



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Facultad de Medicina**

**CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO-ENDOTIPO  
E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN  
LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR  
QUIMIOTERÁPICOS**

**TESIS DOCTORAL**

**Marina Labella Álvarez**

**2023**



## **Agradecimientos**

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la participación incondicional de los pacientes, al personal de enfermería de la Unidad de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga, a mis compañeras que trabajan en la Unidad de Alergia a Medicamentos, al personal del laboratorio de investigación por su disponibilidad en la recepción de muestras y realización de las técnicas.

A Adriana Ariza por la puesta a punto del test de activación de basófilos

A Rafael Núñez por su paciencia con el análisis estadístico.

A mis directoras, María José Torres y Gádor Bogas.

A mi tutor, Luis Capitán.

A mis padres

A mi hermano

A Dani



**Los resultados obtenidos en este trabajo han dado lugar a las siguientes comunicaciones, ponencias y premios en congresos regionales, nacionales e internacionales:**

1. Comunicación tipo póster presentada en el congreso regional andaluz, Alergosur, en mayo de 2022. Título: "Test de activación de basófilos: herramienta útil en el fenotipado de reacciones de hipersensibilidad en quimioterapia". Autores: José Álvarez, Gádor Bogas, Laura Zubiaga, **Marina Labella**, Rubén Fernández-Santamaría y María José Torres. Premiada como mejor comunicación.

2. Comunicación presentada en el congreso europeo EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) en julio de 2022. Título: "Basophil activation test as a useful diagnostic tool for phenotyping hypersensitivity reactions to chemotherapy". Autores: G. Bogas; I. Doña; M. Salas; **M. Labella**; R. Fernandez-Santamaria; A. Ariza; JA. Céspedes; MI. Montañez; TD. Fernandez-Duarte; MJ. Torres.

3. Comunicación tipo póster presentada en el congreso nacional de la Sociedad española de alergología e inmunología clínica (SEAIC) en octubre de 2022. Título: "Test de activación de basófilos como herramienta útil para el fenotipado de reacciones de hipersensibilidad por quimioterapia". Autores: Jose Álvarez; Gádor Bogas; Laura Zubiaga; **Marina Labella**; Rubén Fernández-Santamaría; MJ Torres.

4. Comunicación oral presentada en el congreso europeo EUROBAT en diciembre de 2022. Título: "Usefulness of Basophil Activation Test to evaluate immediate hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents". Autores: Rubén Fernández-Santamaría, Gádor Bogas, Paula Vázquez-Revuelta, Ricardo Madrigal-Burgaleta, Adriana Ariza, María Salas, Reyes García-Otón, Jose Antonio Céspedes, **Marina Labella**, Tahia Diana Fernández, Cristobalina Mayorga, María José Torres.



**La realización de este trabajo ha sido posible gracias a las siguientes fuentes de financiación:**

1. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía por la financiación del proyecto "Caracterización del fenotipo-endotipo e identificación de biomarcadores en reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos (sales de platino y taxanos)".

Código de identificación: PI0076-2019.

Cuantía: 59.830,0 €

IP: Gádor Bogas

Co-investigadores: **Marina Labella**, María José Torres Jaén, Inmaculada Doña Díaz, María Salas Cassinello, Ricardo Madrigal Burgaleta , Ester Villar Chamorro, Mercedes Ruiz de Villegas García-Pelayo, Tahía D Fernández Duarte, Rubén Fernández Santamaría, María Dolores Ruiz Ros.

2. Instituto de Salud Carlos III por la financiación del contrato Río Hortega otorgado a **Marina Labella Álvarez** con código de expediente CM20/00210 en el período de ejecución 01/01/2021-31/12/2022.



## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivos**

Las sales de platino y taxanos son fármacos quimioterápicos ampliamente utilizados y constituyen la primera línea de tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos se estiman entre el 1% y el 17%. En consecuencia, evitar la primera opción de tratamiento en pacientes oncológicos podría suponer un descenso de la esperanza y calidad de vida, y por tanto, derivar en una progresión de la enfermedad de base. El objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar las características clínicas y el valor de biomarcadores que ayuden a fenotipar a los pacientes y a mejorar el diagnóstico y manejo de las reacciones a sales de platino y taxanos.

### **Metodología**

Se han incluido 100 pacientes que han presentado reacciones a sales de platino y taxanos. Se les han realizado pruebas cutáneas y test de activación de basófilos y en función del resultado de estas pruebas, de las características del paciente y de la reacción inicial, se ha caracterizado el fenotipo y realizado una estratificación del riesgo dividiéndolos en riesgo bajo, moderado y alto. A los pacientes con un riesgo bajo, se les ha realizado una prueba de exposición controlada con el fármaco responsable y los pacientes con un riesgo moderado y alto, han sido candidatos a desensibilización. Se han analizado estadísticamente distintas variables con el fin de identificar factores predictores y biomarcadores que ayuden al diagnóstico y manejo de las reacciones.

### **Resultados**

Treinta y tres pacientes han presentado reacciones a carboplatino, 28 a oxaliplatino, 5 a cisplatino, 19 a paclitaxel y 15 a docetaxel. La media de edad se sitúa en 53,4 años, siendo el 73% de los pacientes mujeres. El fenotipo más frecuente ha sido el IgE-mediado, presente en el 52% de las reacciones, seguido del No-IgE, liberación de citoquinas y mixto respectivamente. Hay una clara predominancia del fenotipo IgE en las sales de

platino y del no-IgE en los taxanos ( $p < 0,001$ ). Las pruebas cutáneas han sido positivas en el 47% de los pacientes, siendo del 85% para carboplatino y del 100% para cisplatino. El test de activación de basófilos ha presentado una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% para el marcador CD63, existiendo una correlación con las pruebas cutáneas ( $p < 0,001$ ). La prueba de exposición controlada ha permitido desetiquetar al 11% de nuestra cohorte y evitar 50 desensibilizaciones. Se han realizado 326 desensibilizaciones, de las cuales, el 96,6% completó el procedimiento y el 76,4% no tuvo ninguna reacción. Durante las desensibilizaciones, hubo una conversión de fenotipo en el 5,5% de los pacientes.

## **Conclusiones**

Este trabajo pone de manifiesto la importancia del correcto fenotipado de los pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos, sustentado por diversos biomarcadores que nos permiten un diagnóstico basado en la medicina de precisión para una mejor aproximación en el manejo de estos pacientes. Las pruebas cutáneas son una herramienta diagnóstica rápida, de bajo coste y con alta sensi-especificidad para los fenotipos IgE-mediados que al complementarse con el test de activación de basófilos podría detectar hasta un 9% más de pacientes alérgicos. La desensibilización es un procedimiento seguro y eficaz que mantiene a los pacientes alérgicos en su primera línea de tratamiento, durante la cual debe reevaluarse el fenotipado de los pacientes debido a la probabilidad de conversión.

## **ABREVIATURAS**

<b>AAS</b>	Ácido acetil-salicílico
<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>BL</b>	Betalactámicos
<b>BRCA</b>	BReast CAncer
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>CPA</b>	Células presentadoras de antígenos
<b>DRESS</b>	Exantema cutáneo por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>EM</b>	Eritema multiforme
<b>FcεR</b>	Receptor de alta afinidad de la IgE
<b>FDA</b>	Del inglés Food and Drug Administration
<b>HRUM</b>	Hospital Regional Universitario de Málaga
<b>ID</b>	Intradermoreacción
<b>IE</b>	Índice de estimulación
<b>IFN</b>	Interferón
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>NET</b>	Necrosis epidérmica tóxica
<b>PEC</b>	Prueba de exposición controlada
<b>RAF</b>	Reacción adversa a un fármaco
<b>RH</b>	Reacciones de hipersensibilidad
<b>SI</b>	Sistema inmunológico
<b>SSJ</b>	Síndrome de Steven Johnson
<b>TAF</b>	Test de activación de basófilos
<b>TNF-alfa</b>	Factor de necrosis tumoral-alfa
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>WTM</b>	Wortmanina



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Reacciones adversas a fármacos</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definición	
1.2. Clasificación	
1.3. Epidemiología y prevalencia	
<b>2. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos</b> .....	<b>3</b>
2.1. Definición	
2.2. Epidemiología	
2.3. Factores de riesgo	
2.4. Clasificación	
2.4.1. Clasificación inmunológica	
2.4.2. Clasificación clínica	
<b>3. Los fármacos quimioterápicos como causa de reacciones de hipersensibilidad</b> .....	<b>12</b>
3.1. Epidemiología	
3.2. Clasificación y estructura química de los fármacos quimioterápicos: sales de platino y taxanos	
3.3. Fenotipos, endotipos y biomarcadores	
3.4. Métodos diagnósticos	
3.4.1. Historia clínica	
3.4.2. Pruebas Cutáneas	
3.4.3. Estratificación del riesgo	
3.4.4. Test de activación de basófilos	
3.4.5. Determinación de IgE específica en suero	
3.4.6. Determinación de mediadores inflamatorios	
3.4.7. Prueba de exposición controlada	
<b>4. Manejo de las reacciones por fármacos quimioterápicos</b> .....	<b>28</b>
4.1. Evitación	
4.2. Desensibilización	
4.2.1. Definición	
4.2.2. Indicaciones y contraindicaciones	
4.2.3. Lugar de realización de la desensibilización	

4.2.4. Pre-medicación	
4.2.5. Protocolos	
4.2.6. Manejo de las reacciones durante la desensibilización	
4.2.7. Plan post-desensibilización	
4.2.8. Seguridad y eficacia de la desensibilización	
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	<b>37</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>39</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>41</b>
<b>1. Diseño del estudio</b>	<b>41</b>
<b>2. Ámbito del estudio y normas éticas</b>	<b>41</b>
<b>3. Grupos de estudio</b>	<b>42</b>
<b>4. Metodología y pruebas de laboratorio</b>	<b>42</b>
4.1. Historia clínica	
4.2. Clasificación empleada en la categorización de la gravedad de las reacciones	
4.3. Pruebas cutáneas	
4.4. Estratificación del riesgo	
4.5. Muestras biológicas	
4.5.1. Cuantificación de IgE total en suero	
4.5.2. Cuantificación de triptasa en suero	
4.5.3. Cuantificación de IgG en suero	
4.5.4. Test de activación de basófilos con sales de platino y taxanos	
4.6. Definición de feno-endotipos	
4.7. Prueba de exposición controlada	
4.8. Desensibilización	
<b>5. Variables de estudio y análisis estadístico</b>	<b>51</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>53</b>
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	<b>88</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>99</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO I</b>	
<b>ANEXO II</b>	

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Reacciones adversas a fármacos

#### 1.1. Definición

La Organización Mundial de la Salud propuso en 1972 la definición de reacción adversa a un fármaco (RAF) como una respuesta nociva y no intencionada que ocurre a las dosis normalmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico y tratamiento.<sup>1</sup>

#### 1.2. Clasificación

En 1977, Rawlins and Thompson dividieron las RAF en dos tipos (*Figura 1*).

- Reacciones tipo A: dosis-dependientes y predecibles desde el punto de vista del mecanismo de acción del fármaco.

- Reacciones tipo B: no dosis-dependientes e impredecibles desde el punto de vista del mecanismo de acción del fármaco. Estas se pueden clasificar a su vez en función de los mecanismos que las producen en los siguientes subtipos:<sup>2,3</sup>

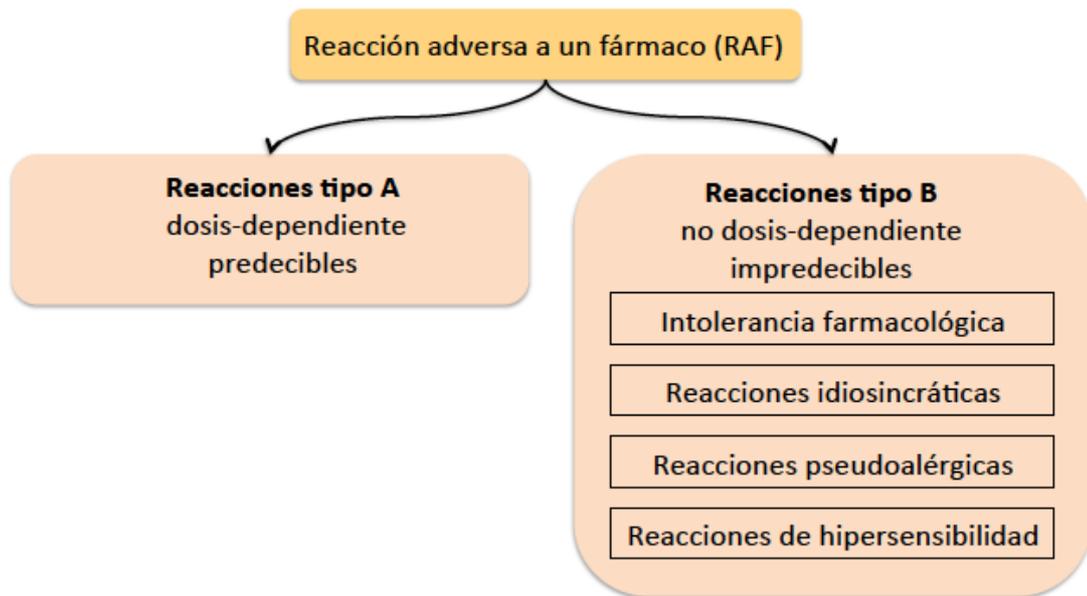
- a) Intolerancia farmacológica: Respuesta producida por un efecto no deseado del fármaco a dosis terapéuticas o sub-terapéuticas.

- b) Reacciones idiosincráticas: Respuestas anómalas no relacionadas con la acción farmacológica del medicamento y sin base inmunológica demostrable, para las que existe una especial susceptibilidad individual que puede ser entre otros de carácter metabólico.

- c) Reacciones pseudoalérgicas: Respuestas adversas que simulan clínicamente una reacción alérgica pero en las que no hay una base inmunológica demostrable.

- d) Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica o reacciones de hipersensibilidad (RH) o alérgicas: Reacciones adversas que son producidas por mecanismos inmunológicos definidos. Basándonos en el consenso internacional de alergia a fármacos, se debe utilizar el término de reacción alérgica sólo cuando se han podido demostrar los mecanismos inmunológicos implicados, siendo preferible emplear el término de reacción de hipersensibilidad cuando se sospecha una reacción alérgica pero no se ha podido confirmar, ya que en ocasiones por la presentación

clínica es complejo discernir entre una reacción alérgica de una no alérgica.<sup>4</sup> Este tipo de reacciones serán el objeto de estudio de esta Tesis Doctoral.



**Figura 1.** Clasificación de las reacciones adversas a fármacos.

### 1.3. Epidemiología

Las RAF se estiman que se producen, aproximadamente entre el 3% y el 6% de los pacientes que consultan en el hospital y entre el 10% y el 15% de los pacientes hospitalizados, suponiendo esto un aumento del tiempo de hospitalización y de la morbi-mortalidad.<sup>5</sup>

Un estudio prospectivo publicado recientemente en 2020, analiza la incidencia de RAF en pacientes hospitalizados mayores de 60 años con la hipótesis de que en este grupo de edad la incidencia es mayor y ocasiona estancias más prolongadas. Se realizó un seguimiento a 229 pacientes ingresados en el servicio de medicina interna, de los cuales 55 (24.5%; 95% CI; 19-30.5), sufrieron al menos una RAF. Las reacciones fueron graves en el 5.4% de los pacientes y en el 70% fueron de tipo A, dosis-dependientes, siendo la hipotensión producida por los fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el síntoma y el grupo farmacológico más

frecuentemente implicados. Es importante destacar que la estancia hospitalaria sufrió un aumento de 5 días con respecto a los pacientes que no sufrieron RAF ( $p < 0.0001$ ).<sup>6</sup>

## **2. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos**

### **2.1. Definición**

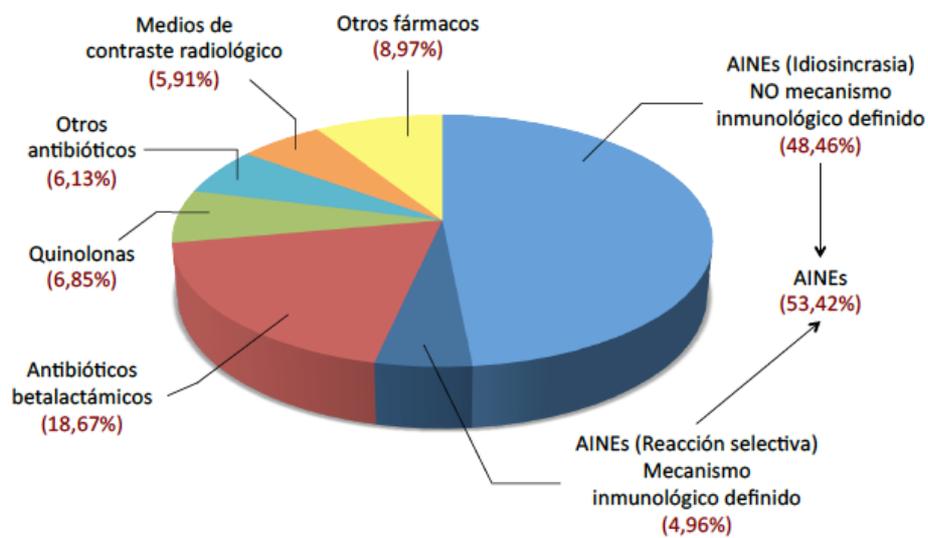
Las reacciones adversas a fármacos con base inmunológica o RH a fármacos, se producen en situaciones en las que el sistema inmunológico (SI) reconoce específicamente a un fármaco y desencadena una respuesta efectora frente al mismo en lugar de generar una respuesta de tolerancia, lo que ocasiona un daño en el organismo. Una característica de estas reacciones es que requieren una exposición previa al fármaco o a otra molécula químicamente relacionada para estimular al SI, lo que se conoce como fase de sensibilización.

Las RH pueden producirse con dosis inferiores a las requeridas para conseguir el efecto farmacológico del medicamento<sup>7</sup> y aparecen en un intervalo de tiempo muy variable tras su administración, que puede extenderse desde un período inferior a 1 hora hasta 24 horas o incluso varios días. En este tipo de reacciones, las manifestaciones clínicas suelen desaparecer tras la retirada del fármaco responsable.

### **2.2. Epidemiología**

En la actualidad se desconoce la prevalencia real de las RH y los datos de morbilidad, mortalidad y los costes económicos asociados a las mismas a menudo están subestimados. Las RH, suponen un 6%-10% de todas las RAF, aunque estos valores pueden variar de unos estudios a otros dependiendo de los métodos empleados para confirmar el diagnóstico.<sup>8</sup> Además, en un estudio realizado en Brasil las reacciones de hipersensibilidad por fármacos constituían el 40-60% de todas las RH que consultaban en urgencias.<sup>9</sup>

En cuanto a los fármacos implicados, en España los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) son los fármacos que inducen reacciones con mayor frecuencia, pero según un estudio realizado por Doña *et al.* sólo la décima parte de estas reacciones están asociadas a un mecanismo inmunológico definido, siendo los antibióticos betalactámicos (BL) los responsables del mayor número de reacciones alérgicas a fármacos, seguidos por las quinolonas y por otros antibióticos (*Figura 2*).<sup>10</sup>



**Figura 2.** Reacciones a fármacos durante el año 2012 publicado por I. Doña et al.<sup>10</sup>

Un estudio publicado recientemente compara el número de pacientes que consultaron en urgencias por anafilaxia en 2020 con respecto a 2019, para conocer el efecto que la pandemia había ocasionado a este nivel. Observaron que el número de casos descendió notablemente, sin embargo, la anafilaxia inducida por fármacos y en concreto por amoxicilina, continuaba siendo la causa más frecuente cuando se identifica el agente responsable.<sup>11</sup>

### 2.3. Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo que favorecen el desarrollo de las RH, los cuales pueden estar relacionados con el fármaco o con las características del propio paciente.

### Asociados con el fármaco

- **Peso molecular y propiedades químicas:** Son dos factores muy importantes, ya que los fármacos de mayor peso molecular y gran complejidad estructural tienen mayor probabilidad de ser inmunogénicos, al actuar como antígenos complejos, y por lo tanto de inducir una RH. Sin embargo, la mayoría de los fármacos tienen un peso molecular inferior a 1000 Da y actúan como haptenos, por lo que deben de unirse a proteínas portadoras para convertirse en antígenos completos y poder así interactuar con el SI.

- **Vía de administración:** La vía tópica, intramuscular e intravenosa pueden causar con mayor probabilidad una RH que la vía oral. Esto es debido a que se alcanza una mayor concentración de fármaco circulante.

### Asociados al paciente

- **Sexo:** Las mujeres tienen más riesgo de desarrollar RH a fármacos, aunque la explicación a esta tendencia no sea del todo conocida.

- **Edad:** En personas mayores de 65 años la frecuencia de RH es menor a pesar del alto consumo de fármacos propio de esta franja de edad, y este hecho se atribuye a una involución del SI.

- **Atopia:** Se ha considerado un factor predisponente en el desarrollo de intolerancia cruzada por AINEs.<sup>12</sup>

- **Alergia a otros fármacos:** Los pacientes con RH a BL tienen más riesgo de desarrollar RH a quinolonas.<sup>13</sup>

- **Genética:** Los pacientes con mutaciones en BRCA (BRCA1 y BRCA2) tienen más riesgo de desarrollar RH a carboplatino.<sup>14,15</sup>

- **Exposición:** Los productos que contienen amonio cuaternario como algunos cosméticos y detergentes pueden aumentar el riesgo de desarrollar RH a agentes neuromusculares y opiáceos.<sup>16,17</sup>

- **Enfermedades concomitantes:** Los pacientes con fibrosis quística tienen más riesgo de desarrollar RH a antibióticos.<sup>18</sup>

## **2.4. Clasificación**

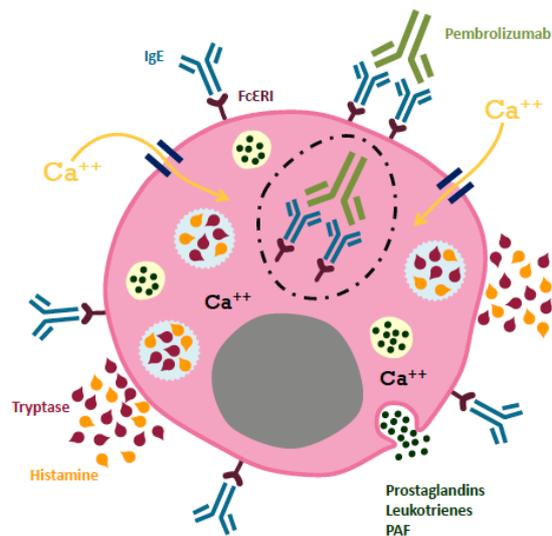
Las RH se pueden clasificar en función de criterios inmunológicos y clínicos tal y como detallamos en los próximos apartados.

### **2.4.1. Clasificación inmunológica**

Durante muchos años el sistema de clasificación de Gell y Coombs ha sido ampliamente aceptado como guía para la comprensión de las reacciones inmunológicas. Esta clasificación establece cuatro tipos de RH en función del mecanismo efector que las desencadena. Las RH a fármacos se pueden producir por cualquiera de los cuatro tipos de mecanismos descritos, aunque las más frecuentes son las Tipo I y Tipo IV.

#### **a) Reacciones Tipo I o de hipersensibilidad inmediata, mediadas por IgE.**

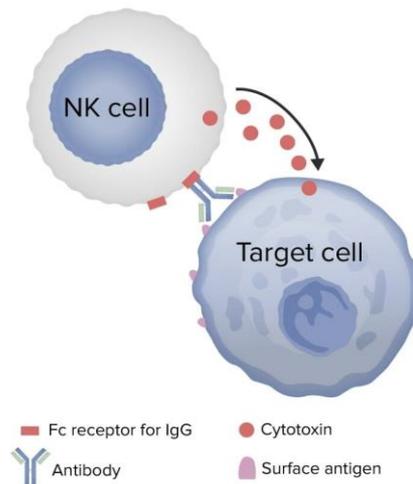
Este tipo de reacciones están mediadas por anticuerpos IgE (inmunoglobulina E) específicos unidos a la superficie de mastocitos y basófilos. En una fase previa de sensibilización, el antígeno es captado por las células presentadoras de antígenos (CPA) y presentado a los linfocitos T. Estos linfocitos T interactúan con las células B y a través de moléculas co-estimuladoras y de la producción de interleuquina-4 (IL-4) se induce su proliferación y la síntesis de anticuerpos IgE específicos. Los anticuerpos IgE específicos son secretados al torrente sanguíneo y se fijan a través de su región constante a los receptores de alta afinidad (FcεRI) existentes en la superficie de los mastocitos y de los basófilos. Cuando se produce una nueva entrada del antígeno, éste se une de forma simultánea a dos o más moléculas de IgE adyacentes en la superficie de los mastocitos o de los basófilos y se desencadena una cascada enzimática que induce la activación y degranulación de estas células con la consiguiente liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa) y la síntesis *de novo* de otros mediadores (leucotrienos, citoquinas). Estos mediadores son los responsables de las manifestaciones clínicas que pueden comprender varios órganos como la piel (prurito, urticaria, angioedema), las vías respiratorias (rinorrea, disnea, sibilancias, desaturación), el aparato digestivo (vómitos, dolor abdominal, diarrea), y el sistema cardiovasculares (hipotensión, taquicardia), pudiendo este último causar la muerte del paciente (*Figura 3*).



**Figura 3.** Reacción tipo I. Mediada por IgE. Degranulación del mastocito y liberación de mediadores.

### **b) Reacciones Tipo II, mediadas por anticuerpos citolíticos o citotóxicos**

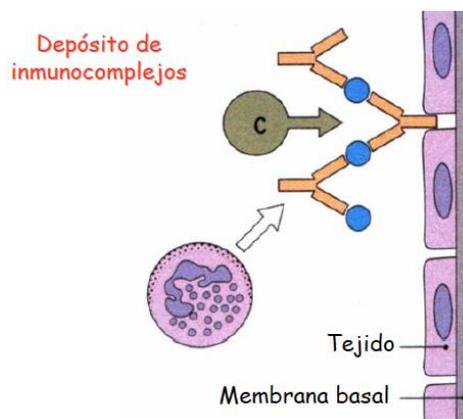
Estas reacciones se caracterizan por la existencia de anticuerpos IgG e IgM y en menor medida IgA, dirigidos contra antígenos de la superficie celular de eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas y mucosas o contra antígenos tisulares. En este tipo de reacciones los antígenos pueden ser naturales, modificados o haptenos unidos a la superficie celular. Los anticuerpos circulantes se unen a los antígenos de la superficie celular para los que son específicos provocando la eliminación de estas células por lisis celular. La citolisis puede desarrollarse por un mecanismo mediado por el complemento, por opsonización (facilitando la fagocitosis), o por lisis directa a través de células. Las manifestaciones clínicas más habituales son la anemia hemolítica inmune, la trombopenia o la granulocitopenia. Estos tipos de reacciones son más frecuentes en pacientes que reciben tratamientos prolongados y con altas dosis del fármaco<sup>19</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Reacciones de hipersensibilidad tipo 2. Fuente: plataforma Lecturio.

### c) Reacciones tipo III, mediadas por inmunocomplejos.

Se caracterizan por la formación de inmunocomplejos, resultado de la unión entre antígenos y anticuerpos solubles (IgM o IgG), que generan inmunoprecipitados que se depositan en tejidos como el endotelio de pequeños vasos sanguíneos o la membrana basal glomerular. Esto genera la activación del complemento que provoca la liberación de quimioatrayentes que desencadenan una serie de respuestas inflamatorias que se agravan por una fagocitosis fallida y la liberación de especies reactivas de oxígeno. Los síntomas clínicos desarrollados dependen del órgano diana en el que se depositen los inmunocomplejos (*Figura 5*).



**Figura 5.** Reacciones de hipersensibilidad tipo III. Fuente: plataforma Lecturio.

#### **d) Reacciones tipo IV, de hipersensibilidad tardía, mediadas por linfocitos T.**

En estas reacciones el antígeno es presentado por las CPAs a las células T que actúan como células efectoras. La liberación de quimioquinas tras la producción de un daño en el tejido provoca, en un segundo contacto con el antígeno, la captura y extravasación al tejido afectado de linfocitos T específicos a los que ya se les había presentado el antígeno en un contacto anterior (fase de sensibilización). Una vez en el tejido, estas células liberan mediadores proinflamatorios y otras citoquinas específicas que atraen hacia el tejido monocitos, macrófagos y otras células T que son las encargadas de mediar la respuesta inflamatoria. Las reacciones Tipo IV afectan fundamentalmente a la piel con un espectro clínico muy amplio y comprende desde manifestaciones leves como el exantema hasta cuadros clínicos graves como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el exantema fijo medicamentoso, además de reacciones órgano-específicas.<sup>20,21</sup> Debido a la heterogeneidad de las funciones de las células T y de las manifestaciones clínicas asociadas, Pichler realizó en 2003 una subclasificación de este tipo de reacciones (*Tabla 1*).<sup>22</sup>

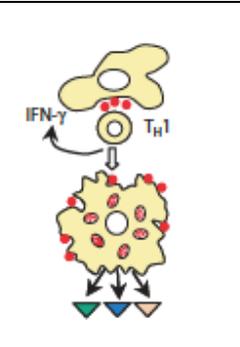
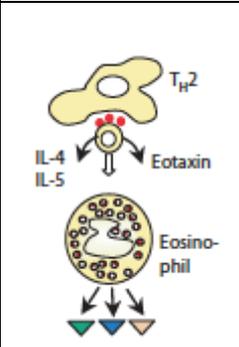
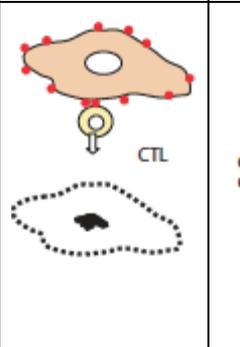
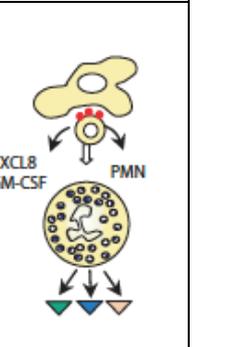
- **Tipo IVa:** Respuesta mediada por linfocitos T de tipo Th1 con producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Se observa una elevada activación e infiltración de monocitos. El eccema es el cuadro clínico característico de este tipo de reacciones.

- **Tipo IVb:** Respuesta caracterizada por la presencia de linfocitos Th2 con producción de IL-4 e IL-5 e infiltración eosinofílica. Dentro de este tipo de reacciones se incluyen diversas patologías como el exantema maculopapular, el exantema bulloso, el síndrome de hipersensibilidad a fármacos o el exantema cutáneo por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

- **Tipo IVc:** Respuesta de citotoxicidad celular mediada por linfocitos CD4+ y CD8+, productores de perforina y granzima B y en la que intervienen mecanismos de apoptosis mediados por Fas. Este mecanismo está asociado a diferentes patologías como el exantema maculopapular, el eccema, el exantema bulloso, el exantema pustular y la necrólisis epidérmica tóxica (NET).

- **Tipo IVd:** Respuesta que se caracteriza por el reclutamiento y activación de neutrófilos mediado por linfocitos T productores de IL-8. Esta respuesta es característica de la pustulosis exantemática generalizada aguda.

**Tabla1.** Reacciones de hipersensibilidad tipo IV. Adaptada de<sup>23</sup>

	Tipo IVa	Tipo IVb	Tipo IVc	Tipo IVd
<b>Reactantes</b>	IFN- $\gamma$ , IFN-alfa	IL-5, IL-4/IL-13	Perforina, granzima B	IL-8 GM-CSF
<b>Antígenos</b>	Ag presentados por células o estimulación directa por linfocitos T	Ag presentados por células o estimulación directa por linfocitos T	Célula asociada a Ag o estimulación directa por linfocitos T	Ag solubles presentados por células o estimulación directa por linfocitos T
<b>Célula efectora</b>	Macrófagos	Eosinófilos	Linfocitos T	Neutrófilos
				

IFN: interferón; IL: interleuquina; Ag: antígeno; GM-CSF: Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; CXCL-8: IL-8; PMN: polimorfonucleares.

