



RENOVACIÓN PARA PROVEEDORES DE **QUIMIOTERAPIA Y BIOTERAPIA** PEDIÁTRICA

Paquete de información actualizado

2024-2026

Renovación para proveedores de quimioterapia y bioterapia pediátrica

Paquete de información actualizado 2024-2026

Reconocimientos 3

Estándares de administración de quimioterapia y bioterapia para la práctica y la educación..... 5

Fotobiomodulación 6

Kristin M. Belderson, DNP RN-BC CPON®
Children's Hospital Colorado, Aurora, CO

Shannon Koty MSN-NL, MSN-NL, RN, CPN, CPHON®, NPD-BC
WVU Medicine, Morgantown, WV

Reacciones a la infusión12

Shawna McMillian, BSN, RN, PHN, CPHON, CRNI
University of California- Davis Health, Sacramento, CA

Anne Marie Sterk, MSN RN CPN CPON®
Children's Hospital at Montefiore, Bronx, NY

Blinatumom..... 28

Karen Kastenbaum, DNP, APN, CPHON®
Saint Peters University, New Brunswick NJ

Somos enfermeras: una revisión de la investigación 36

Shelly Tolley, BSN RN CPHON®
Primary Children's Hospital, Salt Lake City, UT

Shelly Tolley, BSN RN CPHON®
Primary Children's Hospital, Salt Lake City, UT

Preguntas sobre el contenido. Autores reconocidos

Terri Boyce, DNP APRN CPNP-AC CPHON® BMTCN®
Oregon Health and Science University, Portland, OR

Christina Conley, MSN,RN, APRN, CPON®
University of Kentucky DanceBlue, Lexington, KY

Reconocimientos

Desde octubre de 2004, APHON ha capacitado a más de 25.000 enfermeras como proveedores de quimioterapia y bioterapia utilizando el Plan de estudios de quimioterapia y bioterapia pediátrica. Además, APHON ha capacitado a más de 774 enfermeras como instructoras para enseñar el material. La edición más reciente del plan de estudios (la cuarta edición) contiene actualizaciones sobre agentes de quimioterapia y bioterapia, manejo seguro de quimioterapia y bioterapia y consideraciones especiales relevantes para la administración de quimioterapia y bioterapia. Agradecemos a nuestros colegas que han dedicado su tiempo y experiencia a este proyecto. Felicitamos a las enfermeras que han alcanzado y mantenido el estatus de Proveedor de quimioterapia y bioterapia pediátrica para brindar la mejor atención a los niños, adolescentes y familias a quienes atienden.

Un agradecimiento especial para:

Kristin M. Belderson, DNP RN-BC CPON®
Children's Hospital Colorado
Aurora, CO

Robyn A. Blacken, BSN RN CPHON®
Boston Children's Hospital
Boston, MA

Joan O'Hanlon Curry, DNP MS RN CPNP-PC NEA-BC CPON® FAAN
MD Anderson Children's Cancer Hospital
Houston, TX

Gina Dovi, RN
Hackensack University Medical Center
Hackensack, NJ

Michelle Gillard, MSN RN
CPHON® Phoenix Children's Hospital
Phoenix, AZ

Ruth Anne Herring, MSN APRN CPNP CPHON®
Pauline Allen Gill Center for Cancer and Blood Disorders,
UT Southwestern Medical Center
Dallas, TX

Colleen Nixon, MSN RN CPHON®
Boston Children's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA

Mary Lynn Rae, MSN RN CPHON®
Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, IL

Maria Emiluth Ferreras Ramos, BSN RN CPHON® BMTCN®
Morgan Stanley Children's Hospital of New York Presbyterian
New York, NY

Anne Marie Sterk, MSN RN CPON®
Montefiore Health System
Bronx, NY

Kerri Yarnell, MA BSN RN CPHON®
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, NY

Normas para la práctica y la enseñanza de la administración de quimioterapia y bioterapia

La administración segura y consistente de quimioterapia y bioterapia a niños y adolescentes requiere de conocimientos específicos y habilidades especializadas.

- La administración de quimioterapia y de bioterapia a niños y adolescentes debe ser proporcionada por enfermeras registradas que hayan completado el Programa para Proveedores de quimioterapia y bioterapia pediátrica de APHON.
- La cuarta edición de *El plan de estudios de quimioterapia y bioterapia pediátrica*, ofrece los conocimientos específicos necesarios a través de un curso didáctico y un examen de renovación en línea.
- Se recomienda que el empleador valide, a través de una práctica clínica, las habilidades clínicas de la enfermera para administrar la quimioterapia y la bioterapia.

Un proveedor de quimioterapia y bioterapia pediátrica es una enfermera registrada que ha completado con éxito el curso para proveedores de quimioterapia y bioterapia pediátrica de APHON y que ha mantenido el estatus de proveedor.

- El estatus de Proveedor de quimioterapia y bioterapia pediátrica se renueva cada 2 años.
- La renovación se obtiene al aprobar el examen en línea.
- Se recomienda una formación anual específica para la administración de quimioterapia y bioterapia, así como la validación de las habilidades por parte de los empleadores.

Plan de estudios de quimioterapia y bioterapia pediátrica, cuarta edición.

Algunas de las preguntas que vienen en el examen se refieren a información general sobre quimioterapia y bioterapia que se puede encontrar en la cuarta edición del Programa para proveedores de quimioterapia y bioterapia pediátrica. Si no cuentas con la cuarta edición, puedes utilizar ediciones anteriores.

No obstante, ten en cuenta que las ediciones anteriores no cuentan con la información más actualizada.

Fotobiomodulación para la mucositis oral

Shannon Koty MSN, RN, CPN, CPHON, NPD-BC®

Kristin M. Belderson, DNP RN NEA-BC NPD-BC CPON®

Objetivos del curso:

- 1.- Identificar la mucositis oral como un efecto secundario común limitante de la dosis del tratamiento de cáncer en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes.
- 2.- Examinar el mecanismo de la fotobiomodulación en la reducción de la inflamación.
3. Describir los obstáculos que se deben afrontar al desarrollar un programa de fotobiomodulación.

La mucositis oral, también conocida como estomatitis, es un efecto secundario importante que limita las dosis del tratamiento de cáncer en pacientes oncológicos pediátricos (Gillard et al., 2019; Miller et al., 2012). La mucositis oral puede variar en gravedad y frecuencia según la modalidad y el régimen de tratamiento. Tiene una incidencia de hasta el 80 % en niños y adolescentes/adultos jóvenes (AYA) que reciben quimioterapia o trasplante mieloablativo de células madre hematopoyéticas. La incidencia es de hasta el 99 % en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello (Gillard et al., 2019; Hafner et al., 2023; Miller et al., 2012; Redman et al., 2022). Al ser un tejido celular que se divide rápidamente, la mucosa oral es muy sensible a los efectos destructivos de la quimioterapia y la radioterapia. Los niños, los adolescentes y jóvenes experimentan una prevalencia potencialmente mayor de mucositis en comparación con los adultos debido a su mayor tasa mitótica epitelial (Hafner et al., 2023; Miller et al., 2012). El efecto directo de la radiación o la quimioterapia es que detiene la renovación de las células epiteliales orales, lo que provoca una lesión tisular localizada que se manifiesta con la aparición de ardor, eritema y edema, avanzando hasta convertirse en una úlcera en la mucosa (Gillard et al., 2019; Miller et al., 2012; Pritchard et al., 2024). La mucositis oral ocurre comúnmente entre 3 y 5 días después del inicio del tratamiento citotóxico, con signos y síntomas de inflamación y ulceración que alcanzan su punto máximo entre los 7 y 14 días (Gillard et al., 2019; Miller et al., 2012; Pritchard et al., 2024).

La mucositis oral disminuye la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Además de que aumenta el riesgo de infección, impide la ingesta oral, lo que provoca deshidratación y desnutrición, requiere de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor, conduce a una mayor duración de la estancia hospitalaria y da lugar a un retraso en el tratamiento (Glass et al., 2022; Hafner et al., 2023; Miller et al., 2012; Pritchard et al., 2024; Redman et al., 2022).

Históricamente, las opciones para el tratamiento y la profilaxis de la mucositis han sido limitadas e incluyen enjuagues bucales antimicrobianos, higiene bucal estricta, agentes antiinflamatorios, agentes citoprotectores y crioterapia (Glass et al., 2022; Hafner et al., 2023; Miller et al., 2012; Pritchard et al., 2024). Sin embargo, estudios recientes del uso de una terapia con láser y luz de baja intensidad, conocida como fotobiomodulación (PBM), han demostrado un gran potencial en el tratamiento y la prevención de la mucositis oral (Hafner et al., 2023). Actualmente, el Children's Oncology Group (COG) avala el uso de PBM intraoral en las Pautas de cuidados de apoyo del Children's Oncology Group (COG) para pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de médula ósea (HSCT) y aquellos que reciben radioterapia para cánceres de cabeza y cuello (COG, 2022).

¿Qué es la fotobiomodulación?

La fotobiomodulación (PBM) consiste en la aplicación de luz láser monocromática de baja intensidad (o diodo emisor de luz [LED]) en el espectro rojo o infrarrojo cercano (600 nm - 1.000 nm), y con una densidad de energía específica. Esta terapia promueve la reparación y regeneración de tejidos, alivia el dolor y reduce la inflamación (Huang et al., 2009; Pritchard et al., 2024; Thor Photomedicine Ltd., 2024). La luz no utiliza una acción ablativa o térmica, sino que crea un efecto fotoquímico en el que la luz es absorbida y ejerce una transformación química (Huang et al., 2009).

El mecanismo biológico de la PBM reside en la función mitocondrial de las células. Las mitocondrias desempeñan un papel importante en la producción de energía y el metabolismo, utilizando la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria celular para producir energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) (Huang et al., 2009). Las mitocondrias parecen ser responsables de la respuesta celular a la luz roja e infrarroja cercana, donde la enzima citocromo c oxidasa (COX) - un aspecto importante en la síntesis de ATP - sirve como fotoceptor primario para este espectro de luz (Huang et al., 2009). En las células estresadas o isquémicas, las mitocondrias liberan un exceso de óxido nítrico mitocondrial (mtNO) que se une a la COX, desplaza competitivamente al oxígeno y provoca una reducción de la producción de ATP (Huang et al., 2009; Pritchard et al., 2024). El estrés oxidativo provoca un aumento de la inflamación celular y la muerte celular, manifestando así los síntomas de la mucositis oral (Thor Photomedicine Ltd., 2024).

Se sugiere que la PBM con la longitud de onda y la tasa de suministro de energía correctas actúa fotodisociando el mtNO de la COX, invirtiendo así la inhibición de la respiración celular y reduciendo los radicales libres de oxígeno (Huang et al., 2009; Pritchard et al., 2024). Los efectos fotoestimuladores en los procesos mitocondriales conducen a una mayor liberación de factores de crecimiento y proliferación celular (Huang et al., 2009). Esto conduce a una disminución de la inflamación a medida que aumenta el metabolismo celular, con la consiguiente mejora de la salud celular y una solución más rápida de los síntomas de la mucositis oral (Pritchard et al., 2024; Thor Photomedicine Ltd., 2024).

Limitaciones de la PBM: ¿A quién se le puede aplicar y a quién no?

Thor Photomedicine Ltd. (2024) identifica ciertas situaciones y poblaciones de pacientes en las que la PBM debe utilizarse con precaución al ser incorporada al plan de cuidados. Éstas incluyen:

1. No utilizar la PBM sobre alguna lesión maligna conocida a menos que sea para aliviar el dolor durante las fases terminales de la enfermedad.
2. Evitar el tratamiento directo sobre un feto en desarrollo. Sin embargo, puede utilizarse en pacientes embarazadas para el dolor de espalda.
3. Tiroides: Cuando se aplica sobre la tiroides, los pacientes pueden experimentar un aumento del ritmo cardíaco. No existen evidencias de daño, pero sí alguna evidencia de beneficio en el tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto.
4. Tatuajes: El tratamiento sobre un tatuaje con láser de alta irradiancia puede causar dolor, ya que la tinta puede absorber el calor. En caso de dolor, aleje el conductor a 15 mm de la superficie de la piel.
5. Piel con pigmentación oscura: Ocasionalmente, algunas personas con pigmentación muy oscura en la piel pueden sentir una sensación desagradable por el calor. En caso de dolor, aleje el conductor a 15 mm de la superficie de la piel.

Aplicación de la fotobiomodulación

Aunque la PBM ha sido reconocida como una intervención valiosa en el tratamiento y la prevención de la mucositis oral, aún no ha sido integrada como práctica clínica estándar debido a la falta de pruebas sólidas y ensayos clínicos de alta calidad que determinen los protocolos de la PBM (Hafner et al., 2023). Estudios previos demostraron que hay una amplia variedad de longitud de ondas de PBM, así como de la densidad de energía durante su administración.

Además, existen inconsistencias en los protocolos del tratamiento, en particular cuándo comenzar a aplicar la PBM, con qué frecuencia administrarla y cuándo interrumpirla (Hafner et al., 2023; Pritchard et al., 2024; Redman et al., 2022). Otros obstáculos que deben superar los centros de tratamiento son el costo inicial del equipo, la formación del personal, el reembolso del seguro y la infraestructura para garantizar la seguridad del láser y mantener un programa continuo (Pritchard et al., 2024; Redman et al., 2022). Sin embargo, dos estudios recientes realizados en Estados Unidos por centros de tratamiento oncológico pediátrico demuestran los esfuerzos realizados para implantar la PBM en la práctica clínica.

St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH)

El objetivo de la investigación realizada por el SJCRH era determinar la viabilidad y eficacia de la PBM en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral de grado 3 en pacientes sometidos a un HSCT por leucemia linfoblástica aguda (ALL), o por leucemia mieloide aguda (AML; Pritchard et al., 2024). Un objetivo secundario era comparar las manifestaciones clínicas (grado y duración de la mucositis oral) asociadas al desarrollo de mucositis oral entre los pacientes tratados diariamente con PBM y un grupo control homólogo (Pritchard et al., 2024). Personal especialmente capacitado administró la PBM diariamente a partir del primer día de la terapia de acondicionamiento y continuó haciéndolo hasta el día del injerto (determinado como recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 500 durante dos días consecutivos) o día +20, y el tratamiento se administró a través de una sonda externa y una sonda intraoral (Pritchard et al., 2024).

Los resultados indicaron que los pacientes tratados con PBM mostraron una disminución significativa en la duración de la mucositis de grados 1 a 2, así como de la mucositis de grado 3, en comparación con los pacientes no tratados, independientemente de la edad, el sexo, la raza o los regímenes de acondicionamiento (Pritchard et al., 2024). Además de estos hallazgos, el total de días de hospitalización de los pacientes tratados con PBM (media de 32.4) fue significativamente menor ($p = 0.009$) en comparación con el grupo control (media de 40.2 días). Se clasificó la media ponderada de los pacientes tratados con PBM y se comparó con el grupo control. En comparación con los pacientes tratados con PBM, el grupo control presentó una mucositis significativamente más grave ($p = 0.03$) que los pacientes tratados con PBM (Pritchard et al., 2024).

West Virginia University Children's Hospital

El objetivo del estudio en el West Virginia University Children's Hospital, fue determinar el impacto de la PBM en el uso de analgésicos orales e intravenosos y la duración de la estancia de los pacientes ingresados con mucositis oral (Glass et al., 2022). Los protocolos de la PBM se iniciaron en las siguientes poblaciones: pacientes que recibían dosis altas de metotrexato; pacientes con ALL de alto o muy alto riesgo durante la terapia de inducción; pacientes con ALL reincidente; pacientes con AML; pacientes que recibían radiación en la cabeza o el cuello; todos los diagnosticados con linfoma; y cualquier paciente que manifestara tener molestias en la boca durante o después del tratamiento (Glass et al., 2022). La PBM se añadió al protocolo existente del tratamiento de la mucositis. Este consiste en un régimen estricto de higiene bucal que incluye enjuague bucal de gluconato de clorhexidina al 0,12% dos veces al día y enjuagues bucales de sal/bicarbonato cuatro veces al día. Personal capacitado administró el tratamiento con PBM una vez cada 24 horas a los participantes del estudio en la unidad de hospitalización, mientras que los participantes ambulatorios recibieron tratamiento en cada una de sus visitas a la clínica. Los resultados de los 19 pacientes que recibieron PBM se centraron en la mucositis y sus efectos secundarios un año antes de su aplicación, en comparación con los efectos después de la aplicación. Los resultados fueron los siguientes:

- El dolor se controló con narcóticos orales, pero con una menor tasa de uso
- No se usaron narcóticos de analgesia controlada por el paciente
- No se documentó mucositis de grado 3 o superior
- No se documentó afectación de la lengua
- La estancia hospitalaria disminuyó de 11 a 3 días
- Mejoría en el 95% de los pacientes con mucositis incluso con un ANC < 500
- Resolución de la mucositis en 24 a 48 horas
- El paciente y sus padres solicitaron tratamiento con PBM

El estudio del West Virginia University Children's Hospital ilustra los beneficios de añadir PBM al régimen de higiene bucal existente. Sus resultados demuestran que hay una disminución significativa de mucositis oral, una disminución en los ingresos hospitalarios y en la duración de la estancia hospitalaria secundaria por mucositis, una disminución del uso de analgésicos opioides orales e intravenosos, así como un aumento en la satisfacción de pacientes y cuidadores (Glass et al., 2022).

Otros usos médicos de la terapia PBM

Además de tratar la mucosa oral, la PBM puede tener efectos tisulares beneficiosos en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo humano (Huang et al., 2009). Actualmente, existen protocolos para pacientes adultos que sufren lesiones cutáneas, cicatrización de heridas, quemaduras por radiación, enfermedad de injerto contra huésped, inflamación articular, dolor y prevención de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, junto con muchos otros tratamientos de apoyo (Huang et al., 2009; Thor Photomedicine Ltd., 2024). Si se amplía la investigación para incluir otros efectos secundarios experimentados por los pacientes oncológicos pediátricos, se podrían demostrar efectos positivos en la duración de la estancia hospitalaria, el uso de medicamentos adicionales y la mejora general de la calidad de vida.

Conclusión

Las pruebas validan que la PBM es un tratamiento complementario factible y eficaz para el tratamiento y la prevención de la mucositis oral en pacientes pediátricos y de mayor edad sometidos a quimioterapia, radioterapia y HSCT. Este tratamiento ha sido respaldado por las Pautas de cuidados paliativos del Children's Oncology Group (COG, 2022). Sin embargo, los obstáculos para aplicar el tratamiento con PBM, incluidos los costes de adquisición y suministro de equipos, la formación de médicos y enfermeras y el desarrollo de protocolos para su administración, resultan ser un poderoso impedimento para convertir la PBM en un estándar de atención para los pacientes oncológicos pediátricos en este momento.

Referencias

- Children's Oncology Group. (2022, February 7). *Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis*. Extraído de https://www.childrensoncologygroup.org/docs/default-source/pdf/COG_SC_Mucositis_Guideline_Document.pdf.
- Gillard, M. A., Herring, R. A., & Hesslegrave, J. (2019). Chapter 8: Toxicity and symptom management. En R. A. Herring (Ed.), *The Pediatric Chemotherapy and Biotherapy Curriculum* (4th ed., pp. 265-272). Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses.
- Glass, C., April, S., Koty, S., & Weller, S. (2022). Photobiomodulation: A new light for pediatric oncology patients suffering with oral mucositis. *APHON Counts*, 36(4), pp. 6- 7. Extraído de APHON.org.
- Hafner, D., Hrast, P., Tomažević, T., Jazbec, J., & Kavčič, M. (2023). Photobiomodulation for chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients. *Biomolecules*, 13(3), 418. doi: [10.3390/biom13030418](https://doi.org/10.3390/biom13030418)
- Huang, Y-Y., Chen, A. C-H., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2009). Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*, 7(4), 358-383. DOI: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin
- Miller, M. M., Donald, D. V., & Hageman, T. M. (2012). Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 17(4), 340-350. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.340>
- Pritchard, M., Ogg, S. W., Bosi, J., & Mandrell, B. N. (2024). Utilization of photobiomodulation for the prevention and treatment of oral mucositis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology Nursing*, 41(2), 107-113. DOI: 10.1177/27527530231214525.
- Redman, M. G., Harris, K., & Phillips, B. S. (2022). Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Archives of Disease in Childhood*, 107(2), 128-133. DOI: [10.1136/archdischild-2020-321216](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321216)
- THOR Photomedicine Ltd. (2024). *Photobiomodulation (PBM) for oncology*. Extraído de, <https://www.thorlaser.com/oralmucositis/>.

Reacción relacionada con la infusión

Shawna McMillian, BSN, RN, PHN, CPHON, CRNI

Anne Marie Sterk, MSN, BBA, RN, CPON

Resultados esperados del estudiante

1. Explica dos formas en las que el sistema inmunológico participa en las reacciones a la infusión.
2. Diferencia entre los síntomas de las reacciones alérgicas, la anafilaxia y el síndrome de liberación de citocina.
3. Describe el manejo de cuidado de enfermería ante una reacción a la infusión; incluye tres medicamentos comúnmente utilizados durante las reacciones a la infusión.

Introducción

De acuerdo con el National Cancer Institute (NCI), una reacción ante la infusión (IRR) se clasifica como una reacción adversa ante una infusión farmacológica o biológica. La infusión intravenosa de una droga o sustancia extraña en el cuerpo humano crea la posibilidad de que se produzca una reacción del sistema inmunológico. Las reacciones relacionadas con la infusión se pueden clasificar como mediadas por anticuerpos o no mediadas por anticuerpos. Las reacciones mediadas por anticuerpos a veces se denominan reacciones mediadas por el sistema inmunológico y las reacciones no mediadas por anticuerpos a veces se denominan reacciones no mediadas por el sistema inmunológico. Esta nomenclatura puede resultar confusa ya que el sistema inmunológico participa en ambas reacciones. La diferencia es que las reacciones mediadas por anticuerpos involucran principalmente al sistema inmunológico adaptativo y las reacciones no mediadas por anticuerpos involucran principalmente al sistema inmunológico innato. (Polovich et al., 2014) Para mayor claridad, en este artículo nos referiremos a las respuestas mediadas por anticuerpos y no mediadas por anticuerpos.

Una reacción mediada por anticuerpos es una verdadera respuesta alérgica a proteínas extrañas, que involucra a la inmunoglobulina E (IgE) y al sistema inmunológico adaptativo. Las reacciones no mediadas por anticuerpos implican procesos del sistema inmunológico innato, como la liberación de citocinas y la inflamación. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son menores y fáciles de controlar; sin embargo, algunas reacciones pueden ser más graves e incluso mortales si no hay una intervención inmediata. Los síntomas iniciales de las

reacciones mediadas por anticuerpos y de las no mediadas por anticuerpos relacionadas con la infusión son muy similares; sin embargo, entender cada reacción y su fisiopatología subyacente mejorará las decisiones y producirá un mejor resultado. (Vogel, 2010). El personal que participa en la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de agentes de quimioterapia y bioterapia, debe ser consciente de la posibilidad de que haya reacciones relacionadas con la infusión de cualquier fármaco que se administre. También debe ser consciente de la diferencia entre reacciones relacionadas con las infusiones mediadas por anticuerpos y las no mediadas por anticuerpos. Ser capaz de reconocer el tipo de reacción relacionada con la infusión permitirá tener la respuesta adecuada ante la reacción que se produzca.

Revisión del sistema inmunológico

El sistema inmunológico defiende al cuerpo contra sustancias, células y tejidos extraños produciendo una respuesta protectora cuando se percibe una amenaza. La respuesta inmune puede ser innata, adaptativa o ambas. La respuesta inmune innata (neutrófilos, células asesinas naturales, macrófagos y otros) es la primera línea de defensa sistémica del cuerpo. Es un mecanismo de defensa no específico que puede responder inmediatamente, o a las pocas horas de la exposición, a una sustancia extraña. La respuesta innata actúa sobre la identificación de amenazas generales. La inmunidad innata está presente aun antes de la exposición a sustancias extrañas (Solomon & Komanduri, 2001). La inmunidad adaptativa, también denominada inmunidad adquirida, utiliza anticuerpos específicos para generar una respuesta inmunitaria frente a sustancias específicas. La inmunidad adaptativa es más lenta que la inmunidad innata porque no responde a menos que haya una nueva exposición a un antígeno específico. El sistema inmunitario adaptativo utiliza la memoria para aprender acerca del patógeno durante la primera exposición. Crea una memoria sobre ese patógeno que mejorará la respuesta contra él en futuras exposiciones. Estas respuestas inmunitarias adaptativas están dirigidas por los linfocitos B y T. Los linfocitos B tienen receptores en la superficie celular que están entrenados para reconocer las proteínas extrañas (antígenos) de las autoproteínas.

Cuando un antígeno es reconocido como indeseable a partir de una exposición previa, los linfocitos B responden produciendo anticuerpos contra ese antígeno. El anticuerpo de las células B se adhiere al antígeno y marca la célula para que sea destruida. Los linfocitos T responden a sustancias extrañas intracelulares (Solomon & Komanduri, 2001).

El sistema inmunológico puede “malinterpretar” algunos medicamentos o sus componentes como invasores extraños y organizar una respuesta defensiva contra el presunto invasor. Esta respuesta protectora puede ser leve o grave. La respuesta puede ser una reacción antígeno-anticuerpo o puede ser una respuesta de componentes del sistema inmunológico innato.

Anafilaxia, reacción alérgica, liberación de citocinas, ¿cuál es la diferencia?

Al administrar una terapia contra el cáncer, es importante tener en cuenta el riesgo potencial de cualquier reacción relacionada con la infusión. Estas reacciones pueden ser reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos (reacción alérgica o anafilaxia), o pueden ser reacciones no mediadas por anticuerpos, como el síndrome de liberación de citocinas.

Favor de consultar la Tabla 1, que proporciona una comparación detallada entre las reacciones relacionadas con la infusión mediadas por anticuerpos y las no mediadas por anticuerpos. (Herring, 2019).

Tabla 1: Reacción alérgica versus anafilaxia versus síndrome de liberación de citocinas

		Reacción alérgica (reacción de hipersensibilidad leve a moderada)	Anafilaxia (reacción de hipersensibilidad de moderada a grave)	Hipersensibilidad subclínica	Síndrome de liberación de citocinas
	Tipo de respuesta inmune	Mediada por anticuerpos (sistema inmunológico humoral)	Mediada por anticuerpos (sistema inmunológico humoral)	Mediada por anticuerpos (sistema inmunológico humoral)	No mediado por anticuerpos (sistema inmunológico innato)
	Síntomas	Piel: erupción cutánea, urticaria, pruriginosa. Reacción localizada. Sin síntomas cardiorrespiratorios.	Compromiso respiratorio: SOB, sibilancias, cianosis, broncoespasmo, paro respiratorio. Compromiso circulatorio: aumento de la frecuencia cardíaca, ↓PA, isquemia miocárdica, paro cardíaco Compromiso neurológico: confusión, agitación, pérdida del conocimiento. Piel/mucosas: eritema, urticaria, edema periorbitario y facial (angioedema) GI: náuseas, vómitos, diarrea.	Ninguno (los niveles del fármaco están por debajo del rango terapéutico)	Fiebre y escalofríos. Náuseas. Disnea. Hinchazón de garganta/lengua. Erupción. Dolor de cabeza. Taquicardia. Hipotensión.
	Período	En minutos u horas	Minutos u horas después de dosis subsecuentes	Después de dosis subsecuentes	En cuestión de minutos u horas después de la exposición a la primera dosis (en el caso del CRS relacionado con la terapia CAR-T, la reacción puede aparecer días después).

Manejo	Detener la infusión. Administrar PO, IM, IV. Difenhidramina (antagonista H2). Famotidina (antagonista H1). Premedicar antes de las dosis posteriores del medicamento.	Detener la infusión Administrar antihistamínicos, antiinflamatorios, epinefrina. Difenhidramina (antagonista H2). Famotidina (antagonista H1). Hidrocortisona. Epinefrina (síntomas respiratorios). Cambiar a una forma alternativa de medicamento. No reiniciar la infusión. Se puede considerar la desensibilización.	Monitorizar los niveles de asparaginasa en el ensayo. No necesita medicación, ya que no presenta síntomas clínicos. Puede cambiar a una formulación alternativa.	Detener la infusión. Administrar antihistamínicos, antiinflamatorios, epinefrina. Difenhidramina (antagonista H2). Famotidina (antagonista H1). Hidrocortisona. Epinefrina (síntomas respiratorios). Cambiar a una forma alternativa de medicamento La infusión puede reanudarse, a un ritmo más lento, después de que los síntomas hayan desaparecido. Premedicar con futuras infusiones
---------------	--	--	---	--

¿Qué es una reacción alérgica?

Las reacciones alérgicas son reacciones de hipersensibilidad que van de leves a moderadas. Durante la exposición inicial, se producen anticuerpos IgE que se unen a los receptores de los mastocitos y los basófilos. Pueden producirse reacciones alérgicas con dosis posteriores. Estas reacciones pueden ser inmediatas y ocurrir en cuestión de minutos tras la exposición. Sin embargo, también pueden producirse reacciones tardías que pueden ocurrir entre 10 y 12 horas después de la exposición. Cuanto más rápido se produzcan, más grave será la reacción.

Las reacciones de hipersensibilidad leves a moderadas suelen tener manifestaciones dermatológicas como pruritis, urticaria y enrojecimiento de la piel. Pueden ocurrir hasta en el 90 % de los pacientes y no involucran síntomas cardíacos ni respiratorios (Olsen et al., 2023). Las reacciones relacionadas con la infusión se pueden clasificar utilizando un sistema de clasificación basado en los síntomas y la gravedad de la reacción. Una evaluación detallada y cuidadosa proporcionará la información necesaria para determinar el grado y el manejo adecuado de las dosis posteriores del medicamento. El NCI publicó los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE versión 5.0) que se utilizan para clasificar todas las reacciones relacionadas con la infusión. Más adelante se presenta dicha tabla.

¿Qué es la anafilaxia?

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad que va de moderada a grave y que implica una abrumadora respuesta sistémica mediada por anticuerpos. Esto puede ocurrir en cuestión de segundos o minutos después de la administración de una proteína extraña. Estas reacciones pueden poner en peligro la vida y deben reconocerse y tratarse de inmediato para evitar un desenlace grave (Barroso et al., 2024). La anafilaxia es una reacción que implica la liberación mediada por IgE de histamina y otros mediadores de los mastocitos y basófilos. La anafilaxia es una emergencia médica que puede provocar insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular y muerte. Las reacciones durante la anafilaxia pueden ser impredecibles. El riesgo de anafilaxia aumenta con cualquiera de las siguientes situaciones:

- Los agentes se administran en dosis altas.
- Los agentes se administran por vía intravenosa (IV).
- Los agentes se derivan de bacterias (asparaginasa, por ejemplo).
- Los métodos de fabricación de los agentes dejan impurezas en el producto.
- Los pacientes han estado expuestos previamente al agente.

La anafilaxia es una reacción inflamatoria aguda que da lugar a una reacción sistémica más grave. Estas reacciones pueden tener múltiples manifestaciones clínicas. En el cuadro 2, extraído de Herring (2019), se indican las siguientes manifestaciones clínicas.

Table 2: Efectos secundarios de la anafilaxia por sistema	
Integumentario	prurito, urticaria, eritema, angioedema.
Respiratorio	disnea, sibilancias, tos, rinitis, estornudos, ronquera, taquipnea, opresión torácica, hipoxemia, broncoespasmo, edema laríngeo.
Cardiovascular	calor, rubor, mareo, hipotensión, opresión torácica, palpitaciones, taquicardia, bradicardia, arritmia, isquemia, infarto, parada cardíaca, angioedema.
Gastrointestinal	náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, dolor abdominal, calambres.
Neurológico	ansiedad, mareo, agitación, sensación de fatalidad inminente.
Endocrino	rigores, diaforesis, fiebre, sensación generalizada de calor.
Musculoesquelético	artralgias, mialgias, fatiga, hipotonía.

Manejo de las reacciones asociadas a la quimioterapia y la bioterapia

La mayoría de las terapias para el tratamiento del cáncer están asociadas a algún tipo de riesgo de reacción. Este riesgo puede variar en función de varios factores: el agente que se infunde, la velocidad de la infusión, la carga tumoral, así como con cada paciente individual. Un paciente puede tolerar muy bien la terapia, mientras que otro puede no tolerarla. Se trata de una respuesta individualizada. El inicio de las reacciones también variará en función del agente y del paciente. A continuación, se presenta un cuadro que identifica las características que se asocian a las principales terapias contra el cáncer. Saber qué fármacos tienen un mayor potencial da la oportunidad de prepararse y planificar lo que pueda ocurrir. El cuadro 3 ofrece una lista del riesgo previsto de reacciones inmediatas de hipersensibilidad ante los agentes quimioterápicos.

Table 3. Characteristics of IRRs associated with major anticancer therapies

Drug	Incidence of IRRs	Onset of IRRs	Signs/symptoms of IRRs	Prophylaxis	M
Chemotherapy					
Paclitaxel ^{1,30,31,39,47-53}	Albumin-bound: 4% without premedication. Cremophor-bound: 10% despite premedication.	On first exposure during cycle 1 or 2, within the first 10 min of infusion.	Nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, chest tightness, wheezing, throat tightness, bronchospasm, skin reactions, angioedema, urticaria, hypotension, tachycardia.	One dose of i.v. dexamethasone plus diphenhydramine (50 mg i.v.) and a H2 receptor antagonist (ranitidine 50 mg or cimetidine 300 mg i.v.) 30 min before the infusion.	C i t C a t C
Docetaxel ^{9,15,30,39,46-48,52}	5% (2% severe) despite premedication. 30% without Premedication.	On first exposure during cycle 1 or 2, within the first 10 min of infusion.	Flushing, hypotension, dyspnea, bronchospasm, skin reactions, urticaria, pruritus, angioedema, tachycardia, chest or back pain, fluid retention.	Oral dexamethasone 8 mg bid for 3 days (starting 1 day before docetaxel administration) or 12, 3, and 1 h before the infusion.	C i t C a t C
Cabazitaxel ^{15,39,47,54-57}	Between <1% with concomitant prednisone and 6%.	Within minutes of the infusion, especially during the first and second infusions.	Flushing, rash, urticaria, dyspnea, drug-induced fever, bronchospasm with or without urticaria, allergy-related edema, angioedema, hypotension, erythema, anaphylaxis (in severe cases).	Antihistamines (diphenhydramine 25 mg or equivalent), corticosteroids (e.g. dexamethasone 8 mg or equivalent), or histamines (H ₂)-receptor antagonist (e.g. ranitidine 50 mg or equivalent) at least 30 min before administration.	S a a
Carboplatin ^{15,39,40,53,58-63}	8%-16% Incidence increases from 1% with ≤6 infusions to 27% with ≥7 infusions, to up to 46% with >15 infusions. Highest incidence with the eighth or ninth exposure.	Variable (minutes to hours). Risk increases with cumulative doses. Highest incidence at the eighth exposure. First IRR typically around the second and third re-exposure during the second line of therapy (eighth and ninth courses overall).	Nausea, vomiting, diarrhea, pruritus, urticaria, rash, erythema on palms and soles, abdominal cramps, facial edema, bronchospasm, wheezing, hypotension, tachycardia, dyspnea, chest pain, facial swelling, or anaphylaxis.	Corticosteroids and H1/H2 antagonists not routinely recommended. Can be considered in high-risk patients. Premedication may not prevent IRRs.	C i t C a t C
Oxaliplatin ^{15,39,48,50,64-69}	7%-24% 0.5%-2% severe	Within 60 min (typically 5-10 min) after infusion start, but the first IRR can also occur throughout the treatment course. Incidence increases with the number of cycles; up to 20% after cycle 6.	Flushing, pruritus, urticaria, rash, palmar erythema, angioedema, hypertension, hypotension, sweating, watering, fever, dyspnea, back or chest pain, cough, throat tightness, nausea, diarrhea, laryngospasm, bronchospasm.	Corticosteroids and H1/H2 antagonists not routinely recommended. Can be considered in high-risk patients. Premedication may not prevent IRRs.	C i t C a t C
Cisplatin ^{68,70-73}	5%-20% Incidence increases with the number of cycles and with concomitant radiation therapy. Higher incidence after cycle 6.	First IRR typically around the second and third re-exposure during the second line of therapy (eighth and ninth courses overall).	Urticaria, pruritus, respiratory distress, hypotension.	Adequate hydration and antiemetics to prevent nausea and vomiting.	E i c s

Table 3. Continued

Drug	Incidence of IRRs	Onset of IRRs	Signs/symptoms of IRRs	Prophylaxis
Procarbazine ^{30,39,53,74,75}	6%-18% Higher with concomitant use of anticonvulsants. 2% severe	Mostly in the first treatment courses.	Rash, urticaria, angioedema, toxic epidermal necrolysis, fever.	Steroid and diphenhydramine. Premedication with oral corticosteroids usually successful once the IRR requiring treatment interruption.
Nab-paclitaxel ^{15,30,33,48,49,53,76-78}	30% without premedication. 2%-4% severe anaphylactic reactions.	First or second dose, within the first 10 min of infusion. 1%-2% severe hypersensitivity reactions after an IRR despite adequate premedication.	Dyspnea, hypotension, tachycardia, flushing, skin reactions, bronchospasm, angioedema, urticaria.	No premedication with corticosteroids, prolonged infusions, or special I.V. sets required. Limit the infusion to 30 min to reduce the likelihood of IRR. One dose of i.v. dexamethasone + diphenhydramine (50 mg and a H2 receptor antagonist (ranitidine 50 mg or cimetidine 300 mg i.v.) 30 min before infusion.
Asparaginase ^{15,53,79-81}	60% hypersensitivity reactions. 10% severe reactions.	Mostly within the first hour of infusion, with incidence and severity increasing with continued dosing.	Pruritus, rash, urticaria, abdominal pain, dyspnea, bronchospasm, laryngospasm, hypotension, angioedema.	Antihistamines and/or corticosteroids.
Anthracyclines ^{31,39,48,82}	Rarely cause IRRs and most reactions are mild. 7%-11% with PEGylated liposomal doxorubicin and daunorubicin.	Mostly in the first infusion.	Fever, flushing, chills, angioedema, rash, urticaria, pruritus, tachycardia, syncope, dyspnea, hypotension, nausea, vomiting, headache, and back and chest pain.	Not routinely recommended. Reduced infusion rate may be considered.
Etoposide ^{30,39,53,83-87}	1%-3% anaphylactic-like reactions. Case reports described in the literature.		Chills, fever, tachycardia, bronchospasm, dyspnea, hypotension.	Corticosteroids and antihistamines. Slow the infusion over 15 min.
Bleomycin ⁸⁸	1%	Immediate or delayed for several hours, usually after the first or second dose.	Fever, chills, mental confusion, hypotension, wheezing. Sudden onset of acute chest pain syndrome suggestive of pleuropericarditis during infusion.	≤2 units for the first two cycles in lymphoma patients, the possibility of anaphylactic reactions. If no IRR, follow the recommended dosage schedule.

Table 3. Continued

Drug	Incidence of IRRs	Onset of IRRs	Signs/symptoms of IRRs	Prophylaxis
Immunotherapy				
Pembrolizumab ¹³¹⁻¹³⁵	3% <1% grade ≥ 3 0.2% (of 2799 patients) severe or life-threatening (hypersensitivity, anaphylaxis).		Pyrexia, chills.	Antipyretics and antihistamines can be considered.
Nivolumab ¹³⁶⁻¹⁴⁰	2%-5%, including grade 3/ 4. <1% grade 3/4 leading to treatment discontinuation.		Facial flushing, hives, angioedema.	Infusion time of 30 min safe. Premedication advised in case of grade 1/2 reactions. Antipyretics and antihistamines can be considered in case of a reaction.
Ipilimumab ¹⁴¹⁻¹⁴⁶	0.6%-5.8%, mostly grade 2	More frequent with the second dose, suggesting that the first dose is a sensitizing one.	Cough, shortness of breath, chills, rigors, pruritus, maculopapular rash, facial flushing, chest, abdominal, and back pain.	Antipyretics and antihistamines can be considered. Patient observation for a short period of time after the infusion recommended to monitor the occurrence of IRRs.
Durvalumab ¹⁴⁷	1.6% any grade 0.2% grade 3		Chills or shaking, itching or rash, flushing, shortness of breath or wheezing, dizziness, fever.	Premedication for prophylaxis of subsequent infusion reactions can be considered.
Atezolizumab ¹⁴⁸⁻¹⁵³	1%-2% 1.3%-1.7% severe	Only reports of single cases: 10 min into the first infusion; after second lifetime exposure.	Dizziness, numbness, lack of consciousness, severe hypotension, chills, itching or rash, swelling of face or lips, flushing, shortness of breath, swelling, dyspnea or wheezing, fever, back or neck pain, anaphylaxis.	Antipyretics and antihistamines can be considered.
Sintilimab ^{154,155}	2.3%-13% 0.8% grade ≥ 3 Pyrexia most frequent: 9% May cause severe or life- threatening IRRs, including severe hypersensitivity or anaphylactic reactions.	During or shortly after the infusion. Usually resolve completely within 24 h after completing the infusion. Pyrexia within 24 h of the first infusion, resolving on the same day and not reoccurring with subsequent infusions.	Infusion site pain and swelling, pyrexia, hypersensitivity, blood pressure increase, rash.	

i-HT3, 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptors; CRS, cytokine-release syndrome; IRR, infusion-related reaction; i.v., intravenous; NK1, Neurokinin 1 receptor.

¿Qué es el síndrome de liberación de citocinas (CRS)?

El síndrome de liberación de citocinas es causado por una liberación rápida y abundante de citocinas en el torrente sanguíneo. A medida que el agente de bioterapia interactúa con su objetivo, libera citocinas que actúan como mensajeros, notificando a otras células del sistema inmunológico que se activen y se unan a la destrucción de las células objetivo. De esta manera, las citocinas son responsables de coordinar una respuesta generalizada y sistémica. El conjunto de síntomas que resultan de esta liberación de gran cantidad de citocinas se conoce como síndrome de liberación de citocinas (CRS). Esta reacción es especialmente notable con la primera dosis de terapia monoclonal ya que hay una gran cantidad de objetivos disponibles para ser destruidos. La reacción es menos probable que ocurra con dosis posteriores, ya que la mayoría de los objetivos habrán sido destruidos por dosis anteriores.

Los signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas incluyen:

- Fiebre
- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Sarpullido
- Taquicardia
- Presión arterial baja
- Dificultad para respirar

El síndrome de CRS causa inflamación en todo el cuerpo y puede causar un daño orgánico significativo. Esta afección puede aparecer después del tratamiento con bioterapia, como anticuerpos monoclonales y células CAR-T (ver Tabla 4).

El síndrome de liberación de citocinas suele estar asociado con la primera infusión y no es necesario interrumpir el tratamiento. Esta reacción suele producirse entre 30 minutos y 2 horas después de la infusión. En el caso de las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión, éstas se resuelven disminuyendo o deteniendo la infusión y proporcionando cuidados paliativos para resolver los síntomas. A menudo, la infusión puede reanudarse después de que los síntomas se resuelven a un ritmo más lento por hora durante el resto de la infusión. La

mayoría de los pacientes tienen una reacción leve, pero pueden producirse reacciones graves o potencialmente mortales.

Tabla 4: Medicamentos de bioterapia asociados con reacciones de hipersensibilidad y síndromes de liberación de citocinas

• Interferones • Aldesleukina • Temsirolimus • Blinatumomab • Tisanglecleucel (CAR-T) • Brentuximab • Rituximab	• Alemtuzumab • Bevacizumab • Gemtuzumab ozogamicina • Trastuzumab • Ipilimumab • Ofatumumab
(Povlich, et.al, 2014)	

Profilaxis y premedicación

Las enfermeras que administran quimioterapia y bioterapia necesitan tener un amplio conocimiento de los fármacos que pueden causar una reacción relacionada con la infusión. Obtener información de referencia sobre el paciente y el fármaco antes de la infusión puede dar una idea sobre qué tipo de reacción puede ocurrir. La información de referencia sobre el paciente incluye antecedentes de alergias (fármacos, productos sanguíneos, alimentos), exposición previa al agente que se va a administrar, antecedentes médicos de asma, eccema y condiciones alérgicas. Otros factores que pueden contribuir al riesgo de una reacción relacionada con la infusión, incluyen la edad, enfermedades concomitantes, medicamentos concomitantes que pueden estar contraindicados, o la carga tumoral.

La información de referencia sobre el agente que se va a administrar incluye el potencial de ese fármaco a causar una reacción relacionada con la infusión (ver Tablas 3 y 4). Todos los agentes de quimioterapia y bioterapia tienen el potencial de causar una reacción; sin embargo, se sabe que ciertos fármacos tienen un mayor riesgo de reacciones, como: asparaginasa, cisplatino, paclitaxel y rituximab. El riesgo de hipersensibilidad al carboplatino aumenta después de la sexta infusión. Se pueden suministrar premedicaciones antes de administrar medicamentos asociados con reacciones alérgicas o anafilaxia. Las premedicaciones a menudo incluyen antagonistas H2 (difenhidramina), antagonistas H1 (famotidina o ranitidina), agentes antiinflamatorios

(acetaminofén y/o corticosteroides). Las premedicaciones se pueden administrar como un estándar de atención con medicamentos comúnmente asociados con reacciones alérgicas y anafilaxia o se pueden administrar como resultado de reacciones previas.

Al administrar medicamentos con un alto potencial de provocar reacciones anafilácticas, la enfermera debe estar preparada para responder rápidamente a los síntomas de anafilaxia: debe conocer el peso del paciente y las dosis esperadas de difenhidramina, hidrocortisona y epinefrina para éste. Es mucho mejor tener esta información disponible que tener que perder segundos preciosos calculando las dosis durante una reacción aguda.

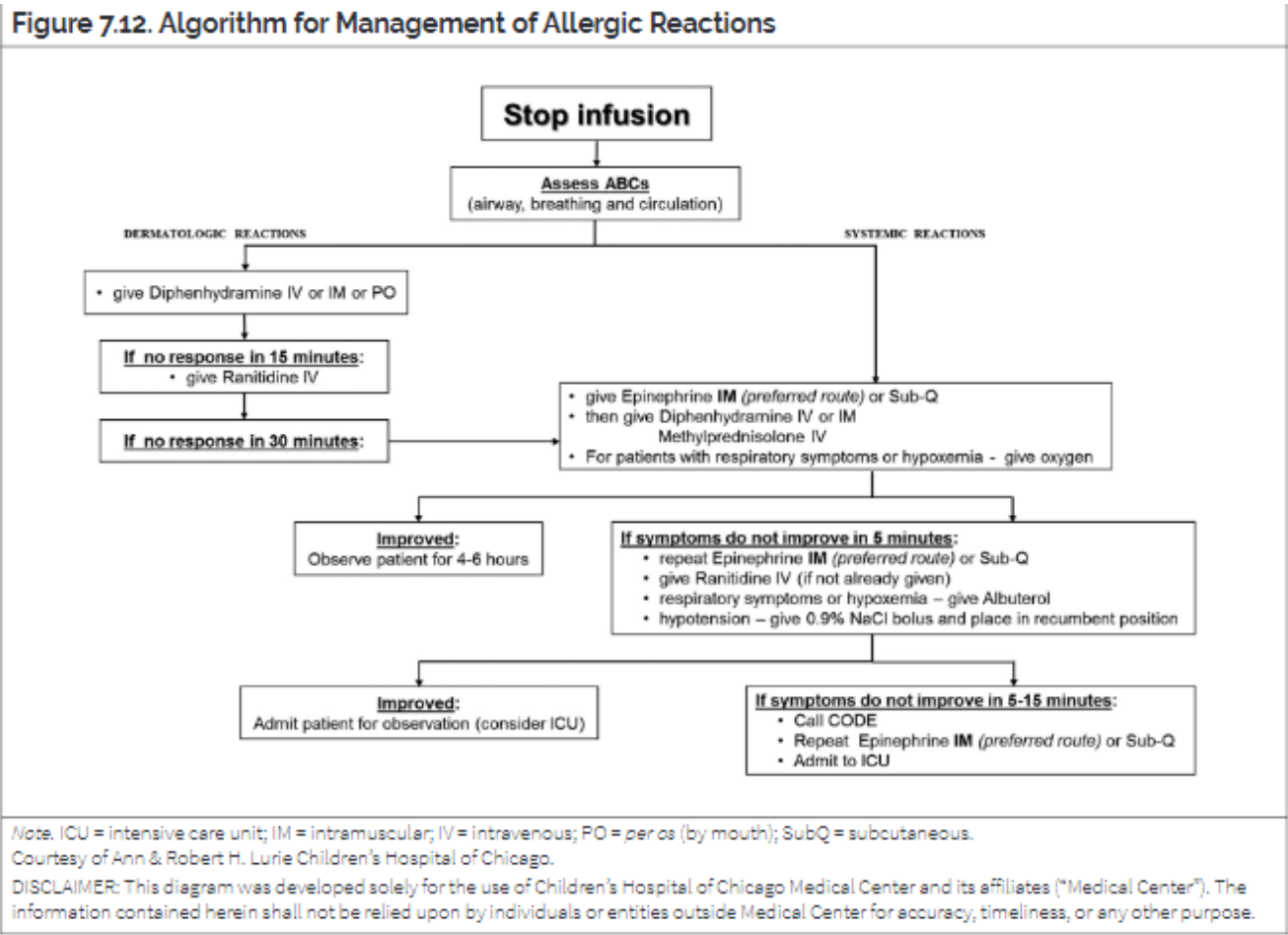
Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones asociadas con la infusión, ya sean mediadas por anticuerpos o no, requieren un manejo médico inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma. La PRIMERA acción es DETENER la infusión y evaluar las vías respiratorias, la respiración y la circulación del paciente. La enfermera debe permanecer junto al paciente y pedir ayuda. Estas reacciones pueden ocurrir rápidamente y los síntomas, progresar velozmente, por lo que nunca se debe dejar solo al paciente. El rumbo que tome la atención depende de los hallazgos. La Figura 1 muestra un algoritmo destinado al manejo de las reacciones alérgicas.

El manejo médico de las reacciones relacionadas con la infusión depende de la gravedad de los síntomas. Las reacciones alérgicas de leves a moderadas, con síntomas limitados a hallazgos dermatológicos (sarpullido, urticaria, prurito) se pueden controlar con antihistamínicos y medicamentos antiinflamatorios administrados por vía oral, intramuscular o intravenosa. Para la CRS leve a moderada, disminuir la velocidad de infusión puede ser suficiente para controlar los síntomas. En el caso de reacciones relacionadas con la infusión que sean más graves y que impliquen síntomas cardiopulmonares, el tratamiento médico inicial es el mismo tanto para las reacciones mediadas por anticuerpos como para las que no lo son: administración intravenosa rápida de antihistamínicos y medicamentos antiinflamatorios. También se debe administrar epinefrina lo antes posible si el paciente presenta angioedema, broncoespasmo o dificultad respiratoria.

Algunas instituciones colocan kits para anafilaxia junto a la cama, o tienen preparados pedidos computarizados de medicamentos para anafilaxia que permiten una respuesta rápida ante síntomas alarmantes.

Figura 7.12 Algoritmo para el manejo de reacciones alérgicas



La información documentada es esencial para el manejo de las reacciones. La documentación precisa ayudar a orientar las decisiones sobre la seguridad de la administración futura del medicamento. Para mantener un método consistente de descripción y clasificación de las reacciones alérgicas, el National Cancer Institute ha creado la Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) (Terminología común para eventos adversos) que proporciona criterios de clasificación para las reacciones alérgicas (consulte la Tabla 5).

Tabla 5: Criterios de clasificación del National Cancer Institute para reacciones alérgicas, anafilaxia y síndrome de liberación de citocinas

Table 7.7. National Cancer Institute Grading Criteria for Allergic and Anaphylactic Reactions and Cytokine Release Syndrome					
Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Allergic reaction (a disorder characterized by an adverse local or general response from exposure to an allergen) Note: if the reaction is related to an infusion, use the section "injury, poisoning and procedural complications: Infusion related reaction."	Systemic intervention not indicated	Oral intervention indicated	Bronchospasm; hospitalization indicated for clinical sequelae; intravenous intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Anaphylaxis (a disorder characterized by an acute inflammatory reaction resulting from the release of histamine and histamine-like substances from mast cells, causing a hypersensitivity immune response. Clinically, it presents with breathing difficulty, dizziness, hypotension, cyanosis, and loss of consciousness and may lead to death)	—	—	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema or angioedema; hypotension	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cytokine release syndrome (a disorder characterized by fever, tachypnea, headache, tachycardia, hypotension, rash, or hypoxia caused by the release of cytokines)	Fever, with or without constitutional symptoms	Hypotension responding to fluids; hypoxia responding to less than 40% O ₂	Hypotension managed with one pressor; hypoxia requiring more than 40% O ₂	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Infusion related reaction (a disorder characterized by adverse reaction to the infusion of pharmacological or biological substances)	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated, but the patient responds promptly to treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications are indicated for at least 24 hr.	Prolonged reaction (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention required	Death
Note. IV = intravenous; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs. From <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (v. 5.0), by the National Cancer Institute, 2017. Retrieved from https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.					

Adaptado de NCI CTCAE versión 5.0

Desensibilización

Los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas o anafilácticas de grado 3 o 4 pueden necesitar seguir tomando el medicamento para completar el tratamiento. Se puede implementar la desensibilización para que el paciente tolere la infusión de manera segura. La desensibilización a menudo se realiza en unidades de cuidados intensivos que cuentan con un servicio de consulta de alergia e inmunología. Los pacientes pueden recibir medicación previa

varias horas o varios días antes de la infusión. El medicamento a menudo se diluye y se administra a un ritmo más lento durante varias horas para permitir que el cuerpo del paciente se adapte al fármaco, a fin de tolerar futuras infusiones.

Seguimiento y educación del paciente y la familia

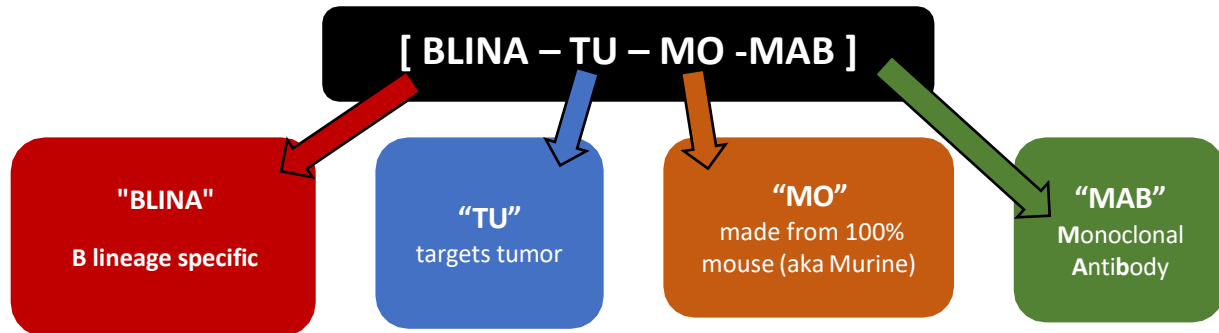
Aunque la mayoría de las reacciones ocurren dentro de los primeros 30 minutos de la administración del medicamento, puede ocurrir una reacción tardía, o sea, que ocurra horas o días después. Es esencial instruir a los pacientes y a las familias sobre los signos y síntomas de las reacciones tardías, como erupciones cutáneas, urticaria, síntomas respiratorios (tos, sibilancias, dificultad respiratoria). Las familias deben saber qué intervenciones pueden realizar de inmediato en casa y a quién llamar. Esta información debe explicarse detalladamente al paciente y verificar que la haya comprendido, también se le deben proporcionar las instrucciones por escrito.

Referencias

- Barroso, A., Estevinho, F., Hespanhol, V., Teixeira, E., Ramalho-Carvalho, J., & Araújo, A. (2024). Management of infusion-related reactions in cancer therapy: Strategies and challenges. *ESMO Open*, 9(3), 102922. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102922>
- Herring, R. A. (2019). *The pediatric chemotherapy and biotherapy curriculum*. Chicago, IL.: Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses National Cancer Institute. (n.d.). *NCI dictionary of cancer terms*.
- National Cancer Institute. (2017, November 27). *Common terminology criteria for adverse events. Version 5.0. November 27, 2017.*
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- Olsen, M. M., LeFebvre, K. B., Walker, S., & Dunphy, E. P. (2023). *Chemotherapy and immunotherapy guidelines and recommendations for Practice*. Oncology Nursing Society.

- Polovich, M., Olsen, M. M., & LeFebvre, K. B. (Eds.). (2014). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (4th ed.)*. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
- Solomon, S., & Komanduri, K. (2001). The immune system. In P.T. Rieger (Ed.), *Biotherapy: A comprehensive review* (pp. 39-63). Sudbury, MA: Jones and Bartlett.
- Vogel W. H. (2010). Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clinical journal of Oncology Nursing*, 14(2), E10–E21. doi: 10.1188/10.CJON.E10-E21

BLINATUMOMAB



“BLINA” - Específico del linaje B. “TU” - Tumor objetivo. “MO” - 100% de ratón (también conocido como murino) “MAB” - Anticuerpo monoclonal

Por Karen Kestenbaum, DNP, APN, CPHON and Shelly Tolley, MSN, RN, CPHON

Objetivos del aprendizaje:

1. Identificar el mecanismo de acción del blinatumomab y la clasificación de la inmunoterapia.
2. Reconocer las consideraciones médicas para la administración del blinatumomab, así como las consideraciones especiales.
3. Identificar el uso apropiado del blinatumomab y las aplicaciones futuras del fármaco

**** Tenga en cuenta que el uso del blinatumomab está en constante evolución. La información está actualizada al 16 de agosto de 2024****

Datos curiosos sobre el blinatumomab:

1. Blinatumomab se desarrolla en células ováricas de roedores chinos (Amgen, 2024).
2. La Organización Mundial de la Salud creó el nombre del blinatumomab a partir del término **B-lineage specific anti-tumor mouse monoclonal antibody** (anticuerpo monoclonal antitumoral de ratón específico de linaje B) (Nagorsen et al., 2012).
3. El primer estudio en humanos de blinatumomab se realizó en 2001 (Nagorsen et al., 2012).

Definiciones:

Los anticuerpos son moléculas capaces de identificar y unirse a una sustancia ajena o a células perjudiciales en la sangre o los tejidos de un individuo. Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo que ha sido reproducido en un laboratorio a partir de una célula B plasmática específica, la cual se asociará a un marcador específico. Los anticuerpos monoclonales pueden ser empleados para acoplarse a los receptores de células malignas y ofrecer inmunoterapia dirigida (Nelson et al., 2000).

