de desensibilización

individualizados en pacientes con anafilaxia grave, sino optimizar el manejo inicial en pacientes con riesgo intermedio o antecedentes de reacción leve a moderada. Su implementación deberá ser evaluada en estudios prospectivos que incluyan variables clínicas y biomoleculares para validar su eficacia.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer que desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, se observó una alta frecuencia de positividad para biomarcadores tanto mediados por IgE (triptasa e histamina) como por citocinas inflamatorias (TNF- α e IL-1 β), lo que sugiere un perfil inmunológico mixto como mecanismo fisiopatológico predominante.

La positividad de histamina fue universal (100%) y triptasa en 21.4%, mientras que IL-1 β se encontró elevada en el 85.7% de los casos, TNF- α en 60.7%, dando una positividad para alguna citocina en el 89.3% de los casos. Estos hallazgos confirman que la respuesta inmunitaria en este contexto no se limita a un eje único, sino que implica la activación simultánea de vías alérgicas y proinflamatorias.

La evidencia obtenida respalda la hipótesis de que la mayoría de los pacientes con hipersensibilidad a paclitaxel presentan un fenotipo mixto. Esta información es relevante para la comprensión de los mecanismos subyacentes, la toma de decisiones clínicas en torno a la desensibilización, así como la valoración de los medicamentos usados en la premedicación.

En la estratificación por severidad en relación con las concentraciones de los biomarcadores, se constató que, aunque las medianas de triptasa, histamina, TNF- α e IL-1 β fueron similares en Brown II y Brown III, los valores máximos de estos marcadores fueron numéricamente superiores en Brown III. Esto sugiere que, en los episodios más graves, existe un subgrupo de pacientes mayor activación mastocitaria e inflamatoria. Sin embargo, al comparar Brown II y Brown III no se detectaron diferencias en las medianas de los biomarcadores, lo que evidencia la falta de potencia para este análisis. Por tanto, para abordar adecuadamente el objetivo secundario de evaluar variaciones según severidad será necesario diseñar

futuros estudios con un cálculo de tamaño de muestra específico que garantice la detección de diferencias clínicamente relevantes.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **72**, 7–33 (2022).
2. Mattiuzzi, C. & Lippi, G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* **9**, 217–222 (2019).
3. Galateanu, B. *et al.* Allergy in Cancer Care: Antineoplastic Therapy-Induced Hypersensitivity Reactions. *Int J Mol Sci* **24**, (2023).
4. Brown, S. G. A. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **114**, 371–376 (2004).
5. Castells, M. C. *et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **122**, 574–580 (2008).
6. Kendirlian, R. *et al.* Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol* **179**, 114–122 (2019).
7. Picard, M. & Castells, M. C. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* **49**, 177–191 (2015).
8. Otani, I. M. & Castells, M. Novel Roles for Platinum and Taxane Agent Skin Testing in Risk Stratification of Chemotherapy Hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.008> (2020).
9. Tsao, L. R., Young, F. D., Otani, I. M. & Castells, M. C. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol* (2016) doi:10.1007/s12016-021-08877-y.
10. Waters, A. M. *et al.* Elevated basal serum tryptase: disease distribution and variability in a regional health system. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2424–2435 (2022) doi:10.1016/j.jaip.2021.12.031.
11. Maintz, L. & Novak, N. Histamine and histamine intolerance. *American Journal of Clinical Nutrition* **85**, 1185–1196 (2007).
12. Tamim, H. H. *et al.* *TNF- α and IL-10 Serum Levels in COVID-19 Patients and Their Relation to Disease Severity*. *Cairo Univ* vol. 90 www.medicaljournalofcairouniversity.net (2022).
13. Gharamti, A. A. *et al.* Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* **158**, (2022).
14. Hu, D. N. *et al.* Interleukin-1 β increases baseline expression and secretion of interleukin-6 by human uveal melanocytes in vitro via the p38 MAPK/NF- κ B pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 3767–3774 (2011).

15. Lin, R. Y. *et al.* Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **106**, 65–71 (2000).
16. Schwartz, L. B., Metcalfe, D. D., Miller, J. S., Earl, H. & Sullivan, T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* . (1987) doi:10.1056/NEJM198706253162603.
17. Shimabukuro-Vornhagen, A. *et al.* Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9> (2018).
18. Stone, S. F., Cotterell, C., Isbister, G. K., Holdgate, A. & Brown, S. G. A. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **124**, (2009).
19. Binboga, S. *et al.* Diagnostic Value of Serum Cytokines in Predicting a Complicated Acute Appendicitis. *An Acad Bras Cienc* **94**, (2022).
20. Yudhawati, R., Sakina, S. & Fitriah, M. Interleukin-1 β and Interleukin-10 Profiles and Ratio in Serum of COVID-19 Patients and Correlation with COVID-19 Severity: A Time Series Study. *Int J Gen Med* **15**, 8043–8054 (2022).
21. Fernandez-Bravo, S. *et al.* Anaphylaxis: Mediators, Biomarkers, and Microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol* **32**, 419–439 (2022).
22. Valent, P. *et al.* Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: A consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* **157**, 215–225 (2012).
23. Estelle, F. *et al.* *World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis*. WAO Journal vol. 4 (2011).
24. Schwartz, L. B., Yunginger, J. W., Miller, J., Bokhari, R. & Dull, D. *Time Course of Appearance and Disappearance of Human Mast Cell Tryptase in the Circulation after Anaphylaxis*. (1989).

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Magda Arredondo Flores

Candidata para el Grado de
Subespecialista en Oncología Médica

Tesis: BIOMARCADORES DE HIPERSENSIBILIDAD A PACLITAXEL EN
PACIENTES CON CÁNCER

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 3 de junio de 1993, hija de Eduardo Francisco Arredondo Cortés y Magda Elsa Flores Santos, esposa de Martin Iván Wah Suárez.

Educación: En agosto 2011 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, finalizando en julio del 2017. En marzo del 2018 realizó su servicio social en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de Nuevo León. En marzo del 2019 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Además, cuenta con el grado de Maestra en Dirección y Gestión de Sistemas de Salud, formación que complementa su perfil clínico con herramientas para la administración estratégica de servicios oncológicos.

El presente trabajo constituye su tesis de titulación para la Subespecialidad en Oncología Médica.

Distinciones:

Jefe de Residentes de la Subespecialidad de Oncología Médica en el periodo 2025–2026

Presidenta de la Mesa Directiva de Estudiantes de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UANL en el periodo 2023–2024

Jefe de Residentes de la Especialidad de Medicina Interna en el periodo 2022–2023

Estudiante distinguido de Posgrado en la especialidad de Medicina Interna de la Generación 2019–2023

Obtención de la Mención Honorífica en la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero