



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR ENDOFENOTIPOS DE UNA COHORTE
DE PACIENTES REACTIVOS A OXALIPLATINO**

AUTOR

Emilio José Narváez Fernández

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Tutor	Dr. D. Ricardo Madrigal Burgaleta
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Alergia a Fármacos (2023/24)</i>
©	Emilio José Narváez Burgaleta
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2024



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA
MÁSTER EN ALERGIA A FÁRMACOS

TÍTULO

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR ENDOFENOTIPOS DE UNA
COHORTE DE PACIENTES REACTIVOS A OXALIPLATINO**

AUTOR

EMILIO JOSÉ NARVÁEZ FERNÁNDEZ

TUTOR

RICARDO MADRIGAL-BURGALETA MD PHD

2023-2024

Agradecimientos

A mi familia por ser quienes crean las ilusiones que me impulsan en mi día a día.

Al Dr. Ricardo Madrigal, un modelo profesional y humano digno de imitar.

A la Universidad Internacional de Andalucía y todo su equipo, especialmente a los docentes; por su gran implicación en la superación del hombre.

Dedicatoria

A mi familia, especialmente a mi Ali, Miguel y los del cielo (LC, RL), por quienes intento superarme cada día.

A mis maestros, que sembraron en mí el espíritu de la incesante competencia académica.

Índice

Resumen	4
Abstract	4
Introducción	5
Justificación	7
Objetivos	8
Metodología	9
Tipo de estudio	9
Selección de muestra	9
Descripción de los endofenotipos analizados	10
Descripción y clasificación de endofenotipos	10
Descripción de endofenotipos en nuestra población de pacientes sensibles a oxaliplatino	10
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	22
Limitaciones	23
Bibliografía	24
Anexos	26

Resumen

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a fármacos, especialmente a agentes quimioterapéuticos como el oxaliplatino, plantean desafíos significativos en el tratamiento de pacientes con cáncer. La desensibilización es un proceso clave para reintroducir estos medicamentos de manera segura. Este estudio retrospectivo analizó 74 pacientes con hipersensibilidad al oxaliplatino, clasificándolos según endofenotipos definidos por Silver et al. Estos endofenotipos reflejan diferentes manifestaciones clínicas y mecanismos moleculares de reacciones adversas. El endofenotipo tipo I fue el más frecuente (70%), seguido por la liberación de citocinas (14%). Se observó que la edad y la gravedad de las reacciones variaban entre los endofenotipos. Se destacó la importancia de la desensibilización, pero también se señalaron los desafíos, como las modificaciones frecuentes de protocolos debido a reacciones durante el procedimiento. Además, se evaluaron las pruebas diagnósticas, mostrando que las pruebas cutáneas y las IgE específicas de oxaliplatino tienen utilidad, con ciertas consideraciones según el endofenotipo. Este enfoque basado en endofenotipos podría permitir una mejor personalización de los tratamientos y una predicción más precisa de las respuestas a la desensibilización en pacientes con hipersensibilidad al oxaliplatino.

Abstract

Hypersensitivity reactions (HR) to drugs, particularly chemotherapeutic agents such as oxaliplatin, pose formidable challenges in the management of cancer patients. Desensitization emerges as a pivotal process for the secure reintroduction of these medications. This retrospective analysis delves into 74 oxaliplatin-hypersensitive patients, categorizing them according to endophenotypes delineated by Silver et al. These endophenotypes encapsulate distinct clinical manifestations and molecular mechanisms of adverse reactions. Predominantly, endophenotype type I prevails at 70%, trailed by cytokine release at 14%. Noteworthy variations in age and reaction severity manifest among these endophenotypes. The study underscores the indispensability of desensitization, underscoring the inherent challenges such as frequent protocol modifications prompted by reactions during the procedure. Diagnostic tests come under scrutiny, with skin tests and oxaliplatin-specific IgE proving valuable, albeit with nuanced considerations contingent upon endophenotype distinctions. This endophenotype-centric approach holds promise for refining treatment personalization and providing more precise prognostic insights into desensitization responses among oxaliplatin-hypersensitive patients.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a fármacos constituyen uno de los principales obstáculos para garantizar el acceso continuo de los pacientes a sus tratamientos. El problema fundamental resulta de la limitación al acceso a moléculas de primera elección afectando directamente en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

La desensibilización (DE) es un procedimiento seguro y eficaz cuando lo realizan profesionales expertos. Permite la reintroducción de un fármaco tras haber sufrido una RH^{1,2}. Si bien, el procedimiento no está libre de riesgos y exige un estudio alergológico exhaustivo, la correcta estratificación del riesgo/beneficio para cada uno de los casos y la coordinación y planificación junto a varias especialidades médicas (farmacia, oncología, intensivistas, enfermería, entre otros) asegura su correcta administración^{1,2,3}. Así, es posible la reintroducción de fármacos de primera línea, desde antibióticos, antiinflamatorios, fármacos quimioterápicos y anticuerpos monoclonales^{4,5,6}.

Sin embargo, la DE es un proceso antigénico específico y temporal, por tanto, la tolerancia medicamentosa sólo persiste mientras se mantenga la administración del fármaco en cuestión, situación que varía en función del paciente como del proceso patológico. Así, cada dosis deberá administrarse mediante un protocolo de DE (repetido o con ciertas modificaciones) y es posible que durante su realización por variables emergentes (muchas veces no predecibles) se presenten nuevos episodios de RH. Situación que debe ser solventada por el alergólogo que además programará un nuevo estudio^{4,5,7}.

En el caso de los platinos (oxaliplatino, el carboplatino y el cisplatino) son fármacos quimioterápicos fundamentales en el tratamiento de determinados tumores gastrointestinales y ginecológicos. Nos centraremos, desde el punto de vista alergológico en el oxaliplatino, debido a su gran heterogeneidad al momento de reportes de RH. Es un agente platino de tercera generación y fármaco de primera línea y adyuvancia en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se ha reportado una tasa de RH que varía entre el 10% y el 19%, con reacciones graves en el 0,5% al 2% de casos^{4,5,8,9}. Se han documentado desde RH inmediata producidas por liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, reacciones mediadas por liberación masiva del factor de necrosis tumoral alfa e IL-6. Además, de RH de tipo II (trombopenia y anemia hemolítica), tipo III (urticaria, vasculitis) y tipo IV. Precisamente en las reacciones inmediatas los protocolos de DE suelen ser eficaces, aunque por lo general en el caso de ésta

molécula son frecuentes las modificaciones continuas del protocolo por reacciones durante su administración^{8,9,10}.

Justificación

El conocimiento de los mecanismos moleculares, características clínicas particulares y respuestas al tratamiento ha permitido una mejor comprensión y manejo (diagnóstico, tratamiento y pronóstico) de enfermedades tan complejas como el asma o la fibrosis pulmonar^{12,13}. Sin embargo, este enfoque ha sido poco explorado en el campo de las RH por fármacos. En una publicación se consideró sólo los endofenotipos en relación con fármacos biológicos¹⁴. Y más recientemente se publicó un análisis que caracterizó y clasificó a pacientes reactivos a oxaliplatino, concluyendo que el enfoque por endofenotipos podría mejorar la individualización de las RH¹¹. Por tanto, el enfoque de manejo de las RH a fármacos antineoplásicos (como el oxaliplatino) por endofenotipos debe ser más explorado. Ya que la identificación de estos endofenotipos nos permitiría potencialmente predecir la respuesta durante la DE y diseñar protocolos personalizados a cada paciente.

Objetivos

Considerados los antecedentes descritos nuestro principal objetivo fue clasificar y describir de acuerdo con los endofenotipos definido por Silver et al¹¹. las características clínicas y alergológicas, con fines de desensibilización, en una amplia cohorte de pacientes reactivos a oxaliplatino.

Además, evaluamos la utilidad de las pruebas cutáneas y de las IgE específicas a oxaliplatino en cada uno de los grupos de endofenotipos mediante la descripción de los principales indicadores e índices diagnósticos.

Metodología

Tipo de estudio

Presentamos un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. Analizamos la base de datos de pacientes reactivos a oxaliplatino que se describe en el trabajo de Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta et al¹⁵. quienes publicaron una serie de pacientes evaluados entre enero 2011 y enero de 2014, para valorar posibles desensibilizaciones a antineoplásicos. Considerando por separado la subpoblación de 74 pacientes reactivos al antineoplásico (oxaliplatino). En el trabajo del grupo de Silver et al¹¹. A partir de una cohorte de 48 pacientes, reclutados entre enero de 2014 a julio de 2017, hipersensibles al oxaliplatino que recibieron 266 desensibilizaciones se describen las características de los diferentes endofenotipos de estos pacientes reactivos a este antineoplásico en específico. Nuestro análisis se realizó entre diciembre de 2023 y enero de 2024. Publicamos la descripción de las características clínicas y alergológicas de la población de 74 pacientes reactivos a oxaliplatino de acuerdo con los endofenotipos descritos previamente¹¹. Además, analizamos la utilidad de las pruebas (in vivo -punción cutánea- e in vitro -IgE específicas) en este grupo de pacientes.

Selección de muestra

Seleccionamos el estudio de Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, et al.¹⁵ Debido a que estos autores evaluaron un total de 186 pacientes reactivos a agentes antineoplásicos y biológicos. El objetivo descrito fue la valoración de la utilidad de la prueba de provocación farmacológica (PPF) como herramienta diagnóstica previa a la DE. Describen un protocolo diagnóstico estricto basado en una anamnesis estructurada, pruebas cutáneas, valoración y estratificación del riesgo antes de la provocación y PPF.

Además, describen un análisis de 74 pacientes reactivos al oxaliplatino (nuestra muestra de análisis). Donde se detallan las características clínicas de estos pacientes y los resultados de su protocolo diagnóstico, anexo I. Publicaron una evaluación de los índices de utilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas (prueba intraepidérmica y de intradermorreacción) y de la IgE específica al oxaliplatino, anexo II. Concluyeron que la IgE específica de oxaliplatino y las pruebas cutáneas muestran una buena especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y razón de verosimilitud positiva. Además, tras un análisis más detallado hipotetizan posibles fenotipos, describiendo que la expresión de fiebre/escalofríos durante la administración de quimioterapia puede ser el *“preludio de reacciones anafilácticas más graves en futuras*

administraciones”. Por lo que sugieren en este tipo de pacientes una evaluación alérgica cuidadosa.

Descripción de los endofenotipos analizados

El grupo de Silver et al.¹¹, publicó un artículo en el que se señala la dificultad que supone la variedad de RH inmediata relacionadas con oxaliplatino. Ya que pueden manifestarse tanto como reacciones de tipo I, que responden a la desensibilización y como reacciones atípicas, posiblemente por reacciones de liberación de citocinas independientes del mastocito y refractarias a la desensibilización. Por lo que con la finalidad de mejorar la predicción de los resultados de la desensibilización y personalizar los planes de tratamiento se analizaron múltiples variables (clínicas y biomarcadores) de 48 pacientes hipersensibles al oxaliplatino (sometidos a 266 desensibilizaciones) describiendo finalmente cuatro endofenotipos que se consideramos a continuación:

Descripción y clasificación de endofenotipos

Su construcción se basó la siguiente asociación: revisión bibliográfica^{14,16,17}; revisión independiente de alergólogos-inmunólogos de otras instituciones y la opinión experta del equipo de alergia a medicamentos y desensibilización del grupo de Silver et al.¹¹

Por lo tanto, se describieron 3 categorías de síntomas: los de tipo I (a reacción clásica mediada por mastocitos), reacción de liberación de citoquinas (RLC) y “cualquiera de las dos” (síntoma compatible con una reacción de tipo I o una RLC). Así obtenemos 4 categorías o endofenotipos: tipo I, liberación de citocinas (RLC), mixto (al menos 1 síntoma de tipo I y 1 síntoma RLC) y “cualquiera”.

Descripción de endofenotipos en nuestra población de pacientes sensibles a oxaliplatino

Analizamos nuestra cohorte de 74 pacientes sensibles a oxaliplatino, del anexo I. Se reagruparon los casos, basándonos en las definiciones publicadas en el artículo de Silver et al.¹¹. Endofenotipos: tipo I, RLC, mixto o “cualquiera”.

Posteriormente realizamos un análisis descriptivo de las características de los pacientes. Decidimos excluir del análisis al grupo mixto dado que sólo identificamos 3 casos con este endofenotipo. Para la descripción utilizamos medidas de tendencia central con distribución asimétrica (mediana y cuartiles primero-tercero). Utilizamos software de licencia libre que se puede encontrar en la página web de la sociedad andaluza de medicina intensiva y unidades coronarias.

Además, en cada grupo analizamos el comportamiento de los índices de diagnóstico, tanto para las pruebas cutáneas (realizadas como se ha descrito previamente^{11,15,19}) como para las IgE específicas de oxaliplatino (utilizamos 2 puntos de corte arbitrarios [tomados del trabajo de Álvarez-Cuesta E¹⁵] -0,10 UI/I y 0,35 UI/I-; tal como se realizó en el análisis previo). Utilizamos como patrón de oro el resultado de la PPF. Finalmente, 64 casos fueron considerados en el análisis (diagnóstico final confirmado) y fueron excluidos 10 casos por diferentes motivos (no cumplían criterios para que su diagnóstico final fuese positivo ni negativo). El cálculo de los parámetros fue realizado con el software de licencia libre que se puede encontrar en la página web de la sociedad andaluza de medicina intensiva y unidades coronarias. El intervalo de confianza fue del 95%.

Los resultados del endofenotipo “cualquiera” no son valorables pues, aunque la n del grupo fue de 9 casos, 3 correspondían a los excluidos por diagnóstico final inconcluso lo que generó resultados no válidos (como detallamos en el pie de la tabla correspondiente). Tampoco se analizan los resultados del grupo mixto dado que sólo identificamos 3 casos.

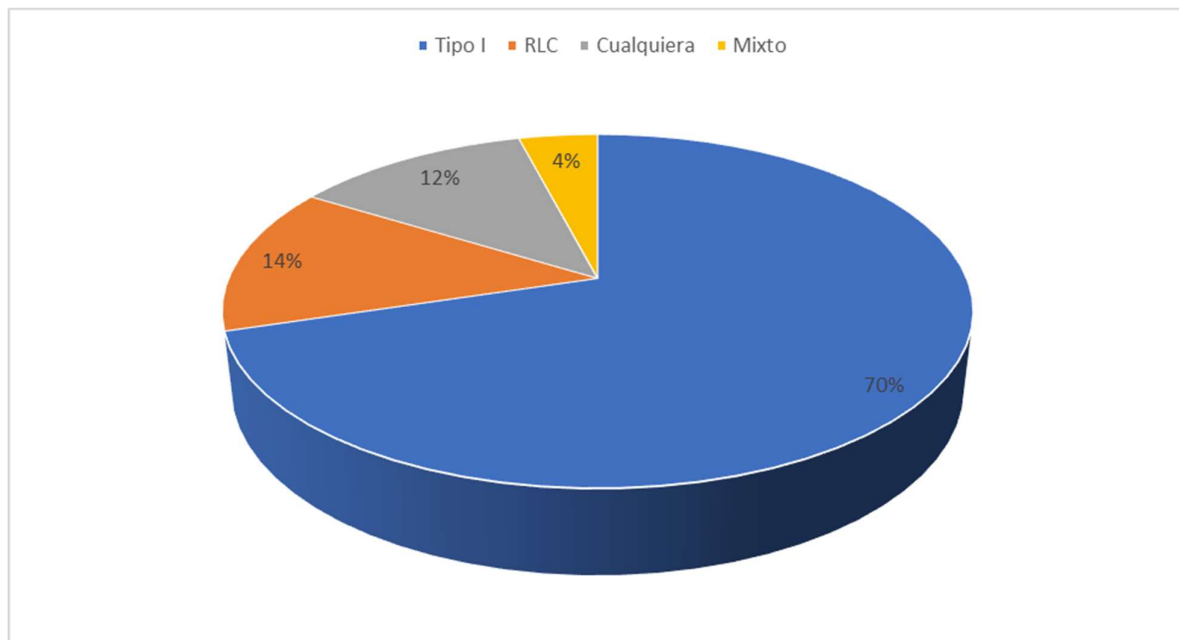
Resultados

Analizamos 74 pacientes reactivos a oxaliplatino. En la tabla I se puede observar que la categoría tipo I fue la más frecuente con el 70% (n=52) de casos seguidos de los pacientes con reacción de liberación de citocinas 14% (n=10). Además, la distribución por sexo no presentó diferencias importantes, mientras que la tendencia de edad en el grupo RLC fue menor (edad 57 años) frente al grupo de tipo I (edad 64 años).

Tabla I

Endofenotipos	N.º sexo masculino (%)	Mediana de edad (Q1-Q3)
Tipo I	32/52 (62%)	64 años (56-73)
CRR	5/10 (50%)	57,5 años (51-64)
Cualquiera	4/9 (44%)	57 años (48-72)
Mixto	3/3 (100%)	59 años (no calculable)

Figura I. Distribución de endofenotipos



En la tabla II podemos observar que el grado de la reacción inicial tanto para el grupo de tipo I como RLC fue similar para los 3 grados de gravedad descritos por Brown¹⁸. Mientras que el reporte de “reacciones” previas al protocolo de desensibilización fue más elevado en el grupo liberador de citocinas (60%, n=6/10).

Como se ha descrito previamente el número de exposiciones previas a la reacción de hipersensibilidad en el grupo de tipo I fue de 7 (Q1 2,3-Q3 10,8). Curiosamente en el grupo clasificado como “cualquiera” la mediana también fue de 7. Mientras que en el grupo RLC la mediana fue más alta 22 (Q1 13,5-25,7).

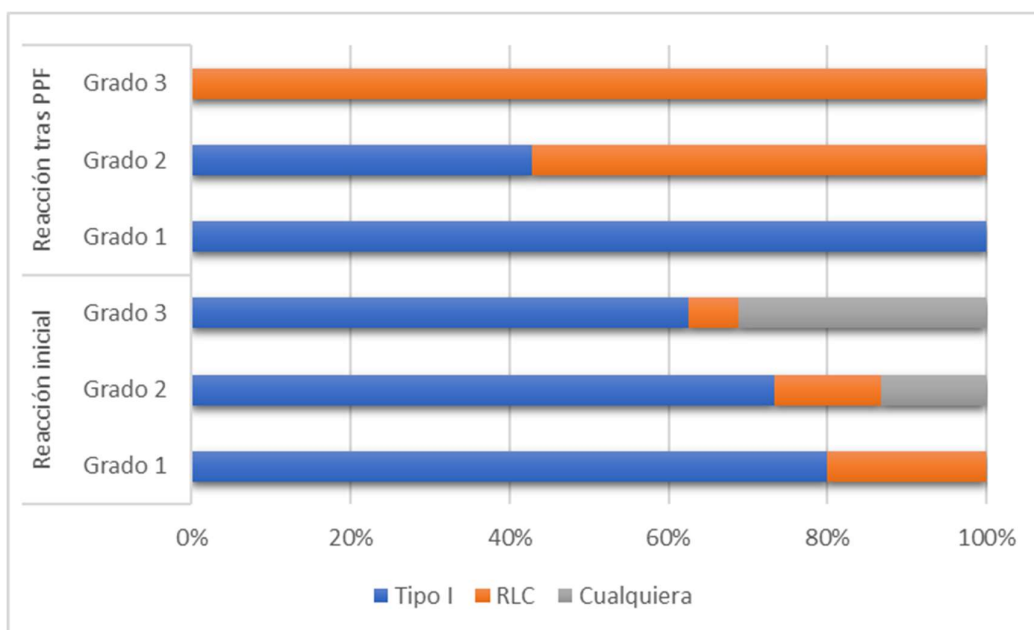
La tasa de pruebas de provocación farmacológica fue mayor en el grupo RLC 55% (n=5/9) casos; además la clasificación del grado de reacción tras la provocación se modificó, siendo del grado dos (80%) y del grado tres (20%) más frecuentes. Curiosamente los valores de triptasa fueron similares en ambos grupos de endofenotipos, mediana 4,9 para el tipo I y 5,2 para RLC.

Tabla II

		Tipo I	CRR	Cualquiera
Reacción inicial por Brown	<i>Grado 1, n (%)</i>	20 (39%)	5 (50%)	0
	<i>Grado 2, n (%)</i>	22 (42%)	4 (40%)	4 (44%)
	<i>Grado 3, n (%)</i>	10 (19%)	1 (10%)	5 (56%)
Reacciones previas <i>n (%)</i>		13/52 (25%)	6/10 (60%)	2/9 (22%)
Exposiciones previas a la reacción inicial <i>mediana (Q1-Q3)</i>		7 (2,3-10,8)	22 (13,5-25,7)	7 (3,5-12)
DPT positivas n (%)		10/27 (37%)	5/9 (56%)	1/2 (50%)
Reacción tras DPT por Brown	<i>Grado 1, n (%)</i>	7/10 (70%)	0	
	<i>Grado 2, n (%)</i>	3/10 (30%)	4/5 (80%)	NA
	<i>Grado 3, n (%)</i>	0	1/5 (20%)	
Medida de Triptasa tras DPT positivo <i>mediana (Q1-Q3)</i>		4,98 (2,3-6,5)	5,2 (4,8-23,8)	NA

No describimos el endofenotipo mixto dada el bajo número de casos identificados (n=3).
NA: Dado que sólo contamos con 1 dato no se calcularon las medidas de tendencia central.

Figura II. Comparación de la frecuencia de gravedad de reacciones (inicial y tras PPF)



En la tabla III detallamos los resultados del análisis de los indicadores diagnósticos tanto para las pruebas cutáneas como para las IgE específicas. La prueba de provocación farmacológica se consideró como el patrón de oro diagnóstico. Así se consideraron 64 casos y 10 fueron excluidos porque el diagnóstico fue inconcluso. En la tabla III se excluye del análisis a los grupos “cualquiera” y mixto dado el pequeño número de pacientes.