#### 2.4.2. Clasificación clínica

Las RH a fármacos son difíciles de catalogar según su mecanismo inmunológico por lo que para su diagnóstico en la práctica clínica diaria resulta más sencillo y útil realizar una clasificación basada en el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas.<sup>24</sup> No obstante, debido a su gran heterogeneidad sigue suponiendo a día de hoy un desafío definir el punto de corte ideal que permita diferenciarlas por lo que supone un área de debate.<sup>4</sup> Originalmente estas reacciones se han clasificado en tres grandes grupos, inmediatas, aceleradas y tardías.

a) Inmediatas

Reacciones que aparecen en la primera hora tras la administración de la primera dosis de un tratamiento farmacológico y que generalmente están mediadas por anticuerpos IgE específicos. La sintomatología varía desde la urticaria y/o angioedema hasta cuadros clínicos más graves como la anafilaxia o el choque anafiláctico. Este tipo de reacciones corresponden inmunológicamente con las reacciones Tipo I de la clasificación de Gell y Coombs.<sup>25</sup>

b) Aceleradas

Reacciones que ocurren en un intervalo de tiempo superior a 1 hora e inferior a 48 horas tras la administración del fármaco. La sintomatología asociada es fundamentalmente de urticaria. Clásicamente muchos autores las han considerado como reacciones mediadas por anticuerpos IgE, pero se han encontrado evidencias que demuestran la participación de células T.<sup>26</sup>

c) Tardías

Reacciones en las que los síntomas aparecen después de 48 horas tras la administración del fármaco. El espectro clínico de este tipo de reacciones es más amplio y comprende desde reacciones de urticaria y exantema hasta cuadros clínicos graves como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrolisis epidérmica tóxica y reacciones órgano-específicas. De acuerdo con el mecanismo inmunológico implicado, estas reacciones se enmarcarían dentro de las tipo IV.

Desde un punto de vista práctico, las RH se clasifican en dos grandes grupos: inmediatas y no inmediatas, incluyéndose dentro de las no inmediatas las reacciones aceleradas y tardías es decir, todas aquellas reacciones que aparecen a partir de la primera hora y en su mayoría están mediadas por células T.<sup>27</sup> Sin embargo algunos factores pueden limitar la utilidad de esta clasificación ya que la vía de administración, la presencia de cofactores, la presencia de metabolitos del fármaco o el tratamiento simultáneo con otros fármacos, podrían enlentecer o anticipar la aparición de la reacción.<sup>28</sup> Es por esto, que para algunos autores el punto de corte de 1 hora entre inmediatas y no-inmediatas no es suficiente y contemplan las reacciones inmediatas como aquellas que pueden aparecer hasta las 6 horas, y las no-inmediatas como

aquellas que de una forma temprana podrían comenzar incluso desde la primera hora.<sup>28</sup> Por ello, existe una zona de solapamiento entre reacciones inmediatas y no inmediatas entre 1-6 horas, lo que se denomina zona de incertidumbre o “zona gris” donde en ocasiones es difícil encuadrar a los pacientes. No obstante, pese a existir controversias en la clasificación, ésta se considera de gran importancia para planear el abordaje diagnóstico.<sup>4,25</sup> A lo largo de esta tesis nos centraremos en el estudio de las reacciones inmediatas.

### **3. Los fármacos quimioterápicos como causa de reacciones de hipersensibilidad**

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará hasta 29,5 millones al año en 2040.<sup>29</sup> Los cánceres más frecuentes diagnosticados en varones en España en 2020 fueron los de próstata, colorrectal, pulmón y vejiga urinaria mientras que en mujeres fueron los de mama y colorrectal.

Los fármacos quimioterápicos se utilizan desde aproximadamente 1940, y son considerados aún el “patrón oro” para el tratamiento de la mayoría de neoplasias, en monoterapia o en combinación.<sup>30</sup> La quimioterapia actúa impidiendo mediante sustancias químicas, fármacos conocidos como citostáticos o citotóxicos, que las células cancerígenas crezcan, se dividan o se reproduzcan. El avance en el diagnóstico y manejo de los pacientes con cáncer se traduce en una mejoría en la esperanza y calidad de vida. Es por esto, que los pacientes actualmente estén más expuestos y por periodos de tiempo más prolongados a los quimioterápicos, incrementándose por tanto el riesgo de sufrir RH. En Estados Unidos la anafilaxia por quimioterápicos constituye la tercera causa de muerte por alergia a fármacos, y en Europa están descritos varios casos de fallecimiento por anafilaxia inducida por quimioterápicos.<sup>31,32</sup>

#### **3.1. Epidemiología**

Los fármacos quimioterápicos inducen RH, en torno al 5%, aunque este porcentaje podría estar subestimado teniendo en cuenta que en líneas generales los servicios de

oncología solo derivan a alergología para estudio las reacciones más graves, quedando las leves y moderadas en algunas ocasiones sin estudiar.<sup>33</sup> Los fármacos quimioterápicos se pueden clasificar en función de la frecuencia con la que producen RH en tres categorías (*Tabla 2*). En el primer grupo, aquel con una tasa más elevada, se incluyen las sales de platino, los taxanos, la asparraginasa y la epipodofilotoxina.<sup>30</sup> En este trabajo de tesis nos centraremos en el estudio de los quimioterápicos con mayor incidencia de RH que son las sales de platino y los taxanos.

**Tabla 2.** Categorización de los quimioterápicos en función de la capacidad para producir reacciones de hipersensibilidad. Adaptada de <sup>30</sup>

Alta probabilidad	Baja probabilidad	Probabilidad ocasional
Sales de platino	Antraciclinas	Bleomicina
Taxanos	Agentes alquilantes	Antimetabolitos
Epipodofilotoxinas (Inhibidores de la topoisomerasa II)	Procarbazina	Alcaloides de la Vinca
L-asparaginasa		Inhibidores de la topoisomerasa I

Los pacientes tratados con sales de platino tienen una incidencia de RH que varía entre el 12% y el 17%. La incidencia de RH a carboplatino se sitúa entre el 9% y el 27%, siendo en torno al 15% para oxaliplatino y del 5% para cisplatino.<sup>34</sup> La incidencia de RH a carboplatino aumenta con el número de exposiciones, siendo esta de hasta el 46% en pacientes tratados con al menos 7 ciclos. Por otro lado, la incidencia de RH con taxanos se sitúa en torno al 10%.<sup>35,36</sup> El taxano con mayor incidencia de reacciones inmediatas es el paclitaxel (10%), seguido del docetaxel (5%), nab-paclitaxel (4%) y cabazitaxel (<1%). Por ello en esta Tesis Doctoral nos vamos a centrar en el estudio de las RH a estos dos grupos de fármacos.

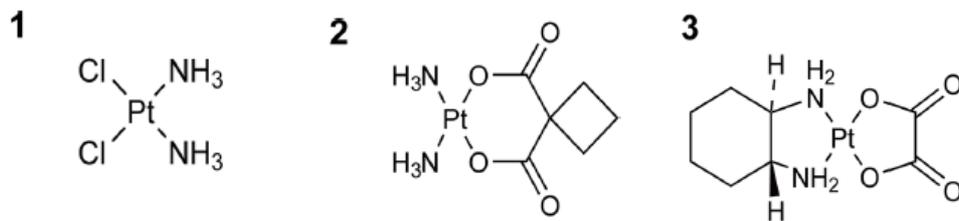
### 3.2 Clasificación y estructura química de las sales de platino y taxanos

Las sales de platino y taxanos son fármacos quimioterápicos ampliamente utilizados y constituyen la primera línea de tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Las sales de platino se utilizan para tratar el cáncer de ovario, pulmón, gastrointestinal y

genitourinario, mientras que los taxanos se utilizan para tratar el cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata, pulmón, gástrico, cabeza y cuello.

### Sales de platino

Tras la aprobación por la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) de la primera generación de platinos-cisplatino, hace más de 40 años, la segunda generación-carboplatino, y tercera generación-oxaliplatino, se aprobaron a nivel mundial al presentar un mayor espectro y menor toxicidad.<sup>37</sup> La estructura molecular de las sales de platino consiste en un núcleo central representado por un átomo de platino unido a dos átomos de nitrógeno, siendo común a todos los platinos. Sin embargo, el carboplatino y el cisplatino comparten un grupo amino (NH<sub>3</sub>), el cual no está presente en el oxaliplatino. Esta diferencia en la estructura molecular sugiere que la IgE reconoce epítomos diferentes en el carboplatino y el oxaliplatino.<sup>38</sup> Cuando el carboplatino es el fármaco responsable de la RH los anticuerpos IgE podrían estar dirigidos frente al grupo amino presente en el carboplatino y el cisplatino, por tanto, estos pacientes no estarían sensibilizados a oxaliplatino. Por el contrario, cuando el platino implicado es el oxaliplatino la IgE reconoce como epítomo el núcleo central, explicando esto la reactividad cruzada universal entre las sales platino (*Figura 6*).<sup>39</sup>



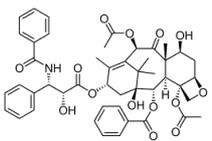
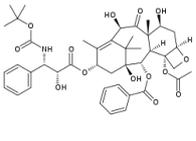
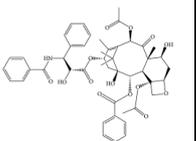
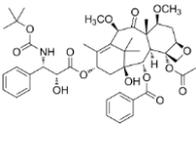
**Figura 6.** Estructura química de las sales de platino

1. Cisplatino; 2. Carboplatino; 3. Oxaliplatino

## Taxanos

Los taxanos son moléculas poco solubles, motivo por el que para facilitar su administración intravenosa requieren de agentes emulsionantes en su formulación. Hay dos mecanismos descritos como responsables de las RH a taxanos, la activación del complemento a través de los excipientes emulsionantes incluidos en su formulación y las reacciones mediadas por IgE (Tabla 3).<sup>36</sup> Algunos estudios han descrito una reactividad cruzada entre paclitaxel y docetaxel cercana al 90%.<sup>40,41</sup>

**Tabla 3.** Descripción de los diferentes taxanos en la práctica clínica.

	<b>Paclitaxel</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Nab-paclitaxel</b>	<b>Cabacitaxel</b>
<b>Excipientes</b>	Cremophor El.	Polisorbato 80	Albúmina	Polisorbato 80
<b>Estructura</b>				
<b>Pre-medicación ficha técnica</b>	corticoides, antih1 y antih2	corticoides	ninguno	corticoides, antih1 y antih2

Antih: antihistamínicos

### 3.3. Fenotipos, endotipos y biomarcadores

Los fenotipos se caracterizan por la clínica y el tiempo transcurrido desde la exposición al agente etiológico y la aparición de la sintomatología. Los endotipos que acompañan a estos fenotipos se definen por los mecanismos implicados y por mediadores moleculares que son liberados por las células efectoras y utilizados como biomarcadores (Figura 7).<sup>42</sup> El biomarcador ideal debe ser sensible, predictivo, rápido, no invasivo, económico y estable para que nos ayude en la toma de decisiones clínicas. Disponemos de biomarcadores *in vivo*, como las pruebas cutáneas e *in vitro* como el test de activación de basófilos (TAB), la triptasa y las citoquinas.

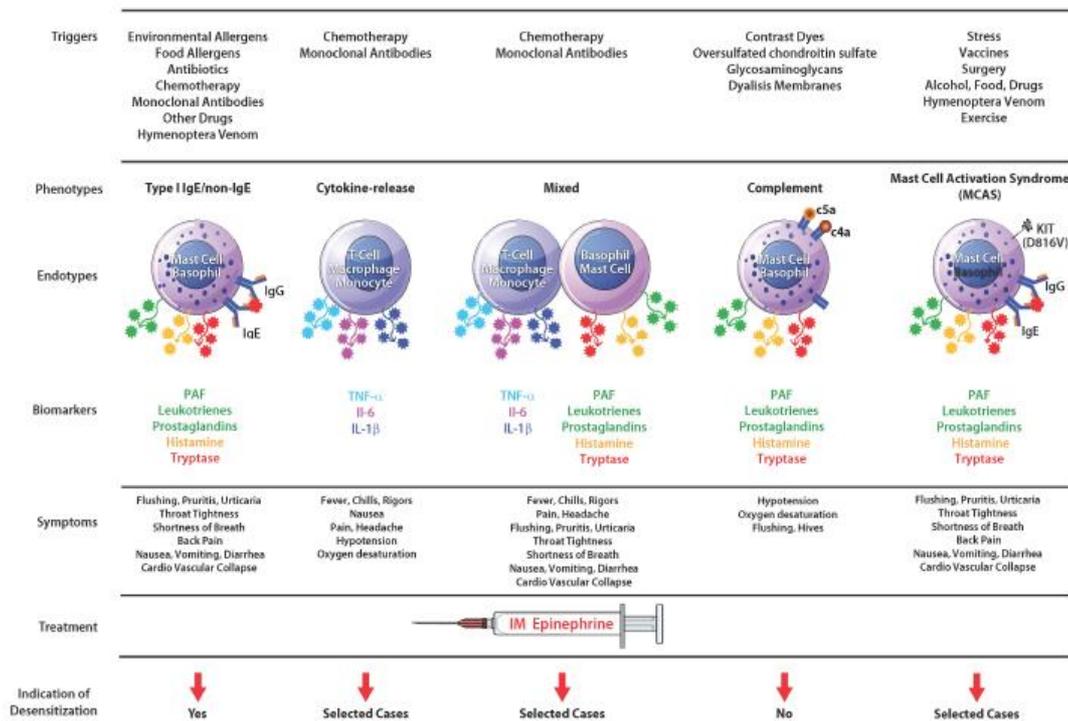
Basándonos en la clásica clasificación de Gell and Coombs descrita hace casi 60 años, hay RH que no se adaptan a esta clasificación. A pesar de que algunas de ellas se producen por una activación del mastocito y del basófilo, lo hacen por mecanismos no IgE mediados, y en otras ocasiones son otras células las responsables de las reacciones inmediatas que no contempla esta clasificación. Es por ello, que la descripción de los fenotipos y endotipos nos proporciona nuevas herramientas para entender y clasificar estas reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos.<sup>43,44</sup> En la actualidad se reconocen los siguientes endofenotipos:

Reacciones de Tipo-1. La mayoría de ellas están mediadas por IgE y requieren de una exposición previa para su aparición. El endotipo que caracteriza este fenotipo está mediado por mastocitos y basófilos que tras su activación liberan triptasa, histamina y prostaglandinas causando rubor prurito, urticaria, angioedema, disnea, sibilancias, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, disminución de la saturación de oxígeno y colapso cardiovascular.

Reacciones mediadas por liberación de citoquinas. Los principales mediadores son TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa), IL-1B e IL-6 liberados por células T, monocitos y macrófagos y responsables de la aparición de escalofríos, fiebre, tiritona, malestar generalizado, náuseas, dolor lumbar, disminución de la saturación de oxígeno e hipotensión/hipertensión. Estas RH se han descrito con mas frecuencia tras la administración de anticuerpos monoclonales y quimioterápicos como el oxaliplatino.<sup>34</sup> Podrían aparecer desde la primera exposición al agente responsable pero también se han observado tras varios contactos.<sup>34,45-47</sup>

Reacciones mixtas. Combinan síntomas tipo 1 y de liberación de citoquinas. Son difíciles de diferenciar clínicamente.<sup>48</sup>

Reacciones mediadas por complemento. Se producen por la activación directa del mastocito, generando anafilotoxinas (C3a y C5a), y por una activación de la vía intrínseca del complemento. Se caracterizan clínicamente por rubor, habones, disnea e hipotensión. Se han descrito en taxanos a causa de los excipientes Cremophor EL y Polisorbato 80.<sup>35,36,49</sup>



**Figura 7.** Fenotipos, endotipos y biomarcadores: mecanismos fisiopatológicos involucrados en la anafilaxia, publicado por M. Labella et al.<sup>50</sup>

### 3.4. Métodos diagnósticos

#### 3.4.1. Historia clínica

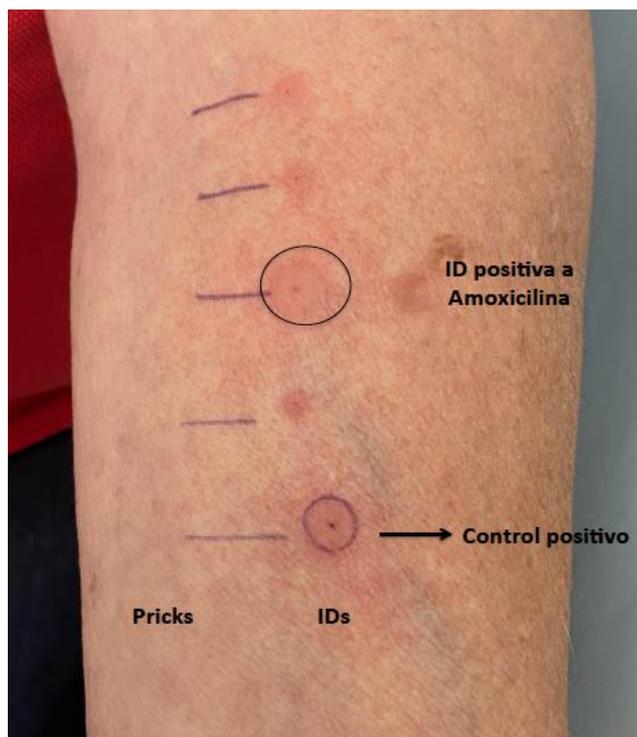
La anamnesis aporta un valor fundamental en el diagnóstico y clasificación de las RH por fármacos permitiéndonos conocer las características clínicas del episodio. Diversos factores obtenidos de la historia clínica, tales como, el tipo de fármaco

involucrado, el tiempo entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción, la constelación de síntomas presentados, la gravedad de la reacción o posibles factores de riesgo, nos ayudan a caracterizar el fenotipo y el endotipo. También es importante identificar la pre-medicación utilizada y todos los fármacos administrados, sobre todo, para aquellos pacientes que reciben esquemas de quimioterapia en combinación.

Recientemente se ha descrito que la historia clínica por sí sola no es suficiente para llegar a un diagnóstico de certeza en las reacciones de hipersensibilidad por quimioterápicos.<sup>51</sup> En concreto, un estudio calcula que la historia clínica tiene una especificidad del 4% y un valor predictivo positivo del 62.5%, para el diagnóstico de las RH por oxaliplatino, por lo que no se considera óptima como herramienta diagnóstica única siendo necesarias otras pruebas.<sup>51-53</sup>

### **3.4.2. Pruebas cutáneas**

Las pruebas cutáneas son un método diagnóstico útil para identificar la implicación de mecanismos IgE mediados. Se dividen en pruebas intraepidérmicas (del inglés, *prick test*) y pruebas de intradermoreacción (ID) o intracutáneas. Su especificidad ha sido definida para reacciones Tipo 1, sin embargo, las pruebas cutáneas no han sido validadas para otros fenotipos como las reacciones mediadas por liberación de citoquinas. Las pruebas cutáneas deben realizarse al menos dos semanas después de la reacción inicial para minimizar el riesgo de falsos negativos.<sup>54</sup> La realización de pruebas cutáneas consiste en la colocación sobre la piel, generalmente en la cara volar del antebrazo, del alérgeno responsable de la reacción para su posterior introducción en la piel por medio de la punción con una lanceta (*prick test*) o mediante la inyección en la dermis del antígeno (ID) (*Figura 8*). Se llevan a cabo según las recomendaciones de estandarización con un control positivo y negativo (*Tabla 4*). Se comienza realizando el *prick test* y sólo en caso de tener una respuesta negativa se continua con pruebas de ID comenzando con la dilución menos concentrada. En caso de prueba positiva, no se continúa con la realización de las siguientes concentraciones.<sup>9</sup>



**Figura 8.** Pruebas cutáneas. ID: intradermoreacción.

El paciente ha dado su consentimiento para la publicación de estas imágenes.

**Tabla 4.** Diluciones estandarizadas para pruebas cutáneas a taxanos y platinos.<sup>30,55,56</sup>

	Prick	ID <sup>1</sup>	ID <sup>2</sup>
<b>Carboplatino</b>	10mg/ml	1mg/ml	10mg/ml
<b>Oxaliplatino</b>	5mg/ml	0,5mg/ml	5mg/ml
<b>Cisplatino</b>	1mg/ml	0,1mg/ml	1mg/ml
<b>Paclitaxel</b>	6mg/ml	1mg/ml	-
<b>Docetaxel</b>	10mg/ml	1mg/ml	-

En relación a las sales de platino, las pruebas cutáneas se utilizan como diagnóstico, prevención, estratificación del riesgo y evaluación de la reactividad cruzada.<sup>30</sup> Como herramienta diagnóstica las pruebas cutáneas con carboplatino presentan una positividad casi del 100% en pacientes con reacciones graves, mientras que para oxaliplatino, varía entre el 26% y el 100%, según diferentes estudios.<sup>57,58</sup>

Con respecto al valor predictivo de las pruebas cutáneas, el carboplatino, presenta un valor predictivo negativo entre el 81% y 98.5% y positivo del 86%.<sup>59</sup> Otro estudio demuestra que el valor predictivo negativo con oxaliplatino se sitúa cercano al 95%,<sup>60</sup> por lo que en general las pruebas cutáneas con sales de platino son útiles para predecir las RH a los mismos.

Entre las limitaciones que presentan las pruebas cutáneas se encuentran la posibilidad de inducir una reacción sistémica. Además, para algunos quimioterápicos no existe una estandarización de la concentración óptima que nos permita una alta sensibilidad sin producir respuestas irritativas o incluso necrosis cutánea local.

### **3.4.3. Estratificación del riesgo**

La identificación temprana de aquellos pacientes con más riesgo de presentar reacciones graves es lo que denominamos estratificación del riesgo. Para llevarla a cabo, nos basaremos en la suma de un conjunto de factores asociados al paciente, a la reacción inicial y al resultado de las pruebas realizadas en el estudio alergológico, tales como la gravedad de la reacción inicial, el resultado de las pruebas cutáneas, las comorbilidades del paciente, la toma de fármacos como betabloqueantes e inhibidores de la enzima de la angiotensina (IECA) y la presencia de embarazo.<sup>35</sup>

Para categorizar la gravedad de las reacciones nos basamos en la clasificación de Brown, donde identificamos 3 grados: Grado I (leves), si tan solo hay afectación cutánea, Grado II (moderadas) si hay 2 o más órganos involucrados con constantes vitales mantenidas o Grado III (graves) si hay 1 o más órganos involucrados con alteración de las constantes vitales o con debut de edema de vía respiratoria superior, convulsión, hipotensión o hipoxia (*Tabla 5*).<sup>61</sup>

**Tabla 5.** Clasificación de Brown. Gravedad de las reacciones.<sup>61</sup>

Grado	Gravedad	Descripción
I	Leve	Los síntomas se limitan a la piel, o a un único órgano.
II	Moderada	Los síntomas afectan al menos 2 órganos, pero las constantes vitales son normales.
III	Grave	Suele haber afectación de al menos 2 órganos y una disminución de la saturación de O <sub>2</sub> <92% o TAS<90 mmHg.

O<sub>2</sub>: oxígeno; TAS: tensión arterial sistólica

Todo esto nos permitirá decidir qué pacientes tienen más riesgo y por tanto cuáles son candidatos a test de exposición controlada o a desensibilización y en este último caso qué protocolo es el más adecuado. En este contexto, un estudio reciente objetivó que los pacientes con pruebas cutáneas positivas tienen más riesgo de presentar una reacción durante la desensibilización que aquellos con pruebas negativas.<sup>62</sup>

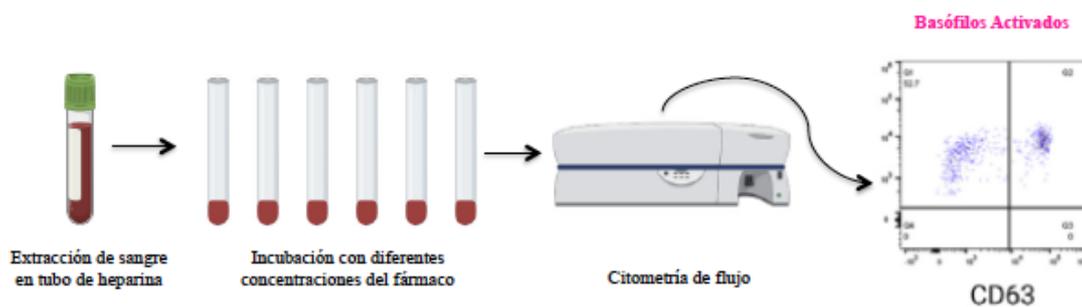
#### **3.4.4. Test de activación de basófilos**

Es un método diagnóstico que evalúa la respuesta funcional del basófilo tras estimulación *in vitro* con el fármaco responsable de la reacción utilizando los marcadores de activación/degranulación CD63 y CD203c y medidos por citometría de flujo. El TAB se basa en la capacidad de los basófilos para activarse y liberar el contenido de sus gránulos tras el estímulo antigénico. Tras la degranulación, moléculas presentes en la membrana de los gránulos, tales como CD63 y CD203c, se expresan en la membrana del basófilo cuando éste está activado, pudiendo analizarlo posteriormente mediante citometría de flujo (*Figura 9*). El TAB ha sido utilizado para diferentes fármacos entre los que se encuentran BL, pirazolonas, bloqueantes neuromusculares, medios de contraste yodados y algunos quimioterápicos y anticuerpos monoclonales.<sup>63-66</sup> Existen pocos estudios que describan su valor diagnóstico para fármacos quimioterápicos, aunque los escasos datos publicados para las sales de platino muestran resultados prometedores con una sensibilidad entre el 67-

100% y una especificidad del 100%.<sup>63</sup> El TAB presenta como ventaja frente a las pruebas *in vivo*, que es más seguro al evitar el riesgo de producir una RH como podría ocurrir con las pruebas cutáneas, y además, proporciona más información de los mecanismos involucrados en la reacción.<sup>67,68</sup> En relación a las limitaciones de esta técnica se encuentran su escasa disponibilidad, limitada a algunos centros, y la falta de estandarización y validación para determinados grupos de fármacos, como las sales de platino y los taxanos.

Un estudio llevado a cabo en 2012, identificó el TAB como un buen biomarcador para predecir RH a carboplatino. Se realizó una monitorización del TAB previo a cada ciclo en pacientes tolerantes a carboplatino en el hospital de día de oncología. El 45% presentó valores elevados del marcador CD203c y todos ellos presentaron una RH en el siguiente ciclo.<sup>69</sup> Estos datos apoyan el valor del TAB como un buen método pronóstico.

En otro estudio se analizó si el TAB podría ser utilizado como biomarcador diagnóstico. Para ello, se seleccionaron un grupo de 15 pacientes alérgicos a carboplatino y oxaliplatino sometidos a desensibilización y 12 controles.<sup>70</sup> El TAB basal, previo a la desensibilización, fue positivo en el 73.3% (11/15) de los pacientes para el marcador CD203c y en el 40% y para el marcador CD63. Todos los controles presentaron un resultado negativo en el TAB. Los pacientes que mostraron valores más altos en la expresión de CD63 habían presentado reacciones iniciales de mayor gravedad y además aquellos que presentaron un TAB positivo con respecto a los negativos, tenían más probabilidad de presentar reacciones durante el procedimiento de desensibilización. La monitorización del TAB en cada ciclo de desensibilización mantuvo resultados positivos reforzando la idea de que la desensibilización no induce una hipo-respuesta del basófilo de manera persistente.<sup>70</sup>



**Figura 9.** Realización de un test de activación de basófilos. Adaptada de <sup>71</sup>

### 3.4.5. Determinación de IgE específica en suero

La determinación de IgE específica supone un desafío en el diagnóstico de alergia a fármacos debido al tamaño y naturaleza del antígeno, generalmente un hapteno, y la dificultad para unirse al fármaco en la fase sólida de la matriz. Su medición es llevada a cabo por un grupo de técnicas denominadas inmunoensayo, que incluyen radioinmunoensayo, donde la determinación de los anticuerpos se realiza mediante radioisótopos, y fluoroinmunoensayo, donde se utilizan enzimas fluorescentes, siendo esta el método comercial más utilizado ImmunoCAP® (Thermo-Fisher, Waltham, MA, USA). <sup>64</sup>

Actualmente el ImmunoCAP está validado para algunos fármacos, como los BL. <sup>72</sup> En el caso de las sales de platino, aunque actualmente no estén comercialmente disponibles, se ha descrito una sensibilidad entre el 59 y 75% dependiendo del platino implicado. En concreto, se ha objetivado una baja sensibilidad (58.3%) y alta especificidad para carboplatino, mientras que para oxaliplatino presenta una sensibilidad más alta (75%) y una especificidad más baja que carboplatino. <sup>73</sup> Un artículo publicado en 2013 donde se incluyeron 13 pacientes alérgicos a oxaliplatino, objetivó una especificidad de la IgE específica del 100%. <sup>74</sup>

Aunque la determinación de IgE específica en suero presenta una sensibilidad inferior a las pruebas cutáneas, tiene la ventaja de poder ser detectada en un corto periodo de tiempo tras la reacción, sin tener que esperar 2-3 semanas, permitiendo el endotipado preciso y evitando retrasos en la administración del tratamiento. <sup>75</sup> Además, otra

ventaja, es la utilidad para detectar reactividad cruzada entre las sales de platino. En un estudio llevado a cabo en pacientes alérgicos a oxaliplatino se objetivó que el 89% reconocían también la IgE específica frente a carboplatino y cisplatino.<sup>38</sup>

Con respecto a la determinación de IgE específica en suero frente a taxanos tan solo se ha descrito su utilidad en casos aislados de pacientes confirmados, no obstante no existen series de casos publicadas.<sup>76,77</sup>

### **3.4.6. Determinación de mediadores inflamatorios**

La medición de los mediadores liberados por las células efectoras durante la fase aguda de la reacción o tras un corto periodo de tiempo, como la triptasa o la IL-6, ayuda a dilucidar los mecanismos que se esconden tras la reacción, por lo que también son utilizados como biomarcadores.

#### **Triptasa**

Los niveles de triptasa pueden ser detectados a los 30 minutos tras el comienzo de la reacción y vuelven a sus valores normales en unas 24-48 horas. Un aumento superior a 11.4 µg/L es indicativo de la activación directa del mastocito aunque un incremento de los valores de triptasa  $\geq 2$  µg/L + 1.2 x triptasa basal es también clínicamente significativo.<sup>78</sup>

Recientemente se ha descrito una entidad conocida como alfa-triptasemia hereditaria, caracterizada por múltiples copias de la cadena alfa de la triptasa codificada por el gen TPSAB1, situado en el cromosoma 16.<sup>79</sup> Estos pacientes presentan niveles basales de triptasa elevados, o en ocasiones en rango normal del laboratorio y pueden presentar síntomas compatibles con activación mastocitaria comprendiendo desde clínica cutánea o digestiva hasta anafilaxia, pudiendo ser éstas de mayor gravedad.<sup>80</sup> Esta entidad debe ser descartada en pacientes con clínica compatible con activación mastocitaria y niveles de triptasa  $>6.2$  µg/L.<sup>81</sup>

## **Citoquinas**

Los niveles de otros parámetros inflamatorios como la citoquina IL-6 liberada por linfocitos-T, macrófagos y monocitos, aunque se desconoce el patrón de liberación que sigue, podrían ser de utilidad para identificar reacciones mediadas por liberación de citoquinas.<sup>82-84</sup>

También se ha explorado la determinación de la IL-6 como biomarcador en las reacciones durante la desensibilización a quimioterápicos y anticuerpos monoclonales. Se analizaron 38 reacciones experimentadas por 21 pacientes durante el procedimiento de desensibilización y se correlacionaron los síntomas presentados con los niveles de IL-6 y triptasa. Se objetivaron diferencias significativas con niveles elevados de IL-6 correspondientes a los síntomas de fiebre ( $p=0.0008$ ) y neuromusculares ( $p=0.0042$ ), sin embargo, no les acompañaba ningún cambio en los niveles de triptasa. Los autores concluyen que este hallazgo podría significar que aunque conocemos que la desensibilización evita la liberación de mediadores del mastocito, como la triptasa, es probable que la IL-6 provenga de otras células y por tanto la desensibilización podría no bloquear su liberación.<sup>83</sup>

Otro estudio reciente, ha identificado que la presencia de niveles elevados de IL-10 está asociada con el éxito de la desensibilización independientemente del endotipo inicial, no objetivándose reacciones en estos pacientes.<sup>85</sup>

### **3.4.7. Prueba de exposición controlada**

La prueba de exposición controlada (PEC) es una herramienta diagnóstica que consiste en la administración de un fármaco para comprobar tolerancia al mismo. Es considerada el patrón oro para descartar o confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad. También está indicada para estudiar a aquellos pacientes que han recibido simultáneamente varios fármacos y para validar otras pruebas diagnósticas<sup>51</sup> Se considera que el paciente tiene una PEC positiva cuando se reproducen los síntomas presentados en la reacción inicial o cuando aparecen síntomas objetivos compatibles con una RH. La PEC también es de utilidad para proporcionar alternativas seguras

dentro de una misma familia de fármacos y descartar reactividad cruzada entre ellos, como las sales de platino.