Los grupos de diferenciación (CD) son moléculas superficiales de la célula empleadas para establecer la diferenciación entre las células. Los marcadores CD presentes en la superficie celular se manifiestan en respuesta a modificaciones en el ambiente o alteraciones en la célula. Los marcadores CD irregulares, detectados mediante citometría de flujo en la sangre y la médula ósea, son uno de los métodos empleados para detectar la leucemia (Shahrabi et al., 2020).

Introducción:

En el pasado, el tratamiento principal para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (ALL) era la quimioterapia. El trasplante de células hematopoyéticas (HCT) era necesario para aquellos pacientes que no conseguían la remisión o que sufrían de una recaída. A pesar de los esfuerzos más exhaustivos, existen pacientes con ALL de células B con un pronóstico adverso, que no consiguen la remisión o que tienen una reincidencia. Con la creación de blinatumomab, un anticuerpo monoclonal dirigido a CD19 y CD3, los pacientes con un pronóstico desfavorable pueden tener esperanzas (Nagorsen et al., 2012).

Historia de la inmunoterapia contra el cáncer:

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento en el que el propio sistema inmunológico de una persona se usa para combatir el cáncer (Dede et al., 2023). La inmunoterapia contra el cáncer puede catalogarse como pasiva o activa. La inmunoterapia pasiva es cuando se utilizan agentes contra el cáncer para aumentar la respuesta tumoral. Algunos ejemplos de estos agentes son las citocinas y los anticuerpos monoclonales. La inmunoterapia activa es cuando se utilizan agentes para modular o activar el sistema inmunológico. Un ejemplo de estos agentes son las vacunas (Dede et al., 2023).

En 1975, se desarrollaron las hibridomas y los anticuerpos monoclonales, lo que cambió las opciones para tratar el cáncer. Esto introdujo la idea de tratar el cáncer de forma individual mediante mecanismos específicos (DeVita y Rosenberg, 2012). En las últimas cuatro décadas, los avances en inmunoterapia se han centrado en lograr la mejor respuesta inmunitaria con la menor cantidad de efectos secundarios (Dede et al., 2023).

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales es una de las que más rápidamente ha evolucionado. El desarrollo de anticuerpos monoclonales ha llevado a una mejora general en las tasas de supervivencia del cáncer (Dede et al., 2023).

Población de pacientes y objetivos del tratamiento con blinatumomab

La United States Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del blinatumomab para el tratamiento de pacientes pediátricos que tienen leucemia linfoblástica aguda de células B CD19 positivas en fase de consolidación y para aquellos que tienen evidencia de enfermedad residual mínima (MRD), enfermedad recurrente o refractaria (FDA, 2024).

Los resultados del estudio AALL1331 del Children's Oncology Group (COG) demostraron que el uso de blinatumomab mejoró la supervivencia general de pacientes con leucemia recurrente de riesgo bajo, intermedio y alto. Además, el fármaco fue bien tolerado y tuvo menos toxicidad en comparación con la quimioterapia convencional (Hogan et al., 2023).

El 14 de junio de 2024, la FDA aprobó el uso del blinatumomab como tratamiento de consolidación para la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD-19 positivo. Esta aprobación se basó en los resultados de ensayos que revelaron que los pacientes que recibieron blinatumomab y quimioterapia intensiva tuvieron una supervivencia general superior en comparación con los pacientes que recibieron solo quimioterapia intensiva (FDA, 2024). Este cambio en la indicación surgió de un ensayo de fase 3 que analizó los resultados y la supervivencia general de pacientes adultos negativos al cromosoma Filadelfia y con enfermedad residual mínima que recibieron quimioterapia de consolidación estándar, frente a quimioterapia de consolidación estándar con la adición de blinatumomab (Litzow et al., 2024). Los resultados indicaron que la adición de blinatumomab a la quimioterapia de consolidación mejoró significativamente la tasa de supervivencia general (Litzow et al., 2024). Debido a estos extraordinarios resultados, los protocolos de quimioterapia inicial se han modificado para incorporar el uso de blinatumomab en pacientes con ALL con MRD negativa y células B CD-19 positivo.

Mecanismo de acción y farmacodinámica (incluida la identificación de receptores)

En el organismo, las células T regulan todas las actividades de las células en las respuestas inmunitarias (Heimall, 2023). Al hacerlo, el complejo receptor de células T-CD3 transporta la señal a través del receptor de células T, que a su vez establece la activación de las células T por medio de las células presentadoras de antígenos y el reconocimiento de la célula objetivo. Las células T activan la respuesta inmunitaria para eliminar cuerpos extraños y células atípicas dentro del organismo (Heimall, 2023).

El blinatumomab es un activador biespecífico de células T (BiTE). El término "bi-específico" señala que el blinatumomab interactúa con dos receptores distintos: CD19 y CD3. El CD19 está localizado en la superficie de las células B, mientras que el CD3 está localizado en la superficie de las células T. El blinatumomab une el CD3 con el receptor de las células T y lo pone en marcha (de ahí que se le llame activador de células T). Esta unión posteriormente genera e inicia el posterior proceso citolítico entre las células T y las células B (tanto malignas como benignas). Este procedimiento conduce a la lisis de las células positivas de CD-19 (células B) (Amgen, 2024).

El blinatumomab simplemente inicia el contacto entre los antígenos extraños y los receptores de células T para comenzar el proceso de eliminación. ¡Suena como la “peor cita BLIN’d de la historia”! * (Ver Figura 1)

*(N. de T. juego de palabras entre BLIN’d y blind = ciega, hace referencia a las citas a ciegas).

Figura 1. Proceso de funcionamiento del blinatumomab y otros activadores BiTe.

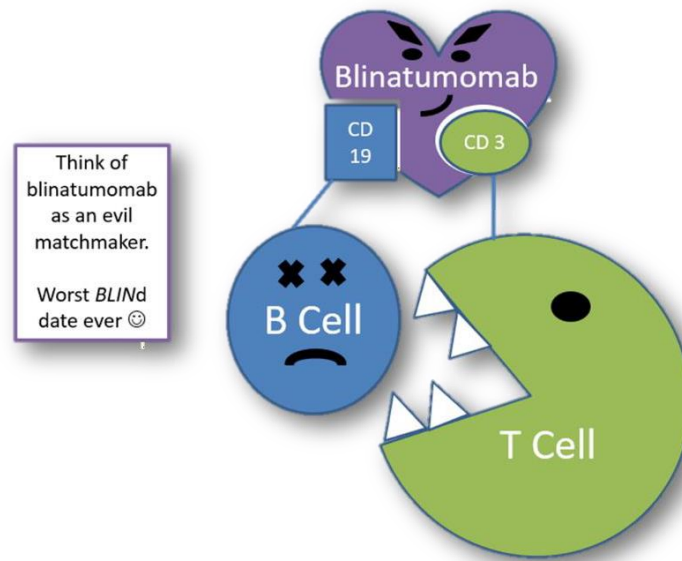


Imagen cortesía de Caroline Anderson, Cook Children's Medical Center, Fort Worth, TX. Con autorización para ser reimpresso.

Efectos adversos

Casi todos (98.5%) los pacientes que reciben blinatumomab tendrán una reacción adversa al medicamento. Aproximadamente el 60% de esas reacciones adversas son graves. Los dos eventos adversos más significativos son el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la neurotoxicidad (Mirfakhraie et al., 2022).

El síndrome de liberación de citocinas se produce cuando las células T citotóxicas se activan provocando la liberación de citocinas inflamatorias que dan lugar a una respuesta inflamatoria sistémica en la que se elevan el interferón gamma, la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 10 (IL-10) (Mirfakhraie et al., 2022). El tiempo típico de aparición del CRS es de dos días desde el inicio de la infusión y se resuelve al quinto día de la infusión. Los signos y síntomas del CRS incluyen fiebre, cefaleas, náuseas, hipotensión, transaminitis, aumento de la bilirrubina y coagulación intravascular diseminada (DIC). Estos síntomas pueden solaparse con los del síndrome de fuga capilar y el síndrome de activación macrófaga. Esto puede ocurrir en aproximadamente 15% de los pacientes con ALL recidivante y refractaria y en 7% de aquellos con MRD positiva. En situaciones graves o potencialmente mortales, el blinatumomab puede interrumpirse de forma permanente (Amgen, 2024). Los pacientes con mayor carga de enfermedad tienen mayor riesgo de sufrir CRS. Antes de iniciar blinatumomab, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta el riesgo de CRS y pueden administrar dexametasona antes, o reducir la dosis para mejorar la tolerabilidad. Aunque se ha demostrado que los corticosteroides son beneficiosos en caso de CRS, existe la preocupación de que reduzcan la eficacia del blinatumomab, ya que interrumpen la función de las células T. El uso de tocilizumab, un bloqueante de la IL-6, puede ser útil para reducir los síntomas del

CRS, ya que no interrumpe la función de las células T. La dosis de tocilizumab para pacientes con menos de 30 kg es de 12 mg/kg y para aquellos con 30 kg o más, es de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) (Mirfakhraei et al., 2022).

Aproximadamente 65 % de los pacientes que reciben blinatumomab han tenido eventos neurológicos tóxicos en ensayos clínicos (Amgen, 2024). Los síntomas típicos de toxicidad neurológica incluyen dolores de cabeza y temblores. Se produjeron eventos neurológicos de grado 3 o superior en aproximadamente 13 % de los pacientes en ensayos clínicos. Estos signos y síntomas incluyen encefalopatía, convulsiones, afasia, confusión, desorientación y alteraciones de la coordinación y el equilibrio (Amgen, 2024). Se cree que la neurotoxicidad del blinatumomab se debe a la liberación de citocinas. Para la neurotoxicidad de grado 1 o 2, se recomienda utilizar cuidados de apoyo con líquidos intravenosos, agentes antiinflamatorios y asistencia respiratoria si es necesario. Se puede considerar el uso de esteroides para evitar la progresión de los síntomas. Para la neurotoxicidad de grado 3, se debe suspender el blinatumomab y permitir que los síntomas disminuyan a grado ≤ 1 durante 3 días antes de reanudar la medicación. Se puede considerar la reducción de la dosis durante 7 días después de reanudar el blinatumomab. Si los síntomas de neurotoxicidad persisten más de 7 días o si la neurotoxicidad es de grado 4, se puede suspender el blinatumomab de forma permanentemente (Mirfakhraie et al., 2022).

Otros incidentes adversos que se han asociado con la administración de blinatumomab incluyen: síndrome de lisis tumoral, enzimas hepáticas elevadas, fiebre, neutropenia, pancreatitis, infecciones y leucoencefalopatía (Amgen, 2023).

Administración de blinatumomab

El blinatumomab se administra como una infusión intravenosa continua a un ritmo muy lento durante 28 días por ciclo. Debido a los efectos secundarios, se recomienda la hospitalización durante los primeros tres días del primer ciclo y durante los primeros dos días durante el segundo ciclo (Lexicomp, 2024). Se recomienda que el blinatumomab se infunda a través de una vía central (Bernhardt et al., 2021). Las interrupciones deben mantenerse al mínimo y se debe considerar la readmisión al hospital para control en caso de interrupciones de más de cuatro horas. El tubo intravenoso solo debe cebarse con el medicamento y no con una solución salina normal. Esto permite que el medicamento llegue al paciente de inmediato. Los suministros deben ser poliolefina, PVC sin DEHP o acetato de etilvinilo (Lexicomp, 2024). El blinatumomab normalmente se administra a un ritmo de 5 ml/h (pueden ser velocidades más bajas para bolsas de gran volumen). Las bolsas de infusión pueden durar 24, 48, 72, 96 horas o siete días, según la política institucional. Actualmente, los pacientes que pesan más de 1500 gramos y que no son neonatos pueden recibir bolsas que duren siete días. Se utilizan filtros de 0.2 micrones en las bolsas, pero no se deben colocar en bolsas de siete días para evitar el retroceso de sangre. Los filtros en línea no se deben utilizar con bolsas de siete días (Amgen, 2024).

Las bolsas de infusión de blinatumomab se preparan con un exceso de medicamento para tener en cuenta la vía intravenosa durante la preparación (Amgen, 2024). Los tubos de infusión de blinatumomab deben asegurarse con un dispositivo de seguridad diseñado para minimizar el riesgo de desconexiones durante las infusiones (Bernhardt et al., 2021).

Consideraciones de enfermería

Ni el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ni la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (SDS, 2022), han establecido pautas de exposición para el blinatumomab. El equipo de protección personal (PPE) apropiado debe basarse en las pautas institucionales.

Es necesario hacer todo lo posible para reducir al mínimo las interrupciones en la administración de blinatumomab. Pueden ocurrir interrupciones inevitables, como para la extracción de sangre, la administración de medicamentos, los cambios de agujas del puerto implantado o para la sedación para los procedimientos. La duración de la interrupción debe reducirse tanto como sea posible (Bernhardt et al., 2021). Los centros pueden optar por colocar una vía intravenosa periférica para minimizar las interrupciones en estas situaciones (Withycombe et al., 2023). Muchas instituciones han creado un registro para realizar un seguimiento de las interrupciones y determinar si las interrupciones acumuladas son lo suficientemente significativas como para agregar tiempo adicional al final del ciclo de blinatumomab (Bernhardt et al., 2021).

No se recomienda enjuagar una vía intravenosa con infusión de blinatumomab. La limpieza de una vía intravenosa que contenga blinatumomab puede dar lugar a un bolo de blinatumomab (Bernhard et al., 2021). Por ejemplo, si una enfermera utiliza una solución de lavado de 10 ml para limpiar la vía para las extracciones de laboratorio, es posible que se expulsen 10 ml de medicamento a través de la vía a la vez. Esto provocaría un mayor riesgo de efectos secundarios, ya que el medicamento se habría infundido en menos de 5 minutos, en lugar de en más de 2 horas. Además, por este motivo, no es necesario confirmar el retorno de sangre a diario. La política institucional guiará las prácticas de lavado (Bernhardt et al., 2021).

Se ha debatido mucho sobre la proporción óptima de enfermeras por paciente en el caso de los pacientes que reciben blinatumomab. Aunque la proporción enfermera/paciente suelen ser menores durante las primeras 72 horas de infusión (Withycombe et al., 2023), no hay pruebas que respalden la proporción ideal (Bernhard et al., 2021). Además, no existen recomendaciones estándar sobre la frecuencia de las evaluaciones de las constantes vitales o de los pacientes que reciben una infusión de blinatumomab (Bernhardt et al., 2021).

El blinatumomab debe infundirse con una bomba programable, no elastomérica, que pueda bloquearse. Algunas instituciones pueden utilizar la misma bomba para pacientes hospitalizados y ambulatorios para facilitar la transición entre los distintos entornos. Lamentablemente, dado que la velocidad de infusión es tan lenta, el uso de bombas para pacientes hospitalizados puede dar lugar a que la sangre retroceda en la vía. Si esto sucede, se puede añadir solución salina normal a la vía de blinatumomab para evitar que la sangre retroceda (Bernhardt et al., 2021). Entre las medidas que se pueden implementar para minimizar la variación de la velocidad de infusión al administrar blinatumomab en el ámbito ambulatorio, están el mantener la bomba de infusión al mismo nivel del paciente, mantener la bolsa de infusión a temperatura ambiente y evitar el uso de conectores de infusión adicionales, como dispositivos de transferencia de sistema cerrado (Bernhardt et al., 2021).