Tabla III

Endofenotipo tipo I (n=52). Se excluyen 7 casos dado que no se llegó al diagnóstico final

IgEs oxaliplatino	Corte 0,10 UI/L (IC 95%)	Corte 0,35 UI/L (IC 95%)
Sensibilidad	43% (25-61)	36% (18-53)
Especificidad	76% (56-97)	94% (83-105)
VPP	75% (54-96)	91% (74-108)
VPN	45% (27-63)	47% (30-64)
CP +	1,82 (0,7-4,8)	6,07 (0,9-43,3)
CP -	0,75 (0,5-1,1)	0,68 (0,5-0,9)

Test cutáneos (intraepidérmica/intradermorreacción)	(IC 95%)
Sensibilidad	64% (47-82)
Especificidad	88% (73-104)
VPP	90% (77-103)
VPN	60% (41-79)
CP +	5,46 (1,4-20,7)
CP -	0,4 (0,2-0,7)

Endofenotipo RLC (n=10)

IgEs oxaliplatino	Corte 0,10 UI/L (IC 95%)	Corte 0,35 UI/L (IC 95%)
Sensibilidad	50% (10-90)	17% (-13-46)
Especificidad	75% (33-117)	75% (33-117)
VPP	75% (33-117)	50% (-19-119)
VPN	50% (10-90)	38% (4-71)
CP +	2 (0,3-13)	0,6 (0,06-7,9)
CP -	0,67 (0,25-1,8)	1,1 (0,46-2,7)

Test cutáneos (intraepidérmica/intradermorreacción)	(IC 95%)
Sensibilidad	17% (-13-46)
Especificidad	100% (100-100)
VPP	100% (100-100)
VPN	44% (12-77)
CP +	No calculable
CP -	0,83 (0,58-1,2)

“Cualquiera” (n=9). Se excluyen 3 casos dado que no se llegó al diagnóstico final.

IgEs oxaliplatino	Corte 0,10 UI/L (IC 95%)	Corte 0,35 UI/L (IC 95%)
Sensibilidad	80% (45-115)	40% (-3-83)
Especificidad	0 (0-0)	0 (0-0)
VPP	80% (45-115)	67% (13-120)
VPN	0 (0-0)	0 (0-0)
CP +	0,8 (0,52)	0,4 (0,1-1,2)
CP -	No calculable	No calculable

Test cutáneos (intraepidérmica/intradermorreacción)	(IC 95%)
Sensibilidad	80% (45-115)
Especificidad	100% (100-100)
VPP	100% (100-100)
VPN	50% (-19-119)
CP+	No calculable
CP-	0,2 (0,03-1,15)

Discusión

La desensibilización es un proceso antígeno específico y temporal. Implica un estudio alergológico exhaustivo. Sólo así es posible la reintroducción de un fármaco tras una RH. Está indicada en pacientes que reaccionan a la primera línea de tratamiento y carecen de alternativas efectivas.

En el caso de los pacientes alérgicos a los fármacos quimioterapéuticos suelen necesitar DE repetidas a largo plazo debido a los programas de dosificación intermitente de esos fármacos. Y pueden producirse RH variables que requieren modificaciones incluso durante el procedimiento de DE de tal manera que se adapten continuamente los protocolo para evitar las reacciones¹¹⁻¹⁹.

El oxaliplatino, agente de platino de tercera generación constituye la primera línea tratamiento y adyuvancia del cáncer colorrectal metastásico. Se ha documentado que estos pacientes presentan una tasa de reacciones adversas graves que oscila entre el 10% y el 19%. Además, las reacciones tan heterogéneas al oxaliplatino obligan a diversas modificaciones en los protocolos de DE (incluso en pleno curso de tratamiento)^{11,15,19-21}.

Si bien, la mayoría de las reacciones causadas por las sales de platino cursan con la clínica típica de las reacciones producidas por liberación de mediadores por los mastocitos y los basófilos. También se han descrito reacciones producidas por mecanismos inmunológicos tipo II (trombopenia y anemia hemolítica), tipo III (urticaria, vasculitis) y tipo IV. Además, pueden producir reacciones clásicamente denominadas “*infusionales*” que aparecen, generalmente, entre minutos y varias horas después de la administración de los análogos de platino. Cursando característicamente con escalofríos, fiebre, dolor abdominal, hipotensión y opresión¹⁹⁻²¹.

El trabajo de Silver et al.¹¹, proporcionan una clasificación de las RH al oxaliplatino más amplia que la clásica reacción de tipo I del sistema de Coombs y Gell Silver. Mediante la introducción del concepto del sistema de endofenotipos. Es un sistema de clasificación que describe variantes de la enfermedad basándose en sus características clínicas, mecanismos moleculares y respuestas al tratamiento. Permite el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizados de la enfermedad¹². Así podríamos incluso predecir las posibles respuestas a la desensibilización y el desarrollo de tolerancia.

El estudio de Álvarez Cuesta del grupo del Hospital Ramón y Cajal¹⁵ publicado en el 2015, se analizaron 186 pacientes con el objetivo de valorar la utilidad de la prueba de provocación farmacológica previo a realizar desensibilización a fármacos antineoplásicos y biológicos. Del total de pacientes del estudio, 74 eran reactivos a oxaliplatino. Se publicaron sus características clínicas y la gravedad de las reacciones. Además, se observó que tanto la IgE específica de oxaliplatino como la prueba cutánea muestran una buena especificidad, VPP y cociente de probabilidad positivo. Sin embargo, en ese momento el concepto de endofenotipos no estaba publicado. Por tanto, no fue posible la clasificación por grupos ni se analizó más a fondo estos subconjuntos. Sin embargo, los autores sugirieron que los pacientes que sufren inicialmente síntomas atípicos (fiebre, escalofríos), podían beneficiarse una evaluación alergológica cuidadosa, ya que estas reacciones pueden ser el preludio de reacciones anafilácticas graves en las siguientes administraciones (por ejemplo, uno de los pacientes con estos síntomas atípicos, presentó cuadro de anafilaxia grave durante la PPF).