En cuanto al perfil del paciente, la PEC está indicada en aquellos con una estratificación del riesgo favorable, basada en factores relacionados con el paciente, como fragilidad o comorbilidades; relacionados con la reacción, como la gravedad; institucionales, si la unidad está equipada con carro de paradas y acceso a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos); y del estudio alergológico, resultados de pruebas cutáneas, TAB y elevación de triptasa o IL-6.<sup>86</sup> Las reacciones que cumplan criterios de reacciones cutáneas graves, tales como Eritema Multiforme (EM), Síndrome de Steven Johnson (SSJ)/NET o síndrome de DRESS no tienen indicación de PEC.

Una vez que el oncólogo confirma que el paciente requiere continuar con el tratamiento responsable de la reacción y tras ser evaluado por alergología, y si presenta una estratificación del riesgo favorable, se procede a realizar la PEC. Actualmente los protocolos no están estandarizados y no hay un claro consenso al respecto, aunque la mayoría de estudios llevan a cabo la PEC según las recomendaciones incluidas en ficha técnica de cada fármaco y se administran en pauta estándar, sin premedicación adicional salvo la indicada por el fabricante. No obstante, si el paciente sufre una reacción, se detiene la infusión, se trata acorde a la severidad de la reacción, y tras el control o resolución del cuadro se reanuda. Hay autores que recomienda reiniciar a 1/4 de la velocidad final por ficha técnica durante 15 minutos y posteriormente a 1/2 de la velocidad final hasta completar la administración.<sup>52</sup> Administraciones más cautelosas similares a las realizadas con antibióticos, iniciándose a 1/100-1/10 de la velocidad final hasta alcanzar la velocidad estándar por ficha técnica, evitando más de 3 pasos por el riesgo de inducir tolerancia, también están publicadas y con un uso extendido en la práctica habitual <sup>30,36</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.** Protocolos de PEC a taxanos.

<b>PEC estándar a paclitaxel</b>					
Bolsa/paso	Volumen (ml)	Concentración	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen/paso (ml)
1	250	1/1	250	60	250
<b>PEC cautelosa a paclitaxel</b>					
Bolsa 1	Volumen (ml)	Concentración	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen/paso (ml)
	250	1/1			
Paso 1			2,5	15	0,625
Paso 2			25	15	6,25
Paso 3			250	58,35	243,125

PEC: prueba de exposición controlada; ml: mililitros; h: hora; min: minutos

Uno de los objetivos primordiales de la PEC es evitar diagnósticos falsos positivos y por tanto desensibilizaciones innecesarias. En un estudio reciente, el 21% de todos los pacientes derivados por sospecha de reacción a quimioterápicos y anticuerpos monoclonales pudieron ser confirmados como no alérgicos gracias a esta prueba.<sup>52</sup>

No obstante, la PEC es un procedimiento de riesgo que debe ser monitorizado por un alergólogo y llevado a cabo en una unidad donde se disponga de acceso a la UCI, y tras balancear riesgos y beneficios.<sup>53</sup>

## **4. Manejo de las reacciones por quimioterápicos**

Una vez diagnosticados a los pacientes de hipersensibilidad a quimioterápicos, existen diferentes aproximaciones para su manejo.

### **4.1. Evitación**

No utilizar la primera línea de tratamiento en pacientes oncológicos podría suponer un descenso de la esperanza y calidad de vida y por tanto derivar en una progresión de la enfermedad de base. Además, utilizar otras líneas de tratamiento puede suponer un aumento del coste sanitario y de los efectos secundarios ocasionados por segundas líneas de tratamiento.<sup>87</sup>

### **4.2. Desensibilización**

La desensibilización se desarrolló con el objetivo de dar respuesta a la necesidad de reintroducir fármacos en pacientes que habían presentado reacciones IgE y no IgE mediadas. La primera desensibilización data de 1942, cuando un soldado inglés alérgico a penicilina, tras una infección de una herida, fue desensibilizado a la misma con éxito. Posteriormente, en 1980 se describieron los primeros protocolos de desensibilización oral a penicilina e intravenosos en 1987 en pacientes de alto riesgo como embarazadas con sífilis alérgicas a penicilina y pacientes con fibrosis quística alérgicos a penicilina con necesidad de recibir BL.<sup>88-90</sup> No fue hasta el año 2002, cuando se describen las primeras desensibilizaciones a quimioterápicos.<sup>91</sup>

#### **4.2.1. Definición**

La desensibilización es un procedimiento seguro y eficaz que modifica la respuesta inmune de un paciente a un fármaco en concreto induciendo un estado temporal de tolerancia que será mantenido en función de los niveles séricos del fármaco y se perderá cuando se elimine, aproximadamente en 2-3 vidas medias. Los protocolos de desensibilización son específicos para cada fármaco y paciente, consistiendo en la administración progresiva de dosis sub-óptimas del fármaco en diferentes pasos, comenzando aproximadamente a 1/10,000 de la dosis total y duplicando la dosis hasta alcanzar la dosis deseada.<sup>9,92,93</sup>

A pesar de que los mecanismos que conducen al éxito de la desensibilización no son del todo conocidos, se postula que es debido a que dosis subóptimas del antígeno, no internalizan el complejo antígeno-IgE-receptor de alta afinidad de la IgE, reordenándose en la membrana del mastocito e inhibiendo el flujo de calcio.<sup>92</sup> Diferentes modelos *in vitro* han demostrado que la desensibilización previene la activación del mastocito, la liberación de mediadores preformados y la generación de nuevos mediadores lipídicos en una fase temprana y de citoquinas en una fase tardía, por tanto, protegiendo al paciente de desarrollar una RH (Figura 10).<sup>44,50,92-94</sup>

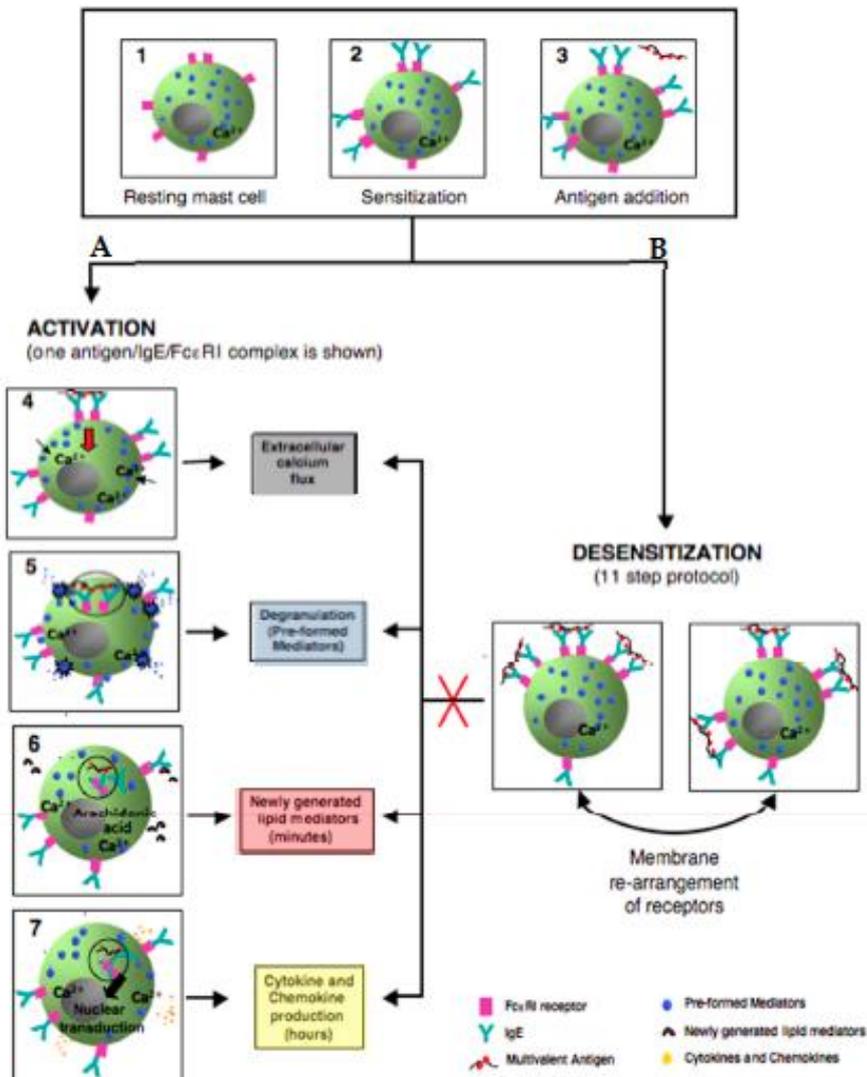


Figura 10. Liberación de B-hexosaminidasa por el mastocito en relación al intervalo de tiempo entre dosis y la dosis administrada durante la desensibilización.<sup>94</sup>

## **4.2.2. Indicaciones y contraindicaciones**

### Indicaciones

La desensibilización debe llevarse a cabo en pacientes que son alérgicos a su primera línea de tratamiento y cuando la alternativa de segunda línea sea menos eficaz, más tóxica, tenga reactividad cruzada con otro fármaco al que el paciente sea alérgico o cuando no exista una alternativa de segunda línea.<sup>95</sup> La desensibilización se ha utilizado fundamentalmente en RH mediadas por mecanismos IgE también puede considerarse en cuadros no mediados por IgE como los fenotipos mixtos o por liberación de citoquinas.<sup>34</sup>

### Contraindicaciones

La desensibilización no debe llevarse a cabo en pacientes con reacciones cutáneas graves, tales como, EM, SSJ, NET o síndrome de DRESS, enfermedad del suero o toxicidad órgano-específica como la hepatitis.<sup>94</sup>

## **4.2.3. Lugar de realización de la desensibilización**

La desensibilización de pacientes que han presentado reacciones iniciales grado I y II se pueden llevar a cabo en el hospital de día, sin embargo, en las reacciones grado III, en función de los factores de riesgo, la patología de base del paciente y la clínica presentada se valora su realización en la UCI, pudiendo posteriormente continuar las próximas desensibilizaciones en el hospital de día si no hay reacciones.<sup>87</sup>

## **4.2.4. Pre-medicación**

La utilización de premedicación con antihistamínicos y corticoides, generalmente incluida por ficha técnica en algunos quimioterápicos, y en concreto en los taxanos, ha demostrado reducir el porcentaje de reacciones infusionales.<sup>35</sup> Es conocido que esta premedicación, no evita la aparición de anafilaxia en pacientes con reacciones IgE-mediadas, no obstante, varios autores defienden la administración profiláctica de premedicación previa a cada ciclo de desensibilización para prevenir síntomas concretos de forma personalizada y dirigida.<sup>87</sup>

La pre-medicación se administra al menos 30 minutos antes del inicio de la desensibilización y su necesidad e indicación depende de los síntomas presentados por el

paciente en la reacción inicial.<sup>34</sup> No existe un estándar, la pre-medicación es personalizada. Los antihistamínicos (Antagonistas H1 y H2) se utilizan profilácticamente para prevenir síntomas tales como prurito, urticaria o angioedema, mientras que el ácido acetilsalicílico (AAS) y Montelukast se utilizan para evitar el *flushing* y el broncoespasmo respectivamente. Los inhibidores de la Ciclooxygenasa-1 (COX-1), opiáceos y corticoides se utilizan para impedir algunos síntomas sistémicos como escalofríos, dolor, fiebre y tiritona.<sup>96</sup> La fluidoterapia intravenosa profiláctica a razón de 150-250 ml/h es un tratamiento concomitante importante en reacciones mediadas por liberación de citoquinas.<sup>34</sup> Además, el Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, puede ser una opción para pacientes con reacciones mediadas por IgE que persisten durante la desensibilización.<sup>97</sup>

#### 4.2.5 Protocolos

La desensibilización es un procedimiento personalizado. Para entender como los protocolos de desensibilización permiten tratar al paciente con el fármaco responsable, se han desarrollado modelos *in vitro* e *in vivo* que sustentan esta técnica. En concreto, en un estudio llevado a cabo en modelos animales de sensibilización IgE mediada, se observa como los mastocitos derivados de médula ósea de ratón ya sensibilizados alcanzan un estado de hipo-respuesta, cuando se administra el antígeno comenzando con dosis de 1/1000 o 1/100 a intervalos fijos.<sup>92,94</sup>

Otro modelo *in vitro*, como se aprecia en la *Figura 11*, demuestra que si utilizamos en los protocolos intervalos de administración del fármaco más cortos o dosis sub-óptimas más elevadas se produce un incremento en la liberación de mediadores por el mastocito.<sup>98</sup> En este modelo cuando las dosis sub-óptimas del antígeno se administran con un intervalo de 1 minuto, hay una mínima inhibición en la liberación de mediadores por parte del mastocito, sin embargo, cuando este intervalo es de 10 minutos, la inhibición es casi completa. En cuanto a la dosis de antígeno administrada, dosis sub-óptimas liberarán menos mediadores que si se administran dosis óptimas. Estos hallazgos demuestran que tanto el tiempo como la dosis juegan un papel crítico en la degranulación del mastocito.

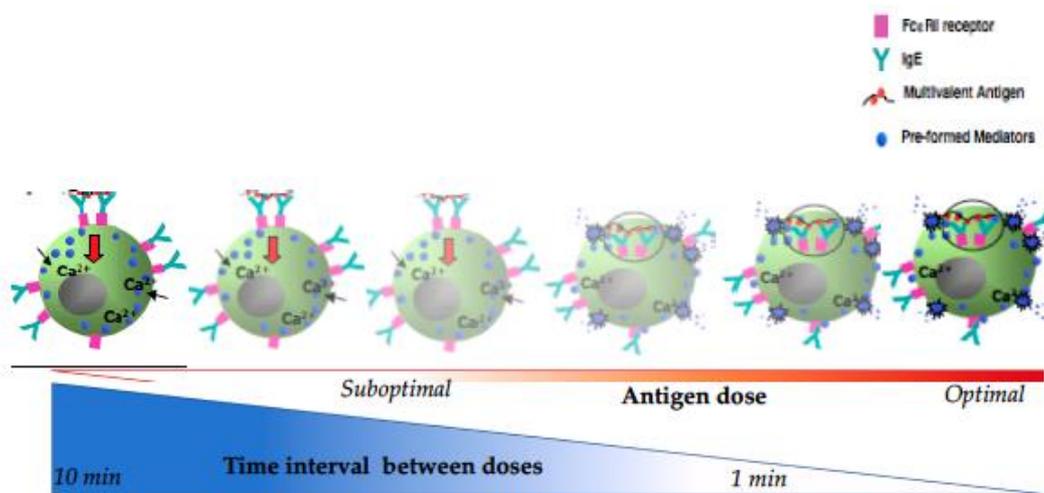


Figura 11. Mecanismos de la desensibilización.<sup>94</sup>

Cada protocolo de desensibilización consta de diferentes bolsas de diluciones del fármaco (entre 1 y 4) de 250 o 300 ml cada una con suero salino o glucosado al 5%. Se administran en pasos consecutivos en los cuales se multiplica la velocidad de infusión por 2 o 2.5 veces con respecto al previo cada 15 minutos. (Figura 12). Los protocolos además de la vía intravenosa, se pueden diseñar para administración oral, intraperitoneal, intratecal, intramuscular (IM) o subcutánea.<sup>99</sup>

Bolsa	Volumen (ml)	Concentración (mg/ml)	Dosis total (mg)
1	250	0,03	6,45
2	250	0,26	64,50
3	250	2,56	639,92

Bolsa	Paso	Velocidad (ml/h)	Tiempo	Volumen infundido	Dosis administrada	Dosis acumulada
1	1	2	15	0,5	0,01	0,01
	2	5	15	1,25	0,03	0,05
	3	10	15	2,5	0,06	0,11
	4	20	15	5	0,13	0,24
2	5	5	15	1,25	0,32	0,56
	6	10	15	2,5	0,65	1,21
	7	20	15	5	1,29	2,50
	8	40	15	10	2,58	5,08
3	9	10	15	2,5	6,40	11,48
	10	20	15	5	12,80	24,27
	11	40	15	10	25,60	49,87
	12	80	15	232,5	595,13	645,00

Figura 12. Ejemplo de protocolo de desensibilización de 3 bolsas y 12 pasos.

#### 4.2.6. Manejo de las reacciones durante la desensibilización.

En el caso de que aparezcan reacciones durante la desensibilización, en primer lugar se detendrá la infusión y posteriormente se administrará el tratamiento necesario en función de los síntomas presentados, como se describe en la *figura 13*. Se utilizarán antihistamínicos, antih1 y antih2 en caso de síntomas cutáneos como prurito o urticaria, AAS en caso de enrojecimiento, paracetamol en caso de fiebre, corticoides, beta agonistas y oxigenoterapia en caso de broncoespasmo y si el paciente cumple criterios de anafilaxia se administrará adrenalina IM.<sup>30</sup> Una vez resuelta, se reanudará por el mismo paso donde se ha detenido. La resolución de aproximadamente el 80% de los síntomas es suficiente para continuar. A los 30 minutos de la reacción, se extraerá sangre para realizar una determinación de triptasa e IL-6 con el objetivo de endotipar la reacción, ya que este grupo de fármacos tiene la capacidad de cambiar de fenotipo y endotipo durante la desensibilización.

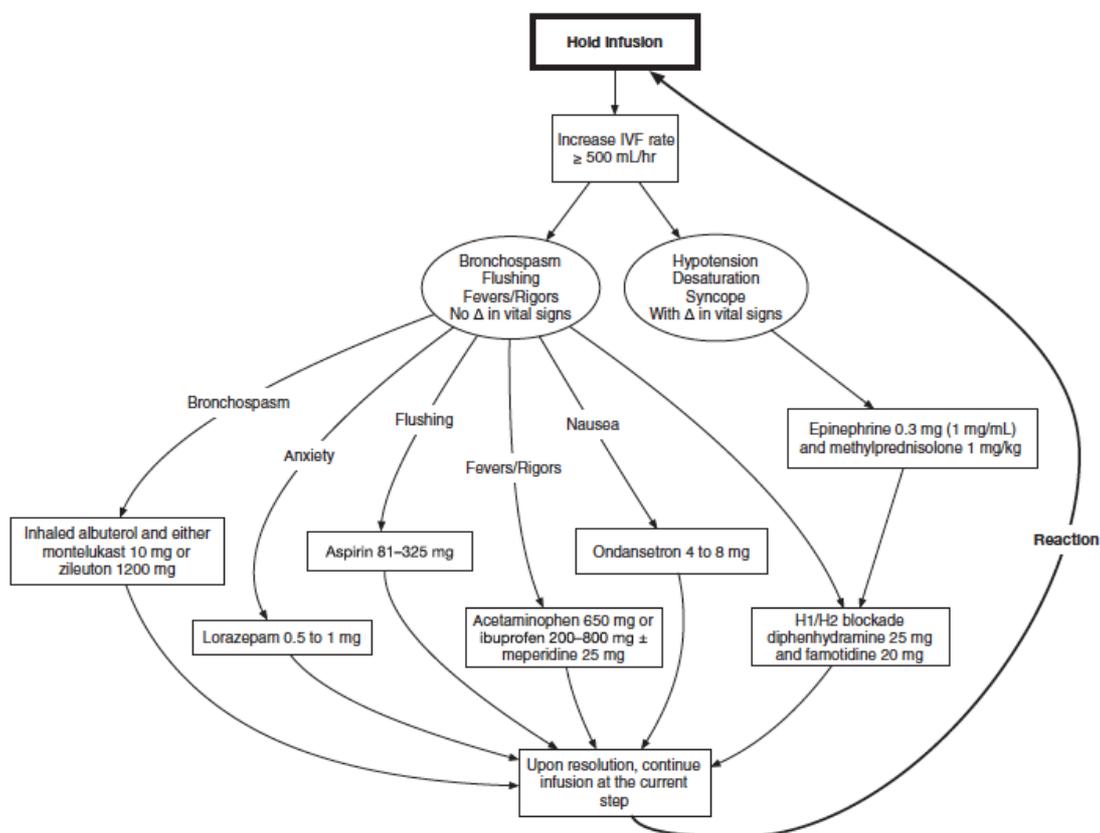


Figura 13. Manejo de las reacciones durante la desensibilización.<sup>100</sup>

#### **4.2.7. Plan post-desensibilización**

Al finalizar cada procedimiento, en función del resultado, debe quedar planteado si habrá modificaciones en la pre-medicación y protocolo para la siguiente desensibilización. En caso de reacción, se podrá aumentar el número de bolsas, intensificar la pre-medicación, añadir medicación intra-pasos, añadir pasos extra, o en ocasiones será necesario reducir la velocidad final de administración o la dosis total. Recientemente, se han introducido fármacos biológicos como pre-medicación para fenotipos específicos, como es el caso de omalizumab, anti-IgE para reacciones tipo 1.<sup>97</sup>

Si no ha habido ninguna reacción, se podrá aumentar la velocidad final de infusión o reducir un protocolo con menos bolsas en función del fármaco responsable.<sup>34</sup> En ocasiones, como ocurre con los taxanos existen algoritmos diagnósticos en los que un porcentaje de pacientes pueden volver a administración regular en el hospital de día de oncología tras varias desensibilizaciones.<sup>35</sup>

#### **4.2.8. Seguridad y eficacia de la desensibilización**

La desensibilización ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz. Los estudios más significativos en los cuales se analiza la seguridad de la desensibilización, muestran un porcentaje de ciclos completados entre el 92% y el 100%.<sup>34,86,87</sup> *Tabla 7.* En concreto, un estudio donde se incluyeron 2177 desensibilizaciones, la mayoría no tuvieron ninguna reacción (74%) o reacciones leves (19%), presentando reacciones moderadas o graves tan solo el 7%. Este estudio, también analizó la esperanza de vida de los pacientes sometidos a desensibilización comparados con aquellos no alérgicos que recibían la quimioterapia en el hospital de día de oncología, demostrando que no había diferencias significativas entre las dos poblaciones, por lo que el fármaco administrado mediante desensibilización es igual de efectivo.<sup>87</sup> Además, se analizó y comparó el coste de la desensibilización de pacientes alérgicos a carboplatino con aquellos en pauta estándar no alérgicos. Los pacientes no desensibilizados consumían una media de 900 dólares más por paciente que aquellos sometidos a desensibilización, siendo estadísticamente significativo en el test de correlación de Spearman ( $r=0.89$ ) y en el modelo de regresión no lineal respectivamente ( $p<0.001$ ).<sup>87</sup>

**Tabla 7.** Resultado de los estudios realizados de desensibilización a quimioterápicos. Adaptada de <sup>30</sup>.

<b>Fármacos</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Total de DS</b>	<b>% de DS completadas</b>	<b>Autores</b>
<b>Taxanos</b>	17	77	92	Feldweg 2005 <sup>101</sup>
<b>Taxanos, platinos, doxorubicina, rituximab</b>	98	413	100	Castells 2008
<b>Oxaliplatino</b>	48	200	100	Wong 2014
<b>Taxanos</b>	138	940	100	Picard 2016
<b>Platinos, taxanos, Ac. Monoclonales, ciclofosfamida, doxorubicina</b>	370	2177	100	Sloane 2016
<b>Platinos, taxanos, biológicos y miscelánea.</b>	515	1027	99	Madrigal-Burgaleta 2019
<b>Oxaliplatino</b>	48	273	97	Silver 2020
<b>Platinos, taxanos, biológicos y miscelánea.</b>	187	648	100	Vazquez-Revuelta 2021

DS: desensibilizaciones



## II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Las sales de platino y los taxanos son los principales fármacos quimioterápicos involucrados en las RH en pacientes oncológicos. Estas reacciones presentan una expresión clínica muy variada, siendo potencialmente graves e impredecibles. Los mecanismos fisiopatológicos de estas reacciones no son conocidos por completo. Todo esto deriva en una dificultad añadida al diagnóstico y por tanto, en la necesidad de buscar biomarcadores que nos permitan endotipar a estos pacientes de la forma más precisa. Además de las pruebas diagnósticas en las que nos apoyamos actualmente, como las pruebas cutáneas, recientemente el TAB, pese a no estar aún estandarizado, presenta resultados muy prometedores.

Por otro lado, las RH en estos pacientes pueden llevar al cese en su tratamiento oncológico de elección por otros más costosos y menos eficaces, pudiendo disminuir consecuentemente la esperanza y calidad de vida. La desensibilización permite que estos pacientes continúen con el tratamiento de primera línea con el que han presentado la reacción, sin embargo, es una técnica no exenta de riesgos.

Por ello las hipótesis planteadas son:

**Hipótesis 1.** El análisis de las características clínicas de los pacientes que presentan reacciones a sales de platino y taxanos, tales como síntomas presentados, fármaco responsable y exposiciones previas al fármaco permitirá definir los fenotipos subyacentes.

**Hipótesis 2.** El análisis de los métodos diagnósticos *in vivo* en el estudio de pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos permitirá realizar un diagnóstico de confirmación y repercutirá en el manejo posterior del paciente.

**Hipótesis 3.** El test de activación de basófilos podría establecerse como una prueba complementaria útil y segura en el diagnóstico de pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos.

**Hipótesis 4.** La identificación de biomarcadores mejorará el endofenotipado de los pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos y consecuentemente su manejo clínico basado en la medicina de precisión.

**Hipótesis 5.** La desensibilización va a permitir que los pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos reciban su primera línea de tratamiento de una forma segura y eficaz.

### III. OBJETIVOS

#### Objetivo general

Analizar las características clínicas y el valor de biomarcadores que ayuden a mejorar el diagnóstico y manejo de las reacciones a sales de platino y taxanos.

#### Objetivos específicos

1. Analizar de forma prospectiva las características clínicas de una cohorte de pacientes atendidos en un servicio de alergología con reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos para definir los fenotipos subyacentes.
- 2.- Analizar el valor de las pruebas diagnósticas *in vivo* (pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada) en el diagnóstico de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos e identificar factores predictores de pruebas *in vivo* positivas.
- 3.- Analizar el valor del test de activación de basófilos con los marcadores CD63 y CD203c en el diagnóstico de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos.
- 4.- Realizar un endofenotipado preciso de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos e identificar potenciales biomarcadores que permitan definir los mecanismos implicados.
- 5.- Analizar la seguridad, eficacia y el valor pronóstico de los datos clínicos, los métodos *in vivo* e *in vitro* en la respuesta durante la desensibilización a sales de platino y taxanos.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes que habían presentado una RH inducida por sales de platino y/o taxanos en el Hospital de día de Oncología y por este motivo habían sido derivados a la Unidad de Alergología.

### **2. Ámbito del estudio y normas éticas**

Se seleccionaron los participantes (pacientes y controles) estudiados en el Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) durante un periodo comprendido entre enero de 2021 y agosto de 2022. El HRUM es un hospital de tercer nivel y el único centro de referencia para el estudio de patologías alérgicas en toda la provincia de Málaga, Melilla, y Campo de Gibraltar. El trabajo experimental se realizó en el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Alérgicas perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA-plataforma BIonand).

El estudio se realizó respetando los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013), de la Asociación Médica Mundial, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la Unesco sobre genoma humano y derechos humanos, y las directrices de la ICH sobre buenas prácticas clínicas CPMP/ICH/135/95. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (2159-N-19). Se obtuvo el Consentimiento Informado firmado de todos los sujetos participantes en el estudio tras la información sobre la metodología, objetivos, y riesgos del estudio, que incluye la autorización a realizar el estudio alérgico, y a la toma de muestras biológicas. (Ver consentimiento informado, Anexo I). Las muestras de los pacientes incluidos en el estudio fueron gestionadas por el Biobanco Provincial de Málaga-IBIMA-SSPA, siguiendo protocolos normalizados de trabajo, formando parte del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (BSSPA) y de la Plataforma Nacional de Biobancos (exp. PT17/0015/0041). Los pacientes que participaron en el estudio otorgaron también consentimiento informado escrito de biobanco en vigor. Las muestras biológicas donadas y sus datos personales y clínicos asociados a dichas

muestras son confidenciales y se trataron de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (disponible bajo petición en biohbanco.hch.sspa@juntadeandalucia.es) (Ver consentimiento de biobanco, Anexo II).

### **3. Grupos de estudio**

Pacientes: Se incluyeron pacientes con sospecha de RH a sales de platino y taxanos.

- Criterios de inclusión: Pacientes con reacciones inmediatas sugestivas de hipersensibilidad a sales de platino y/o taxanos y que tuvieran indicación de tratamiento con la sal de platino o el taxano implicado en la reacción según indicación por oncología.

- Criterios de exclusión: Pacientes que toleraban sales de platino y taxanos, pacientes que presentaron una reacción no sugestiva de hipersensibilidad a sales de platino y/o taxanos, pacientes que no tenían indicación de tratamiento con sales de platino y/o taxanos y aquellos pacientes que rechazaron el estudio.

Controles: Se incluyeron sujetos expuestos y tolerantes de sales de platino y taxanos y otro grupo de sujetos no expuestos a sales de platino y taxanos.

### **4. Metodología y pruebas de laboratorio**

#### **4.1. Historia clínica**

En todos los participantes se recogieron datos sobre edad, tipo de enfermedad oncológica, estadio de la enfermedad, pre-medicación, mutación BRCA1/2, alergia a otros medicamentos y otros antecedentes de atopia. En los pacientes se recogió además síntomas, gravedad de la reacción (leve, moderado y grave, según la clasificación de Brown), número de dosis administradas, intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y la aparición de la reacción, fármaco implicado y tratamiento administrado para la resolución de la reacción.

## 4.2. Clasificación empleada en la categorización de la gravedad de las reacciones

Para categorizar la gravedad de las reacciones nos basamos en la clasificación de Brown, donde identificamos 3 grados: Grado I (leves), si tan solo hay afectación cutánea, Grado II (moderadas) si hay 2 o más órganos involucrados con constantes vitales mantenidas o Grado III (graves) si hay 1 o más órganos involucrados con alteración de las constantes vitales o con debut de edema de vía respiratoria superior, convulsión, hipotensión o hipoxia.

## 4.3 Pruebas cutáneas

Éstas se realizaron mediante pruebas intraepidérmicas (del inglés *prick test*) e ID con la sal de platino y/o el taxano implicado en la reacción. Las pruebas cutáneas se realizaron al menos dos semanas después de la reacción inicial para minimizar el riesgo de falsos negativos. Se les realizó a todos los pacientes en el diagnóstico inicial en el servicio de alergología. La realización de pruebas cutáneas consistió en la realización en primer lugar del *prick test* o prueba intraepidérmica. El *prick test* consiste en la colocación sobre la piel de la cara volar del antebrazo, el fármaco responsable de la reacción para su posterior introducción en la piel por medio de la punción con una lanceta. Fue considerada positiva cuando el diámetro del habón inicial aumentaba en al menos 3 milímetros y se acompañaba de induración.<sup>54</sup> En caso de *prick test* positivo las pruebas cutáneas se consideraron positivas y no se realizaron las pruebas de ID.

En caso de haber obtenido una respuesta negativa en *el prick test*, se procede a la realización de las pruebas de ID que consisten en la inyección en la dermis de la cara volar del antebrazo las concentraciones establecidas del fármaco a estudio comenzando con la dilución menos concentrada. La ID fue considerada positiva cuando el diámetro del habón inicial aumentaba en al menos 3 milímetros y se acompañaba de induración.<sup>54</sup> Si la primera ID era positiva no se continuaba con la realización de las siguientes ID a mayor concentración.

Se llevaron a cabo según las recomendaciones de estandarización con un control positivo y negativo a las siguientes concentraciones (*Tabla 8*).

**Tabla 8.** Diluciones estandarizadas para pruebas cutáneas a taxanos y platinos.

	<b>Prick</b>	<b>ID<sup>1</sup></b>	<b>ID<sup>2</sup></b>
<b>Carboplatino</b>	10mg/ml	1mg/ml	10mg/ml
<b>Oxaliplatino</b>	5mg/ml	0,5mg/ml	5mg/ml
<b>Cisplatino</b>	1mg/ml	0,1mg/ml	1mg/ml
<b>Paclitaxel</b>	6mg/ml	1mg/ml	
<b>Docetaxel</b>	10mg/ml	1mg/ml	-

#### **4.4. Estratificación del riesgo**

Los pacientes se han clasificado en bajo, moderado y alto riesgo, dependiendo de la presencia de los siguientes factores:

- Riesgo bajo: pacientes con reacciones grado I según la clasificación de Brown, con estudio alergológico negativo y en ausencia de comorbilidades de base, definidas como: asma no controlada o enfermedad pulmonar con VEF1 (volumen respiratorio forzado en un segundo) <1L, uso de betabloqueantes, mastocitosis, embarazo, infecciones agudas o enfermedad cardiovascular.
- Riesgo moderado: pacientes sin comorbilidades con reacciones grado I según la clasificación de Brown y estudio alergológico positivo o pacientes sin comorbilidades con reacciones grado II según la clasificación de Brown independientemente del resultado del estudio alergológico.
- Riesgo alto: pacientes con reacciones grado III según la clasificación de Brown o pacientes con las comorbilidades previamente descritas, independientemente del estudio alergológico o de la gravedad de la reacción inicial.