Previo a que un paciente reciba el alta y pueda volver a casa con blinatumomab, es crucial que tanto él o ella como su cuidador obtengan la formación requerida para una administración ambulatoria efectiva y exitosa. Es necesario instruir tanto a los pacientes como a los

cuidadores acerca de los signos y síntomas de las reacciones adversas, la atención de la vía central, el momento de llamar al equipo de atención médica y cómo resolver los inconvenientes con la bomba de infusión (Bernhardt et al., 2021).

Consideraciones sobre poblaciones especiales de pacientes:

El blinatumomab puede causar daño fetal en mujeres embarazadas. Por esta razón, es importante verificar si las pacientes en edad fértil están o no embarazadas antes de iniciar el tratamiento. Se debe hablar a las pacientes sobre la importancia del uso de métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban blinatumomab y durante las 48 horas siguientes a la interrupción del fármaco (Amgen, 2024).

Al parecer, los niños con trisomía 21 de más de diez años tienen un riesgo elevado de padecer convulsiones al recibir blinatumomab. La mayoría de las crisis convulsivas ocurren durante los primeros tres días de la infusión. Debido al alto riesgo de sufrir convulsiones, se recomienda que los pacientes con trisomía 21 obtengan una profilaxis anticonvulsiva al recibir blinatumomab, en particular si tienen diez años o más. No se sabe por qué estos pacientes poseen una propensión a padecer convulsiones. (Li et al., 2021).

No se recomienda la vacunación con virus vivos durante las 2 semanas previas a recibir blinatumomab, durante la infusión y hasta que se haya recuperado el sistema inmunitario (Amgen, 2024).

El futuro del Blinatumomab

Aunque el **porcentaje de curación** en niños con ALL que reciben quimioterapia estándar es del 90%, cada vez se está más consciente de las toxicidades agudas y a largo plazo de la quimioterapia tradicional. Además, existen niños que no soportan el tratamiento por las toxicidades (Hodder et al., 2023). Más aún, los pacientes con trisomía 21 presentan un alto índice de efectos secundarios asociados a la quimioterapia. Para estos pacientes, se puede administrar el blinatumomab con antelación para reducir estas complicaciones y optimizar los resultados (Queudeville & Ebinger, 2021).

Estudios recientes han demostrado los beneficios del uso de blinatumomab con quimioterapia inicial en pacientes con citogenética desfavorable (Queudeville y Ebinger, 2021). Históricamente, la leucemia linfoblástica aguda infantil con reordenamiento del gen KMT2A ha tenido una tasa de supervivencia libre de eventos durante tres años inferior al 40 % (Van der Sluis et al., 2023). A pesar de intensificar la quimioterapia, los resultados no han mejorado. Un estudio reciente agregó blinatumomab a la quimioterapia de base. Los resultados indicaron que la administración de blinatumomab fue segura en lactantes, aumentó la respuesta completa a la enfermedad residual mínima y mejoró la supervivencia a corto plazo (Van der Sluis et al., 2023). Estos resultados son prometedores para los pacientes que tradicionalmente han tenido un pronóstico muy adverso.

Otros estudios están explorando el uso de blinatumomab en pacientes con ALL Filadelfia positivo (Mirkfakhraei et al., 2023). El blinatumomab ha demostrado ser eficaz en pacientes adultos con ALL de células B con Filadelfia positivo recidivante y refractaria (Martinelli et al., 2021). Este estudio está allanando el camino para el tratamiento de pacientes con ALL de células B Filadelfia positivo con blinatumomab.

Existe cierta preocupación en cuanto a que los pacientes puedan volverse resistentes al blinatumomab debido a la disminución de la actividad de las células T o a la pérdida del

objetivo CD19. Los estudios están empezando a explorar la adición de inhibidores de puntos de control inmunitario, tales como nivolumab e ipilimumab, que ayuden a mejorar la función de las células T y a superar la resistencia al fármaco (Mirfakhraie et al., 2023).

A pesar de que se ha demostrado que la incorporación de blinatumomab a determinados grupos de pacientes pediátricos con ALL es beneficiosa, aún quedan preguntas por responder: ¿cuántos ciclos de blinatumomab son necesarios?, ¿por qué algunos pacientes responden al blinatumomab y otros no?, ¿cuál es el momento adecuado para iniciar un ciclo de blinatumomab? y, por último, ¿es posible provocar una remisión prolongada en pacientes que sufren una recaída, reduciendo así la necesidad de un trasplante de células hematopoyéticas? (Queudeville & Ebinger, 2021).

Conclusión

Con el avance de la inmunoterapia, en la que el propio sistema inmunitario del paciente ataca al cáncer, los tratamientos son cada vez más individualizados y personalizados. Los anticuerpos monoclonales, como el blinatumomab, son un ejemplo de un tipo de inmunoterapia. Dado que los anticuerpos monoclonales son más selectivos, suelen tener menos citotoxicidad (Dede et al., 2023). El blinatumomab es un fármaco que ha mejorado los resultados en aquellos pacientes con leucemia ALL de células B CD19 y ha dado esperanzas a niños que, de otro modo, no las tendrían.

Referencias

- Amgen. (2024). *Blinicyto: Full prescribing information*. Available from https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf
- Bernhardt, M.B., Militano, O., Honeyford, L., & Zupanec, S. (2021). Blinatumomab use in pediatric ALL: taking a *BiTe* out of preparation, administration and toxicity challenges. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 27(2), 376-388. <http://doi:10.1177/1078155220979047>
- Children's Oncology Group. (2019). *A phase 3 trial investigating blinatumomab (IND# 117467, NSC# 765986) in combination with chemotherapy in patients with newly diagnosed standard risk or Down syndrome B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and the treatment of patients with localized B-Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy)*. NCT03914625. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914625?cond=Cancer&term=childrens%20oncology%20group,%20blinatumomab&aggFilters=status:not%20rec&rank=3>
- Dede, Z., Tumer, K., Kan, T., & Yucel, B. (2023). Current advances and future prospect in cancer immunotherapies. *Medeniyet Medical Journal*, 2023(38), 88-94. <http://doi: 10.4274/MMJ.galenos.2023.29599>
- DeVita, V.T., Jr., and Rosenberg, S.A. (2012, May 30). Two hundred years of cancer research. *New England Journal of Medicine* 366, 2207-2214. Doi: 10.1056/NEJMra1204479
- Food and Drug Administration. (2024, June 14). FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell>
- Heimall, J. (2023, Jan 30). The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines. *Lexicomp*. [The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines - UpToDate](#)
- Herring, R. A. (Ed), O'Hanlon Curry, J., Hesselgrave, J., Nixon, C., Rae, M. L. (2019). *The pediatric chemotherapy and biotherapy curriculum: Fourth edition (4th ed.)*. Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses.

- Hodder, A., Mishra, A.K., Enshaei, A., Baird, S., Elbeshlawi, I., Bonney, D., Clesham, K., Cummins, M., Vedi, A., Gibson, B., George, L., Ingham, D., Jigoulina, G., Lancaster, D., Lindsay, K., Madni, M., Malone, A., Mitchell, B., Moppett, J., Motwani, J. Moorman, A.V...Vora, A. (2023). Blinatumomab for first-line treatment of children and young person with B-ALL. *Journal of Clinical Oncology*, 42, 907-914. <http://doi:10.1200/JCO.23.01392>
- Hogan, L.E., Brown, P.A., Ji, L., Xu., X., Devidas, M., Bhatla, T., Borowitz, M.J., Raetz, E.A., Carroll, A., Heerema, N.A., Zugmaier, G., Sharon,E., Bernhardt, M.B., Terezakis, S.A., Gore, L., Whitlock, J.A., Hunger, A.P., & Loh, M.K. (2023). Children's Oncology Group AALL1331: phase II trial of blinatumomab in children, adolescents, and young adults with low-risk B-cell ALL in first relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 41, 4118-4129. <http://doi:10.1200/JCO.22.02200>
- Lexicomp. (2024). Blinatumomab: Pediatric Drug Information. *UpToDate, Inc.* Retrieved from <https://www.uptodate.com>
- Li, A.M, Rabin, K.R., Kairalla, J., Wang, C., Devidas, M., Militano, O., Okada, M., Hitzler, J.K, Angiolillo A.L., Raetz, E.A., Loh, M.L., Gupta, S., & Rau, R.E. (2021). Blinatumomab associated seizure risk in patients with Down Syndrome and B-lymphoblastic leukemia: an interim report from Children's Oncology Group (COG) study AALL1731. *Blood*, 138(Supplement 1), 2304-2306. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148967>
- Litzow, M.R., Sun, R.J., Mattison, E.M., Paietta, K.G., Roberts, I., Zhang, Y., Racevskis, J., Lazarus, H.M., Rowe, J.M., Arber, M.J., Wieduwilt, M., Lietke, M., Bergeron, J., Wood, B.L., Zhao, Y., Wu, G., Chang, T.C., Zhang, W., Pratz, K.W...Tallman, M.S. (2024)Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *The New England Journal of Medicine*, 391(4), 320-333. <http://doi:10.1056/NEJMoa2312948>
- Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottman, O., Gokbuget, N., Rambaldi, A., Ritchie, E.K., Papayannidis, C., Tuglus, C.A., Morris, J.D., & Stein, A. (2021). Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia-chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: final analysis of ALCANTARA study. *European Journal of Cancer*, 146, 107-117. <https://doi:10.1016/j.ejca.2020.12.022>
- Mirfakhraie, R., Dehaghi, B.K., Ghorbi, M.D., Ghaffari-Nazari, H., Mohammadian, M., Salimi, M., Ardakani, M.T., & Parkhideh, S. (2023). All about blinatumomab: the bispecific T cell engager immunotherapy for B cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology, Transfusion & Cell therapy*, 1-9. <http://doi.org/10.1016/j.hct.2023.06.006>
- Nagorsen, D., Kufer, P., Baeuerle, P.A., & Bargou., R. (2012). Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacology & Therapeutics*, 136(3), 334-342. <https://doi:10.1016/j.pharmtherera.2012.07.013>
- National Library of Medicine. (2019, July -). *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination with Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)*. Identifier NCT03914625. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914625?id=NCT03914625&rank=1>
- Nelson, P.N., Reynolds, G.M., Waldron, E.E., Ward, E., Giannopoulos, K., & Murray, P.G. (2000). Monoclonal antibodies. *Molecular Pathology*, 53(3):111-7. <https://doi:10.1136/mp.53.3.111>. PMID: 10897328; PMCID: PMC1186915
- Queudeville, M., & Ebinger, M. (2021). Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia- from salvage to first line therapy (a systematic review). *Journal of Clinical Medicine*, 10 (2544), 1-15. <http://doi:10.3390/jcm10122544>
- van der Sluism I.M., De Lorenzo,P., Kotecha, R.S., Attarbaschi, A., Escherish, G., Nysom, K., Stary, J., Ferster, Al., Brethon, B., Loccatelli, F., Schrappe, M., Scholte-van Houtern, P.E., Valsecchi, M.G., & Pieter, R. 2023. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 2023 (388), 1572-1581. <http://doi:10.1056/NEJMoa2214171>

Withycombe, J.S., Kubaney, H.R., Okada, M, Yun, C.S., Gupta, S., Bloom, C, Parker, V, Rau., R.E., & Zupanec, S. Delivery of care for pediatric patients receiving blinatumomab: a Children's Oncology Group study. *Cancer Nursing* 0(0),1-9.
<http://doi:10.1097/NCC.0000000000001309>

Somos enfermeras de investigación: Una Revisión de Investigación

Por Shelly Tolley, MSN, RN, CPHON

Shelly actualmente ejerce como enfermera de investigación clínica oncológica en el Primary Children's Hospital de Salt Lake City, Utah, EE. UU.

Objetivos del aprendizaje:

1. Identificar el objetivo de la investigación en hematología/oncología pediátrica.
2. Exponer los procesos, términos y conceptos básicos de la investigación.
3. Identificar los «eventos adversos» y su aplicación en los estudios de investigación.
4. Reconocer cuál es su propio papel en la investigación en hematología/oncología pediátrica.
5. Aplicar el conocimiento adquirido en la investigación a un estudio de caso.

Introducción

A lo largo de años, décadas e incluso siglos, el tratamiento del cáncer ha cambiado, mejorado y progresado. Inicialmente, se instauraron tratamientos separados para tratar enfermedades específicas, como la cirugía para tratar el cáncer abdominal o de mama o la radiación para tratar los carcinomas cutáneos (Sociedad Americana del Cáncer, 2014a y 2014b; Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Estos métodos de tratamiento se utilizaban habitualmente, sobre todo hacia finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Posteriormente, en torno a la Segunda Guerra Mundial, tras las observaciones derivadas de la exposición a la mostaza nitrogenada y de la producción de antimetabolitos, se desarrolló la quimioterapia (American Cancer Society, 2014c; National Cancer Institute, 2020). Durante esa época de desarrollo, agentes como la aminopterina zanjaron el camino para el desarrollo de la quimioterapia más conocida, el metotrexato (American Cancer Society, 2014c). La creación de la quimioterapia progresó hacia el uso de tratamientos multimodales y terapias concomitantes (American Cancer Society, 2014c). Al combinar quimioterapias para tratar una enfermedad, lo que se conoce como terapia concomitante, o al combinar múltiples métodos terapéuticos en un régimen de tratamiento (también conocido como terapia multimodal), las tasas de curación del cáncer mejoraron drásticamente. Los diagnósticos de cáncer se volvieron tratables y curables gracias a esta generación de desarrollo.

Sin embargo, a pesar de las increíbles mejoras terapéuticas, ciertas enfermedades permanecían intactas e incurables. Esto condujo a la evolución de dos ideas. En primer lugar, los diagnósticos de cáncer son detectables a nivel genético y molecular. Y, en segundo lugar, al

identificar los diagnósticos de manera tan minuciosa, el cáncer puede recibir atención específica según cada diagnóstico. (National Cancer Institute, 2022; Philips, 2020). Así pues, la investigación en oncología y hematología actual incorpora estos conceptos a través de la creación de tratamientos con tecnología avanzada, como disponer de vectores para transferir medicamentos que modifican las células o poder cortar y trocear el código genético para llenar las lagunas en la genética individual. (American Cancer Society, 2014d & 2014e; U.S. Food & Drug Administration, 2023). Estos avances son fruto de una investigación continua. Los tratamientos actuales que se utilizan para tratar y curar a nuestros pacientes hematológicos y oncológicos pediátricos son notables. Como se ha visto a lo largo de la historia, la investigación ayuda al desarrollo, tratamiento y cura de múltiples enfermedades que afectan a este grupo de pacientes.

Durante las últimas cincuenta años, se han conseguido numerosos resultados y curas gracias a la investigación continua. No obstante, para las enfermeras especializadas en hematología y oncología pediátrica, la investigación no es lo más relevante. El papel de la enfermera de cabecera consiste en evaluar a los pacientes, obtener los resultados de laboratorio solicitados, administrar el tratamiento y los cuidados de apoyo, documentar y brindar atención de manera integral y exhaustiva para cada paciente. Como enfermeras, nuestra rutina diaria consiste en *comer, dormir, machacar al cáncer y repetir* el proceso todos los días. Pero es gracias a las enfermeras que la investigación prospera. Las enfermeras no sólo brindan una atención maravillosa basada en tratamientos que ya han demostrado ser efectivos, sino que son los cuidados, tratamientos y documentación de las enfermeras de cabecera los que proporcionaron la prueba de estos tratamientos exitosos, que han llevado a un aumento en las tasas de curación de los cánceres infantiles y trastornos sanguíneos. Las enfermeras, ahora, contribuyen al futuro de los pacientes al continuar el ciclo de investigación al comprobar que los tratamientos y medicamentos que se investigan actualmente son óptimos para los futuros pacientes. Como enfermeras especializadas en hematología y oncología pediátrica, todas somos enfermeras investigadoras ya que todas contribuimos al futuro, al tiempo que damos la bienvenida a los logros del pasado.

Por lo tanto, una revisión de la investigación es primordial para las enfermeras de quimioterapia y bioterapia de APHON. Se trata de una revisión directa de los aspectos básicos

de la investigación, tal como se aplica a la población de pacientes pediátricos de hematología y oncología. Como parte de esta revisión, repasaremos términos, procesos y conocimientos prácticos aplicables.

Para empezar, estos son unos términos de investigación que debes conocer:

- **Consortio:** Es una entidad o un grupo establecido de expertos que realizan investigaciones. Por ejemplo, el Children's Oncology Group (COG) es un consorcio de investigación.
- **Participantes:** son personas que están siendo investigadas y que participan en un estudio de investigación (Herring et al., 2019, pág. 40). También se les puede denominar sujetos; algunos ejemplos de participantes son los pacientes de hematología y oncología pediátrica.
- **Investigador principal (IP):** Es la persona que asume la responsabilidad y la gestión de todas las investigaciones realizadas y de los datos recopilados en un centro individual o para un estudio de investigación completo. Las responsabilidades se pueden delegar, pero los IP son responsables de todas las decisiones y resultados finales presentados al consorcio (National Cancer Institute, 2024).
- **Coordinador de investigación clínica (CRC):** Es un profesional sanitario que "coordina las actividades diarias de los ensayos clínicos y desempeña un papel fundamental en la realización del estudio" (Washington University en St. Louis, 2007). Las tareas pueden incluir la inscripción de pacientes, las actualizaciones, la comunicación con los pacientes, el envío de datos y la recopilación o la entrega de muestras para el estudio, por nombrar solo algunas. A veces, estos coordinadores de investigación clínica también pueden ser llamados "administrador de datos", según lo determinen las políticas y prácticas institucionales (National Cancer Institute, 2024).
- **Enfermera de investigación (clínica) en hematología/oncología pediátrica:** se trata de una enfermera que tiene responsabilidades similares a las de un CRC, pero que a menudo se basa en su experiencia para interpretar los datos específicos y dar criterios clínicos esenciales para el cumplimiento del estudio y la presentación de datos. A veces, este rol también se identifica como "administrador de datos". Otras enfermeras de investigación ayudan a "cuidar a los pacientes durante un ensayo clínico" (National Cancer Institute, 2024). El término puede ser intercambiable según las políticas y prácticas institucionales.

- **Buena práctica clínica (GCP):** Se trata de un estándar de calidad nacional que se utiliza para orientar la investigación a través del “diseño, realización, desempeño, seguimiento, auditoría, registro, análisis y presentación de los informes de los ensayos clínicos” (Vijayananthan y Nawawi, 2008). Establece los procedimientos de documentación y la entrega de informes y registros eficientes y adecuados.
- **Agencia reguladora (IRB):** Se refiere a un conjunto o entidad de individuos que promueven los estándares de investigación, tal como un comité de revisión institucional (IRB; Herring et al., 2019, pág. 48). Las investigaciones deben observar la guía de la IRB, relacionada con su consorcio o entidad.
- **Laboratorios farmacocinéticos (laboratorios PK):** La farmacocinética se refiere al estudio de cómo un fármaco se desplaza por el organismo, a través de la ingestión, el procesamiento, la metabolización y la eliminación (Herring et al., 2019, pág. 23-25). Los laboratorios PK se utilizan para evaluar este desplazamiento por todo el organismo. Normalmente se realizan múltiples pruebas en laboratorios PK para la dosis inicial del fármaco de un estudio.

Revisión del diseño de la investigación

Se utilizan dos tipos comunes de investigación para los cánceres infantiles. Una clasificación recopila datos y los estudia hasta el nivel genético y molecular, siendo de estilo "biológico" o "repositorio". Los estudios de investigación "terapéutica" son otra clasificación. Los estudios de investigación terapéutica se dividen en cuatro fases: Fase I, II, III o IV. (Herring et al., 2019, p. 47-48; ver Figura 1). El Children's Oncology Group (COG), un líder en ensayos de cáncer infantil, indica que las clasificaciones de los ensayos incluyen tratamiento de primera línea para muchos tipos de cáncer infantil, estudios para determinar la biología subyacente de estas enfermedades, y ensayos con tratamientos nuevos y emergentes, cuidados de apoyo y supervivencia. (COG, 2023). Los avances en el cáncer infantil provienen de investigaciones oportunas y validadas. Ahora más del 90% de los pacientes infantiles con cáncer se curan, mientras que hace 50 años la leucemia se consideraba casi incurable. (Sharpless, 2021). Sin embargo, existen brechas en la atención de ciertos cánceres infantiles como los de tejidos

blandos y del sistema nervioso central. (Sharpless, 2021). La investigación tiene como objetivo proporcionar un cambio para las tasas de curación rezagadas.

Figura 1 Las cuatro fases de la investigación. (Creado por Shelly Tolley.)

FASE 1:

Objetivo: Determinar la seguridad del fármaco.

(Es decir, ¿cuál es la dosis máxima tolerada? ¿Cuál es el rango terapéutico?)

Esta fase no es curativa

FASE 2:

Objetivo: Determinar la eficacia de un nuevo agente para una enfermedad específica.

(Es decir, ¿funciona este nuevo agente para esta enfermedad?)

Esta fase no es curativa

FASE 3:

Objetivo: ¿Determinar si el nuevo tratamiento es MEJOR que el tratamiento estándar?

(Es decir, nuevo frente a antiguo, ¿cuál es mejor?)

Fase de investigación más común

FASE 4:

Objetivo: Esta fase proporciona pruebas después de que el fármaco esté en el mercado.

(Es decir, ¿existen contraindicaciones? ¿Existen otros usos del fármaco?)

No es común en pediatría

Adicionalmente al COG, los consorcios generalmente se establecen para centrarse en centros enfocados en enfermedades, como el Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium (PNOC), que se enfoca en el tratamiento de tumores neurooncológicos, o el North American Consortium for Histiocytosis (NACHO), que se enfoca en el tratamiento de enfermedades histiocíticas, incluyendo la histiocitosis de células de Langerhans (PNOC, s.f.; NACHO, 2015). Estos son solo algunas muestras del crecimiento actual dentro del campo de la hematología y la oncología pediátrica. Con estos consorcios, se busca salvar las brechas para incrementar los índices de curación. Conforme progresa la investigación y se investigan campos como la bioterapia e inmunoterapia, la mezcla de fármacos y tratamientos, la ejecución de modificaciones genéticas y el apoyo a los pacientes con efectos secundarios adversos, el futuro del cáncer infantil posee un gran potencial.

Consideraciones relacionadas con la enfermería

Comprendiendo el estudio y el tratamiento

Antes de atender a un paciente, la enfermera especializada en hematología y oncología debe comprender tanto el estudio como el tratamiento, concretamente aprender el porqué del protocolo y sus tratamientos. Por ejemplo, la enfermera puede entender por qué se eligió a este paciente para recibir este tratamiento. O por qué este tratamiento funciona en este paciente. Al conocer el motivo del estudio y el tratamiento, el cuidador puede comprender la importancia de la documentación, las muestras para el estudio y los procesos del tratamiento. Al entenderlo, se puede garantizar la precisión en el cumplimiento del protocolo y la recolección de muestras para el estudio, así como la obtención de mejores resultados para los pacientes actuales y futuros. Después de conocer las razones, se deberán aprender los requisitos para ese paciente y ese estudio.

Comprendiendo las medidas tomadas por las enfermeras durante la investigación.

Pruebas de laboratorio

Los requisitos del estudio pueden incluir la recolección o el envío de muestras. Los cuidadores de cabecera y el personal del estudio recogen muestras por múltiples razones. Además, estas muestras pueden identificarse como datos clínicos y pueden incluir sangre, tejido, heces, saliva, médula ósea y líquido cefalorraquídeo, entre otros. A continuación, se presenta una revisión de los diversos tipos de datos clínicos en el estudio para facilitar su comprensión.

- **Muestras previas al estudio para identificación genética o molecular:** Estas muestras contribuyen a los estudios biológicos o de “repositorio” que cumplen dos propósitos. En primer lugar, las muestras contribuyen a la ciencia futura, permitiendo la identificación de patrones genéticos y moleculares comunes vinculados a enfermedades o diagnósticos específicos. En segundo lugar, estas muestras identifican qué marcadores genéticos específicos posee cada paciente, permitiendo así dictar las modalidades o vías de tratamiento. Un repositorio común disponible a través del COG se conoce como el estudio “Project Every Child” o APEC14B1; otro estudio de caracterización molecular integral diferente es el conocido como el estudio TARGET que es más extenso, y que incluye investigadores del COG (Philips, 2022).

- **Datos clínicos iniciales y de referencia del estudio:** Estos datos clínicos ofrecen evaluaciones iniciales del paciente y es importante que se obtengan antes de CUALQUIER tratamiento, según lo especificado por el protocolo. Esto incluye la obtención de análisis de laboratorio, la toma de medicamentos y contestar las preguntas del cuestionario sobre la calidad de vida. Una vez completadas las aprobaciones, se pueden realizar exámenes iniciales de acuerdo con las pautas del protocolo. Las evaluaciones efectuadas una vez iniciado el tratamiento pueden resultar en la exclusión de un paciente del estudio, lo que podría privarlo de acceder a un tratamiento vital para su salud.
- **Datos clínicos del estudio de tratamiento:** Estas muestras se toman durante todo el tratamiento. Algunas de estas muestras podrían ser de farmacocinéticos (PK). Los estudios PK identifican cómo se absorbe, metaboliza, utiliza y excreta un fármaco a través del cuerpo o, en otras palabras, cómo se mueve el fármaco a través del cuerpo (Herring et al., 2019; Tantisira y Weiss, 2024). Los estudios PK son comunes entre los diseños de estudios de fase 1 y 2, pero se pueden utilizar en cualquier estudio. De acuerdo con las especificaciones del protocolo, es crucial recolectar estas muestras de MANERA OPORTUNA, dado que los resultados pueden establecer la cantidad de medicamento que el paciente recibirá posteriormente o identificar la eficacia del fármaco presente en el paciente actualmente. Estas muestras a menudo se envían a laboratorios especializados en todo el país, e incluso en el mundo, para su procesamiento.
- **Datos clínicos de los estándares de asistencia:** Son muestras que cada institución determina y que se manejan a través del sistema normal de procesamiento de muestras de la institución. Considerando esto, es común que un protocolo todavía necesite ciertos exámenes como parte del cuidado estándar. Es fundamental completar los exámenes correspondientes para cumplir con los requisitos del estudio, incluyendo la recolección de muestras dentro del plazo establecido en el protocolo.
- **Datos clínicos al término del tratamiento:** Cuando el paciente termina el tratamiento se le retira del estudio, pero es necesario continuar con los datos clínicos (es decir, realizar análisis de laboratorio o mediciones) para identificar la respuesta de cada paciente al estudio. Obtener estos datos clínicos al final del tratamiento es tan importante como obtener cualquier otra muestra y deben reunirse dentro de los plazos especificados por el protocolo.

- **Datos clínicos de seguimiento:** Aunque los pacientes ya no reciban el tratamiento, suelen ser objeto de seguimiento por parte del estudio durante un periodo prolongado, siendo el plazo medio de seguimiento de 10 años después de que el paciente se inscribió en el estudio. La mayoría de los estudios, especialmente los de fase tres, tienen como objetivo general mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes. El seguimiento a largo plazo de los pacientes y la recopilación de los datos en los momentos asignados, permite establecer las tasas de supervivencia y la efectividad del estudio. Por lo tanto, resulta crucial recolectar esas muestras que frecuentemente poseen un intervalo de fechas apropiado para la recolección de las muestras.
- **Datos clínicos opcionales:** "Opcional" es una palabra algo desconcertante en el marco de la recolección de muestras. En este contexto, el término "opcional" hace referencia a la facultad que tiene el paciente de decidir si desea o no participar en ciertas secciones no obligatorias de una investigación. En el momento en que se da de alta, cuando firma el consentimiento para el estudio, el paciente decide si participará o no en dichos estudios. Si el paciente decide participar en los estudios opcionales, los cuidadores están obligados a realizar esos exámenes «opcionales», de la mejor manera.

Datos clínicos aparte de los del laboratorio

Las muestras de laboratorio son relevantes, sin embargo, en ocasiones las investigaciones requieren información clínica adicional, como la medición del tamaño abdominal, el perímetro cefálico, la estatura y peso, la superficie corporal o incluso el grado de actividad detectado a través de escalas de juego como la Escala de Juego de Lansky o la Escala de Estado de Rendimiento de Karnofsky. Como sucede con cualquier muestra de laboratorio, es importante tener en cuenta principalmente tres aspectos al examinar estos datos clínicos adicionales: 1) datos clínicos correctos, 2) momento correcto y 3) proceso correcto. Por ejemplo, el protocolo puede establecer que es necesario realizar un perímetro abdominal el día 1 del ciclo 1, 3 y 5. La hoja de ruta describiría entonces cómo evaluar el perímetro abdominal según la preferencia del estudio, por ejemplo, haciendo que el paciente se acueste boca arriba y tomando la medida siguiendo la línea del ombligo. Obtener estos datos clínicos tal y como se describe en la hoja de ruta permite tener datos consistentes y tomar decisiones sobre la terapia en proceso de investigación. Es necesario seguir estos tres principios para

ajustarse al protocolo de manera óptima, lo que puede proporcionar una mejor práctica y, posiblemente, obtener el resultado más óptimo en el estudio.

Efectos secundarios y eventos adversos

Efectos secundarios y eventos adversos son conceptos bastante parecidos con ciertas diferencias evidentes. Los efectos secundarios son efectos que se producen en el organismo debido a la administración de un medicamento, que son «no intencionados y son los efectos de las capacidades casuales o de invariabilidad de una intervención» (Due, 2023, p. 19). Un evento adverso, sin embargo, «es cualquier signo desfavorable y no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no considerarse relacionado con el tratamiento o procedimiento médico.» (U.S. Department of Health and Human Services, 2017, p. 2). Por ejemplo, una enfermera de cabecera supervisa y trata los efectos secundarios según corresponda, como fiebre, náuseas, anafilaxia o dolor nervioso. Luego, es responsabilidad de la enfermera de investigación interpretar la documentación de estos efectos secundarios, proporcionada por la enfermera de cabecera y los proveedores del tratamiento, con el fin de descifrar los eventos adversos que deben informarse al estudio según las pautas del protocolo, porque pueden estar, o no, relacionados con el tratamiento del paciente. Por lo tanto, los eventos adversos pueden considerarse efectos secundarios, pero no todos los efectos secundarios pueden considerarse eventos adversos. Tampoco se considera necesario notificar todos los efectos secundarios, pero tanto la documentación de los efectos secundarios como la notificación de los eventos adversos son esenciales para la atención eficaz del paciente y los requerimientos de la investigación. Por lo tanto, es responsabilidad de la enfermera de cabecera y del proveedor del tratamiento documentar todo de forma precisa y concisa en la historia clínica. Por otro lado, es responsabilidad de la enfermera de investigación comunicar los datos con exactitud al estudio.

Entendiendo la documentación para los estudios

Atribuibles, Legibles, Contemporáneos, Originales y Precisos (ALCOA) es un acrónimo y un término que garantiza la integridad de los datos en el mundo de la investigación (The University of North Carolina at Chapel Hill, n.d.). La mejor calidad de los registros garantiza los mejores resultados de cada estudio e, idealmente, los mejores resultados para cada paciente. La documentación de los pacientes debe incluir los elementos de ALCOA, ya que exige

legibilidad y precisión en la notificación de todos los acontecimientos, y originalidad y atribuibilidad para quien trata y observa al paciente. Las Good Clinical Practice (GCP) dictan cómo debe ser esa documentación (Vijayananthan & Nawawi, 2008). La mayoría de las hojas de ruta siguen estando diseñadas para ser utilizadas como copia impresa, por lo tanto, deja un margen de error a través de subsiguientes documentaciones. Si se produce algún error en estas hojas de ruta, los errores pueden corregirse simplemente con tres sencillos pasos. Primero, se tacha el error con una sola línea. Luego, la persona que corrigió el error se responsabiliza del mismo poniendo sus iniciales junto al error tachado. Por último, se escribe la fecha en que se corrigió el error, junto al error tachado y las iniciales. (Véase la figura 2). Siguiendo esta norma de corrección de errores, se produce una comunicación eficaz entre los miembros del equipo y el personal del estudio sobre lo que se ha corregido, cuándo y por quién.

		8
		24
	ST 2/24/15	15
11/30/24		22
11/30/24		29
		36

La fecha en la que se administró la dosis se escribió en una fecha incorrecta, por lo que el error se tachó con una sola línea y al lado se escribieron las iniciales y la fecha de la corrección. El error corregido se escribió en la línea correcta, como se ve debajo del error.

(Fig. 2, Corrección con GCP. Creado por Shelly Tolley)

El futuro de la enfermería especializada en hematología y oncología pediátrica

La enfermería en hematología y oncología pediátrica ha sido moldeada por las tasas de supervivencia y los cursos de tratamiento designados. Los regímenes de quimioterapia han pasado de la terapia única a la concomitante, y algunos tratamientos han combinado con éxito tratamientos multimodales como la radioterapia, la cirugía, el trasplante de células madre y/o la inmunoterapia. El futuro de la práctica de la enfermería en hematología y oncología pediátrica seguirá estando marcado por la investigación, que incluye el mundo de las terapias relacionadas con el sistema inmunitario, como las bioterapias y los tratamientos dirigidos, así como el mejoramiento de los códigos genéticos. Los tratamientos actualizados pueden incluir una combinación farmacológica de quimioterapias establecidas en un solo fármaco (es decir,

CPX-351, del estudio AAML1421), o dirigirse a secuencias moleculares específicas mediante la combinación de una serie de medicamentos disponibles en el mercado (es decir, el ensayo de cribado MATCH y los ensayos de tratamiento posteriores). El código genético puede modificarse mediante el uso de una técnica CRISPR (por ejemplo, Casgevy se utiliza para tratar la anemia falciforme sustituyendo el gen falciforme presente en los pacientes con anemia falciforme) (NIH, 2023; NIH, 2024; U.S. Food & Drug Administration, 2023). Mediante esta técnica, a medida que se altera el código genético, el cuerpo acepta este nuevo código y lo transmite a la producción de glóbulos rojos y, por lo tanto, produce glóbulos rojos eficaces que evitan las crisis vaso-oclusivas asociadas a los episodios de drepanocitosis (Park, 2023; U.S. Food & Drug Administration, 2023).

Conclusión

Como cuidadores, enfermeras y proveedores de prácticas avanzadas de enfermería, todos contribuimos al futuro de los pacientes de hematología y oncología pediátricos. Espero que algún día, como enfermeras y enfermeros de hematología y oncología pediátricas, todos podamos considerarnos colaboradores de la investigación y que, por ello, se nos considere enfermeras investigadoras. Mantenemos la mejor práctica clínica, administramos nuevos tratamientos y proporcionamos datos significativos, no sólo para nuestros pacientes actuales, sino también para nuestros futuros pacientes. Todos somos verdaderos enfermeros investigadores y todos contribuimos a la ciencia y a sus resultados.

Estudio de caso

A continuación, aplica lo que has aprendido al siguiente estudio de caso

Antecedentes: El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal utilizado para tratar el neuroblastoma de alto riesgo. En las dos últimas décadas, se ha demostrado su eficacia en algunas áreas de esta enfermedad, y la investigación sigue verificando su eficacia como tratamiento estándar. Como anticuerpo monoclonal, se dirige a un receptor de antígeno específico conocido como GD2 (UpToDate, 2024). Las células nerviosas también expresan el receptor GD2 y, por tanto, también son su objetivo (Herring et al., 2019). Esto puede causar dolor intenso durante la administración del medicamento. Los efectos adversos que se han reportado incluyen retención urinaria, elevación de las enzimas hepáticas, aumento de la

disfunción endocrina, toxicidad psiquiátrica y neurológica, incluido el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, y daños oftálmicos (UpToDate, 2024).

- 1) Tu paciente, Lyddie, es una niña de 3 años a la que le acaban de diagnosticar neuroblastoma de alto riesgo y se inscribió en el estudio NB123.

Ponte a prueba:

Pregunta: Antes de comenzar CUALQUIER terapia, ¿qué se debe hacer?

Respuesta: Muestras de referencia, muestras de identificación genética o molecular u otros datos clínicos previos al tratamiento.

- 2) Lyddie, ha completado el Ciclo 1 del tratamiento. Ahora ha sido asignada de manera aleatoria al brazo experimental del tratamiento, el brazo B, en el que recibirá topotecán, ciclofosfamida y dinutuximab, seguidos de dosis de GM-CSF y G-CSF. Al volver a revisar la quimioterapia, como enfermera, te das cuenta de que la hoja de ruta tiene escritos algunos errores.

Ponte a prueba:

Pregunta: ¿Cuál es la práctica clínica más efectiva para rectificar los errores?

Respuesta: Tachar los errores con una sola línea y poner las iniciales de la persona que hace la corrección al lado del error, con la fecha de la corrección escrita al lado. Véase el ejemplo: error en la hoja de ruta ST 4/16/24 (o véase la Figura 2).

- 3) Una vez que Lyddie empieza a recibir su dosis de dinutuximab, se vuelve irritable e inconsolable. La madre no sabe por qué está tan intranquila e intenta acostarla para que duerma la siesta.

Ponte a prueba:

Pregunta: ¿Por qué esta paciente podría estar irritable e inconsolable?

Respuesta: Es posible que esté experimentando dolor neuropático como consecuencia de la medicación.

Pregunta: Dado que la paciente se queja de dolor, ¿cuál es tú principal responsabilidad como cuidadora?

Respuesta: Identificar el origen del dolor, tratar a la paciente con medicamentos de apoyo como analgésicos.

Pregunta: A efectos del estudio, ¿qué debe incluirse en la documentación sobre este efecto secundario?

Respuesta: Los elementos que deben incluirse en la documentación son los signos y síntomas del dolor, la localización del dolor, lo que se utiliza para tratar el dolor, así como la respuesta del paciente a estos cuidados de apoyo, y si hay alguna recurrencia de los síntomas o una resolución completa.

4) El dolor de Lyddie ha remitido y ha avanzado en su tratamiento. Al cabo de un par de semanas, Lyddie vuelve al hospital para recibir su siguiente dosis de dinutuximab. Durante el tiempo que ha estado en casa, fuera del hospital, le ha ido bien, excepto por algunos días justo después de llegar, en los que tuvo dolor abdominal, diarrea y vómitos. Sus constantes vitales son altas para su edad y tiene fiebre. Lyddie no está tan juguetona como de costumbre.

Ponte a prueba:

Pregunta: ¿Cuál es tu prioridad con Lyddie?

Respuesta: De acuerdo con las normas de la institución y por la seguridad del paciente, siempre hay que tratar primero los síntomas presentes. Esto puede incluir ingresar al paciente, administrar antibióticos, obtener un hemocultivo y, posiblemente, una muestra de heces.

Pregunta: Desde el punto de vista del estudio, ¿qué debe completarse y documentarse?

Respuesta: La documentación debe incluir las constantes vitales completas (así como las altas y bajas de las constantes vitales), cualquier muestra de laboratorio indicada por el protocolo, los signos, los síntomas y la cronología de enfermedades. Si se obtiene una muestra del proceso infeccioso, busca los resultados y asegúrate de que se incluyan en la documentación. Asegúrate de que las muestras de laboratorio y las muestras de laboratorio estándar de atención hayan sido procesadas e incluidas en la documentación.

Referencias

- American Cancer Society. (2014, June 12a) *History of Cancer Treatments: Surgery*. [History of Cancer Treatments: Surgery | American Cancer Society](#)
- American Cancer Society. (2014, June 12b) *History of Cancer Treatments: Radiation Therapy*. [History of Cancer Treatments: Radiation Therapy | American Cancer Society](#)
- American Cancer Society. (2014, June 12c) *History of Cancer Treatments: Chemotherapy*. [History of Cancer Treatments: Chemotherapy | American Cancer Society](#)
- American Cancer Society. (2014, June 12d) *History of Cancer Treatments: Immunotherapy*. [History of Cancer Treatments: Immunotherapy | American Cancer Society](#)
- American Cancer Society. (2014, June 12e) *History of Cancer Treatments: Targeted Therapy*. [History of Cancer Treatments: Targeted Therapy | American Cancer Society](#)
- Children's Oncology Group. (2023). *About us*. [About Us \(childrensoncologygroup.org\)](#)
- Due, A. (2023, March 11). What are side effects? *European Journal for Philosophy of Science* 13(16), p. 2-
21. <https://doi.org/10.1007/s13194-023-00519-8>
- Herring, R. A. (Ed), O'Hanlon Curry, J., Hesselgrave, J., Nixon, C., Rae, M. L. (2019). *The pediatric chemotherapy and biotherapy curriculum: Fourth edition (4th ed.)*. Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses.
- NACHO: North American Consortium for Histiocytosis. (2015). *Welcome to NACHO*. [NACHO - North American Consortium for Histiocytosis - Home \(nacho-consortium.org\)](#)
- National Cancer Institute: Center for Cancer Genomics. (2022, June 21). *Origins and outcomes of the TARGET Childhood Cancer Program*. [TARGET - About the Program - NCI \(cancer.gov\)](#)
- National Cancer Institute. (2020, August 31). *Milestones in cancer research and discovery*. [Milestones in Cancer Research and Discovery - NCI](#)
- National Cancer Institute. (2024, March 8). *How do clinical trials work?* [How Do Clinical Trials Work? - NCI \(cancer.gov\)](#)
- NIH: National Library of Medicine. (2023, September 8). *Liposome-encapsulated Daunorubicin- Cytarabine, Fludarabine Phosphate, and Filgrastim in treating younger patients with relapsed or refractory Acute Myeloid Leukemia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02642965?limit=100&cond=ACUTE%20MYELOID%20LEUKEMIA:%20AML&aggFilters=ages:child,docs:prot,studyType:int&rank=9>

NIH: National Library of Medicine. (2024, May 8). *Targeted therapy directed by genetic testing in treating patients with advanced refractory solid tumors, lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)*.

https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060?limit=100&cond=glioma&aggFilters=docs:prot,status:act%20rec,studyType:int%20obs%20exp_treat%20exp&titles=MATCH&rank=1

Park, A. (2023, December 11). *FDA approves first CRISPR treatment in U.S.* [FDA Approves First CRISPR Treatment in U.S. | TIME](#)

PNOC Foundation: Pediatric Neuro-Oncology Consortium Foundation. (n.d.) *The consortium.* [Consortium – PNOC Foundation](#)

Philips, C. (2022, September 28). Making transformative advances against childhood cancer: A conversation with Dr. Doug Hawkins. *National Cancer Institute.* [Progress against Childhood Cancer with Better Data, Trials - NCI](#)

Sharpless, N. E. (2021, September 16). Seeing a promising future of progress against childhood cancer. *National Cancer Institute.* [Accelerating Progress against Childhood Cancer - NCI](#)

Tantisira, K. and Weiss, S. (2024 March). *Overview of Pharmacogenomics.* [Overview of pharmacogenomics - UpToDate](#)

The University of North Carolina at Chapel Hill. (n.d.) ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate). UNC-Chapel Hill School of Medicine: Clinical Research Glossary. [ALCOA \(Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate\) - SOM Clinical Research Glossary \(unc.edu\)](#)

UpToDate. (2024). Dinutuximab: Drug information. *UpToDate Lexidrug.* [Dinutuximab: Drug information - UpToDate](#)

U.S. Department of Health and Human Services. (2017, November 27). *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 5.0.* P. 1-155. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

U.S. Food & Drug Administration. (2023, December 08). FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease [FDA News Release]. [FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease | FDA](#)

Vijayananthan, A. & Nawawi, O. (2008, January 11). The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. DOI: [10.2349/bijl.4.1.e5](#)

Washington University in St. Louis. (2007). *Clinical research coordinator roles and responsibilities.* [Clinical Research Coordinator Roles and Responsibilities - Research - Washington University in St. Louis \(wustl.edu\)](#)