Por tanto, la técnica de DE es indispensable para la administración repetida de oxaliplatino en pacientes con neoplasia colorrectal e hipersensibilidad al oxaliplatino^{3,32,33}. Nosotros clasificamos de acuerdo con los preceptos de los endofenotipos del grupo del Silver et al., la cohorte de 74 pacientes reactivos al oxaliplatino.

Nosotros observamos que las reacciones correspondientes al endofenotipo I fueron más frecuentes 70% (n=52/74). De hecho, la distribución de casos por grupo de endofenotipo fue similar a la publicada por Silver et al.¹¹. Además, en consonancia con las estadísticas del cáncer colorrectal^{11,15} (principal indicación del oxaliplatino) en los 4 tipos de endofenotipos el sexo masculino fue mayoritario, salvo el grupo denominado mixto, en el que curiosamente encontramos 3 casos, todos del sexo masculino.

Se ha publicado con respecto a la edad, que existe una tendencia con el grado de reacción, tanto reacciones iniciales como durante la DE. Así, en los pacientes más jóvenes existen más probabilidades de presentar una RLC durante la desensibilización. Además, la edad media de un paciente con una reacción de tipo I durante la DE fue de 57,4 años, mientras que la de un paciente con una RLC durante la DE fue de 49,8 años ($p < 0,005$)¹¹.

En nuestra población la edad predominante se establece entre la quinta y sexta décadas de la vida. Salvo en el grupo RLC en el que observamos una tendencia a ser un grupo con más joven (mediana 57 años). Este dato puede ser importante, ya que durante el primer contacto con un

paciente para valorar desensibilización a oxaliplatino la edad nos aportaría pistas para la estratificación del riesgo del paciente.

En nuestra población la gravedad de la reacción inicial fue similar tanto para el endofenotipo tipo I como RLC. No consideramos los otros grupos (mixto y “cualquiera”) debido a que la baja frecuencia de datos que impide la publicación de valores para el análisis. Otros autores¹¹ han observado que la edad mostró una tendencia con respecto al grado de reacción tanto durante las RH iniciales como durante las DE, presentando los pacientes más jóvenes reacciones más graves que los pacientes mayores. Nosotros hipotetizamos que este último hallazgo podría ser el esperable dado que a mayor edad es más probable la senescencia del sistema inmune.

En el grupo de RLC observamos que el número de reacciones y exposiciones previas a la reacción inicial (que justificó la desensibilización) fue mayor 60% (n=6/10) y mediana 22 (Q1 13,5-Q3 25,75), respectivamente. Es posible que este hallazgo se deba a que hasta hace poco tiempo este tipo de reacciones se consideraban en relación a la infusión (por tanto, de un aparente bajo grado) y no se trataban mediante los protocolos de desensibilización. Mientras que en el grupo de tipo I y mixto el número de exposiciones previas fue coincidentemente 7, como se ha publicado en múltiples ocasiones¹⁻¹⁵.

Como parte del protocolo de diagnóstico se realizaron pruebas de provocación farmacológica en aquellos casos que no tenían contraindicaciones. Observamos que el endofenotipo RLC fue en el que con más frecuencia se realizó este tipo de procedimiento, 55% (5/9) mientras que en el de tipo I fue 37% (n10/27). Las explicaciones pueden ser tanto que en este grupo las reacciones iniciales no tienen por qué ser más graves como también que la utilidad de las pruebas cutáneas sea más limitada.

Sin embargo, el grado de reacción tras la PPF se modificó observando una mayor tendencia a grados elevados en el grupo RLC (grado 2: 80% y grado 3: 20%) frente al tipo I (grado 1: 70% y grado 2: 30%). Este hallazgo refuerza la idea que la PPF debe ser realizada en un entorno hospitalario por profesionales de experiencia. Y creemos que no debe desalentar la realización de la PPF tanto porque nuestra n es escasa como para sugerir conclusiones categóricas como también por la utilidad de realizar diagnósticos de hipersensibilidad certeros que justifiquen (y no magnifiquen) los resultados de los tratamientos de DE.

El nivel de triptasa tras la PPF fue valorado y tanto en el grupo de tipo I como para el grupo de RLC fue elevado mediana 4,9 vs 5,2, respectivamente. Tal como se ha publicado consideramos que este marcador no parece categórico a la hora de la clasificación por endofenotipos en pacientes reactivos a oxaliplatino. Además, se ha reportado que no parece útil para predecir el tipo de reacción durante la administración de la desensibilización^{11,15,22,23}.

Respecto al análisis de los indicadores diagnósticos de los principales marcadores biológicos usados en la evaluación alérgica. Tanto pruebas cutáneas (intraepidmoreacción como intradermoreacción) como IgE específicas de oxaliplatino. Utilizamos los mismos criterios internacionalmente aceptados para su procedimiento de realización e interpretación¹¹⁻¹⁵. Excluimos a los grupos mixto y “cualquiera” debido a que la baja n lo cual no permitió su análisis como ya detallamos en el apartado de material y métodos.