#### **4.5. Muestras biológicas**

En fase basal (al menos 2 semanas después de la reacción inicial), se obtuvieron 21 ml de sangre periférica mediante venopunción, que fueron distribuidos: 9 ml en tubos con gelatina (obtención de suero), 3 ml en tubos con EDTA (ácido

etilendiaminotetracético) para hemograma y 9 ml en tubos con heparina (para el TAB). Además, durante la fase aguda de la reacción, se obtuvieron 9 ml para la obtención de suero.

#### **4.5.1. Cuantificación de IgE total en suero**

Se determinó en los participantes con el sistema ImmunoCAP™ total IgE (Thermo Fisher Scientific). Se consideraron positivos los valores  $\geq 100$  KU/L.

#### **4.5.2. Cuantificación de triptasa en suero**

Se determinó en la fase basal, y además en fase aguda de la reacción inicial y si presentaron reacción durante la PEC y/o la desensibilización. Se cuantificaron con el sistema Tryptase fluoroimmunoassay, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden. Se consideraron positivos los valores  $\geq 1.2 \times (\text{valor basal}) + 2$   $\mu\text{g/L}$ .

#### **4.5.3. Cuantificación de IL-6 en suero**

Se determinó en la fase basal, en fase aguda de la reacción inicial y si presentaron reacción durante la PEC y/o la desensibilización. Se utilizó el kit comercial Elecsys IL-6 Immunoassay, Roche Diagnostics, USA. Se han considerado positivos los valores  $>17,5$  pg/mL.

#### **4.5.4. Test de activación de basófilos con sales de platino y taxanos**

El TAB se realizó siguiendo protocolos ya descritos introduciendo algunas modificaciones.<sup>102-104</sup> Se realizó con muestras de sangre completa heparinizada de pacientes y controles, en presencia de concentraciones crecientes del fármaco (0.05 – 2500  $\mu\text{g/ml}$ ) de las que se determinaron las concentraciones óptimas para cada fármaco a partir de estudios dosis respuesta y de citotoxicidad.

Las concentraciones empleadas para cada fármaco se encuentran en la *tabla 9*.

**Tabla 9.** Concentraciones utilizadas en el TAB para cada fármaco.

<b>Fármaco</b>	<b>Concentraciones (ug/ml)</b>
<b>Carboplatino</b>	2500; 500; 250; 50; 25; 5; 2.5; 0.25
<b>Oxaliplatino</b>	2500; 500; 250; 50; 25; 5; 2.5; 0.5; 0.25; 0.05; 0.025
<b>Cisplatino</b>	500; 50; 5; 0.5; 0.05; 0.005; 0.0005
<b>Paclitaxel</b>	2500; 500; 250; 50; 25; 5; 2.5; 0.5; 0.25; 0.05
<b>Docetaxel</b>	500; 50; 5; 0.5; 0.05

El procedimiento experimental a seguir fue el siguiente:

- **Marcaje y degranulación:** Se añadieron 20 µl de tampón de estimulación y 1 µl de los siguientes anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos por tubo del ensayo: CCR3-APC, CD203c-PE y CD63-FITC (Biolegend). A continuación, se añadieron 100 µl de sangre periférica por tubo del ensayo y 100 µl del fármaco disuelto en PBS-Tween20 0,05% (v/v), 100 µl de PBS-Tween20 0,05% (v/v) como control negativo y 100 µl de péptido quimiotáctico fMLP (Sigma-Aldrich) y anti-IgE humana (BD Biosciences) como controles positivos. Las muestras se incubaron durante 30 minutos a 37°C en agitación. Se detuvo la degranulación de las células incubando las muestras a 4°C durante 5 minutos.

- **Lisis:** Se lisaron los glóbulos rojos y se fijaron el resto de células sanguíneas con 2 ml de solución de lisis (BD FACS Lysing solution, BD Biosciences), incubando durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se centrifugaron las muestras durante 5 minutos a 300 g y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

- **Lavado:** Las muestras se lavaron con PBS-Tween20 0,05% (v/v), se centrifugaron durante 5 minutos a 300 g y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

Las determinaciones celulares se realizaron en un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences), adquiriendo un mínimo de 500 basófilos por muestra y los resultados se analizaron mediante el programa CellQuest (BD Biosciences) y FlowJo. Los resultados de activación celular se consideraron positivos cuando el índice de estimulación (IE), calculado como el cociente entre el porcentaje de basófilos activados con los diferentes haptenos y el control negativo, era  $> 2$  para al menos una de las concentraciones del hapteno.

Se utilizaron 3 grupos de controles en el TAB, no expuestos al fármaco, expuestos tolerantes y alérgicos confirmados por prueba cutánea (*Tabla 10*).

**Tabla 10.** Controles empleados para TAB.

	<b>Control no expuesto</b>	<b>Control expuesto</b>	<b>Pacientes alérgicos</b>
<b>Carboplatino</b>	15	5	13
<b>Cisplatino</b>	8	1	4
<b>Oxaliplatino</b>	8	3	10
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>9</b>	<b>27</b>

### **Inhibición del test de activación de basófilos con wortmanina**

Para confirmar que la respuesta del basófilo está mediada por anticuerpos IgE específicos, se realizó la prueba de inhibición del TAB con wortmanina (WTM) (Sigma-Aldrich), como se ha descrito previamente en otros trabajos.<sup>105,106</sup> El protocolo a seguir fue el descrito previamente para el TAB, pero antes de añadir el fármaco/control negativo/control positivo, se incubaron las muestras con WTM a una concentración final de 0.5  $\mu\text{M}$  durante 5 minutos a 37°C en agitación. Posteriormente se añadieron 100  $\mu\text{l}$  del fármaco, del tampón de lavado como control negativo o de los controles positivos fMLP y anti-IgE y se continuó el protocolo descrito en el apartado anterior.

#### **4.6. Definición de feno-endotipos**

Los síntomas presentados durante las reacciones fueron clasificados según lo publicado en la literatura en: fenotipo 1 IgE-mediadas, reacciones por liberación de citoquinas, reacciones mixtas y reacciones no IgE mediadas.

##### **Fenotipo IgE-mediado**

Incluye aquellos pacientes con pruebas cutáneas positivas y/o TAB positivo y/o un incremento en los valores de junto a los siguientes síntomas: prurito, urticaria, angioedema, congestión nasal, estornudos, sibilancias, disnea, tos, opresión faríngea, edema lingual, hipotensión, desaturación, y/o síncope.

##### **Fenotipo por liberación de citoquinas**

Incluye a aquellos pacientes que presentaron síntomas tales como dolor lumbar, dolor torácico, cefalea, tiritona, fiebre, escalofríos, sudoración o hipertensión, y/o una elevación de IL-6.

##### **Fenotipo mixto**

Combinan síntomas presentes tanto en las reacciones IgE-mediadas como en las de liberación de citoquinas.

##### **Fenotipo No-IgE mediado**

Incluye aquellas reacciones caracterizadas por síntomas cutáneos, como el flushing, dolor torácico, abdominal y/o lumbar y síntomas respiratorios, generalmente en la primera o segunda exposición al fármaco y tras pocos minutos de comenzar la administración. En este fenotipo se han incluido las reacciones producidas por taxanos cuya principal hipótesis en referencia al mecanismo responsable, es la activación del

complemento y liberación de anafilotoxinas que deriva en la activación del mastocito a causa de los excipientes Cremophor El y polisorbato 80 presentes en su formulación.<sup>36</sup>

No obstante, hay un grupo de síntomas que puede estar presente en cualquiera de los feno-endotipos caracterizados por: enrojecimiento, eritema, calor, disnea, desaturación, opresión torácica, taquicardia, hipertensión, hipotensión, presíncope, síncope, náuseas, vómitos, diarrea, dolor andominal, reflujo, convulsiones, malestar general, decaimiento, sudoración o alteración del gusto.

Las reacciones con un estudio alergológico negativo incluyendo una PEC negativa, fueron consideradas como no alérgicas.

#### **4.7. Prueba de exposición controlada**

Se llevó a cabo con la sal de platino y/o taxano implicado en la reacción en aquellos pacientes con una estratificación del riesgo bajo y que requerían continuar el tratamiento con quimioterapia a criterio de oncología. El procedimiento se realizó en el hospital de día de alergología, equipado con monitores, toma de oxígeno, carro de paradas y acceso a UCI. El procedimiento fue monitorizado por un alergólogo y personal de enfermería entrenado en el manejo de las reacciones de hipersensibilidad y fármacos quimioterápicos. El fármaco se administró con la pre-medicación indicada por ficha técnica y se utilizaron protocolos de 1 bolsa de provocación estándar para las sales de platino y protocolos de provocación cautelosa para los taxanos, según se describen a continuación (*Tabla 11*).

**Tabla 11.** Protocolos de provocación empleados.

<b>PEC estándar a oxaliplatino</b>					
Bolsa/ paso	Volumen (ml)	Concentración	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen/p aso (ml)
1	250	1/1	250	60	250
<b>PEC cautelosa a paclitaxel</b>					
Bolsa 1	Volumen (ml)	Concentración	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen/p aso (ml)
	250	1/1			
Paso 1			2,5	15	0,625
Paso 2			25	15	6,25
Paso 3			250	58,35	243,125

La PEC fue considerada positiva cuando se reproducían los síntomas presentados en la reacción inicial o cuando aparecían síntomas objetivos compatibles con una RH. Si no se producía ningún síntoma la PEC fue considerada negativa y los pacientes fueron clasificados como no alérgicos.

#### **4.8. Desensibilización**

Se llevó a cabo en todos los pacientes que tras el estudio inicial fueron clasificados con una estratificación del riesgo moderada o alta y que requerían continuar tratamiento con TX y/o SP como primera línea.

- Pre-medicación: los pacientes recibieron pre-medicación adicional personalizada, además de la prescrita por ficha técnica del fármaco, 30 minutos antes del inicio de la desensibilización. Esta pre-medicación se basó en los síntomas presentados por el paciente en la reacción inicial. Anti-H1 y anti-H2 si habían presentado síntomas cutáneos, un inhibidor de la COX-1 en caso de fiebre o dolor, AAS si presentaban rubor, Montelukast si clínica respiratoria y fluidoterapia y/o corticoides en pacientes con fenotipo por liberación de citoquinas. A los pacientes se les aconsejó suspender el tratamiento con betabloqueantes 24 horas antes del

procedimiento si su enfermedad de base lo permitía.

- Protocolos: se utilizaron protocolos estandarizados adaptados de Brigham and Women's Hospital Drug Hypersensitivity and Desensitization Center de 3 bolsas y 12 pasos, 2 bolsas y 8 pasos o 1 bolsa y 4 pasos, con incremento de la velocidad de administración de 2-2,5 ml cada 15 minutos hasta que la velocidad final fue alcanzada.

- Reacciones durante el procedimiento: si el paciente sufría una reacción, se detenía la infusión, se trataba la reacción de hipersensibilidad según la Guía de actuación en anafilaxia, Galaxia, se extraían muestras entre 30 y 120 minutos post-reacción y tras mejoría de la clínica se reanudaba por el mismo paso donde se detuvo. La gravedad de las reacciones se evaluó en función de la clasificación de Brown previamente descrita. Se consideraron protocolos completados todos aquellos que recibieron el total de la dosis a administrar.

Además, en un subgrupo de pacientes provenientes de la cohorte que se realizaron desensibilización, se ha realizado un estudio piloto para valorar por primera vez el papel del basófilo en los mecanismos de desensibilización, mediante la realización del TAB de forma basal y después de cada ciclo.

## **5. Variables de estudio y análisis estadístico**

Variable dependiente: Presentar RH a sales de platino y/o taxanos.

Variable independiente:

a) Cualitativas: sexo (H/M), tipo de fármaco, tipo de cáncer, estado atópico (Sí/No), mutación BRCA1/2 (Sí/No), estadio del cáncer, recurrencia del cáncer, alergia a otros medicamentos, síntomas, gravedad de la reacción (leve/moderada/grave), fármaco implicado, resultado PC (positivas/negativas), resultado TAB (positivo/negativo), resultado PEC (reacciona/no reacciona), desensibilización (sí/no), resultado de la desensibilización (reacción/no reacción).

b) Cuantitativas: edad (años), número de dosis administradas, IgE total (kU/L), (triptasa (µg/L), citoquinas (pg/ml), activación del basófilo (IE).

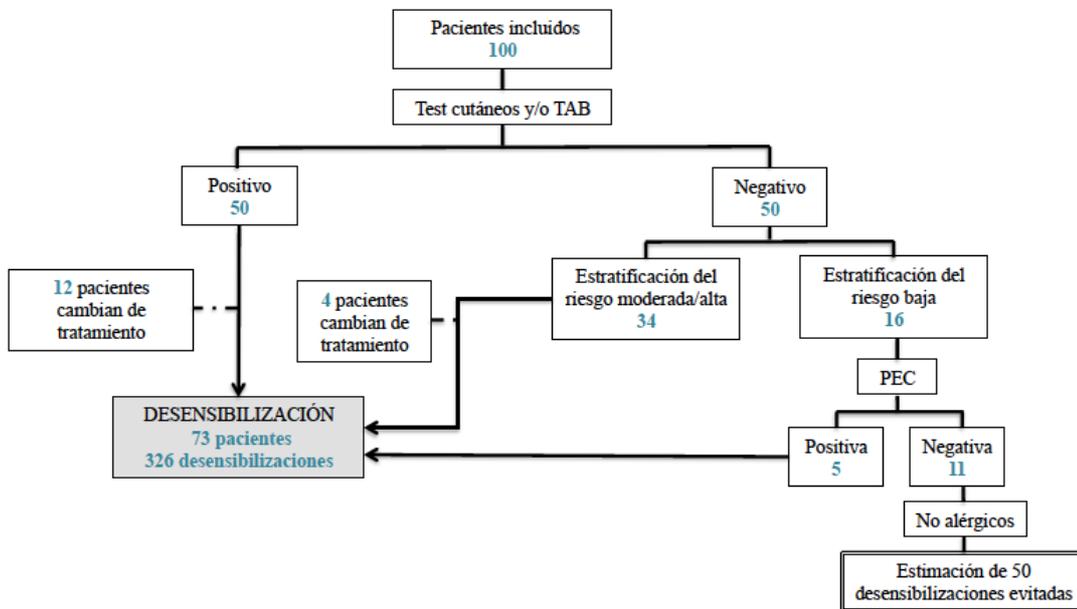
El análisis estadístico contenido en este trabajo se ha realizado con el lenguaje de programación R dentro del entorno de desarrollo Rstudio. En el desarrollo completo del trabajo se han utilizado algunos paquetes de R no incluidos por defecto, para los gráficos se ha recurrido al paquete ggplot2, complementado con ggpubr, y con el objeto de ampliar las pruebas de normalidad se ha recurrido al paquete nortest. En el desarrollo de los gráficos se ha empleado también el software GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc.).

Los datos registrados en sus correspondientes bases de datos se han importado a R en formato de tablas, esto ha permitido generar el análisis descriptivo de las variables de interés registradas en función de su naturaleza, frecuencias para las variables cualitativas y estadísticos descriptivos (media, desviación típica, mediana, etc.) para las cuantitativas. Para las variables cuantitativas se ha analizado adicionalmente la normalidad, para poder aplicar las pruebas estadísticas adecuadas (paramétricas o no paramétricas), para ello se ha recurrido a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, a la prueba de Lilliefors (basado en la anterior), a la prueba de Shapiro-Wilk, y a la prueba de Anderson-Darling.

A continuación, para realizar los cruces entre variables se ha utilizado el procedimiento de tablas de contingencia, en aquellas que son categóricas o categorizadas obteniendo las frecuencias observadas en cada cruce, las esperadas bajo la hipótesis de independencia, sus correspondientes porcentajes, así como los residuos corregidos. Se ha utilizado el test  $X^2$  o el test exacto de Fisher según se cumplan o no las condiciones de validez. Para las cuantitativas se ha empleado la T Student o Welch para dos grupos o bien el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de no normalidad. Para comparar varios grupos se ha utilizado el test de ANOVA . En caso de no normalidad se ha empleado el test de Kruskal-Wallis.

## V. RESULTADOS

Se muestra a continuación un diagrama de flujo para facilitar el seguimiento de los pacientes y de los resultados que se van a exponer en esta tesis doctoral. *Figura 14.*



**Figura 14.** Diagrama de flujo de los pacientes.

**Objetivo 1.** Analizar de forma prospectiva las características clínicas de una cohorte de pacientes atendidos en un servicio de alergología con reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos para definir los fenotipos subyacentes.

En este trabajo se han incluido 100 pacientes que han presentado reacciones a fármacos quimioterápicos: 33 a carboplatino, 28 a oxaliplatino, 5 a cisplatino, 19 a paclitaxel y 15 a docetaxel. La media de edad se sitúa en 53,4 años, siendo el 73% de los pacientes mujeres. El 35% de los pacientes presentan antecedentes de atopia, siendo los más frecuentes la rinitis alérgica y la alergia a otros fármacos. Estas características están recogidas en la *tabla 11*.

**Tabla 12.** Descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

	<b>Media/DE % n= 100</b>
<b>Edad</b> (media $\pm$ DE) años	53,4 $\pm$ 12,5
<b>Sexo</b> Hombre Mujer	27 (27%) 73 (73%)
<b>Presencia de atopía</b>	35 (35%)
<b>Tipo de atopía</b> Rinitis Asma Conjuntivitis Alergia a fármacos Alergia a alimentos Alergia a veneno de himenópteros Dermatitis de contacto Urticaria Angioedema	15 (15%) 2 (2%) 3 (3%) 18 (18%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%) 4 (4%) 1 (1%)
<b>Fármacos implicados</b> Carboplatino Oxaliplatino Cisplatino Docetaxel Paclitaxel	33 (33%) 28 (28%) 5 (5%) 15 (15%) 19 (19%)
<b>Tipo de cáncer<sup>#</sup></b> Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de pulmón Cáncer de endometrio Cáncer de próstata Cáncer de cérvix Cáncer de colon Cáncer gástrico Otros	26 (26%) 30 (30%) 2 (2%) 9 (9%) 1 (1%) 6 (6%) 24 (24%) 2 (2%) 5 (5%)
<b>Estadío del cáncer</b> IA IB IIA IIB IIIA IIIB IV	1 (1%) 1 (1%) 7 (7%) 11 (11%) 11 (11%) 21 (21%) 48 (48%)
<b>Recurrencia del cáncer</b>	52 (52%)
<b>Mutación BRCA</b> Positivo Negativo No testado	10 (10%) 37 (37%) 53 (53%)
<b>Exposiciones previas a la reacción</b>	5,5 (6,2)

<b>Síntomas presentados en la reacción inicial</b>	
Cutáneos	84 (84%)
Respiratorios	66 (66%)
Gastrointestinales	40 (40%)
Neuromusculares	35 (35%)
Cardiovasculares	26 (26%)
Aerodigestivos	26 (26%)
Generales	16 (16%)
<b>Gravedad de la reacción inicial</b>	
I	13 (13%)
II	68 (68%)
III	19 (19%)
<b>Fenotipo inicial</b>	
IgE-mediado	52 (52%)
Liberación de citoquinas	6 (6%)
Mixto	6 (6%)
No IgE-mediado	25 (25%)
No alérgicos	11 (11%)

#5 pacientes están diagnosticados de 2 tipos de cáncer simultáneamente.

Con respecto al tipo de cáncer, el cáncer de mama ha sido el más frecuente en los pacientes con reacciones a taxanos (docetaxel y paclitaxel), representando el 80 y el 47,4%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). El cáncer de ovario ha sido el más frecuente en los pacientes con reacciones a carboplatino (75,8%), ( $p < 0.001$ ). Todos los pacientes con reacciones a cisplatino (100%) tenían cáncer de cérvix ( $p < 0.001$ ). El 85,7% de los pacientes con reacciones a oxaliplatino estaban diagnosticados de cáncer de colon  $p < 0.001^*$ . El cáncer de endometrio ha sido más frecuente en los pacientes con reacciones a carboplatino y paclitaxel ( $p = 0,047$ ) (*Tabla 13*).

Los pacientes con reacciones a sales de platino se encuentran en estadios más avanzados del cáncer, en concreto en el estadio IV, con respecto a los pacientes con reacciones a taxanos ( $p = 0,002$ ). Los pacientes con reacciones a sales de platinos han presentado con más frecuencia una recurrencia del cáncer ( $p < 0,001$ ) (*Tabla 13*).

La mutación en el gen BRCA ha sido más frecuente en los pacientes con reacciones a carboplatino en comparación con aquellos que presentaban reacciones a los otros quimioterápicos ( $p < 0,001$ ) (*Tabla 13*).

El carboplatino ha sido el fármaco que presenta una media mayor de exposiciones previas antes de presentar una reacción, situándose en 9 ciclos, seguido de cisplatino con 8,4, oxaliplatino con 7,3 y finalmente docetaxel y paclitaxel con 0,6 y 0,2 ciclos respectivamente (*Tabla 12*).

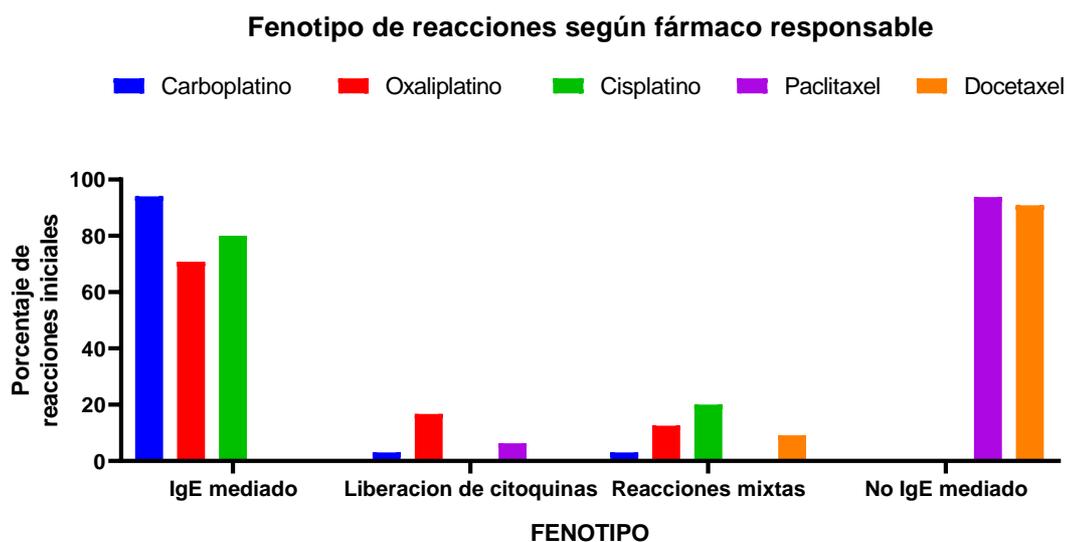
**Tabla 13.** Descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes según el fármaco responsable.

	<b>Carboplatino</b> n = 33	<b>Oxaliplatino</b> n = 28	<b>Cisplatino</b> n = 5	<b>Paclitaxel</b> n = 19	<b>Docetaxel</b> n = 15	<b>P valor</b>
<b>Edad (media ± DE)</b> años	50,6 ± 13,7	58,2 ± 10,2	48,6 ± 8,7	54 ± 11,9	51,6 ± 13,7	0,139
<b>Sexo</b>						
Hombre	4 (12,1%)	18 (64,3%)	0 (0%)	2 (10,5%)	3 (20%)	<b>&lt;0,001*</b>
Mujer	29 (87,9%)	10 (35,7%)	5 (100%)	17 (89,5%)	12 (80%)	
<b>Presencia de atopía</b>	8 (24,2%)	14 (50%)	1 (20%)	6 (31,6%)	6 (40%)	0,083
<b>Tipo de atopía</b>						
Rinitis	2 (6,1%)	6 (21,4%)	1 (20%)	2 (10,5%)	4 (26,7%)	0,29
Asma	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,528
Conjuntivitis	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	0,13
Fármacos	6 (18,2%)	8 (28,6%)	1 (20%)	3 (15,8%)	0 (0%)	0,241
Alimentos	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,627
Himenópteros	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,627
DC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,221
Urticaria	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	2 (13,3%)	0,294
Angioedema	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,221
<b>Tipo de cáncer<sup>#</sup></b>						
Cáncer de mama	4 (12,1%)	1 (3,6%)	0 (0%)	9 (47,4%)	12 (80%)	<b>&lt;0,001*</b>
Cáncer de ovario	25 (75,8%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (26,3%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001*</b>
Cáncer de pulmón	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	1 (6,7%)	0,4
Ca. endometrio	5 (15,1%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (21,1%)	0 (0%)	<b>0,047*</b>
Ca. de próstata	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,221
Cáncer de cérvix	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	1 (5,3%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001*</b>
Cáncer de colon	0 (0%)	24 (85,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001*</b>
Cáncer gástrico	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,396
Otros	2 (6,1%)	3 (10,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,399
<b>Estadio</b>						
IA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	<b>0,002*</b>
IB	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IIA	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10,5%)	4 (26,7%)	
IIB	1 (3%)	0 (0%)	1 (20%)	6 (31,6%)	3 (20%)	
IIIA	1 (3%)	5 (17,9%)	0 (0%)	3 (15,8%)	2 (13,3%)	
IIIB	10 (30,3%)	5 (17,9%)	0 (0%)	5 (26,3%)	1 (6,7%)	
IV	19 (57,6%)	18 (64,3%)	4 (80%)	2 (10,5%)	5 (33,3%)	
<b>Recurrencia del cáncer</b>	27 (81,8%)	17 (60,7%)	3 (60%)	1 (5,3%)	4 (26,7%)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Mutación BRCA</b>						
Positivo	8 (24,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	1 (6,7%)	<b>&lt;0,001*</b>
Negativo	17 (51,5%)	5 (17,9%)	0 (0%)	7 (36,8%)	8 (53,3%)	
No testado	8 (24,2%)	23 (82,1%)	5 (100%)	11 (57,9%)	6 (40%)	
<b>Exposiciones previas a la reacción inicial</b>	9 (4)	7,3 (8,1)	8,4 (3,1)	0,2 (0,4)	0,6 (0,6)	<b>&lt;0,001*</b>

Síntomas en la reacción inicial						
Cutáneos	32 (97%)	17 (60,7%)	4 (80%)	17 (89,5%)	14 (93,3%)	<b>0,002*</b>
Respiratorios	22 (66,7%)	16 (57,1%)	3 (60%)	11 (57,9%)	14 (93,3%)	0,158
Gastrointestinales	17 (51,5%)	10 (35,7%)	2 (40%)	7 (46,7%)	4 (21,1%)	0,272
Neuromusculares	9 (27,3%)	9 (32,1%)	1 (20%)	10 (52,6%)	6 (40%)	0,377
Cardiovasculares	6 (18,2%)	6 (21,4%)	1 (20%)	6 (31,6%)	7 (46,7%)	0,279
Aerodigestivos	6 (18,2%)	12 (42,9%)	0 (0%)	6 (31,6%)	2 (13,3%)	0,075
Generales	3 (9,1%)	8 (28,6%)	0 (0%)	3 (20%)	2 (10,5%)	0,198
<b>Gravedad de la reacción inicial</b>						
I	6 (18,2%)	5 (17,9%)	1 (20%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0,72
II	21 (63,6%)	19 (67,9%)	3 (60%)	14 (73,7%)	11 (73,3%)	
III	6 (18,2%)	4 (14,3%)	1 (20%)	4 (21,1%)	4 (26,7%)	
<b>Fenotipo inicial</b>						
IgE-mediado	31 (93,9%)	17 (60,7%)	4 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001*</b>
Liberación citoquinas	1 (3%)	4 (14,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	
Mixto	1 (3%)	3 (10,7%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (6,7%)	
No-IgE mediado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (78,9%)	10 (66,7%)	
No alérgicos	0 (0%)	4 (14,3%)	0 (0%)	3 (15,8%)	4 (26,7%)	

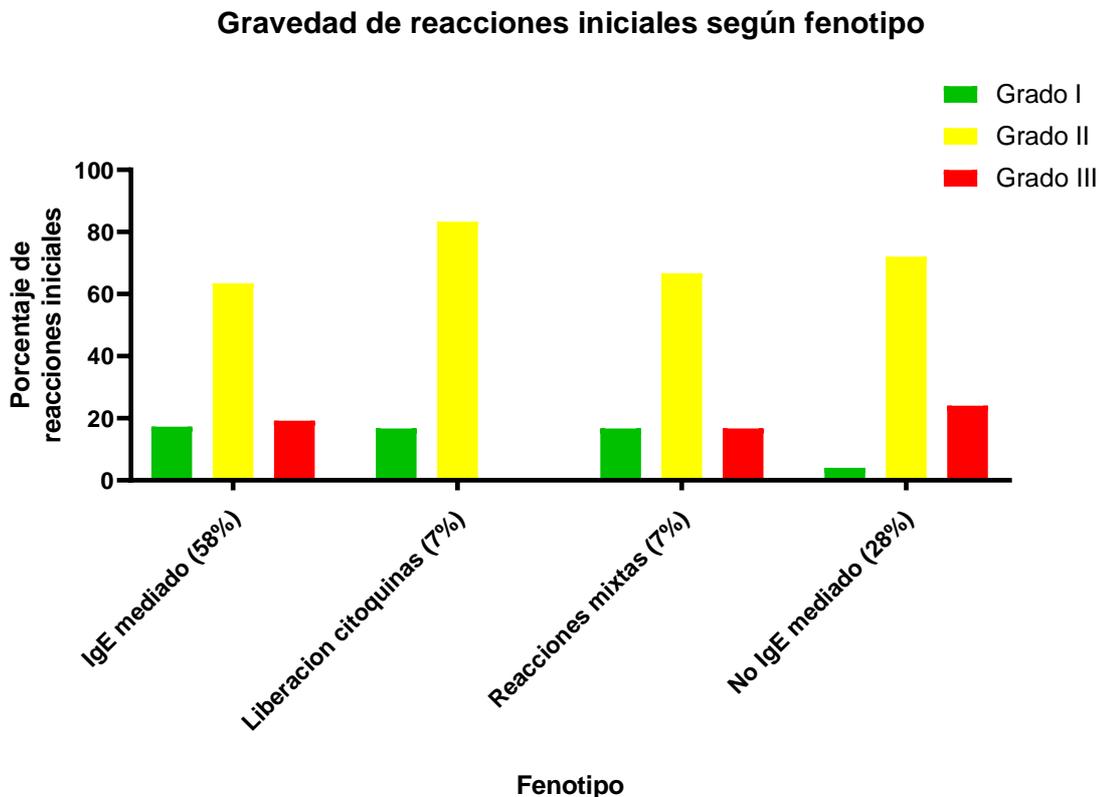
DC: dermatitis de contacto; Ca: cáncer; TAB: test de activación de basófilos. #3 pacientes con reacción a carboplatino y 1 con reacción a paclitaxel tienen simultáneamente cáncer de mama y ovario. 1 paciente con reacción a oxaliplatino tiene cáncer de mama y de otro tipo (páncreas).

El fenotipo más frecuente ha sido el IgE-mediado, presente en el 52% de las reacciones, seguido del No-IgE, liberación de citoquinas y mixto respectivamente. En el desglose por fármacos, hay una clara predominancia del fenotipo IgE en las sales de platino y del no-IgE en los taxanos ( $p < 0,001$ ). El fenotipo por liberación de citoquinas y mixto están más presentes en las reacciones por oxaliplatino (*Figura 15*).



**Figura 15.** Fenotipo de la reacción inicial según fármaco.

Las reacciones grado II según la clasificación de Brown, son las más frecuentes en todos los fenotipos, no alcanzándose significancia estadística (*Figura 16*).



**Figura 16.** Gravedad de las reacciones iniciales según el fenotipo.

Los síntomas presentados en la reacción inicial comparados por fenotipo se describen en la *Figura 17*. Se objetivan síntomas asociados con mayor frecuencia a determinados fenotipos. En general los síntomas cutáneos están presentes en todos los fenotipos, siendo más frecuentes en los IgE-mediados y en los no-IgE ( $p=0,002$ ). A su vez, los síntomas neuromusculares están presentes en todos los pacientes con fenotipo por liberación de citoquinas ( $p<0,001$ ). La fiebre ( $p=0,005$ ) y los escalofríos ( $p=0,025$ ) fueron síntomas exclusivos de los pacientes con fenotipos por liberación de citoquinas y mixtos. El dolor lumbar fue más frecuente en los pacientes con fenotipo por liberación de citoquinas, estando presente en el 50% de éstos ( $p<0,001$ ). El prurito generalizado fue un síntoma exclusivo de los pacientes con fenotipo IgE-mediado ( $p<0,001$ ), en concreto, el prurito palmoplantar solo ha estado presente en el fenotipo mixto y en fenotipo IgE-mediado, siendo más frecuente en este último ( $p<0,001$ ).

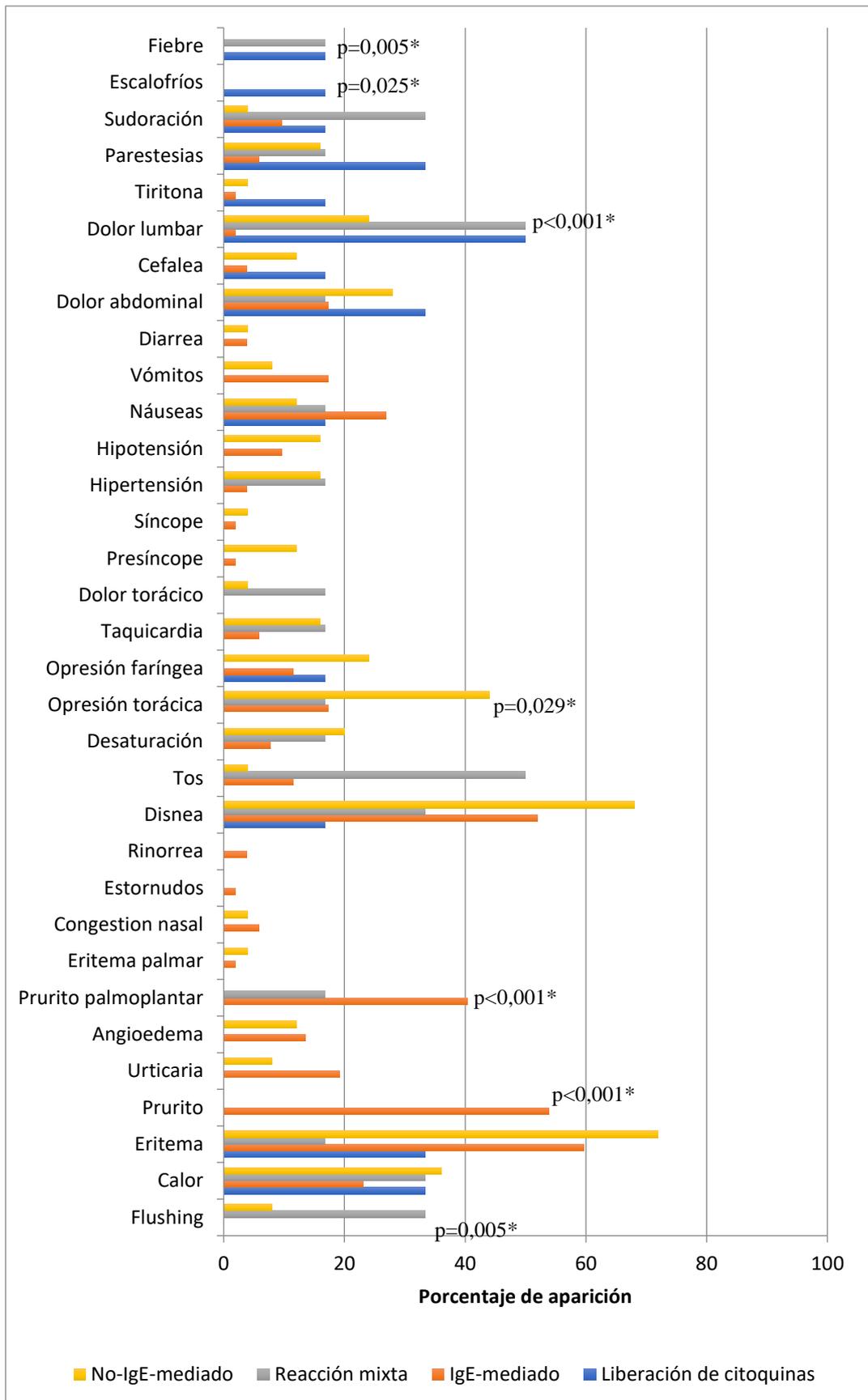


Figura 17. Síntomas presentados en la reacción inicial.

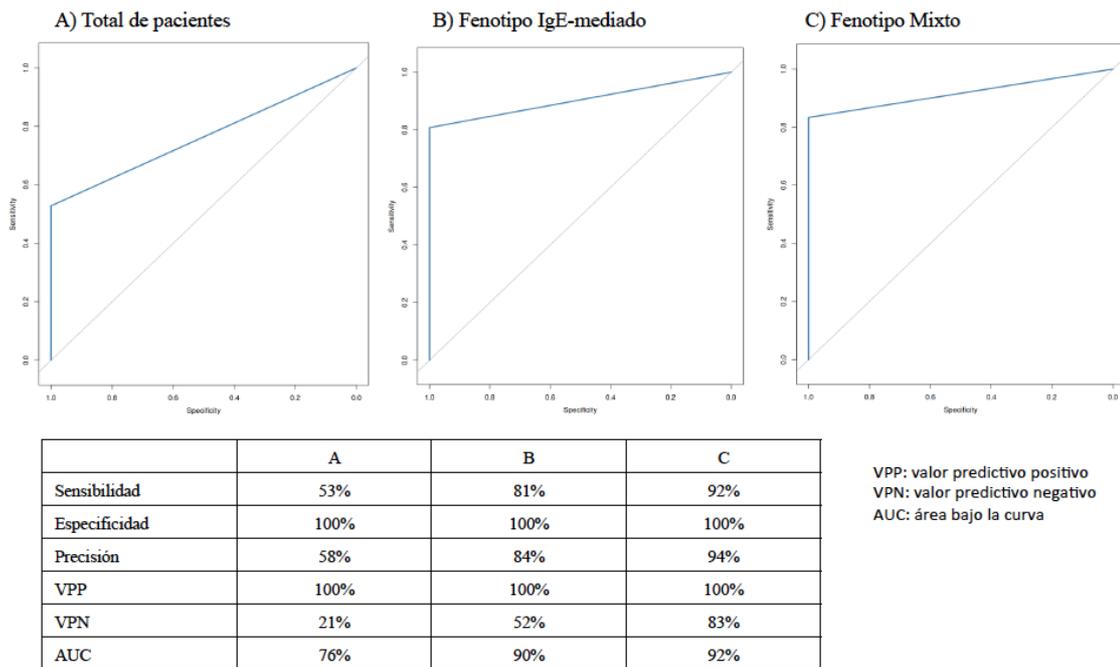
**Objetivo 2. Analizar el valor de las pruebas diagnósticas *in vivo*: pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos e identificar factores predictores de pruebas *in vivo* positivas.**

Las pruebas *in vivo*, las pruebas cutáneas y la PEC, son consideradas hoy en día fundamentales en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad. Las pruebas cutáneas nos van a permitir, en caso de positividad, confirmar el diagnóstico de las reacciones mediadas por IgE. Por otro lado, la PEC continúa siendo el *gold estándar* para descartar reacciones no alérgicas en pacientes con una estratificación del riesgo bajo, y evitar así desensibilizaciones innecesarias.

### **2.1. Pruebas cutáneas**

De nuestra cohorte de 100 pacientes, a todos se les han realizado pruebas cutáneas con el fármaco responsable de la reacción, siendo positivas en el 47%.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas ha sido del 53% y la especificidad del 100%. Cuando se analiza, se alcanza una sensibilidad del 81%, una especificidad del 100% y un área bajo la curva (AUC) ROC del 90% para los fenotipos IgE-mediados y una sensibilidad, especificidad y AUC del 92%, 100% y 92% respectivamente para el fenotipo mixto (*Figura 18*).

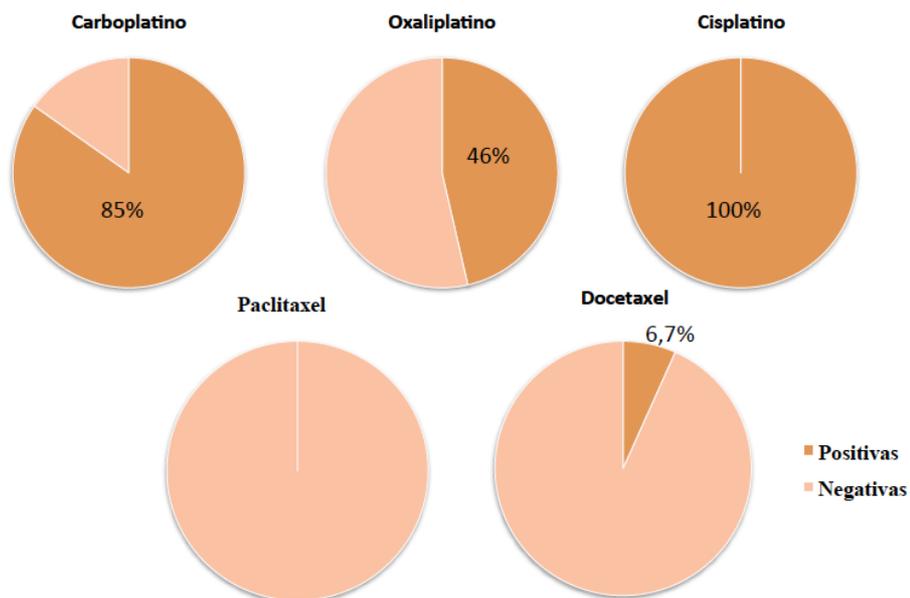


**Figura 18.** Curvas ROC de las pruebas cutáneas según fenotipo.

Cuando se analiza el valor de las pruebas cutáneas en función del quimioterápico implicado en la reacción, éstas han sido positivas en el 85% de los pacientes con reacciones a carboplatino calculándose una sensibilidad del 88%. *Figura 19.*

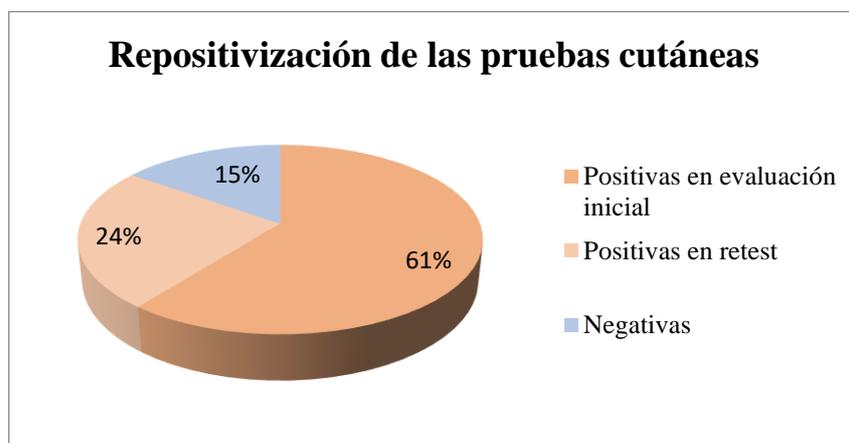
El 100% de los pacientes con reacciones a cisplatino han tenido las pruebas cutáneas positivas. La especificidad y valores predictivos no se han podido calcular debido a que no disponemos de pacientes expuestos no alérgicos con pruebas cutáneas realizadas a carboplatino y cisplatino (*Figura 19*).

Sin embargo, ningún paciente con reacción a paclitaxel ha tenido pruebas cutáneas positivas y tan sólo 1 (6,7%) de los pacientes con reacción a docetaxel (*Figura 19*).



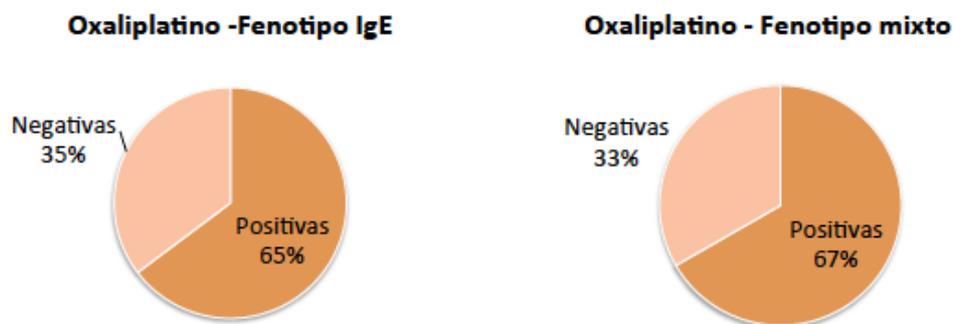
**Figura 19.** Resultado de las pruebas cutáneas por fármaco.

Es importante destacar que 8 (24%) del total de las pruebas realizadas a carboplatino tuvieron un resultado negativo en el estudio inicial y requirieron de la repetición de las pruebas cutáneas tras exposiciones al fármaco mediante desensibilización para conseguir un efecto *boosting* debido a la pérdida de la IgE en el tiempo. Al analizar este subgrupo de 8 pacientes en los que se repositivizaron las pruebas cutáneas, todos se encontraban en un período de tiempo entre la reacción inicial y la realización de las primeras pruebas cutáneas menor de 3 semanas o mayor de 12 meses (*Figura 20*).



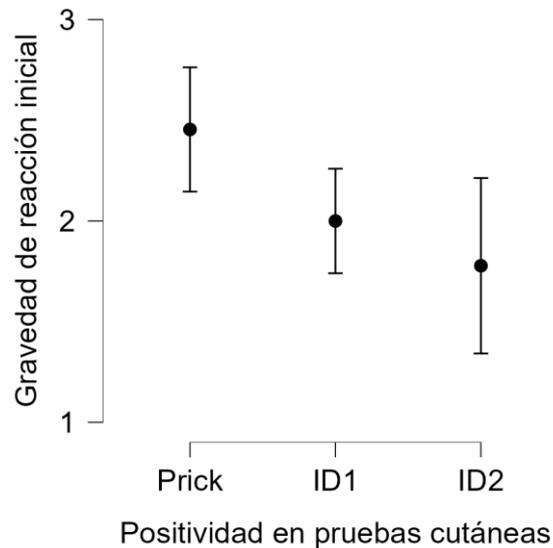
**Figura 20.** Tasa de repositivización de las pruebas cutáneas a carboplatino

El 46% de los pacientes con reacciones a oxaliplatino han tenido pruebas cutáneas positivas. Se ha calculado una sensibilidad del 58% y una especificidad del 100% para oxaliplatino. Si dividimos por fenotipos, el 65% de los pacientes con fenotipo IgE-mediado a oxaliplatino tenían pruebas cutáneas positivas, con un VPN del 40% y una especificidad y VPP del 100%. Para el fenotipo mixto por oxaliplatino, se ha calculado una sensibilidad del 64%, un VPN del 80% y una especificidad y VPP del 100% (Figura 21).



**Figura 21.** Pruebas cutáneas a oxaliplatino según fenotipo.

Si analizamos la gravedad de la reacción inicial en los pacientes con pruebas cutáneas positivas, existe una correlación moderada negativa, Rho de Spearman = -0,4; (p=0,012). A mayor gravedad, es decir en las reacciones grado III, es más probable que las pruebas cutáneas sean positivas en la prueba intraepidérmica (*prick*) y no requieran de la realización de las IDs. A menor gravedad, reacciones grado I, los pacientes requieren la realización de IDs, no presentando ningún paciente con reacción grado 1, pruebas cutáneas positivas en el *prick* (Figura 22).



**Figura 22.** Correlación entre pruebas cutáneas positivas y gravedad de la reacción. Prick del inglés intraepidérmica; ID: intradérmica.

Además, hemos analizado las características de los pacientes con pruebas cutáneas positivas y negativas (*Tabla 14*) con el objetivo de identificar factores predictores de pruebas positivas.

Los pacientes con más probabilidad de presentar una prueba cutánea positiva eran aquellos que tenían un diagnóstico de cáncer de ovario ( $p < 0,001$ ) o de mama ( $p < 0,001$ ), una recurrencia del cáncer ( $p < 0,001$ ), se encontraban en estadio IV ( $p = 0,021$ ), tenían mayor número de exposiciones previas al fármaco implicado en la reacción ( $p < 0,001$ ), el fármaco implicado era una sal de platino ( $p < 0,001$ ), eran fenotipo IgE-mediado ( $p < 0,001$ ) o tenían un TAB positivo ( $p < 0,001$ ), tenían más probabilidad de presentar una prueba cutánea positiva.

Con respecto a los síntomas presentados en la reacción inicial en aquellos con pruebas cutáneas positivas, los síntomas gastrointestinales ( $p = 0,055$ ) y los cutáneos ( $p = 0,09$ ) fueron los más frecuentes, evidenciándose al desglosar por síntomas mayor prevalencia de opresión faríngea ( $p = 0,046$ ), prurito palmo-plantar ( $p < 0,001$ ), prurito generalizado ( $p < 0,001$ ) y angioedema ( $p = 0,038$ ). Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en las variables correspondientes a edad, sexo, gravedad de la reacción inicial o atopia (*Tabla 14*).

**Tabla 14.** Factores predictores de pruebas *in vivo* positivas.

	Pruebas cutáneas		
	Positiva	Negativa	Valor p
<i>n</i>	47	53	
<b>Edad (media ± DE)</b>	52,3 ± 12,7	54,4 ± 12,3	0,394
<b>Sexo</b>			
Hombre	13 (27,7%)	14 (26,4%)	1
Mujer	34 (72,3%)	39 (73,6%)	
<b>Presencia de atopia</b>	14 (29,8%)	21 (39,6%)	0,218
<b>Tipo de cáncer<sup>#</sup></b>			
Ca. de mama	6 (12,8%)	20 (37,7%)	<b>p&lt;0,001*</b>
Ca. de ovario	22 (46,8%)	8 (15,1%)	<b>p&lt;0,001*</b>
Ca. de pulmón	0 (0%)	2 (3,8%)	0,529
Ca. endometrio	4 (8,5%)	5 (9,4%)	1
Ca. de próstata	0 (0%)	1 (1,9%)	1
Ca. de cérvix	5 (10,6%)	1 (1,9%)	0,156
Ca. de colon	12 (25,5%)	12 (22,6%)	0,918
Ca. gástrico	0 (0)	2 (3,8%)	0,523
Otros	2 (4,3%)	3 (5,7%)	1
<b>Estadío</b>			
IA	0 (0%)	1 (1,9%)	<b>0,021*</b>
IB	1 (2,1%)	0 (0%)	
IIA	2 (4,3%)	5 (9,4%)	
IIB	2 (4,3%)	9 (17%)	
IIIA	2 (4,3%)	9 (17%)	
IIIB	10 (21,3%)	11 (20,8%)	
IV	30 (63,8%)	18 (34%)	
<b>Recurrencia del cáncer</b>	33 (70,2%)	19 (35,8%)	
<b>Exposiciones previas a la reacción inicial</b>	9,8 (5,9)	1,8 (3,3)	<b>p&lt;0,001*</b>
<b>Síntomas presentados en la reacción inicial</b>			
Cutáneos	43 (91,5%)	(77,4%)	0,099
Respiratorios	31 (66%)	35 (66%)	1
Gastrointestinales	24 (51,1%)	16 (30,2%)	<b>0,055*</b>
Neuromusculares	11 (23,4%)	24 (45,3%)	<b>0,038*</b>
Cardiovasculares	11 (23,4%)	15 (28,3%)	0,742
Aerodigestivos	8 (17%)	18 (34%)	0,089
Generales	9 (19,1%)	7 (13,2%)	0,592
<b>Gravedad de la reacción inicial</b>			
I	9 (19,1%)	4 (7,5%)	0,213
II	29 (61,7%)	39 (73,6%)	
III	9 (19,1%)	10 (18,9%)	
<b>Fenotipo inicial</b>			
IgE-mediado	42 (89,4%)	10 (23,8%)	<b>p&lt;0,001*</b>
Liberación de citoquinas	0 (0%)	6 (14,3%)	
Mixto	5 (10,6%)	1 (2,4%)	
No-IgE	0 (0%)	25 (59,5%)	

<b>Fármaco implicado</b>			
Carboplatino	28 (59,6%)	5 (9,4%)	<b>p&lt;0,001*</b>
Oxaliplatino	13(27,7%)	15 (28,3)	
Cisplatino	5 (10,6%)	0 (0%)	
Paclitaxel	0 (0%)	19 (35,8%)	
Docetaxel	1 (2,1%)	14 (26,5%)	
<b>Triptasa en la reacción inicial µg/L (media, DE)</b>	9,2 (6,7)	5,0 (2,6)	<b>0,019*</b>
<b>TAB</b>			
Positivo	31 (66%)	7 (13,2%)	<b>p&lt;0,001*</b>
Negativo	9 (19,1%)	40 (75,5%)	

TEC: test de exposición controlada; DC: dermatitis de contacto; Ca: cáncer; IgE: inmunoglobulina-E; TAB: test de activación de basófilos. \* No se puede calcular la desviación estándar debido a que solo hay un paciente con valores de triptasa durante la reacción en este grupo.

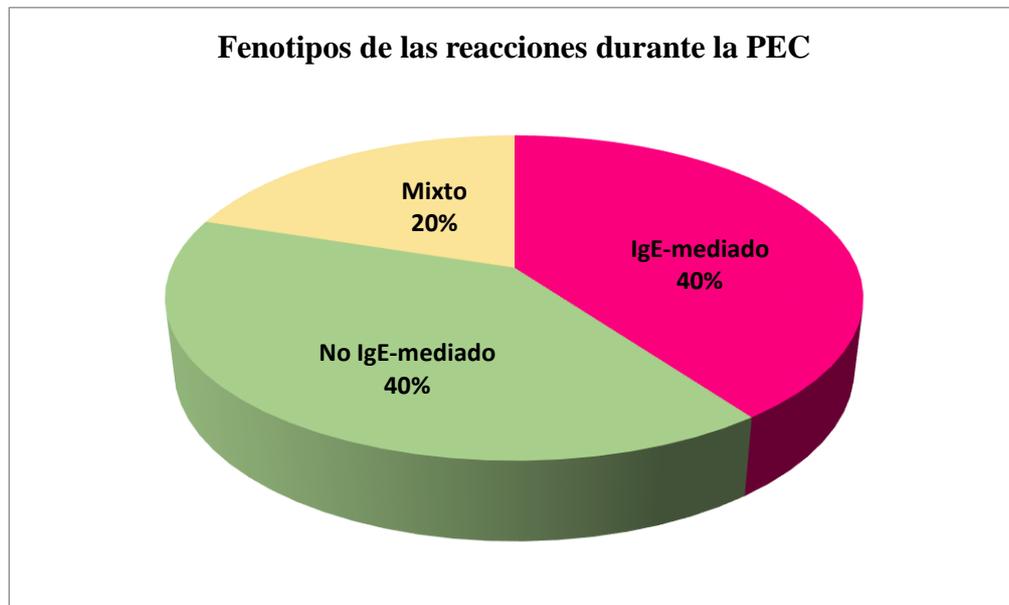
## 2.2. Prueba de exposición controlada

De nuestros 100 pacientes, 16 con una estratificación del riesgo bajo, se han realizado una PEC con el fármaco implicado en la reacción. Once pacientes no presentaron ninguna reacción durante el procedimiento, considerándose no alérgicos, y 5 de ellos presentaron una reacción. (Ver *figura 14*. Diagrama de flujo). De los 5 pacientes que reaccionaron, ninguno presentó una reacción grado 3 durante el procedimiento. Los fármacos implicados en los pacientes que reaccionaron fueron 2 oxaliplatino, 2 paclitaxel y 1 carboplatino. De los 5 pacientes que reaccionaron, se obtuvo triptasa durante la reacción en la PEC en 4 de ellos alcanzando una media de 4,2 ug/L, no siendo significativa con respecto a la basal en ninguno de ellos. La IL-6 se obtuvo en 3 de ellos, con valores de 1; 3,20 y 31 pg/L respectivamente (*Tabla 15*).

**Tabla 15.** Características de los pacientes con PEC positiva.

	1	2	3	4	5
<b>Fármaco implicado</b>	Oxaliplatino	Paclitaxel	Carboplatino	Paclitaxel	Oxaliplatino
<b>Dosis acumulada en el momento de la reacción</b>	26 mg	31,5mg	200mg	18mg	9mg
<b>Gravedad de la reacción</b>	II	II	I	II	II
<b>Triptasa (µg/L)</b>	5,6	3,5	-	3,9	3,8
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	-	31,9	-	1	3,20
<b>Fenotipo</b>	Mixto	No-IgE	IgE-mediado	No-IgE	IgE-mediado
<b>Administración dosis total</b>	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Todos los pacientes que reaccionaron fueron fenotipados en 2 con fenotipo IgE-mediado, 2 con fenotipo no-IgE mediado y 1 con fenotipo mixto, y posteriormente pasaron al programa de desensibilización (*Figura 23*).



**Figura 23.** Fenotipado de las reacciones durante la PEC.

Si analizamos los factores predictores de PEC positiva (tabla 16), la edad ha sido la única variable asociada a una PEC positiva con respecto a aquellos en los que ha sido negativa ( $p=0,038^*$ ). Aunque el resto de variables no han sido estadísticamente significativas, la media de la triptasa durante la reacción inicial se encuentra en 3,6  $\mu\text{g/L}$  en el grupo de los que no reaccionaron frente a 7,1  $\mu\text{g/L}$  en el grupo de los que sí reaccionaron.

En algunas de las variables el análisis estadístico no se pudo llevar a cabo debido al reducido tamaño muestral.

**Tabla 16** Factores predictores de prueba de exposición controlada positiva.

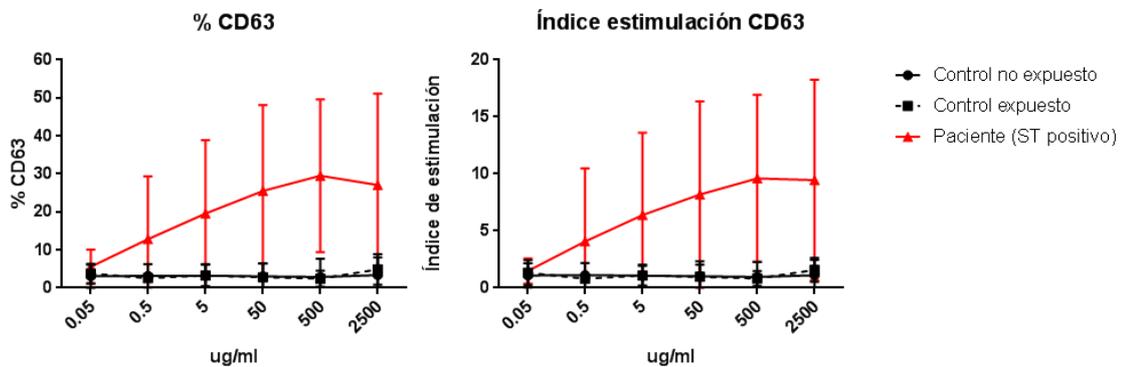
	PEC		
	No reacción	Reacción	Valor p
<b>n</b>	11	5	
<b>Edad</b> (media ± DE) años	57,5 ± 12,3	42,2 ± 13,2	<b>0,038*</b>
<b>Sexo</b>			
Hombre	2 (18,2%)	0 (0%)	0,308
Mujer	9 (81,8%)	5 (100%)	
<b>Presencia de atopía</b>	6 (75%)	2 (25%)	0,590
<b>Tipo de cáncer<sup>#</sup></b>			
Ca. de mama	5 (45,4%)	1 (20%)	0,330
Ca. de ovario	0 (0%)	2 (40%)	0,154
Ca. de pulmón	0 (0%)	0 (0%)	-
Ca. endometrio	0 (0%)	0 (0%)	-
Ca. de próstata	0 (0%)	0 (0%)	-
Ca. de cérvix	1 (9%)	0 (0%)	0,486
Ca. de colon	3 (27,3%)	2 (40%)	0,611
Ca. Gástrico	2 (18,2%)	0 (0%)	0,308
<b>Estadío</b>			
IA	0 (0%)	0 (0%)	0,384
IB	0 (0%)	0 (0%)	
IIA	2 (18,2%)	0 (0%)	
IIB	0 (0%)	1 (20%)	
IIIA	2 (18,2%)	0 (0%)	
IIIB	4 (36,4%)	1 (20%)	
IV	3 (27,3%)	3 (60%)	
<b>Recurrencia del cáncer</b>	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0,610
<b>Exposiciones previas a la reacción inicial</b>	1,2 (2,28)	3,8 (3,7)	0,102
<b>Síntomas presentados en la reacción inicial</b>			
Cutáneos	9 (81,8%)	3 (60%)	0,350
Respiratorios	7 (63,6%)	3 (60%)	0,889
Gastrointestinales	5 (45,4%)	2 (40%)	0,838
Neuromusculares	5 (45,4%)	3 (60%)	0,590
Cardiovasculares	1 (9%)	1 (20%)	0,541
Aerodigestivos	3 (27,3%)	3 (60%)	0,210
Generales	3 (27,3%)	2 (40%)	0,611
<b>Fármaco implicado</b>			
Carboplatino	0 (0%)	1 (20%)	0,16
Oxaliplatino	4 (36,4%)	2 (40%)	
Cisplatino	0 (0%)	0 (0%)	
Paclitaxel	2 (18,2%)	2 (40%)	
Docetaxel	5 (45,4%)	0 (0%)	
<b>Triptasa en la reacción inicial</b> µg/L (media ± DE)	3,6 ± 1,8	7,1 <sup>#</sup>	0,49
<b>Triptasa basal</b> µg/L (media ± DE)	6,2 ± 2,5	5,4 ± 1,2	0,52

<sup>#</sup>Valor único.

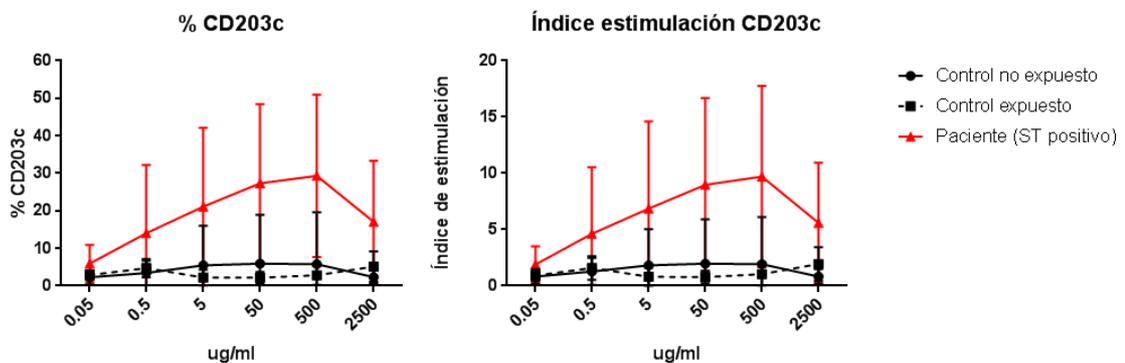
**Objetivo 3. Analizar el valor del test de activación de basófilos con los marcadores de activación CD63 y CD203c en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos.**

**3.1. Sales de platino**

Se realizaron curvas dosis-respuesta (0.05 – 2500 µg/ml) analizando tanto el porcentaje como el índice de estimulación obtenido con los marcadores de activación CD63 y CD203c, para seleccionar la concentración de fármaco capaz de diferenciar mejor entre pacientes con una reacción mediada por IgE con prueba cutánea positiva (N=27) y sujetos que toleraron la administración del fármaco (N=9). Las concentraciones seleccionadas como óptimas para la realización del TAB fueron 5, 50 y 500 µg/ml. La concentración superior (2500 µg/ml) se descartó por citotoxicidad en más del 30% de los pacientes y sujetos tolerantes analizados para ambos marcadores (Figuras 24 y 25).