Los resultados de las pruebas cutáneas en el grupo de tipo I son aceptables en todas las cuantificaciones. Observamos que los parámetros de especificidad, VPP y cociente de probabilidad positivos se mantiene elevados. Además, observamos una mejora de la sensibilidad y del valor predictivo negativo (VPN). Respecto a los datos publicados por Alvarez-Cuesta et al¹¹. Consideramos que estos resultados son previsibles debido a que la mayoría de las reacciones son de tipo I. En el grupo RLC resaltan los mismos indicadores (los demás podría decirse que no guardan utilidad), con resultados muy altos. Es probable que estos resultados se deban a la utilidad de las pruebas cutáneas para valorar reacciones en que la célula fundamental es el mastocito (quizás forme parte de la vía final en ambos tipos de reacción).

Respecto a la valoración de IgE específicas en el grupo 1, nuevamente observamos que mejoran los parámetros de especificidad, VPP y coeficiente de probabilidad positivo respecto al análisis publicado sin endofenotipos de los pacientes. Además, el corte en 0,35 UI/L parece ser el de mayor utilidad. Mientras que en el grupo RLC los resultados son mucho más desalentadores y podrán tener alguna utilidad respecto a la especificidad, VPP y coeficiente de probabilidad positivo cuando el corte de IgE considerado es de 0,10 UI/L. Nuevamente es posible que estos resultados estén en relación a que el mediador de las reacciones de tipo I es la IgE.

Por tanto, podemos considerar que los endofenotipos de los pacientes reactivos a oxaliplatino son indispensables en tiempos de personalización de la medicina debido a que mejoran la interpretación de pruebas alérgicas, estratificación del riesgo inicial, estructuración del protocolo de prueba de provocación, diseño del protocolo de desensibilización y sus posibles

ajustes. Asegurando tanto el mejor acceso al tratamiento de primera línea como mejorando la calidad de vida, tanto como sea posible, para estos pacientes.

Conclusiones

- Los pacientes reactivos a oxaliplatino en su mayoría son del sexo masculino y de entre la quinta, sexta década de la vida.
- La clasificación por endofenotipos es un procedimiento rápido, práctico y accesible para la mayoría de los centros con servicio de alergia.
- La organización mediante los endofenotipos permite una mejor toma de decisiones en cuanto la interpretación de pruebas cutáneas, IgE específicas y estratificación del riesgo (previo a la decisión de la prueba de provocación farmacológica).
- Aquellos pacientes reactivos a oxaliplatino de menor edad (mediana de 57 años) podrían encasillarse (al menos a priori) en el grupo de paciente RLC.
- En el grupo de pacientes RLC parece ser más frecuente que al realizar la historia clínica encontremos un mayor número de reportes de reacciones previas y de exposiciones previas a la reacción inicial (que justifica la desensibilización).
- En el grupo de tipo I y “cualquiera” se mantiene la mediana (n=7) de exposiciones previas a la reacción inicial. Por tanto, debemos estar atentos en este grupo de pacientes.
- El grado de reacción inicial (por escala de Brown) no parece útil a la hora de establecer el endofenotipo del paciente. Además, no parece predecir el grado de gravedad tras una prueba de provocación farmacológica.
- Los niveles de triptasa si bien son indicadores de anafilaxia no parecen aportar a la hora de decidir el grupo de endofenotipos de los pacientes reactivos al oxaliplatino.
- Las pruebas cutáneas parecen ser la mejor aproximación diagnóstica en estos pacientes (dado su menor precio y su teórico mejor acceso) tanto en el grupo de tipo I como en el grupo de RLC dados sus elevados valores de especificidad (88% y 100%), valor predictivo positivo (90% y 100%) y coeficiente de probabilidad positivo (5,46 y no calculable), respectivamente.
- Las IgE específicas a oxaliplatino también tiene utilidad. Pero parece restringida al grupo de tipo I, en especial con el punto de corte de 0,35 UI/L, debido a sus altos valores de especificidad (94%), valor predictivo positivo (91%) y coeficiente de probabilidad positivo 6,07.

Limitaciones

- La principal limitación de nuestro estudio es la población que representa una “n” población pequeña. Sin embargo, es un hallazgo esperable dado el comportamiento de la enfermedad (en su mayoría pacientes oncológicas con alta mortalidad). Lo que justifica que no fuese posible el cálculo de los parámetros de índices diagnósticos en los endofenotipos mixto y “cualquiera”.
- Además, no se realizó un análisis de asociación de variables y por tanto la significación de nuestros hallazgos es una tarea pendiente.
- Quizás, en el futuro aumentando la n poblacional se pueda resolver y robustecer nuestras conclusiones.

Bibliografía

1. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504.
2. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
3. 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;137:1154-64.
4. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Ángel-Pereira D, Ferreira-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* 2013;68(7):853-61.
5. 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* [Internet] 2015;115(5):422-8.
6. Kepil Özdemir S, Görgülü B, Doğanay Erdoğan B, Dursun AB, Göksel Ö, Öztürk AB, et al. Effect of drug desensitization on drug hypersensitivity-related quality of life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;41:1-5.
7. Madrigal-Burgaleta R, Vázquez-Revuelta P, Marti-Garrido J, Leonart-Bellfill R, Ali FR, Alvarez-Cuesta E. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy. *Allergy* [Internet] 2021 Mar 8;n/a(n/a).
8. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:56-62.
9. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009;76:36-41.
10. Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, Ioroi T, Fujii M, Yamauchi H, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int J Med Sci.* 2011; 8: 210-5.
11. Silver J, García-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.
12. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell L-O, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-556.
13. Papi A, Saetta M, Fabbri L. Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? *Eur Respir J* 2017;49:1-3.
14. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:159-70.e2.

15. Álvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Ángel-Pereira D, Urena-Tavera A, Zamora-Verduga M, López-González P, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy* 2015;70(7):784–94.
16. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:341-84.
17. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.
18. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):371–6.
19. De las Vecillas Sánchez L, Alenazy L, García-Neuer M, Castells M. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet] 2017;18(6):1316.
20. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(3):593–9.
21. 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* [Internet] 2018;177(3):274–80.
22. Moñino-Romero S, Vecillas LDL, 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).
23. Jiménez-Rodríguez T, García-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy* [Internet] 2018;11:121–42.

Anexos

Anexo I

Datos tomados del artículo: Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, Berges-Gimeno MP. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. Allergy 2015; 70: 784–794.

Organizados respecto al tipo de endofenotipos

Endofenotipo tipo I

Grado* inicial	Reacciones previas	Exposiciones previas	PPF (resultado)	Triptasa a los 60 minutos del PPF	Grado* de reacción por PPF	DF
1	0	16	0			0
1	0	9	0			0
1	0	13	1	8,02	1	1
1	0	0	0			0
1	0	23	0			0
1	0	0	0			0
2	1	2	1	5,2	2	1
2	0	15	0			0
2	1	19	0			0
1	0	12	0			0
1	0	6	0			0
2	0	0	0			0
2	0	11	0			0
2	0	0	0			0
1	0	6	1	4,77	1	1
2	0	8	1	6,07	1	1
2	1	8	1	3,7	1	1
2	0	3	1	2,25	1	1
1	1	5	1	1,23	2	1
1	0	15	0			0
3	0	8	0			0
2	0	1	0			0
1	1	7	UN			1
3	0	9	UN			1
2	1	7	UN			1
1	0	4	UN			1
2	1	3	UN			1
2	0	8	UN			1
2	0	7	UN			1
3	0	9	UN			1
1	1	26	UN			1

2	0	5	UN			1
1	1	10	UN			1
3	0	14	UN			1
2	0	10	UN			1
2	0	0	UN			UC
2	0	12	UN			UC
3	0	1	UN			UC
2	0	1	0			0
2	0	5	UN			UC
1	1	5	UN			UC
3	0	19	1	5,84	1	1
2	0	1	UN			1
3	0	7	UN			1
3	0	5	UN			1
3	1	8	UN			1
1	0	0	UN			UC
3	0	1	UN			UC
1	0	12	UN			1
2	0	2	1	7,94	1	1
1	1	6	0			0
1	1	4	1	2,27	2	1

*Grado de reacciones por escala de Brown. **PPF** Prueba de provocación farmacológica. **DF** Diagnóstico final. **UC** Diagnóstico no confirmado. **UN** No realizado.

Endofenotipo reacción de liberación de citocinas (RLC)

Grado* inicial	Reacciones previas	Exposiciones previas	PPF (resultado)	Triptasa a los 60 minutos del PPF	Grado* de reacción por PPF	DF
2	1	24	1	5,2	2	1
2	0	28	1	4,77	2	1
2	1	21	1	4,85	2	1
3	1	23	1	8,1	2	1
2	1	29	0			0
1	0	25	0			0
1	0	14	0			0
1	1	10	1	39,6	3	1
1	1	14	0			0
1	0	12	UN			1

*Grado de reacciones por escala de Brown. **PPF** Prueba de provocación farmacológica. **DF** Diagnóstico final. **UC** Diagnóstico no confirmado. **UN** No realizado.

Endofenotipo “Cualquiera”

Grado inicial	Reacciones previas	Exposiciones previas	PPF (resultado)	Triptasa a los 60 minutos del PPF	Grado de reacción por PPF	DF
2	0	12	0			0
3	1	3	UN			1
3	0	7	UN			1
3	1	1	UN			UC
3	0	13	1	16,8	2	1
2	0	12	UN			1
2	0	4	UN			UC
2	0	4	UN			UC
3	0	11	UN			1

*Grado de reacciones por escala de Brown. **PPF** Prueba de provocación farmacológica. **DF** Diagnóstico final. **UC** Diagnóstico no confirmado. **UN** No realizado.

Endofenotipo mixto

Grado inicial	Reacciones previas	Exposiciones previas	PPF (resultado)	Triptasa a los 60 minutos del PPF	Grado de reacción por PPF	DF
2	0	8	0			0
1	0	7	0			0
1	1	9	1	2,05	1	1

*Grado de reacciones por escala de Brown. **PPF** Prueba de provocación farmacológica. **DF** Diagnóstico final. **UC** Diagnóstico no confirmado. **UN** No realizado.

Anexo II

Datos tomados del artículo: Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Lopez-Gonzalez P, Berges-Gimeno MP. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. Allergy 2015; 70: 784–794.

Evaluación de IgE específica a oxaliplatino y de pruebas cutáneas (prueba de punción e intradermoreacción) de 74 pacientes reactivos a oxaliplatino. Se excluyen 10 pacientes en quienes el diagnóstico final no fue confirmado.

IgEs oxaliplatino	Corte 0,10 UI/L (IC 95%)	Corte 0,35 UI/L (IC 95%)
Sensibilidad	51% (37-65)	34% (29,9-47,1)
Especificidad	71,9 (56,3-87,5)	90,3% (79,7-100)
VPP	73,5% (58,7-88,4)	85% (69,4-100)
VPN	48,9% (34,6-63,2)	45,9% (33,4-58,4)
CP +	1,8 (1,0-3,4)	3,5 (1,1-11,0)
CP -	0,7 (0,5-1,0)	0,7 (0,6-0,9)

Test cutáneos (intraepidérmica/intradermoreacción)	(IC 95%)
Sensibilidad	57,5% (42,2-72,8)
Especificidad	91,7% (80,6-102,7)
VPP	92% (81,4-102,6)
VPN	56,4% (40,8-72)
CP +	6,9 (1,8-26,7)
CP -	0,4 (0,3-0,7)