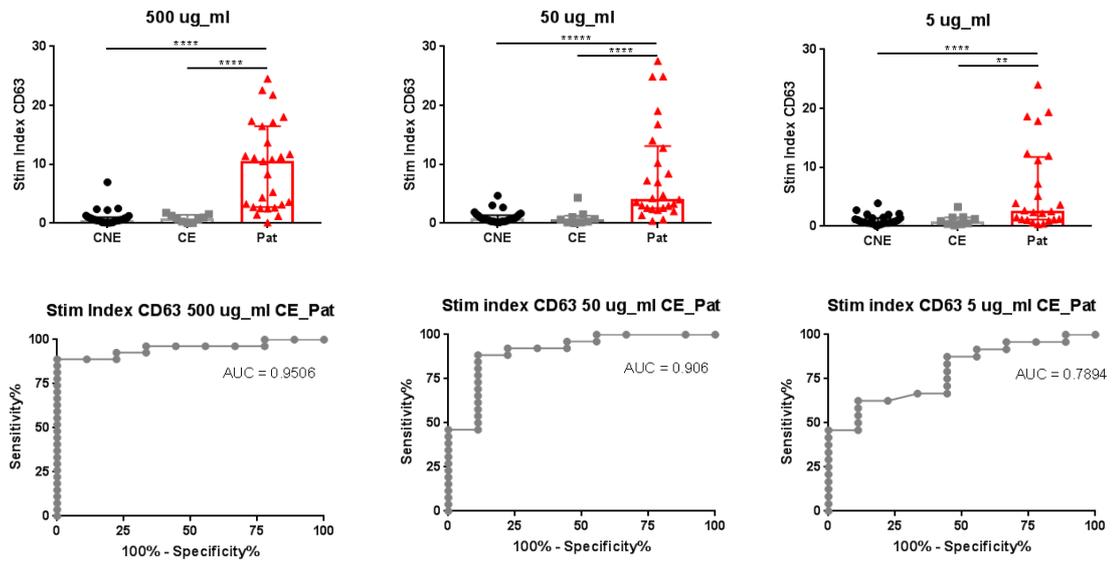


**Figura 24.** Curva dosis-respuesta para el marcador CD63 para el TAB con sales de platino.

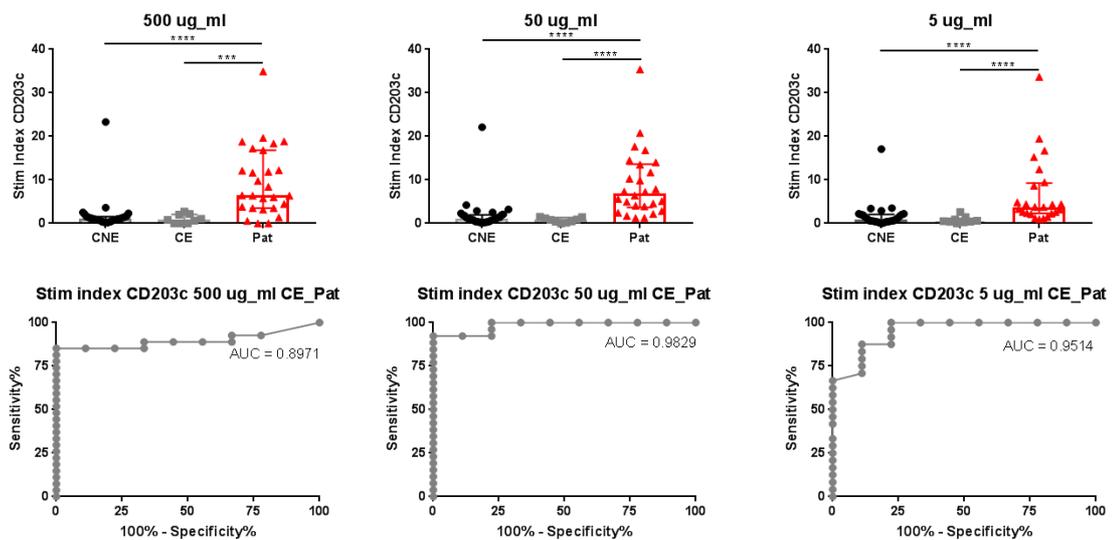


**Figura 25.** Curva dosis-respuesta para el marcador CD203c para el TAB con sales de platino.

Mediante el análisis de curvas ROC se determinó para estas concentraciones y para ambos marcadores el punto de corte que proporcionaba el mejor balance entre sensibilidad y especificidad (*Figuras 26 y 27*).



**Figura 26.** Curvas ROC para el marcador CD63 según concentración para el TAB con sales de platino.



**Figura 27.** Curvas ROC para el marcador CD203c según concentración para el TAB con sales de platino.

Para el marcador CD63 en la concentración de 500 ug/ml se determinó el punto de corte en 2,135 con una sensibilidad del 88,89% y una especificidad del 100%. Para la concentración de 50ug/ml se determinó un punto de corte de 2,135 ug/ml con una sensibilidad del 84,62% y una especificidad del 88, 89%. Para la concentración de 5ug/ml se determinó un punto de corte de 2,295 con una sensibilidad del 58,33% y una especificidad del 88, 89%. *Tabla 16*. Para el marcador CD203c en la concentración de 500 ug/ml se determinó el punto de corte en 2,925 con una sensibilidad del 85,19% y una especificidad del 100%. Para la concentración de 50ug/ml se determinó el punto de corte en 2,645 ug/ml con una sensibilidad del 80,77% y una especificidad del 100%. Para la concentración de 5ug/ml se determinó el punto de corte en 2,645 con una sensibilidad del 66,67% y una especificidad del 100% (*Tabla 17*).

**Tabla 17. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad para los marcadores CD63 y CD203c a las concentraciones seleccionadas.**

Concentración (ug/ml)	Marcador CD63			Marcador CD203c		
	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
<b>500</b>	>2,135	88,89%	100%	>2,925	85,19%	100%
<b>50</b>	>2,135	84,62%	88,89%	>2,645	80,77%	100%
<b>5</b>	>2,295	58,33%	88,89%	>2,645	66,67%	100%

Tras aplicar los puntos de corte establecidos anteriormente en todos los pacientes incluidos en el estudio y en controles (*Tabla 18*), se observó que el mejor balance entre sensibilidad y especificidad se obtenía cuando el índice de estimulación era superior al punto de corte establecido para al menos 2 de las 3 concentraciones seleccionadas para el marcador CD63 (*Tabla 19*).

**Tabla 18.** Pacientes y controles con TAB valorables a sales de platino según fenotipo.

	CNE	CE	Pacientes no alérgicos*	Fenotipo IgE-mediado	Fenotipo liberación de citoquinas	Fenotipo mixto
<b>Carboplatino</b>	15	5	0	27	1	1
<b>Cisplatino</b>	8	1	0	4	0	1
<b>Oxaliplatino</b>	8	3	3	16	3	2
<b>Sales de platino</b>	31	9	3	47	4	4

CNE: controles no expuestos; CE: controles expuestos; \*Pacientes de nuestra cohorte con prueba de exposición controlada negativa.

**Tabla 19.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del TAB a sales de platino según los diferentes criterios de positividad para los marcadores CD63 y CD203c.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<b>CD63 a 1 concentración</b>	65%	83%	83%	65%
<b>CD63 a 2 concentraciones</b>	62%	95%	94%	66%
<b>CD203c a 1 concentración</b>	69%	83%	84%	68%
<b>CD203c a 2 concentraciones</b>	56%	95%	94%	63%
<b>CD63+CD203c a 1 concentración</b>	60%	91%	89%	64%
<b>CD63+CD203c a 2 concentraciones</b>	55%	98%	97%	63%
<b>CD63 o CD203c a 1 concentración</b>	69%	77%	79%	66%
<b>CD63 o CD203c a 2 concentraciones</b>	58%	93%	91%	63%

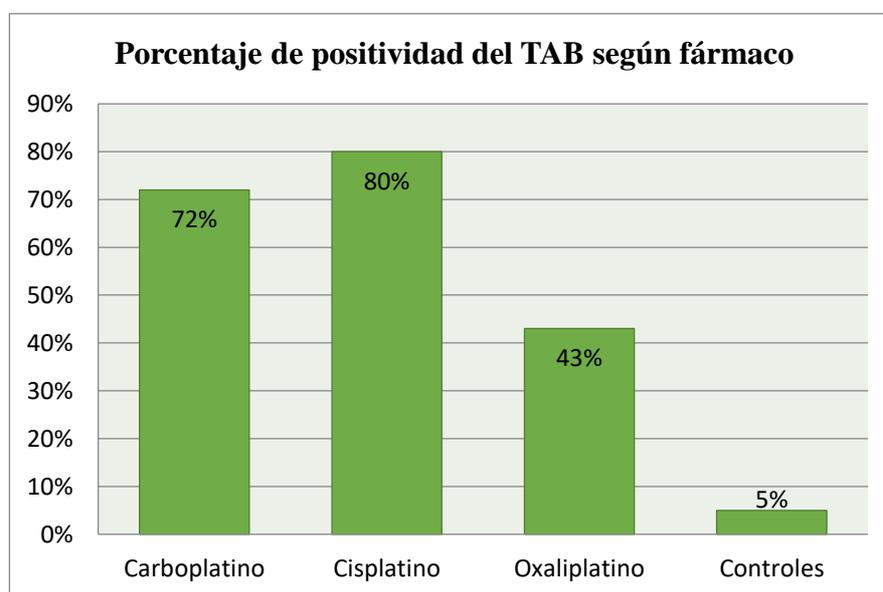
CNE: controles no expuestos; CE: controles expuestos; \*Pacientes que consultaron por una reacción y fueron descartados con test de exposición controlada negativa.

Posteriormente se realizó un análisis de los resultados del TAB de forma individualizada por fármaco.

### 3.1. Sales de platino

Utilizando los puntos de corte y criterios de positividad establecidos, en nuestra cohorte de 100 pacientes, el TAB se ha realizado en 97 pacientes, siendo no valorable en 9 de ellos por ser no-respondedores a los controles positivos empleados.

En concreto, en las sales de platino, el TAB ha sido no valorable en 6 pacientes y valorable en 58. El porcentaje de positividad según el fármaco se muestra en la *figura 28*.



**Figura 28.** Resultados positivos del TAB según fármaco.

Se ha calculado una sensibilidad del 62%, una especificidad del 95%, un VPP del 94% y un VPN del 66% para las sales de platino en general en nuestra cohorte. Las métricas por fármaco se muestran a continuación en la *tabla 20*.

**Tabla 20.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del TAB en las sales de platino.

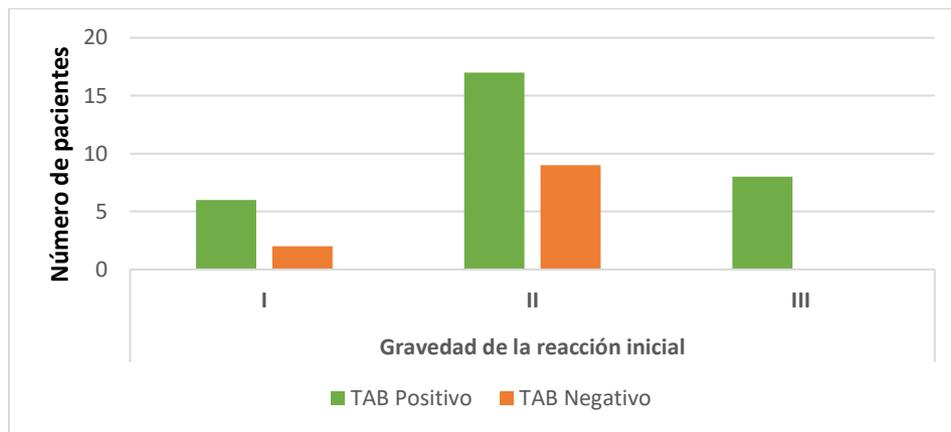
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<b>Sales de platino</b>	62%	95%	94%	66%
<b>Carboplatino</b>	72%	90%	91%	69%
<b>Oxaliplatino</b>	43%	100%	100%	54%
<b>Cisplatino</b>	80%	100%	100%	90%

Hemos comparado el resultado del TAB (positivo/negativo) con el resultado de las pruebas cutáneas (positivas/negativas), para lo que hemos realizado un test de  $X^2$  obteniendo una correlación de resultados entre estas pruebas estadísticamente significativa, ( $p < 0,001$ ).

Además, hemos seleccionado todos los pacientes con pruebas cutáneas positivas a sales de platino de nuestra cohorte ( $n=46$ ). El TAB se ha realizado y ha sido valorable en 42/46 y se ha obtenido un resultado positivo en 31/42. Con estos resultados se obtiene una sensibilidad del 74%, una especificidad del 95%, un VPP del 94% y un VPN del 79%.

Si analizamos la gravedad de la reacción inicial en este grupo con la probabilidad de tener un resultado positivo en el TAB, observamos que los pacientes con una reacción más grave tienen más probabilidad de tener un TAB positivo. Todos los pacientes con

reacciones grado III tuvieron el TAB positivo (100%), mientras que se obtuvo una positividad del TAB del 65% y del 75% para las reacciones grado II y I, respectivamente (*Figura 29*).



**Figura 29.** Positividad del TAB en función de la gravedad de la reacción inicial.

Además, hay 3 pacientes con reacciones (2 a carboplatino y 1 a oxaliplatino) que en el estudio inicial tuvieron un resultado negativo en las pruebas cutáneas y positivo en el TAB, lo que representa que un 9% de los TAB positivos a sales de platino tenían pruebas cutáneas negativas en el estudio inicial.

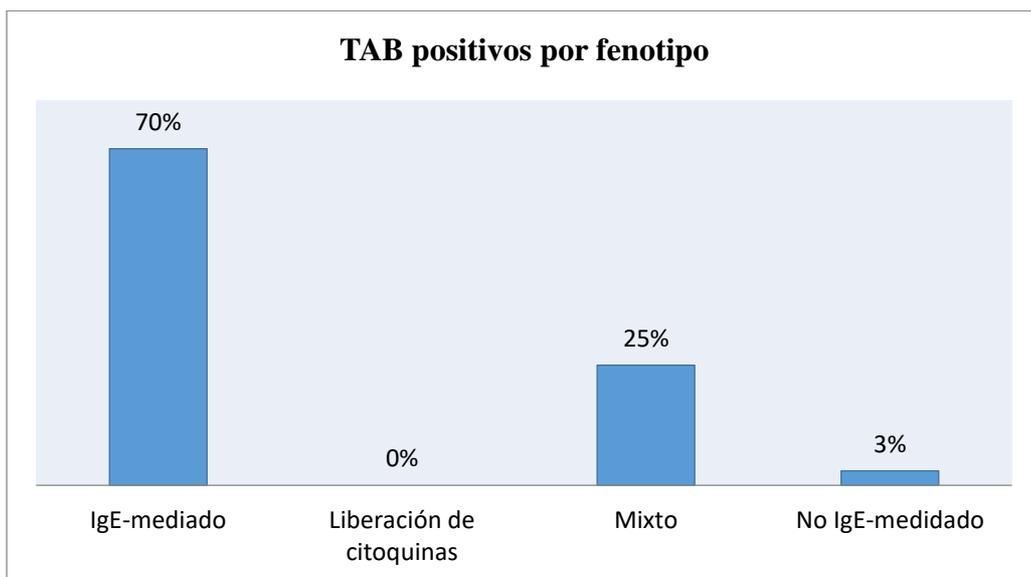
Al igual que lo observado con las pruebas cutáneas, un subgrupo de 5 pacientes de los 20 con TAB positivo a carboplatino (15%), tuvieron un resultado negativo en el estudio inicial que posteriormente tras repetir el estudio, se positivizó. Todos estos pacientes se encontraban en un período de tiempo entre la reacción inicial y la realización del primer TAB menor de 3 semanas o mayor de 12 meses.

### 3.2. Taxanos

El TAB a taxanos se ha realizado en 33 pacientes, de los cuales 3 han sido no valorables por ser no-respondedores a los controles positivos y 30 han sido valorables. El resultado sólo ha sido positivo en 1 paciente con reacción a paclitaxel. El punto de corte empleado ha sido el mismo que el utilizado para las sales de platino, ya que no se han podido calcular puntos de corte para estos fármacos ni curvas ROC debido a la ausencia de pacientes confirmados.

### 3.3. Resultados generales del TAB en sales de platino y taxanos

La distribución general de resultados positivos del TAB por fenotipos se recoge en la figura 30.



**Figura 30.** Porcentaje de TAB positivos según fenotipo.

De todos los TAB positivos tanto de sales de platino y taxanos (34), en 13 de ellos se obtuvo inhibición del TAB con wortmanina (WTM). En el resto de pacientes, no se pudo evaluar la inhibición con WTM por falta de inhibición de los controles positivos. Los 13 pacientes en los que el TAB se inhibió con WTM eran sales de platino con fenotipo IgE-mediado.

**Objetivo 4. Realizar un endofenotipado preciso de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos e identificar potenciales biomarcadores que permitan definir los mecanismo implicados.**

En nuestra cohorte de 100 pacientes, basándonos en las pruebas *in vivo* e *in vitro* se han clasificado 89 en el grupo de aquellos con una reacción de hipersensibilidad y 11 como no-alérgicos. *Figura 14*. Se han comparado estos dos grupos con el objetivo de identificar factores predictores. *Tabla 20*.

Los pacientes con una media mayor de exposiciones previas al fármaco responsable de la reacción tenían más probabilidad de ser alérgicos (6,1 vs 1,1), ( $p=0,006$ ). Presentar un cáncer de ovario ( $p=0,021$ ), recibir tratamiento con carboplatino ( $p=0,05$ ), tener una prueba cutánea ( $p<0,001$ ) o un TAB positivo ( $p<0,001$ ) están asociados con tener más riesgo de ser alérgico. Además, los pacientes alérgicos tenían una media más elevada en los niveles de triptasa durante la reacción inicial (7,5  $\mu\text{g/L}$  vs 3,1  $\mu\text{g/L}$ ), ( $p=0,005$ ). Sin embargo, síntomas como diarrea ( $p=0,033$ ), disgeusia ( $p<0,001$ ), reflujo gastroesofágico ( $p=0,004$ ) y sensación de acorchamiento lingual donde no se objetiva angioedema ( $p=0,004$ ), no están asociados con una reacción de hipersensibilidad en nuestra cohorte (*Tabla 21*). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables.

**Tabla 21.** Diferencias entre pacientes en los que se ha confirmado y descartado una reacción de hipersensibilidad.

	<b>Alérgicos n: 89</b>	<b>No-alérgicos n: 11</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b> (media $\pm$ SD) años	52,6 $\pm$ 12,4	59,9 $\pm$ 11,9	0,066
<b>Sexo</b>			
Hombre	28%	18%	0,485
Mujer	72%	82%	
<b>Tipo de cáncer</b>			
Ca. de mama	23,6%	45,5%	0,12
Ca. de ovario	33,7%	0%	0,021*
Ca. de pulmón	2,3%	0%	1
Ca. endometrio	10%	0%	0,3
Ca. de próstata	1,1%	0%	1
Ca. de cérvix	5,6%	9,1%	0,65
Ca. de colon	23,6%	27,3%	0,8
Ca. gástrico	0%	18%	<0,001*

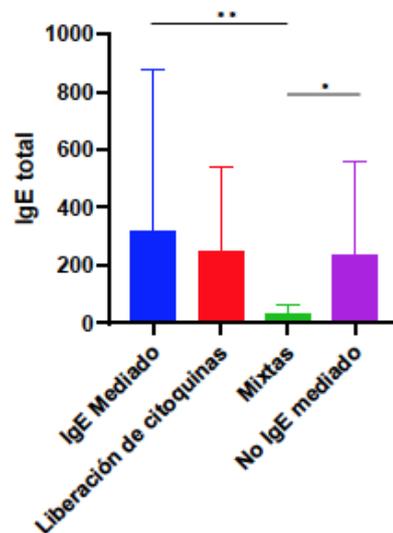
<b>Pruebas cutáneas positivas</b>	53%	0%	<0,001*
<b>TAB positivo</b>	39,3%	0%	<0,001*
<b>Fármaco implicado</b>			
Carboplatino	37,1%	0%	0,05*
Oxaliplatino	27%	36%	
Cisplatino	5,6%	0%	
Paclitaxel	18%	27,3%	
Docetaxel	12,4%	36,4%	
<b>Exposiciones previas al fármaco (media)</b>	6,1	1,1	0,006*
<b>Triptasa durante la reacción (media ± DE) <math>\mu\text{g/L}</math></b>	7,5 ± 5,6	3,5 ± 1,5	0,05*

A su vez, en los 89 pacientes con reacciones de hipersensibilidad se han analizado diferentes variables que pudieran servir como biomarcadores para fenotipar a los pacientes (*Tabla 22*). La distribución de síntomas por fenotipo se describió en el apartado 1 de resultados, *figura 17*. Hay una asociación en la variable sexo, siendo los fenotipos IgE-mediados, no-IgE mediados y mixtos más frecuentes en mujeres y el fenotipo por liberación de citoquinas más frecuente en hombres ( $p=0,04$ ). Con respecto al tipo de cáncer, el cáncer de mama ha sido más frecuente en el fenotipo No-IgE mediado ( $p<0,001$ ), el cáncer de ovario es más prevalente en los pacientes con fenotipo IgE-mediado ( $p=0,02$ ), y los tumores digestivos de colon ( $p=0,04$ ) y gástrico ( $p=0,014$ ) están asociados con los fenotipos por liberación de citoquinas y mixto. Los pacientes con fenotipos IgE-mediados presentan con mayor frecuencia una recurrencia del cáncer con respecto a los No IgE-mediados (71% vs 16%), ( $p<0,001$ ).

**Tabla 22.** Características de los pacientes en función del fenotipo.

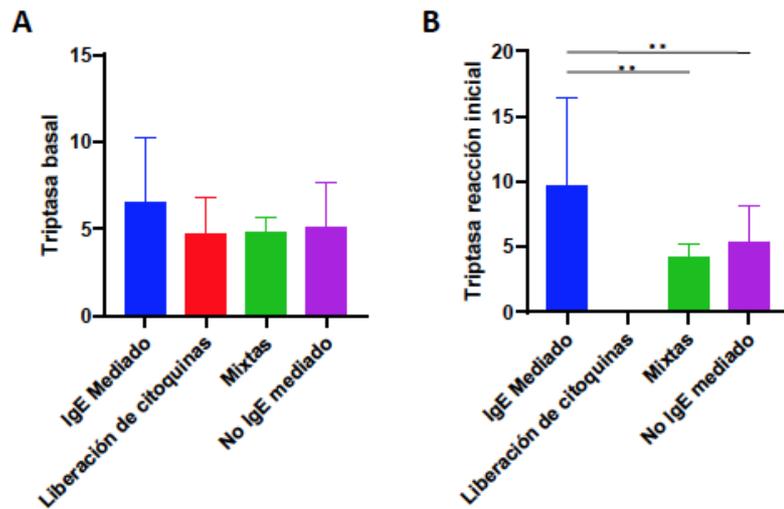
	Fenotipo IgE-mediado	Fenotipo por liberación de citoquinas	Fenotipo mixto	Fenotipo No IgE-mediado	Valor p
<b>Edad</b> (media ± DE) años	52,3 ± 12,7	50,8 ± 9,6	58 ± 11,1	52,3 ± 12,9	0,73
<b>Sexo</b>					
Hombre	32,7%	66,7%	16,7%	12%	<b>0,04*</b>
Mujer	63,3%	33,3%	83,3%	88%	
<b>Tipo de cáncer</b>					
Ca. de mama	9,6%	0%	16,7%	60%	<b>&lt;0,001*</b>
Ca. de ovario	46,2%	0%	16,7%	20%	
Ca. de pulmón	0%	16,7%	0%	4%	0,06
Ca. endometrio	9,6%	0%	0%	16%	0,4
Ca. de próstata	0%	0%	0%	4%	0,46
Ca. de cérvix	7,7%	0%	16,7%	0%	0,3
Ca. de colon	28,9%	50%	50%	0%	<b>0,004*</b>
Ca. gástrico	5,8%	33,3%	0%	0%	<b>0,014*</b>
<b>Fármaco implicado</b>					
Carboplatino	59,6%	16,7%	16,7%	0%	<b>&lt;0,001*</b>
Oxaliplatino	32,7%	66,7%	50%	0%	
Cisplatino	7,7%	0%	16,7%	0%	
Paclitaxel	0%	16,7%	0%	60%	
Docetaxel	0%	0%	16,7%	40%	
<b>Recurrencia del cáncer</b>	71,1%	66,7%	66,7%	16%	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Estadio</b>					
IA	0%	0%	0%	4%	<b>0,006</b>
IB	1,9%	0%	0%	0%	
IIA	1,9%	0%	16,7%	16%	
IIB	3,9%	0%	0%	32%	
IIIA	5,8%	33,3%	16,7%	12%	
IIIB	19,2%	16,7%	16,7%	20%	
IV	63,3%	50%	50%	16%	
<b>Exposiciones previas a la reacción inicial</b> (media ± DE)	8,7 ± 4,5	3,7 ± 5,8	10,6 ± 15,2	0,4 ± 0,5	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Pruebas cutáneas positivas</b>	80,8%	0%	83,3%	0%	<b>&lt;0,001*</b>
<b>TAB positivo</b>	63,5%	0%	16,7%	4%	<b>&lt;0,001*</b>
<b>IgE total basal</b> (media ± DE) kU/L	316,5 ± 561,7	244,7 ± 293,9	30,3 ± 35,2	232,1 ± 324,9	<b>0,05*</b>
<b>Triptasa basal</b> (media ± DE) µg/L	6,5 ± 3,7	4,7 ± 2,1	4,8 ± 0,9	5,1 ± 2,7	0,15
<b>IL-6 basal</b> (media ± DE) pg/mL	5,4 ± 7	0	0	3,2 ± 5,9	0,1
<b>Triptasa en la reacción inicial</b> (media ± DE) µg/L	9,6 ± 6,7	-	4,1 ± 1,1	5,3 ± 2,8	<b>0,05*</b>
<b>IL-6 en la reacción inicial</b> (media ± DE) pg/mL	3,4 ± 6	17,8	12,4 ± 16,6	7,7 ± 16	0,3

Se han comparado los niveles basales de IgE total en los distintos fenotipos, encontrando diferencias entre el fenotipo IgE-mediado y el mixto ( $316,5 \pm 561,7$  vs  $30,3 \pm 35,2$  kU/L) ( $p=0,005$ ); y entre el fenotipo No IgE-mediado y el mixto ( $232,1 \pm 324,9$  vs  $30,3 \pm 35,2$  kU/L), ( $p=0,006$ ). Se ha marcado esta tendencia estadística que probablemente se encuentre en el límite de la significación debido al reducido tamaño muestral del grupo de las reacciones mixtas (*Figura 31*).



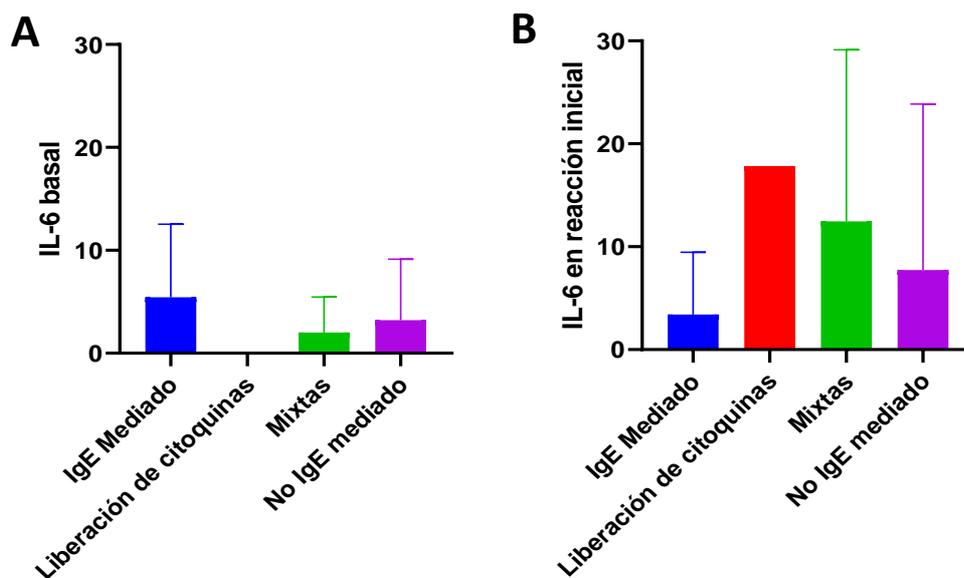
**Figura 31.** Niveles de IgE total según el fenotipo

Los niveles medios de triptasa basal y durante la reacción inicial se muestran en la *figura 32*. Se han encontrado diferencias entre los niveles medios de triptasa durante la reacción entre el fenotipo IgE-mediado y el No IgE-mediado ( $9,6 \pm 6,7$   $\mu\text{g/L}$  vs  $5,3 \pm 2,8$   $\mu\text{g/L}$ ) y entre el IgE-mediado y el mixto ( $9,6 \pm 6,7$   $\mu\text{g/L}$  vs  $4,1 \pm 1,1$   $\mu\text{g/L}$ ), ( $p=0,05$ ).



**Figura 32.** Niveles medios de triptasa. A: Basales. B: Durante la reacción inicial.

Así mismo, se han analizado otros marcadores séricos como la IL-6. En la *figura 33* se muestran los valores de IL-6 basales y durante la reacción inicial según el fenotipo. Pese a no haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas, existe una tendencia en los fenotipos por liberación de citoquinas y mixtos durante la reacción inicial en comparación con los IgE-mediados.



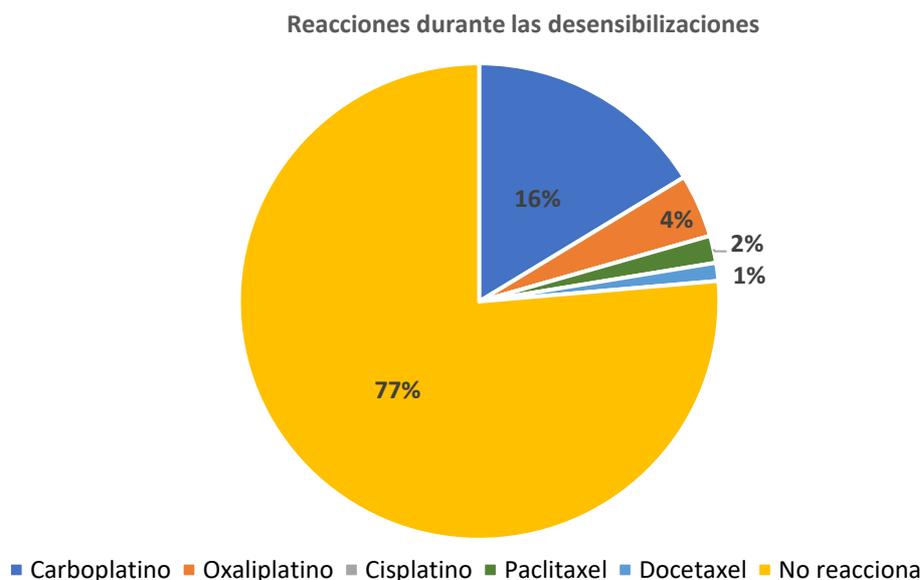
**Figura 33.** Niveles de IL-6. A: basales. B: durante la reacción inicial.

**Objetivo 5. Analizar la seguridad, eficacia y el valor pronóstico de los datos clínicos, los métodos *in vivo* e *in vitro* en la respuesta durante la desensibilización a sales de platino y taxanos.**

Siguiendo el diagrama de flujo (*figura 14*), 89 pacientes, aquellos con pruebas cutáneas y/o TAB positivo, una estratificación del riesgo moderada/alta o una respuesta positiva en la PEC fueron seleccionados para desensibilización. De los 89 pacientes, 16 fueron excluidos debido a un cambio en el tratamiento a criterio de oncología.

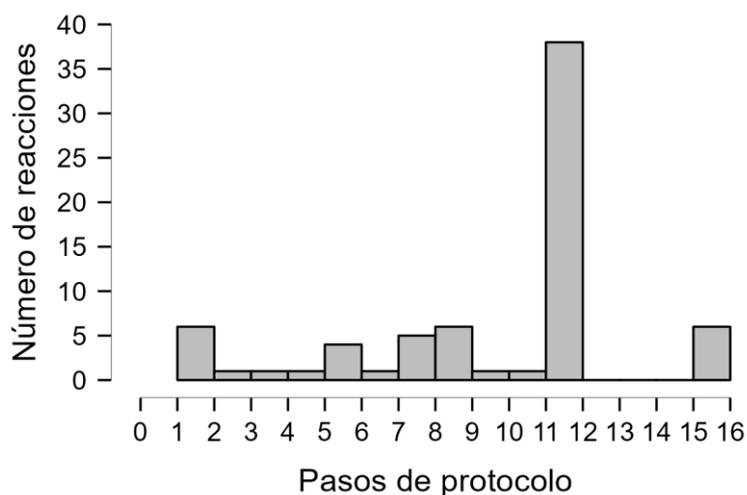
Se han realizado 326 desensibilizaciones en 73 pacientes, la media de desensibilizaciones por paciente ha sido de 4,5. El 66,9% de las desensibilizaciones se realizaron en mujeres. Todas las desensibilizaciones se han llevado a cabo en el hospital de día de la Unidad de Alergología. El 96,6% completó el procedimiento alcanzando la dosis completa. El motivo por el que el 3,4% restante no completó el procedimiento fue por voluntad del paciente tras haber sufrido una reacción.

En relación a la seguridad de la desensibilización, el 76,4% no tuvo ninguna reacción durante el procedimiento. La tasa de reacciones durante las desensibilizaciones se sitúa en el 23,6%, siendo el 15,3% leves, el 6,1% moderadas y el 1,8% graves. El desglose de los fármacos responsables de las reacciones durante la desensibilización se muestra en la *figura 34*.



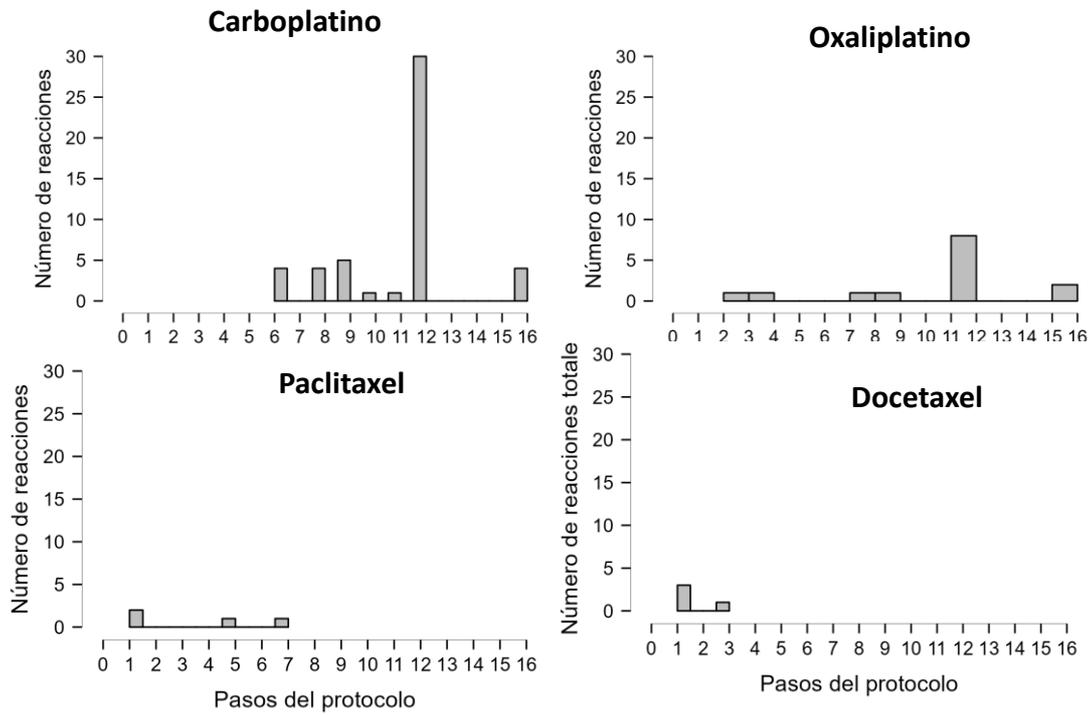
**Figura 34.** Porcentaje de reacciones totales en desensibilización.

El protocolo más utilizado fue el de 3 bolsas-12 pasos, empleado en 272 (84%) de las desensibilizaciones, seguido de 1 bolsa-4 pasos (6%), 2 bolsas-8 pasos (5%) y 4 bolsas-16 pasos (5%). La mayoría de las reacciones ocurrieron en el paso 12 del protocolo. No observándose reacciones tardías. La mediana del paso del protocolo donde aparece con mayor frecuencia las reacciones es 12, con un rango intercuartílico (Q25-Q75): 8 y 12. Es decir, el 75% de las reacciones ocurren entre el paso 8 y 12 (*Figura 35*).



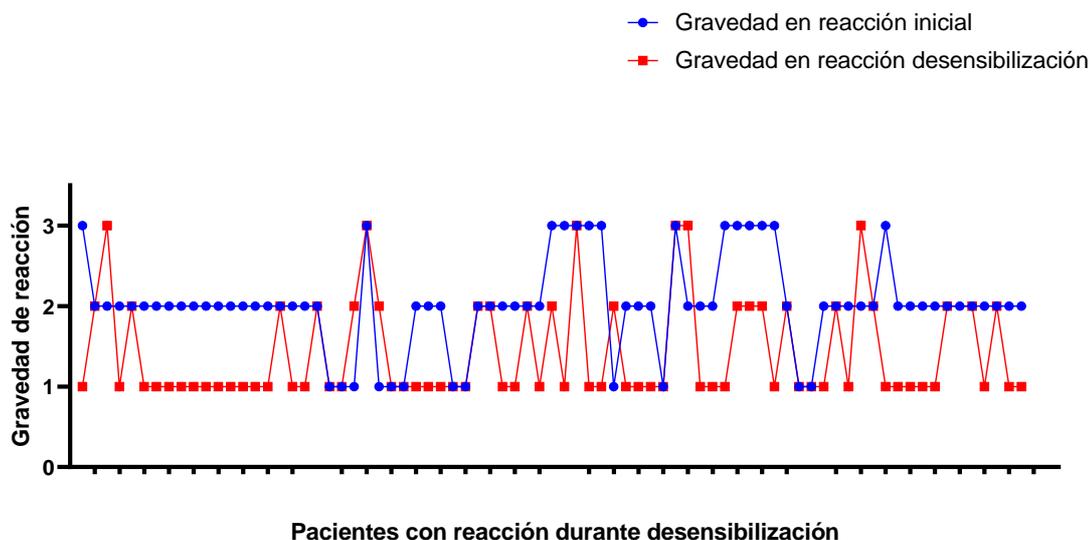
**Figura 35.** Reacciones en cada paso de la desensibilización.

En el desglose de las reacciones en cada paso del protocolo según el fármaco, se observó que los pacientes con reacciones a taxanos presentaban las reacciones en los primeros pasos del protocolo, en comparación con las reacciones presentadas a platinos que ocurrían en su mayoría en los pasos 12 y 16 (*Figura 36*).



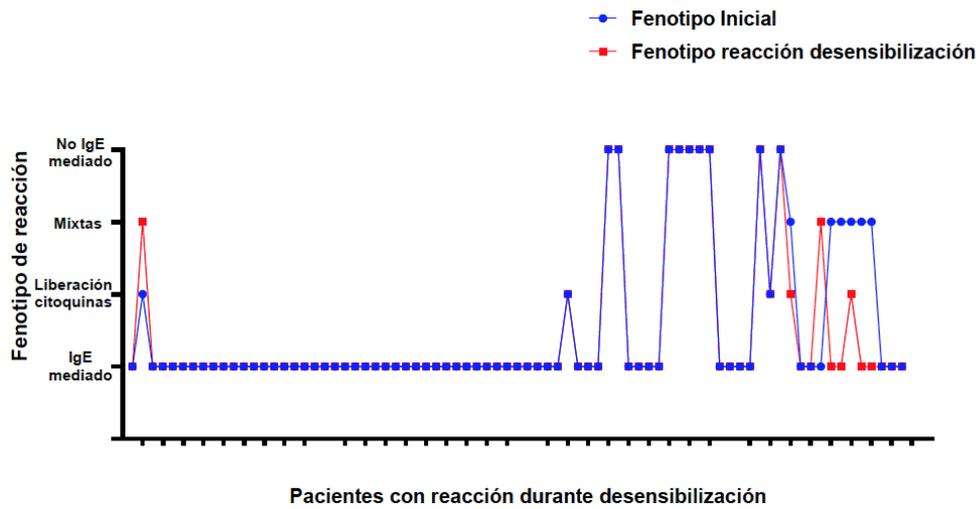
**Figura 36.** Reacciones en cada paso de la desensibilización según el fármaco.

Cuando se comparó la gravedad de la reacción inicial con la gravedad de la reacción durante la desensibilización, se observó que la gravedad en la desensibilización era menor o igual a la inicial en el 92,2% de las reacciones. *Figura 37.*



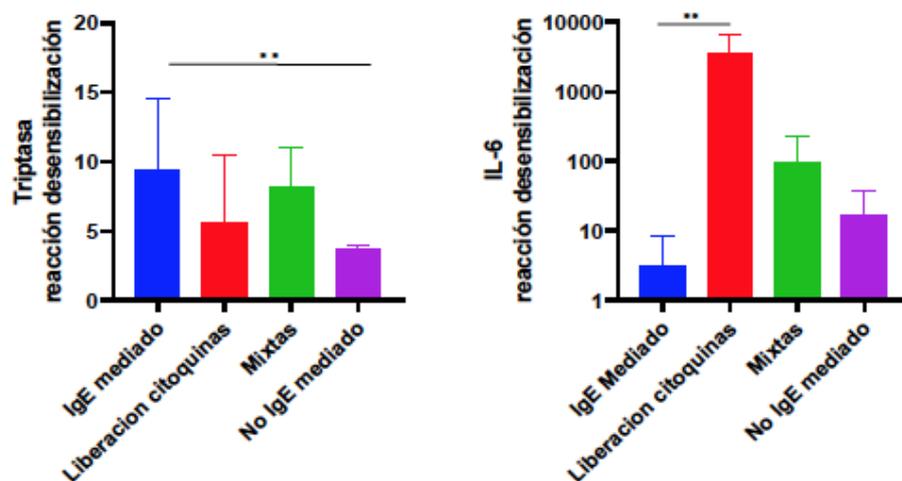
**Figura 37.** Comparación de la gravedad en la reacción inicial y durante la desensibilización. Descripción: la línea roja presenta las reacciones durante la desensibilización representando cada cuadrado una reacción (n=77), la línea azul representa la gravedad de la reacción inicial correspondiente a cada una de ellas, siendo cada círculo una reacción.

A su vez, se analizaron los fenotipos de las reacciones presentadas durante la desensibilización. Como se puede apreciar en la *figura 38*, la mayoría de los fenotipos de las reacciones coincidían con los presentados en sus reacciones iniciales. No obstante, el fenotipo cambió en 4 pacientes de los 73 que entraron en desensibilización (5,5%). Los fármacos responsables fueron 3 oxaliplatinos y 1 carboplatino. 1 paciente cambió de fenotipo por liberación de citoquinas a mixto, 1 paciente cambió de IgE-mediado a mixto, 1 paciente cambió de mixto a liberación de citoquinas, y el otro paciente cambió de mixto a IgE-mediado. En la figura se aprecian las 8 reacciones que cambiaron de fenotipo sobre estos 4 pacientes.



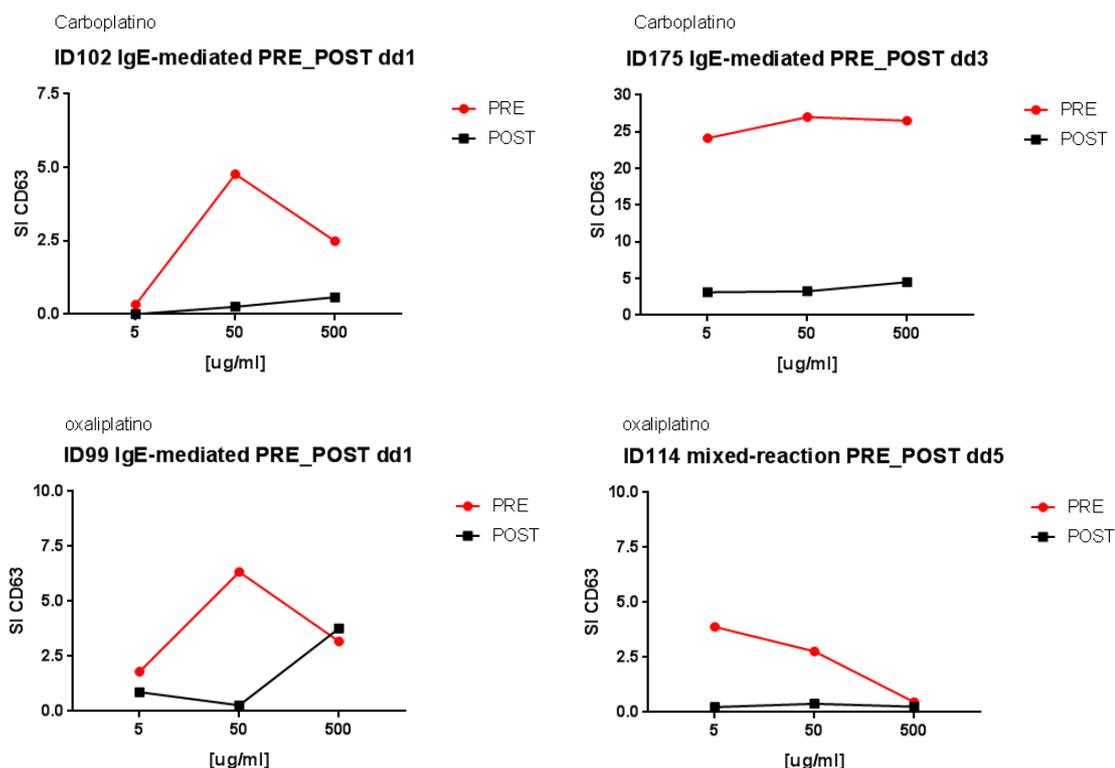
**Figura 38.** Conversión de fenotipos durante las reacciones en desensibilización.

Además, se analizaron los marcadores séricos, triptasa e IL-6 de las reacciones durante las desensibilizaciones, encontrando diferencias entre los niveles medios de triptasa del fenotipo IgE-mediado en comparación con el No IgE-mediado, y de IL-6 entre el fenotipo por liberación de citoquinas y el IgE-mediado. ( $p < 0,005$ ) (Figura 39).



**Figura 39.** Triptasa e IL-6 en las reacciones durante la desensibilización.

En un subgrupo de pacientes se evaluó la respuesta del basófilo en fenotipos IgE- mediados y mixtos confirmados con test cutáneos y TAB positivos en la reacción inicial y se monitorizó pre y post desensibilización (*Figura 40*).



**Figura 40.** Monitorización de la activación del basófilo en desensibilización.

De los 8 pacientes que se monitorizaron en este subgrupo, el TAB fue valorable en las determinaciones pre y post en 4 pacientes. Se observó que los pacientes con un TAB positivo previo a la desensibilización, tras el procedimiento, lo negativizaban.

## VI. DISCUSIÓN

Este trabajo pone de manifiesto la importancia del correcto fenotipado de los pacientes con reacciones a sales de platino y taxanos, sustentado por diversos biomarcadores que nos permiten un diagnóstico basado en la medicina de precisión y poder así realizar una mejor aproximación para el manejo de estos pacientes.

**Objetivo 1. Analizar de forma prospectiva las características clínicas de una cohorte de pacientes atendidos en un servicio de alergología con reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos para definir los fenotipos subyacentes.**

En nuestra cohorte de pacientes incluidos de forma prospectiva, se observa una mayor incidencia de reacciones a carboplatino seguido de oxaliplatino, paclitaxel, docetaxel y cisplatino. Estos datos van en consonancia con los datos epidemiológicos publicados en otros estudios norteamericanos<sup>30,87</sup> y difiere con los publicados en otras cohortes europeas<sup>51,96</sup> donde es el oxaliplatino el responsable de la mayor parte de las reacciones. Estas diferencias pueden ser debidas a la distribución geográfica de la prevalencia del tipo de cáncer. No obstante, también podrían ser debidas a un sesgo en la derivación de los pacientes desde el servicio de oncología. El hospital de día de oncología donde se administra el tratamiento de los tumores ginecológicos, en su mayoría con carboplatino, se sitúa en el edificio contiguo a nuestro servicio de alergología, por lo que esta proximidad física podría facilitar las interconsultas de los pacientes. En contraposición, el tratamiento de los tumores digestivos, los cuales son tratados principalmente con oxaliplatino, se administra en otro campus hospitalario. Esto también se reflejaría en el hecho de que el 73% de los pacientes incluidos en nuestro estudio son mujeres, ya que el 79% de nuestra cohorte presenta tumores ginecológicos.<sup>107</sup>

Con respecto a la atopia, pese a que en nuestra cohorte los pacientes con reacciones a oxaliplatino presentan un porcentaje mayor de antecedentes de atopia, seguido de carboplatino y con escasa representación en el resto de fármacos incluidos en este estudio, no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas. Este resultado concuerda con lo publicado en el último informe de posicionamiento de la academia europea de alergología e inmunología clínica.<sup>30</sup>

En nuestra cohorte existe una asociación estadísticamente significativa entre presentar una mutación en BRCA y desarrollar una reacción a carboplatino. Este resultado confirma lo observado por otros autores.<sup>14,15</sup>

Un estudio calcula que la historia clínica tiene una especificidad del 4% y un valor predictivo positivo del 62,5%, para el diagnóstico de las RH por oxaliplatino, por lo que no se considera óptima como herramienta diagnóstica única para llegar al diagnóstico de certeza, siendo necesarias otras pruebas.<sup>52</sup> Es cierto que el oxaliplatino es el fármaco que presenta una gama más amplia de fenotipos, denominándose el platino atípico y probablemente el más complejo de fenotipar<sup>34</sup>. Sin embargo, hay características clínicas que se pueden obtener en la anamnesis, que nos orientan hacia un determinado fenotipo y que han demostrado asociaciones estadísticamente significativas en nuestra cohorte. En concreto, los pacientes con fenotipo IgE-mediado presentan síntomas cutáneos como el prurito generalizado y el prurito palmo-plantar, no estando presentes ni en los fenotipos por liberación de citoquinas ni en los no-IgE mediados ( $p < 0,001$ ). A su vez, los síntomas neuromusculares están presentes en todos los pacientes con fenotipo por liberación de citoquinas, y en concreto, la fiebre y los escalofríos fueron síntomas exclusivos de este fenotipo.

El fármaco implicado también nos va a orientar hacia un determinado fenotipo, ya que existe una asociación circular entre presentar una reacción a carboplatino, con padecer un cáncer de ovario, debido probablemente a que hoy en día es el tratamiento de elección. A su vez, estos pacientes tienen más riesgo de tener una recurrencia del cáncer y encontrarse en estadios más avanzados, lo que conlleva a un mayor número de exposiciones a carboplatino, favoreciendo la sensibilización y la aparición de un fenotipo IgE-mediado, presente en el 94% de los pacientes que presentan reacciones a carboplatino.

Así mismo, existe una asociación entre presentar reacciones a taxanos y padecer un cáncer de mama, posiblemente en relación a constituir una de las primeras líneas de tratamiento actuales. Estos pacientes no requieren necesariamente exposiciones previas para su desarrollo con una media entre 0,2 y 0,6 exposiciones. Lo que concordaría con reacciones No-IgE mediadas como se confirma en la mayoría de los fenotipos con taxanos. Aparecen en pacientes por tanto en estadios más iniciales del

cáncer y en el 90% presentan síntomas cutáneos diferentes al prurito generalizado y al prurito palmo-plantar, como hemos observado previamente.

**Objetivo 2. Análisis de las pruebas diagnósticas *in vivo*: pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos.**

Las pruebas *in vivo* nos han permitido confirmar el diagnóstico en el 47% de nuestra cohorte gracias a las pruebas cutáneas y descartarlo en el 11% gracias a la PEC.

**2.1. Pruebas cutáneas.**

La sensibilidad de las pruebas cutáneas a carboplatino en nuestra población de estudio se sitúa en el 88%, demostrando una positividad del 100% para las reacciones grado III a carboplatino. Resultado que confirma lo observado por otros autores.<sup>30,58,108</sup>

La positividad de las pruebas cutáneas a oxaliplatino varía entre el 26 y el 100% según diferentes estudios.<sup>58,109,110</sup> En nuestra cohorte, el 46% de los pacientes con reacciones a oxaliplatino han tenido las pruebas cutáneas positivas. Varios autores sitúan el VPN de las pruebas cutáneas a oxaliplatino entre el 56 y 95% y el VPP en el 92%.<sup>52,60</sup> Los resultados de nuestro estudio alcanzan una especificidad y un VPP del 100%, y un VPN del 27% que aumenta al 40 y 80% para los fenotipos IgE-mediado y mixto respectivamente.

El cisplatino, es la sal de platino menos estudiada, no existiendo series con un gran tamaño muestral. Con respecto a las pruebas cutáneas, algunos artículos encuentran un porcentaje de positividad del 90%<sup>87</sup>, dato que se confirma en nuestra cohorte pese a una *n* más reducida, alcanzando una positividad del 100%.

En nuestra cohorte, 8 pacientes alérgicos a carboplatino tuvieron pruebas cutáneas negativas en la evaluación inicial y se positivizaron en la repetición de las pruebas cutáneas (retest) tras exposiciones al fármaco responsable (resensibilización). Este fenómeno con probabilidad es debido a la pérdida de IgE en el tiempo como ocurre

con otros fármacos como la amoxicilina.<sup>111-113</sup> En concreto, la tasa de resensibilización a amoxicilina se sitúa en el 15% en el último estudio publicado, siendo mayor en pacientes con anafilaxia.<sup>111</sup> La tasa de resensibilización de las sales de platino fue estimada en un artículo publicado en 2015, en el 23.9% para carboplatino, confirmándose en nuestra cohorte con una tasa del 24%.<sup>114</sup> No obstante, hay un grupo de pacientes con pruebas cutáneas negativas en la evaluación inicial a los que no se les realizó retest, por lo que este porcentaje podría ser mayor, colocando a las sales de platino, y en concreto al carboplatino, en el fármaco con mayor tasa de resensibilización actualmente.

En relación a los factores predictores de pruebas cutáneas positivas encontrados en nuestro estudio hay una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas digestivos y cutáneos en la reacción inicial y obtener una prueba cutánea positiva. En concreto, los pacientes que presentaron prurito generalizado, prurito palmo-plantar, opresión torácica y/o angioedema tenían más probabilidad de confirmar el diagnóstico con una prueba cutánea positiva. Esta asociación confirma lo previamente observado por otros autores, donde los pacientes con síntomas cutáneos y gastrointestinales de forma independiente constituyeron un factor de riesgo para realizar el diagnóstico de confirmación de la reacción de hipersensibilidad.<sup>114,115</sup>

Con respecto al valor de las pruebas cutáneas con taxanos, recientemente un estudio multicéntrico ha publicado un porcentaje de pruebas positivas en ID a paclitaxel del 15.8% y a docetaxel del 19%. A su vez, objetivaron que los pacientes con reacciones grado III y clínica cutánea en la reacción inicial tenían más probabilidad de obtener un resultado positivo en las pruebas cutáneas.<sup>56</sup> Estos datos difieren con los encontrados en nuestra cohorte, ya que ningún paciente con reacción a paclitaxel ha tenido pruebas cutáneas positivas, y tan solo 1 (6.7%) a docetaxel. Este paciente fue positivo en ID y presentó clínica cutánea en la reacción inicial con una gravedad grado II.

Las diferencias en la prevalencia de la positividad de las pruebas cutáneas a taxanos podrían ser explicadas por varias hipótesis, entre ellas la población de estudio. Los estudios realizados en poblaciones europeas presentan una prevalencia menor en la positividad de las pruebas cutáneas a taxanos (0-22%)<sup>74,77,116</sup> con respecto a la población norte-americana (70%)<sup>35,36</sup>, y este último estudio multicéntrico engloba ambas poblaciones. Otra disimilitud en relación a las diferencias poblacionales, es la

vegetación entre Europa y Estados Unidos. Los taxanos, paclitaxel y docetaxel, derivan de las plantas *Taxus baccata* y *Taxus brevifolia* respectivamente. Estas plantas son poco comunes en las áreas residenciales en Europa, sin embargo, en Estados Unidos la concentración de las mismas es alta. Los habitantes norte-americanos están por tanto más expuestos a la inhalación de estos pólenes, habiéndose detectado IgG frente a *Taxus baccata* en pacientes no expuestos a taxanos.<sup>117</sup> Esto podría explicar el mayor porcentaje de pruebas cutáneas positivas en este área y que éstas, aparentemente IgE-mediadas, aparezcan en la 1ª-2ª exposición al fármaco.<sup>76</sup>

## **2.2. Prueba de exposición controlada.**

La PEC puede prevenir que pacientes con una reacción no alérgica sean sometidos a desensibilizaciones innecesarias. En este sentido, un estudio demostró que aproximadamente entre el 33% y el 56% de todos los pacientes que consultaron por una reacción a quimioterápicos y anticuerpos monoclonales, tenían un resultado negativo en la PEC.<sup>51</sup> Varios artículos, a su vez, demuestran un resultado negativo en la PEC del total de los realizados, en torno al 64% y 67%.<sup>52,74</sup> Si comparamos estos datos con nuestra cohorte, hemos obtenido un resultado negativo de la PEC en el 69% de los pacientes.

Uno de los puntos a discutir, es el criterio de selección de los pacientes para la PEC. Actualmente, los criterios para llevar a cabo una PEC no están estandarizados por lo que son centro-dependientes. Probablemente haya limitaciones relativas a los propios sistemas sanitarios y al acceso a las instalaciones necesarias para llevarla a cabo. Está globalmente aceptado que los pacientes con una estratificación del riesgo alto no son candidatos a PEC.<sup>53</sup> Los pacientes con una estratificación del riesgo bajo son sometidos a PEC en aquellos centros cualificados, no obstante, los pacientes con una estratificación del riesgo moderada son a día de hoy un área de desacuerdo.<sup>53</sup>

Si analizamos la gravedad de los pacientes que reaccionaron, varios estudios sitúan las reacciones grado III, las graves, entre el 4 y 5% de todas las provocaciones positivas.<sup>51,52</sup> En nuestra cohorte, no tenemos ningún paciente con reacción grado III en la PEC. Estas diferencias pueden ser debidas también a la selección de los criterios para realizar la PEC. En nuestra cohorte, sólo los pacientes con estratificación del

riesgo bajo, aquellos con estudio alergológico negativo y gravedad de la reacción inicial I, leves, son sometidos a PEC. Además, merecen una atención especial aquellos pacientes, con sospecha de reacciones IgE-mediadas a los que se les realizó el estudio alergológico en periodos superiores a 12 meses desde la reacción inicial. Este perfil de pacientes, que en su mayoría son producidas por carboplatino y oxaliplatino, pese a obtener un estudio alergológico negativo en la reacción inicial, se les repitió el estudio, para descartar la probabilidad de un falso negativo por la pérdida de la IgE en el tiempo, y por tanto no fueron sometidos a PEC pese a reacción grado I. La posibilidad de resensibilización es crucial que esté incluida en el manejo inicial, ya que un estudio alergológico negativo con una PEC negativa podría dar una falsa seguridad de tolerancia, ocasionando una reacción en el hospital de día de oncología en su próxima administración, donde el personal no suele estar entrenado en el manejo de la anafilaxia.<sup>30</sup>

Hay que destacar que desde que estos artículos con un gran tamaño muestral fueron publicados hasta la práctica clínica habitual, disponemos de más herramientas para endofenotipar a los pacientes, como el TAB o la medición de citoquinas. Esto hace probable que un porcentaje de pacientes de aquellos con PEC positiva, podrían haber sido confirmados previamente gracias a estos biomarcadores con los que contamos hoy en día, y por tanto, se habrían evitado estas provocaciones positivas. Esta misma hipótesis, también explicaría porqué aunque cada vez más centros incorporan la PEC como una herramienta útil y segura para evitar las desensibilizaciones innecesarias, en los centros pioneros, vaya disminuyendo el porcentaje de PEC/año.<sup>52,74,86</sup> Esto sitúa las cifras actuales de PEC en torno al 20-25% del total de pacientes derivados suponiendo un ahorro aproximado de 90 desensibilizaciones/año.<sup>86,118</sup> Estos datos son superiores a los de nuestra cohorte en la cual se sitúan las cifras de PEC en el 16% con un tasa de 50 desensibilizaciones/año evitadas, probablemente debido a lo mencionado anteriormente y al balance reacciones graves/desensibilizaciones evitadas.

La edad ha sido la única variable que se ha asociado a un resultado positivo en la PEC. El grupo con PEC positiva eran más jóvenes, con una media de edad de 42,2 (13,2) en comparación con los que no reaccionaron que se situó en 57,5 (12,3) años. Este hallazgo, va en la línea con lo publicado en la literatura de que las personas de mayor edad tienen menos reacciones durante la desensibilización y reacciones iniciales

menos graves que las personas jóvenes, y en concreto en nuestro estudio menos probabilidad de reaccionar en la PEC.<sup>87,118</sup>

**Objetivo 3. Analizar el valor del test de activación de basófilos con los marcadores de activación CD63 y CD203c en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos.**

Hasta la fecha, nuestra cohorte representa el trabajo con mayor tamaño muestral en el estudio del TAB con sales de platino y taxanos.<sup>30,66–70,119,120</sup>

Actualmente los puntos de corte y criterios de positividad no están estandarizados. Algunos artículos han empleado como punto de corte un índice de estimulación >2 para ambos marcadores (CD63 y CD203c).<sup>70</sup> Sin embargo, en nuestro trabajo se ha determinado mediante el análisis ROC el punto de corte del índice de estimulación para ambos marcadores que proporcionaba el mejor balance entre sensibilidad y especificidad para cada una de las concentraciones óptimas (500, 50 y 5ug/ml). Los puntos de corte se muestran en el apartado de resultados y oscilan entre 2.135 y 2.925 dependiendo de la concentración y el marcador.

Una vez establecidos los puntos de corte, observamos mejor balance entre sensibilidad y especificidad cuando el índice de estimulación era superior al punto de corte establecido para al menos 2 de las 3 concentraciones seleccionadas para el marcador CD63 en comparación con el marcador CD203c o ambos. Se ha calculado con estos criterios de positividad una sensibilidad del 62%, una especificidad del 95%, un VPP del 94% y un VPN del 66% para el TAB a sales de platino en general en nuestra cohorte. Un estudio, con un tamaño muestra inferior al nuestro, define la sensibilidad y especificidad del TAB a sales de platino en el 73% y 100% respectivamente.<sup>70</sup> En este estudio con respecto a nuestra cohorte, hay diferencias en la selección de la muestra, ya que se incluyeron pacientes con reacciones IgE-mediadas a carboplatino y oxaliplatino confirmadas previamente con pruebas cutáneas positivas. En contraposición, en nuestra cohorte se incluyeron todos los fenotipos y se realizó el TAB de forma simultánea a las pruebas cutáneas. Si seleccionamos aquellos pacientes con pruebas cutáneas positivas a los que se les realizó el TAB, la sensibilidad y especificidad ascienden al 74 y 100% respectivamente.

Otros autores han encontrado porcentajes de activación del basófilo más elevados para el marcador CD203c en comparación con el CD63 para las sales de platino.<sup>67</sup> Sin embargo, en nuestra cohorte la sensibilidad y VPN aumentan ligeramente para este marcador a expensas de una reducción de la especificidad y el VPP. En este artículo todos los pacientes estaban confirmados con pruebas cutáneas positivas. Estas diferencias podrían ser debidas al tamaño muestral, en este artículo se incluyeron 6 pacientes y 5 controles y en nuestra cohorte 55 y 43 respectivamente.

Con respecto a la gravedad de la reacción inicial y la positividad del TAB, todos los pacientes con reacciones grado III han tenido el TAB positivo en nuestra cohorte. Estos resultados van en paralelo a lo observado en las pruebas cutáneas donde también se han encontrado resultados positivos en todas las reacciones grado III.

Estos resultados refuerzan que el TAB es una herramienta diagnóstica que debe ser incluida en el estudio alergológico inicial de los pacientes, complementando a las pruebas cutáneas, ya que permiten diagnosticar hasta un 9% de pacientes con pruebas cutáneas negativas. Se han encontrado valores de sensibilidad del 74% y de especificidad del 100% por lo que podría considerarse como primera opción en pacientes que puedan tener limitaciones en la realización o lectura de las pruebas cutáneas como dermatografía o tratamiento de base con antihistamínicos o anticoagulantes.

**Objetivo 4. Realizar un endofenotipado preciso de las reacciones de hipersensibilidad a sales de platino y taxanos e identificar potenciales biomarcadores que permitan definir los mecanismo implicados.**

Los biomarcadores nos permiten identificar mecanismos fisiológicos o patológicos y en concreto nos pueden dar información sobre las células implicadas.<sup>34,44,48</sup>

Determinados marcadores clínicos, como los síntomas que definen el fenotipo, nos pueden ayudar a diferenciar entre reacciones alérgicas y no alérgicas. En concreto, en nuestra cohorte Los síntomas de diarrea, disgeusia, reflujo gastroesofágico, y sensación de acorchamiento lingual, no están asociados con una reacción de

hipersensibilidad, teniendo por tanto los pacientes que los presentan más probabilidad de ser desetiquetados.

A su vez, disponemos de biomarcadores séricos como la triptasa que nos puede confirmar la célula efectora subyacente, el endotipo.<sup>42</sup> Una elevación significativa de la triptasa con respecto a su valor basal nos confirma una activación del mastocito. De hecho, en nuestra cohorte, los pacientes alérgicos han presentado una media de triptasa durante la reacción inicial más elevada que los no alérgicos ( $p=0,005$ ). De la misma manera, en los pacientes con una reacción de hipersensibilidad la determinación de la triptasa es fundamental para definir el fenotipo.<sup>50</sup> En nuestra población, los pacientes con fenotipo IgE-mediado tenían una media de triptasa más elevada que el resto de fenotipos, situándose en  $9,6 \mu\text{g/L}$  durante la reacción inicial ( $p=0,005$ ). Hay algunos pacientes de nuestra cohorte que presentan valores de triptasa basal con cifras superiores al límite de la normalidad establecido por el laboratorio,  $11,4 \mu\text{g/L}$ .<sup>121</sup> Recientemente, se ha descrito una entidad autosómica dominante, denominada alfa-triptasemia familiar, que se caracteriza por múltiples copias del gen TPSAB1 que codifica la cadena alfa de la triptasa. Actualmente, esta entidad está considerada un síndrome de activación mastocitaria y debe contemplarse en pacientes con síntomas compatibles con activación del mastocito o anafilaxia y cifras basales de triptasa a partir de  $8 \mu\text{g/mL}$ .<sup>81,122</sup> Los pacientes con alfa-triptasemia familiar tienen más riesgo de presentar anafilaxias idiopáticas, mastocitosis sistémica y reacciones grado IV tras la picadura de himenópteros.<sup>79</sup> No obstante, se desconoce si tienen más riesgo de presentar reacciones a fármacos y su comportamiento durante la desensibilización a quimioterápicos. En nuestra cohorte no se ha podido realizar el estudio genético a estos pacientes, pero hay 13 pacientes con una triptasa basal  $\geq 8 \mu\text{g/L}$ . El 85% tuvieron una anafilaxia en la reacción inicial.

Con respecto a otros biomarcadores séricos, como la IgE total, otros autores han demostrado que los pacientes con reacciones a sales de platino presentan niveles de IgE total sérica más elevados que los pacientes con reacciones a otros quimioterápicos.<sup>96</sup> Esta observación va en la línea con lo encontrado en nuestra población, ya que es el fenotipo IgE-mediado el que presente niveles más altos de IgE total basal y está inducido por sales de platino en el 100% de nuestros pacientes ( $p=0,005$ ).

**Objetivo 5. Analizar la seguridad, eficacia y el valor pronóstico de los datos clínicos, los métodos *in vivo* e *in vitro* en la respuesta durante la desensibilización a sales de platino y taxanos.**

La desensibilización ha permitido que el 97% de los ciclos de quimioterapia en pacientes con reacciones de hipersensibilidad se administren alcanzando la dosis completa en nuestra cohorte. El 92% de los procedimientos no tuvieron ninguna reacción o fueron leves. Además, las reacciones durante la desensibilización fueron de menor gravedad con respecto a la reacción inicial. El 69% de las reacciones fueron inducidas por carboplatino, siendo por tanto el fenotipo IgE el que ha presentado más reacciones en nuestra cohorte durante la desensibilización. Estos datos de eficacia y seguridad del procedimiento de la desensibilización coinciden con lo publicado por otros autores.<sup>34,51,86,87</sup>

Recientemente un artículo observa que el oxaliplatino, a diferencia de lo observado con otros quimioterápicos como el carboplatino que tras 3 desensibilizaciones sin reacción es menos probable que reaccionen, tiene una capacidad más alta de convertir el fenotipo y de reaccionar.<sup>34,123</sup> Este hecho advierte de su imprevisibilidad en las reacciones durante la desensibilización, siendo denominado el carboplatino, el platino clásico o típico y el oxaliplatino el atípico, debido al repertorio de fenotipos que produce. Esta característica refuerza la importancia del fenotipado. En nuestra cohorte la tasa general de conversión de fenotipo durante desensibilización se sitúa en 5,5%, siendo en el 75% por oxaliplatino. La tasa de conversión en nuestra cohorte es menor que la encontrada por otros autores que la sitúan en el 10%.<sup>123</sup> Probablemente estas diferencias se deben a que hemos incluido menos pacientes con reacciones a oxaliplatino que es uno de los fármacos responsable con mayor frecuencia, y porque no hemos incluido reacciones no inmediatas en nuestro estudio, siendo un criterio de exclusión. Está descrito que el fenotipo por liberación de citoquinas puede presentarse más de 10 horas después de administrarse oxaliplatino. De la misma manera, reacciones cutáneas no inmediatas inducidas por taxanos, pueden convertirse a fenotipos inmediatos, y este perfil tampoco está incluido en nuestro estudio.

Otros biomarcadores séricos, como es la IL-6, una citoquina proinflamatoria, nos permite confirmar el diagnóstico del fenotipo por liberación de citoquinas, o mixto, si se asocia a un fenotipo IgE-mediado.<sup>84</sup> En concreto en un estudio se observó que

tomando como referencia un valor de IL-6 de  $>17,5$  pg/mL, todos los pacientes que habían presentado fiebre durante las reacciones en desensibilización tenían una elevación de la IL-6 por encima de este umbral, y lo mismo ocurría en el 65,5% de los pacientes que habían presentado otros síntomas neuromusculares.<sup>84</sup> En nuestra cohorte, los pacientes con liberación de citoquinas tienen niveles de IL-6 más elevados que los pacientes con fenotipo IgE-mediado ( $p<0,005$ ) y aquellos pacientes con liberación de citoquinas que elevaron la IL-6 habían presentado tiritona y escalofríos, por lo que estos datos nos llevan a pensar que la elevación de la IL-6 podría ser síntoma-dependiente.

### **Limitaciones del estudio**

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran el reducido número de muestras en fase aguda durante la reacción inicial de los pacientes en el hospital de día de oncología lo que hubiera permitido analizar biomarcadores séricos como la triptasa o las citoquinas con mayor profundidad para un correcto endofenotipado desde una fase temprana.

A su vez, por las características de la población de estudio, los ciclos de quimioterapia de los pacientes no se pueden demorar. Esto ocasiona que pacientes con esquemas de quimioterapia semanales no puedan realizarse el estudio alergológico 2-3 semanas tras la reacción y se deba proceder a la realización de una desensibilización profiláctica en las reacciones sugestivas para realizar las pruebas cutáneas y el TAB en un segundo tiempo.

### **Futuras líneas de investigación**

Los mecanismos implicados en las reacciones de hipersensibilidad a los taxanos continúan sin esclarecerse, así como la posibilidad de que existan varios fenotipos. Son necesarios estudios que descubran herramientas diagnósticas que nos permitan identificar las células efectoras responsables de las reacciones de hipersensibilidad a los taxanos.

## VII. CONCLUSIONES

1. El fenotipo IgE-mediado es el más frecuente entre las sales de platino, mientras que en los taxanos el fenotipo No-IgE es el más prevalente. El oxaliplatino es el fármaco con la capacidad de producir un espectro más amplio de fenotipos.
2. Las pruebas cutáneas son una herramienta diagnóstica segura, rápida, de bajo coste y con alta sensi-especificidad para los fenotipos IgE-mediados.
3. La prueba de exposición controlada evita la realización de desensibilizaciones innecesarias en pacientes con una estratificación del riesgo bajo.
4. El test de activación de basófilos con sales de platino es una prueba diagnóstica *in vitro* que alcanza una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% para el marcador CD63. El marcador CD203c no mejora el diagnóstico en nuestra población.
5. La desensibilización es un procedimiento seguro y eficaz que mantiene a los pacientes alérgicos en su primera línea de tratamiento. El fenotipado de los pacientes debe reevaluarse si hay reacciones durante el procedimiento, debido a la conversión de fenotipos.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Heal Organ - Tech Rep Ser. 1972;
2. Bernstein JA. Nonimmunologic adverse drug reactions. *Postgrad Med.* 1995;98(1):120–6.
3. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *Journal of the American Medical Association.* 1997.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420–37.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta- analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association.* 1998.
6. Sandoval T, Martínez M, Miranda F, Jirón M. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):839–46.
7. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;
8. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(4):309–16.
9. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):S3–15.
10. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):363–71.
11. Pur Ozyigit L, Khalil G, Choudhry T, Williams M, Khan N. Anaphylaxis in the Emergency Department Unit: Before and during COVID-19. *Allergy.*

2021;76(8):2624–6.

12. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86–95.
13. Doña I, Pérez-Sánchez N, Salas M, Barrionuevo E, Ruiz-San Francisco A, Hernández Fernández de Rojas D, et al. Clinical Characterization and Diagnostic Approaches for Patients Reporting Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2707-2714.e2.
14. Galvão VR, Phillips E, Giavina-Bianchi P, Castells MC. Carboplatin-allergic patients undergoing desensitization: prevalence and impact of the BRCA 1/2 mutation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):816–8.
15. Moon DH, Lee J-M, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer*. 2013;109(4):1072–8.
16. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, Rongier M, Bousquet J, Demoly P, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy*. 2006;61(3):311–5.
17. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(4):216–32.
18. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(6):517–20.
19. Palmblad J. Drug-Induced Neutropenias: Now and Then. *Arch Intern Med*. 1999;159(22):2745–2745.
20. Coleman EL, Olamiju B, Leventhal JS. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy. *Clin Dermatol*. 2020;38(1):94–104.
21. Zhang H, Kong H, Zeng X, Guo L, Sun X, He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med*. 2014;12(1):1–11.

22. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683.
23. Pichler Prof Dr. WJ. Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-Cell activation. In: *Drug Hypersensitivity.* 2007.
24. Levine BB. Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 1966;
25. Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SGA. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014.
26. Torres MJ, Salas M, Ariza A, Fernández TD. Understanding the mechanisms in accelerated drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):308–14.
27. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy.* 2017;7(1):7.
28. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012.
29. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. *Soc Española Oncol Médica.* 2020;36.
30. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2022;77(2):388–403.
31. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1318-1328.e7.
32. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169–78.
33. Pagani M. The Complex Clinical Picture of Presumably Allergic Side Effects to

- Cytostatic Drugs: Symptoms, Pathomechanism, Reexposure, and Desensitization. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):835–52.
34. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch DM, Pasaoglu G, Sloane DE, Castells M. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1668-1680.e2.
  35. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1154-1164.e12.
  36. Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):679–93.
  37. Zhou J, Kang Y, Chen L, Wang H, Liu J, Zeng S, et al. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Front Pharmacol.* 2020;11(March):1–17.
  38. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin-, Oxaliplatin-, and Cisplatin-specific IgE: Cross-reactivity and Value in the Diagnosis of Carboplatin and Oxaliplatin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):494–500.
  39. Pagani M, Venemalm L, Bonnadona P, Vescovi PP, Botelho C, Cernadas JR. An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: New horizons for an old problem. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(4):347–50.
  40. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, DiSilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women’s cancers program. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):149–51.
  41. Sánchez-Muñoz A, Jiménez B, García-Tapiador A, Romero-García G, Medina L, Navarro V, et al. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(12):904–6.
  42. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321–33.

43. Muraro A, Lemanske RF, 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 and Immunology. Vol. 72, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. 1006–1021 p.
44. Jimenez-Rodriguez T, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;Volume 11:121–42.
45. Isabwe GAC, de las Vecillas Sanchez L, Castells M. Management of adverse reactions to biologic agents. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(6):409–18.
46. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1259–66.
47. Labella M, Castells M. Hypersensitivity reactions and anaphylaxis to checkpoint inhibitor—monoclonal antibodies and desensitization. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;126(6):623–9.
48. Jakubovic BD, Vecillas L de las, Jimenez-Rodriguez TW, Sanchez-Sanchez S, Castells M. Drug hypersensitivity in the fast lane. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;124(6):566–72.
49. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin AC, Follana P, Duquesne J, et al. Allergy Evaluation of Hypersensitivity to Platinum Salts and Taxanes: A Six-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1658–64.
50. Labella M, Garcia-Neuer M, Castells M. Application of precision medicine to the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):190–7.
51. 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*. 2019;7(2):618–

32.

52. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: Value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2015;70(7):784–94.
53. Hong DI, Madrigal-Burgaleta R, Banerji A, Castells M, Alvarez-Cuesta E. Controversies in Allergy: Chemotherapy Reactions, Desensitize, or Delabel? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):2907-2915.e1.
54. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45–51.
55. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):S16–116.
56. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):990–7.
57. 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.
58. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):726–30.
59. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded Experience With an Intradermal Skin Test to Predict for the Presence or Absence of Carboplatin Hypersensitivity. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4611–4.
60. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res*. 2014;34(1):537–40.

61. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371–6.
62. Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;
63. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(11):1393–405.
64. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Vol. 71, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. 1103–1134 p.
65. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):56–65.
66. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):20.
67. Ornelas C, Caiado J, Campos Melo A, Pereira Barbosa M, Castells MC, Pereira dos Santos MC. The Contribution of the Basophil Activation Test to the Diagnosis of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(3):274–80.
68. Iwamoto T, Sugimoto H, Tabata T, Okuda M. Clinical Utility of Basophil CD203c as a Biomarker for Predicting the Timing of Hypersensitivity Reaction in Carboplatin Rechallenge: Three Case Reports. *Clin Ther.* 2016;38(6):1537–41.
69. Iwamoto T, Yuta A, Tabata T, Sugimoto H, Gabazza EC, Hirai H, et al. Evaluation of basophil CD203c as a predictor of carboplatin-related hypersensitivity reaction in patients with gynecologic cancer. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(9):1487–95.

70. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):728–36.
71. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021.
72. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, Romano A, Blanca M. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy.* 2002;57(10):965–965.
73. Caiado J, Picard M. Diagnostic Tools for Hypersensitivity to Platinum Drugs and Taxanes: Skin Testing, Specific IgE, and Mast Cell/Basophil Mediators. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(8):451.
74. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: Outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;
75. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden M V., et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: Clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1262-1267.e1.
76. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):177–91.
77. García AP, de la Losa FP. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;
78. Moñino-Romero S, Vecillas L de las, Alenazy LA, Labella M, Szépfalusi Z, Fiebiger E, et al. Soluble FcεRI, IgE, and tryptase as potential biomarkers of rapid desensitizations for platin IgE sensitized cancer patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2085-2088.e10.
79. Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase–encoding germline copy

- number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622–32.
80. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, Olivera A, Lazarus RA, Metcalfe DD, et al. Impact of naturally forming human  $\alpha/\beta$ -tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary  $\alpha$ -tryptasemia. *J Exp Med*. 2019;216(10):2348–61.
  81. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, Novak P, Hamilton MJ, Castells M. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation–related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;126(6):655–60.
  82. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):159-170.e2.
  83. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, Lynch D, Castells M. Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy*. 2020;all.14644.
  84. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, Lynch DM, Castells M. Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(5):1571–3.
  85. Gelincik A, Demir S, Şen F, Bozbey UH, Olgaç M, Ünal D, et al. Interleukin-10 is increased in successful drug desensitization regardless of the hypersensitivity reaction type. *Asia Pac Allergy*. 2019;9(1):1–10.
  86. Vázquez-Revuelta P, Martí-Garrido J, Molina-Mata K, Lleonart-Bellfill R, Rey-Salido M, Madrigal-Burgaleta R. Delabeling patients from chemotherapy and biologics allergy: Implementing drug provocation testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1742-1745.e1.
  87. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):497–504.

88. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, James Wedner H. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(3):275–82.
89. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin Allergy and Desensitization in Serious Infections during Pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;312(19):1229–32.
90. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;
91. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy asthma Proc.* 2002;23(3):205–8.
92. del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting Fc $\epsilon$ RI internalization. *Eur J Immunol.* 2011;41(4):1004–13.
93. Del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:217–33.
94. de las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: Mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).
95. Campos L, Hamadi SA, Lynch D-M, Marquis K, Castells MC. Update on Desensitization. *Curr Treat Options Allergy.* 2019;6(4):519–37.
96. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergology clinic: Outcomes and risk factors. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;125(3):325-333.e1.
97. Fernandez J, Ruano-Zaragoza M, Blanca-Lopez N. Omalizumab and other biologics in drug desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(4):333–7.
98. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6 – deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. 2005;94(5):575–80.

99. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations. *Front Immunol.* 2017;8:1–11.
100. Yang BC, Castells MC. Rituximab hypersensitivity and desensitization: a personalized approach to treat cancer and connective tissue diseases. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;123(1):11–5.
101. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: A new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;
102. Labella M, Céspedes JA, Doña I, Shamji MH, Agache I, Mayorga C, et al. The value of the basophil activation test in the evaluation of patients reporting allergic reactions to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Allergy.* 2021;0–2.
103. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-Garcia JA, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(11):1768–75.
104. Laguna JJ, Bogas G, Salas M, Mayorga C, Dionicio J, Gonzalez-Mendiola R, et al. The Basophil Activation Test Can Be of Value for Diagnosing Immediate Allergic Reactions to Omeprazole. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1628-1636.e2.
105. Knol EF, Mul FPJ, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;
106. Mochizuki A, McEuen AR, Buckley MG, Walls AF. The release of basogranulin in response to IgE-dependent and IgE-independent stimuli: Validity of basogranulin measurement as an indicator of basophil activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;
107. Kingnate C, Charoenkwan K, Kumfu S, Apajjai N, Jaiwongkam T, Khunamornpong S, et al. Platinum-based chemotherapy and bevacizumab instigate the destruction of human ovarian cancers via different signaling pathways. *Biochem Pharmacol.* 2021;188:114587.
108. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):663–77.

109. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2008.
110. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):593–9.
111. Doña I, Guidolin L, Bogas G, Olivieri E, Labella M, Schiappoli M, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;(July 2022):214–24.
112. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of resensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy asthma Proc*. 2004;25(3):161–4.
113. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):726–30.
114. 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. Schwartz JR, Bandera C, Bradley AM, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol*. 2007;
116. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1263–8.
117. Vanhaelen M, Duchateau J, Vanhaelen-Fastré R, Jaziri M. Taxanes in *Taxus baccata* Pollen: Cardiotoxicity and/or Allergenicity? *Planta Med*. 2002;68(1):36–40.
118. Martí-Garrido J, Vázquez-Revuelta P, Leonart-Bellfill R, Molina-Mata K, Muñoz-Sánchez C, Madrigal-Burgaleta R. Pilot experience using drug provocation testing for the study of hypersensitivity to chemotherapy and biological agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;
119. Madrigal-Burgaleta R, Vazquez-Revuelta P, Marti-Garrido J, Leonart R, Ali FR,

- Alvarez-Cuesta E. Importance of Diagnostics Prior to Desensitization in New Drug Hypersensitivity: Chemotherapeutics and Biologicals. *Current Treatment Options in Allergy*. 2020.
120. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Guillen-Ponce C, Sanz ML, Alvarez-Cuesta E. Practitioner's Corner Desensitizing Oxaliplatin-Induced Fever: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013.
  121. Pongdee T, Castells M. Elevated Tryptase: Conditions and Pitfalls. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2436–7.
  122. 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 copy number. *Nat Genet*. 2016;48(12):1564–9.
  123. Jimenez-Rodriguez TW, Manuel Marco de la Calle F, Lozano-Cubo I, Montoyo-Anton RA, Soriano-Gomis V, Gonzalez-Delgado P, et al. Converter Phenotype: A New Profile That Is Not Exclusive to Taxanes. *Front Allergy*. 2022;2(January):1–9.

## ANEXO I

## CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

### Naturaleza:

En la UGC de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga se está desarrollando un estudio que pretende mejorar los conocimientos acerca de las reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos (sales de platino y taxanos).

- Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.
- Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.

El estudio tendrá una duración de tres años y precisa la realización de pruebas cutáneas intraepidérmicas e intradérmicas y la obtención de muestras de sangre para llevar a cabo estas investigaciones.

### Importancia:

Los mecanismos implicados en las reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos no son del todo conocidos. El hecho de que algunos individuos puedan recibir el tratamiento de primera línea con sales de platino o taxanos sin problemas y que otros desarrollen diferentes tipos de manifestaciones clínicas de diferente gravedad, hace pensar en la posibilidad de que participen diversos mecanismos. El estudio de estos mecanismos nos puede ayudar a comprender porqué ocurren estas reacciones, mejorar su diagnóstico y tratamiento e identificar factores de riesgo de su producción.

Es un trabajo de carácter científico y no tiene fines lucrativos. Su participación en él va a contribuir a mejorar el conocimiento del proceso que se analiza y que requiere la evaluación de un número grande de individuos para poder validarla.

### Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 3/2018, de 5 de diciembre.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

### Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

El estudio de las reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con quimioterapia (sales de platino y taxanos), consistirá en:

- Realización de pruebas cutáneas a distintas concentraciones de las sales de platino y taxanos implicados en la reacción. Esto consiste en la aplicación de cantidades mínimas de dichos fármacos por vía intraepidérmica e intradérmica, para ver si se producen pequeñas reacciones cutáneas. Estas pruebas pueden producir molestias locales en el lugar de punción (escozor o picor) que desaparecen en pocas horas. Se realizarán para confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad y antes y después de cada ciclo de desensibilización.

- Administración controlada del fármaco. Consiste en que a usted se le van a administrar, mediante infusión intravenosa, cantidades progresivamente crecientes del medicamento al que ha presentado la reacción. Esta prueba no está siempre indicada, por lo que antes de su realización el médico valorará el riesgo-beneficio. Sirve para diagnosticar correctamente si usted tiene alergia al medicamento lo que no quiere decir que, en un futuro más o menos lejano, no pueda sensibilizarse al mismo. Esta prueba no

está libre de riesgo y pueden producirse reacciones similares a las que originalmente usted presentó cuando se administró el quimioterápico en estudio. Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y por personal sanitario especializado en las mismas, estando supervisado continuamente. En caso de reacción, se llevarán a cabo las medidas necesarias para su tratamiento y resolución.

- Desensibilización. Consiste en que a usted se le va a administrar de forma intravenosa el quimioterápico con el que ha tenido la reacción, aumentando de una forma muy lenta la dosis, hasta llegar a la dosis que precisa para su tratamiento y que ha sido prescrita por su oncólogo. Sirve para lograr que tolere el quimioterápico al que es alérgico. Los efectos de esta técnica no duran para siempre, por lo que cada vez que necesite el medicamento, habría que realizarle de nuevo esta técnica. La prueba dura normalmente 4-6 horas.

En todo momento estará controlado por un equipo entrenado y con experiencia. A veces, durante la intervención, se producen reacciones que pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente. Las reacciones más frecuentes en general son leves y similares a los que se produjeron con el fármaco durante la reacción que motivó el estudio, resolviéndose con o sin tratamiento,

- Toma de muestras sanguíneas. Los riesgos a los que se exponen los pacientes son mínimos, ya que la extracción de sangre es una práctica habitual que no suele producir complicaciones, salvo ligeros hematomas, cuando se realiza por el personal técnico adecuado.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de alergología en el teléfono: 677903259 o en el correo electrónico: [proyectosasquimioterapia@gmail.com](mailto:proyectosasquimioterapia@gmail.com)





## ANEXO II

Fecha de Alta: 12/06/2018

## **FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

### **Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía**

#### **DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento, o las del sujeto al que representa, para donar sus muestras biológicas, así como la información asociada ( datos clínicos, epidemiológicos, genéticos, imágenes, u otros - ESPECIFICAR-), o las del sujeto al que representa, al Biobanco indicado, establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería de Salud/del Servicio Andaluz de Salud, que acoge colecciones de muestras biológicas e información asociada concebidas con fines diagnósticos, de investigación biomédica, o docencia o calidad, y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas y su información asociada son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dirección: Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Centro de Investigación Biomédica. Avda. del Conocimiento s/n · 18016 · Granada · España · Teléfono: + 34 958 894 672. Correo electrónico: [biobanco.ssipa@juntadeandalucia.es](mailto:biobanco.ssipa@juntadeandalucia.es).

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados e información asociada se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras biológicas e información asociada no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas y su información asociada, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará a su asistencia sanitaria.

Existe un apartado en el consentimiento en el que podrá decidir si quiere que sus muestras biológicas e información asociada se conserven de forma codificada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad) o anonimizada (eliminándose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).

Fecha de Alta: 12/06/2018

Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros de manera anónima o disociada. Sus muestras biológicas e información asociada a las mismas sólo se podrán ceder a terceros como uso exclusivo para la investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos, confirmación de hipótesis, adecuación tecnológica, controles de calidad, docencia, u otros usos de interés sanitario, pudiendo usted en cualquier momento establecer las restricciones de utilización que considere oportunas.

Si la naturaleza del proyecto en el que vaya a utilizarse la muestra biológica requiriese información asociada a la misma, y para la que fuese necesario la consulta de su historia clínica, el Biobanco establecerá un sistema de control y trazabilidad del acceso mediante una autorización previa y registros de acceso, que será responsabilidad del Director del nodo donde se lleve a cabo la consulta siempre que la muestra no hubiera sido anonimizada.

## 1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado del consentimiento referente a la obtención de muestras. Se podrán obtener diferentes tipos de muestras biológicas como sangre, tejidos, saliva, líquidos biológicos, uñas o pelo. En la hoja de consentimiento se indicarán los tipos de muestras a recoger de forma expresa en este acto de donación.

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante un procedimiento médico-quirúrgico asistencial, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Si, por el contrario, las muestras biológicas fueran extraídas expresamente para la donación al Biobanco, podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado en la hoja de información del procedimiento correspondiente.

## 2. Utilización de las muestras

Usted autoriza, con la firma del consentimiento informado, a que las muestras donadas puedan ser sean utilizadas en:

- *Investigación*: las muestras e información asociada podrán ser utilizados en cualquier investigación biomédica, en los términos que indica la ley. En el caso de que la obtención de la muestra se lleve a cabo a petición de un proyecto concreto, éste y su investigador principal quedarán reflejados en la hoja de consentimiento. El excedente de la muestra e información asociada, quedarán disponibles para su uso en otros proyectos de investigación biomédica si usted así lo indica. Sólo se cederán muestras a proyectos de investigación dentro de una misma línea y científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.
- *Docencia*: actividades de formación en el ámbito sanitario o biomédico.
- *Evaluación / Control de Calidad*: muchas de las actividades relacionadas con la investigación o el diagnóstico requieren la puesta a punto de equipos, validación de nuevas tecnologías y procedimientos, encaminados a

Fecha de Alta: 12/06/2018

mejorar el impacto en salud de la tecnología empleada. Para ello es necesario la utilización de muestras biológicas.

Para el caso de que las muestras se utilicen exclusivamente con fines docentes o de control de calidad, y no sea necesaria la información asociada, la conservación, cesión, y uso, se realizará siempre de forma anonimizada.

Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

### **3. Información relacionada con las muestras**

Si lo solicita, el Biobanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimizadas.

Al donar sus muestras al Biobanco, en este momento puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El Biobanco mantiene un registro detallado del lugar de realización de los análisis realizados.

La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

### **4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto**

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

### **5. Protección de datos y confidencialidad de la información**

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

Los datos personales recabados serán confidenciales y tratados de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

En cumplimiento de lo dispuesto en los artículos 13 y 14 del Reglamento General de Protección de Datos, le informamos lo siguiente:

- El responsable de este tratamiento de sus datos personales es el Servicio Andaluz de Salud. Avda. de la Constitución, 18. 41071 Sevilla
- Podrá contactar con el Delegado de Protección de Datos en la dirección electrónica [dpd.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:dpd.sspa@juntadeandalucia.es).

Fecha de Alta: 12/06/2018

- Los datos personales que nos proporcione serán utilizados con la finalidad de poder gestionar las muestras biológicas, quedando almacenados durante el tiempo necesario para cumplir con las obligaciones legales estipuladas.
- La base jurídica de este tratamiento es el consentimiento que nos presta al cumplimentar y firmar el documento de consentimiento informado, sin el cual no podríamos cumplir con la finalidad descrita
- Sus datos no serán cedidos a terceros, salvo que se disponga en una obligación legal.
- Puede usted ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, portabilidad de sus datos, y la limitación u oposición a su tratamiento, solicitándolo por escrito, con copia del DNI, a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla.

## **6. Derecho de revocación del consentimiento**

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar en cualquier momento, el consentimiento que ha firmado. Esta revocación podrá ser total o parcial. Si fuese parcial, podría especificar para los casos que quiere revocar su consentimiento que están identificados en el punto 2 de este documento. Además, usted puede solicitar la eliminación o la anonimización de dichas muestras biológicas. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dirección: Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Centro de Investigación Biomédica. Avda. del Conocimiento s/n · 18100 Armilla · Granada · España · Teléfono: + 34 958 894 672. Correo electrónico: [biobanco.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:biobanco.sspa@juntadeandalucia.es)

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

## **7. Información relativa a análisis genéticos**

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si sus muestras son anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

## **8. Otras consideraciones**

Una vez informado/a de los aspectos relacionados anteriormente en este documento, si decide donar dichas muestras deberá firmar el consentimiento informado para la donación.

Fecha de Alta: 12/06/2018

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO

### Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

**Apellidos y nombre del/de la Donante:**

.....

**DNI / NIE:** ..... **NUHSA:** .....

**Apellidos y nombre del/de la representante legal:**

.....

**DNI / NIE:** .....

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. .... declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de (*detallar tipo de muestras a recoger*) .....e información asociada, al Biobanco, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido

.....

- Tomadas mediante el procedimiento expreso (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para:

PROYECTO (actividades de investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos):

- Título: ....CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO-ENDOTIPO E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A QUIMIOTERÁPICOS (SALES DE PLATINO Y TAXANOS).....

- Investigador Principal: .BOGAS HERRERA, GÁDOR.....

- Código de Biobanco:....PI-0076-2019.....

Ejemplar para el Paciente

Fecha de Alta: 12/06/2018

El excedente de las muestras biológicas e información asociada obtenidas en el proyecto original podrán utilizarse en otros proyectos relacionados con:

- INVESTIGACIÓN
- EVALUACIÓN / CONTROL DE CALIDAD
- DOCENCIA

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada** (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en .....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente**:

- SI
- NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

- Teléfono: (*indicar número*).....
- Correo electrónico: (*indicar dirección*).....
- Otros: (*identificar*).....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda:

- SI
- NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



Fecha de Alta: 12/06/2018

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO

#### Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

**Apellidos y nombre del/de la Donante:**

.....

**DNI / NIE:** ..... **NUHSA:** .....

**Apellidos y nombre del/de la representante legal:**

.....

**DNI / NIE:** .....

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....		

.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. .... declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de (*detallar tipo de muestras a recoger*) .....e información asociada, al Biobanco, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido

.....

- Tomadas mediante el procedimiento expreso (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para:

PROYECTO (actividades de investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos):

- Título: ... CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO-ENDOTIPO E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A QUIMIOTERÁPICOS (SALES DE PLATINO Y TAXANOS).....

- Investigador Principal: ...BOGAS HERRERA, GÁDOR.....

- Código de Biobanco: ... PI-0076-2019.....

Fecha de Alta: 12/06/2018

El excedente de las muestras biológicas e información asociada obtenidas en el proyecto original podrán utilizarse en otros proyectos relacionados con:

- INVESTIGACIÓN
- EVALUACIÓN / CONTROL DE CALIDAD
- DOCENCIA

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada** (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en .....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente**:

- SI
- NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

- Teléfono: (*indicar número*).....
- Correo electrónico: (*indicar dirección*).....
- Otros: (*identificar*).....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda:

- SI
- NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

Fecha de Alta: 12/06/2018

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO

### Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

**Apellidos y nombre del/de la Donante:**

.....

**DNI / NIE:** ..... **NUHSA:** .....

**Apellidos y nombre del/de la representante legal:**

.....

**DNI / NIE:** .....

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. .... declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de (*detallar tipo de muestras a recoger*) .....e información asociada, al Biobanco, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido

.....

- Tomadas mediante el procedimiento expreso (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para:

PROYECTO (actividades de investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos):

- Título: ... CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO-ENDOTIPO E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A QUIMIOTERÁPICOS (SALES DE PLATINO Y TAXANOS).....
- Investigador Principal: ...BOGAS HERRERA, GÁDOR.....
- Código de Biobanco :...PI-0076-2019.....

Ejemplar para Documentación Clínica

Fecha de Alta: 12/06/2018

El excedente de las muestras biológicas e información asociada obtenidas en el proyecto original podrán utilizarse en otros proyectos relacionados con:

- INVESTIGACIÓN
- EVALUACIÓN / CONTROL DE CALIDAD
- DOCENCIA

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada** (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en .....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente**:

- SI
- NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

- Teléfono: *(indicar número)*.....
- Correo electrónico: *(indicar dirección)*.....
- Otros: *(identificar)*.....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda:

- SI
- NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.: