



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS  
RELACIONADAS A PROCEDIMIENTOS DE DESENSIBILIZACIÓN A L-  
ASPARAGINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2015 A 2020**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. CARLA DEL CARMEN TOLEDO SALINAS**

**TUTOR:**

**DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ**



CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS  
RELACIONADAS A PROCEDIMIENTOS DE DESENSIBILIZACIÓN A L-  
ASPARAGINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2015 A 2020**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD  
EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**



**DR DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA  
TUTOR DE TESIS**

## Índice

1. Título	5
2. Autores	5
3. Antecedentes	5
4. Pregunta de investigación	11
5. Justificación	11
6. Planteamiento del problema	11
7. Objetivos	11
8. Materiales y métodos	12
9. Tamaño de la muestra	14
10. Análisis estadístico	15
11. Resultados	15
12. Discusión	20
13. Conclusiones	25
14. Consideraciones éticas	25
15. Bibliografía	25

## Resumen estructurado

Título de tesis	Caracterización de las reacciones anafilácticas relacionadas a procedimientos de desensibilización a L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría de 2015 a 2020
Autor y tutor	Autor: Carla del Carmen Toledo Salinas. Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica  Tutor: David Alejandro Mendoza Hernández. Médico adscrito al servicio de Alergia
Introducción	Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa en desde 6 y hasta 43% de los pacientes. Dentro de las acciones que se han tomado para continuar con la administración del medicamento, se han establecido protocolos de desensibilización, un procedimiento que permite la inducción de tolerancia temporal a un medicamento. Los pacientes que son sometidos a procedimientos de desensibilización corren el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad durante el procedimiento, incluyendo anafilaxia.
Justificación	Conocer los tipos de reacciones anafilácticas que han presentado los pacientes permitiría establecer protocolos de acción basados en los fenotipos y endotipos de las reacciones identificadas, para así prevenir el desarrollo de éstas en desensibilizaciones subsecuentes.
Planteamiento del problema	Se ha utilizado en el INP el protocolo de desensibilización de 12 pasos establecido por Castells para asegurar la administración de la dosis completa planeada de los medicamentos, y los pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa han presentado anafilaxia durante el procedimiento de desensibilización.
Objetivo	Describir la frecuencia y características clínicas de los fenotipos de anafilaxia que presentan los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son sometidos a protocolos de desensibilización a L-asparaginasa.
Tipo de estudio	Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.
Criterios de selección	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad menor a 18 años.</li><li>• Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda otorgado por los servicios de Oncología o Hematología.</li><li>• Haber sido sometido a un procedimiento de desensibilización a L-asparaginasa.</li><li>• Haber recibido diagnóstico de anafilaxia de acuerdo a los criterios clínicos establecidos.</li></ul>
Análisis estadístico	Se busca realizar estadística descriptiva, se realizará el análisis de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central, frecuencia y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada. Para realizar el análisis estadístico se utilizará el software SPSS versión 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 1. Título

Caracterización de las reacciones anafilácticas relacionadas a procedimientos de desensibilización a L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

## 2. Autores

Carla del Carmen Toledo Salinas <sup>a</sup>

David Alejandro Mendoza Hernández <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>b</sup> Médico adscrito al servicio de Alergia. Instituto Nacional de Pediatría.

## 3. Antecedentes

### *L-asparaginasa y su potencial inmunogénico*

La L-asparaginasa (L-Asp) ha constituido por más de 50 años el tratamiento de primera línea en la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ya que cataliza la conversión de asparaginasa a ácido aspártico y amonio, disminuyendo la concentración sérica de asparaginasa necesaria para la supervivencia de la célula leucémica <sup>1</sup>. Existen tres preparaciones de L-Asp disponibles comercialmente, dos basadas en *Escherichia coli* nativa y pegilada (PEG) y una derivada de *Erwinia chrysanthemi* (ERW)<sup>2</sup>.

Se ha reportado la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad a L-asp nativa en desde 6 y hasta 43% de los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco <sup>3</sup>. Se ha identificado la presencia de polimorfismos que predisponen a los pacientes a generar anticuerpos contra L-Asp<sup>4</sup>, mismos que se han relacionado con el desarrollo de hipersensibilidad, sin embargo, la predisposición genética es solamente uno de los mecanismos que se encuentran involucrados en la hipersensibilidad a L-Asp. Se ha descrito que los pacientes con alergia a L-Asp suelen presentar manifestaciones clínicas en el segundo curso de tratamiento, durante la reinducción o intensificación, tras haber completado previamente un ciclo de inducción con el fármaco <sup>5</sup>.

Dentro de los mecanismos que se han implicado en el desarrollo de hipersensibilidad se encuentran la presencia de anticuerpos antiasparaginasa, que pueden neutralizar la actividad enzimática sin síntomas (inactivación silenciosa) o manifestarse como hipersensibilidad <sup>6</sup>. El significado del desarrollo de anticuerpos antiasparaginasa ha sido controversial desde su descubrimiento. Un estudio realizado en Monterrey, N.L. en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LLA describió que la presencia aislada de anticuerpos IgG antiasparaginasa se

asociaron a una mayor tasa de recurrencia, mientras que la presencia de una respuesta mediada por IgE ante la exposición a L-Asp no representó un riesgo mayor de recurrencia de la enfermedad <sup>7</sup>. Algunos autores han propuesto que el desarrollo de anticuerpos IgG anti-asparaginasa se relacionan con la inactivación de la enzima, mientras que los anticuerpos de tipo IgE se asocian a reacciones evidentemente alérgicas <sup>5</sup>.

La L-Asp PEG de *E. coli* fue desarrollada para reducir la inmunogenicidad del fármaco al modificar los epítomos <sup>8</sup>, mientras que la L-Asp ERW se utiliza como medicamento de segunda línea ante reacciones de hipersensibilidad a L-Asp derivada de *E. coli*, ya que al ser inmunológicamente distinta, no existe riesgo de reactividad cruzada una vez ocurrida la hipersensibilidad <sup>9,10</sup>. Una de las desventajas más importantes de la ERW es que requiere por lo menos 6 dosis administradas para reemplazar una sola dosis de PEG, lo cual eleva sus costos <sup>11</sup>. La sustitución por PEG o ERW es el proceder ideal ante una reacción de hipersensibilidad a la L-Asp nativa, sin embargo no en todas las partes del mundo se encuentran accesibles <sup>1</sup>.

Dentro de las acciones que se han tomado para continuar con la administración del medicamento en medios donde no se puede disponer de PEG o ERW, se han establecido protocolos de premedicación o desensibilización a L-Asp <sup>12</sup>. Se han reportado esquemas desensibilización exitosos a L-Asp sin comprometer la sobrevida libre de evento<sup>1</sup>, con la recomendación de evaluar la actividad de la asparaginasa mientras se completa el esquema de tratamiento, para asegurar la eficacia del tratamiento <sup>13</sup>.

### *Reacciones de hipersensibilidad a fármacos*

Por mucho tiempo, se ha clasificado a las reacciones de hipersensibilidad de acuerdo al esquema propuesto por Gell y Coombs en 1963, sin embargo, la tendencia global actualmente es clasificarlas de acuerdo con la temporalidad y características de las manifestaciones clínicas (fenotipo), así como los mecanismos biológicos subyacentes de cada reacción (endotipo)<sup>14</sup>. Los fenotipos se dividen en inmediatos o tardíos de acuerdo a su temporalidad; las reacciones inmediatas presentan síntomas en las primeras 6 horas posteriores a la exposición al fármaco insultante y suelen asociarse a síntomas cutáneos, respiratorios, gastrointestinales e incluso anafilaxia; estas reacciones pueden presentarse desde la primera administración o tras múltiples dosis del medicamento ofensor <sup>15</sup>. Las reacciones tardías pueden afectar a un solo órgano, principalmente la piel como en el exantema fijo medicamentoso y el exantema maculopapular <sup>16</sup>, o pueden manifestarse en una afectación multiorgánica, como en el caso de las reacciones cutáneas graves como en síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica o la reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos <sup>15,17</sup>.

Se define como anafilaxia a una reacción sistémica que ocurre cuando un individuo previamente sensibilizado se vuelve a exponer al alérgeno <sup>18</sup>. Se caracteriza por un inicio rápido y progresión que puede poner en riesgo la vida al afectar la vía aérea, la respiración y la circulación, usualmente, pero no siempre, acompañado con alteraciones en piel y mucosas <sup>19</sup>. La anafilaxia es la forma más grave de hipersensibilidad, se considera que es infradiagnosticada y que puede pasar desapercibida aún más frecuentemente en los pacientes tratados con quimioterapia debido a que usualmente son tratados como toxicidad de estos medicamentos <sup>20</sup>. En la tabla 1 se exponen los criterios clínicos de anafilaxia <sup>19</sup>.

**Tabla 1. Criterios clínicos para diagnosticar anafilaxia, adaptado de la guía de anafilaxia por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica <sup>19</sup>**

El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable cuando <u>UNO</u> de los siguientes tres criterios se cumpla
<p>1. Inicio agudo de síntomas (minutos a horas) con involucro de piel, mucosas o ambos (habones, urticaria, angioedema, prurito) <b>Y AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo o sibilancias, estridor, hipoxemia, pico espiratorio flujo disminuido)</li> <li>b. Hipotensión o síntomas asociados de daño a órgano blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)</li> </ul>
<p>2. Inicio agudo de síntomas (minutos a horas) tras exposición a un alérgeno sospechoso <b>Y AL MENOS DOS DE LOS SIGUIENTES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Involucro de piel y mucosas (habones, urticaria, angioedema, prurito)</li> <li>b. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo o sibilancias, estridor, hipoxemia, pico espiratorio flujo disminuido)</li> <li>c. Hipotensión o síntomas asociados de daño a órgano blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)</li> <li>d. Síntomas gastrointestinales persistentes (cólico, dolor abdominal, vómito)</li> </ul>
<p>3. Descenso agudo (minutos a horas) de la presión arterial tras exposición a un alérgeno conocido, definido por</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Niños: presión arterial por debajo del percentil 5 para la edad o disminución de al menos 30% de la normal.</li> <li>b. Adultos: presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o disminución de al menos 30% en la presión basal del paciente</li> </ul>

Dentro de los mecanismos involucrados en el desarrollo de anafilaxis, existen varios endotipos propuestos, entre los principales contamos con un mecanismo mediado por degranulación de mastocitos y basófilos (incluyendo las reacciones mediadas por IgE), un mecanismo mediado por citocinas, un endotipo mixto que incluye reacciones mediadas por mastocitos/basófilos y citocinas, y finalmente un endotipo mediado por complemento <sup>20</sup>. En el pasado, los síntomas manifestados como fiebre, rigor y dolor no se asociaban con las reacciones alérgicas, sin embargo se han reportado como manifestaciones de hipersensibilidad, ocasionado por la liberación de citocinas proinflamatorias que activan a los macrófagos y otras células inmunológicas a través de un receptor FcγR; los agentes



quimioterapéuticos y monoclonales se caracterizan por presentar con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad mediadas por citocinas en comparación con otros fármacos <sup>14</sup>. Con respecto a la clasificación de estas reacciones de hipersensibilidad, uno de los sistemas de graduación más utilizados es el publicado por Ring y Messmer <sup>21</sup>, mismo que se expone en la tabla 2.

**Tabla 2. Escala de gravedad de Ring y Messmer para reacciones de hipersensibilidad <sup>21</sup>.**

<b>Grado</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
I	Lesiones en piel o fiebre de bajo grado
II	Alteraciones cardiovasculares aisladas que no ponen en riesgo la vida
III	Choque o espasmo de músculo liso que pone en riesgo la vida
IV	Paro cardíaco

#### *Desensibilización a fármacos*

La desensibilización a fármacos es un procedimiento que permite la inducción de tolerancia temporal a un medicamento que se conoce como desencadenante de una reacción alérgica, manteniendo la dosis administrada por debajo del umbral en el cual se suscita la reacción <sup>17</sup>. El término de “inducción a la tolerancia” se considera más apropiado, debido a que estos procedimientos no se realizan solamente en reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, las cuales suponen una sensibilización verdadera, sino también en aquellas que se desencadenan por mecanismos no mediados por IgE <sup>14,22</sup>. La tolerancia a un medicamento se define como el estado en el cual un paciente alérgico a determinado fármaco es capaz de recibirlo sin presentar reacciones adversas, sin que esto signifique que se trata de un estado permanente de tolerancia <sup>18,19</sup>.

El esquema de desensibilización más utilizado es el descrito por Castells et al., quienes desarrollaron un protocolo de 3 o 4 bolsas con concentraciones exponenciales del medicamento, que a su vez determina si el esquema cuenta con 12 o 16 pasos (tablas 3 y 4), con 4 pasos por bolsa <sup>23</sup>; un ejemplo de este esquema y su tasa de administración se encuentra desglosado en la tabla 5.

**Tabla 3. Esquema de desensibilización de 12 pasos, adaptado de Castells et. al<sup>22</sup>**

Esquema de 12 pasos					
Bolsa 1		Bolsa 2		Bolsa 3	
Paso 1	2.5 ml/h	Paso 5	5 ml/h	Paso 9	10 ml/h
Paso 2	5 ml/h	Paso 6	10 ml/h	Paso 10	20 ml/h
Paso 3	10 ml/h	Paso 7	20 ml/h	Paso 11	40 ml/h
Paso 4	20 ml/h	Paso 8	40 ml/h	Paso 12	80 ml/h

**Tabla 4. Esquema de desensibilización de 16 pasos, adaptado de Castells et. al<sup>22</sup>**

Esquema de 16 pasos							
Bolsa 1		Bolsa 2		Bolsa 3		Bolsa 4	
Paso 1	1.3 ml/h	Paso 5	2.5 ml/h	Paso 9	5 ml/h	Paso 13	10 ml/h
Paso 2	2.5 ml/h	Paso 6	5 ml/h	Paso 10	10 ml/h	Paso 14	20 ml/h
Paso 3	5 ml/h	Paso 7	10 ml/h	Paso 11	20 ml/h	Paso 15	40 ml/h
Paso 4	10 ml/h	Paso 8	20 ml/h	Paso 12	40 ml/h	Paso 16	80 ml/h

Al tratarse de una exposición a un alérgeno conocido, se ha identificado que los pacientes sometidos a procedimientos de desensibilización pueden presentar reacciones adversas <sup>14,24,25</sup>. Castells et al. evaluaron las características clínicas de 413 pacientes que se sometieron a desensibilizaciones a agentes quimioterapéuticos, encontrando que el 67% cursó sin reacciones adversas, el 27% presentaron reacciones leves y el 6% reacciones graves, incluyendo anafilaxia; en ninguno de los casos de reacciones graves fue necesario suspender la desensibilización, ya que respondieron al tratamiento estándar <sup>25</sup>. La terapia dirigida de acuerdo a los síntomas, así como la resolución subsecuente de los síntomas, permiten terminar el procedimiento en la mayoría de los casos; asimismo, la premedicación o la totalidad del protocolo pueden ser personalizados para prevenir reacciones subsecuentes <sup>24</sup>.

**Tabla 5. Ejemplo de desensibilización a L-asparaginasa con una dosis total de 30000 UI, adaptado de Castells et. al<sup>22</sup>**

<b>Dosis total (ejemplo): 30000 UI</b>			
<b>Paso</b>	<b>Infusión (ml/h)</b>	<b>Dosis parcial (UI)</b>	<b>Dosis acumulada (UI)</b>
<b>Bolsa 1: 300 UI/250 ml</b>			
<b>1</b>	2.5	0.75	0.75
<b>2</b>	5	1.5	2.25
<b>3</b>	10	3	5.25
<b>4</b>	20	6	11.25
<b>Bolsa 2: 3000 UI/250 ml</b>			
<b>5</b>	5	15	26.25
<b>6</b>	10	30	56.25
<b>7</b>	20	60	116.25
<b>8</b>	40	120	236.25
<b>Bolsa 3: 30000 UI/250 ml</b>			
<b>9</b>	10	300	536.25
<b>10</b>	20	600	1136.25
<b>11</b>	40	1200	2336.25
<b>12</b>	80	2400	4736.25
	80	2400	7136.25
	80	2400	9536.25
	80	2400	11936.25
	80	2400	14336.25
	80	2400	16736.25
	80	2400	19136.25
	80	2400	21536.25
	80	2400	23936.25
	80	2400	26336.25
	80	2400	28736.25
	80	1263.75	30000

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los fenotipos de anafilaxia más frecuentes en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son sometidos a procedimientos de desensibilización a L-Asp nativa en un hospital de tercer nivel?

#### **5. Justificación**

Al no contar con los tratamientos de segunda y tercera línea para el manejo de hipersensibilidad a L-Asp, la conducta terapéutica propuesta por grupos expertos es la realización de desensibilización a L-Asp, ya que la administración de dosis completas planeadas mejora la sobrevida libre de evento a largo plazo.

Conocer los tipos de reacciones anafilácticas que han presentado los pacientes durante estos procedimientos, permitiría establecer protocolos de acción durante las desensibilizaciones basados en los fenotipos y endotipos de las reacciones identificadas, para prevenir el desarrollo de las mismas en desensibilizaciones subsecuentes.

#### **6. Planteamiento del problema**

Durante varios años se ha utilizado en el Instituto Nacional de Pediatría el protocolo de desensibilización a quimioterapéuticos de 12 pasos establecido por Castells para asegurar la administración de la dosis completa planeada del medicamento, y a diferencia de las desensibilizaciones con otros agentes quimioterapéuticos, los pacientes con hipersensibilidad a L-Asp se han caracterizado por manifestar reacciones anafilácticas durante el procedimiento de desensibilización.

#### **7. Objetivos**

##### *7.1 Objetivo general*

- Describir la frecuencia y características clínicas de los fenotipos de anafilaxia que presentan los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son sometidos a protocolos de desensibilización a L-Asp.

##### *7.2 Objetivos secundarios*

- Identificar qué tratamiento se otorgó en el evento a los pacientes que presentaron anafilaxia durante el procedimiento de desensibilización.

- Conocer qué porcentaje de los pacientes que presentaron anafilaxia cursaron con compromiso hemodinámico.
- Revisar los esquemas de premedicación utilizados en los pacientes que desarrollaron anafilaxia.
- Conocer cuántos de los pacientes que presentaron anafilaxia durante la desensibilización lograron terminar la dosis planeada de L-Asp.

## **8. Materiales y métodos**

### *8.1 Clasificación de la investigación*

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Retrospectivo.

### *8.2 Población de estudio*

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que fueron sometidos a procedimiento de desensibilización en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### *8.2.1 Criterios de inclusión*

- Edad menor a 18 años.
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda otorgado por los servicios de Oncología o Hematología.
- Haber sido sometido a un procedimiento de desensibilización a L-Asp.
- Haber recibido diagnóstico de anafilaxia de acuerdo a los criterios clínicos establecidos.

#### *8.2.2 Criterios de exclusión*

- Haber sido sometido a un procedimiento de desensibilización a L-Asp con un diagnóstico distinto a leucemia linfoblástica aguda.
- No cumplir con los criterios clínicos diagnósticos de anafilaxia.

### 8.3 Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medida	Unidad de medida	Fuente de información	Definición
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	0 a 17 años	Expediente clínico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la desensibilización
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal categórica	0. Femenino 1. Masculino	Expediente clínico	Condición que diferencia hombres de mujeres
<b>Estadificación de riesgo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal categórica	0. Riesgo estándar 1. Riesgo intermedio 2. Alto riesgo	Expediente clínico	Estadio del riesgo en el cual se encuentra el paciente al momento de realizar la desensibilización
<b>Tipo de reacción inicial</b>	Cualitativa	Nominal	1. Anafilaxia 2. Cutánea aislada 3. Respiratoria aislada	Expediente clínico	Manifestación clínica de la reacción que presentó el paciente originalmente y que orilló a realizar la desensibilización
<b>Exposiciones previas</b>	Cuantitativa	Continua	Número de exposiciones	Expediente clínico	Número de aplicaciones de L-Asp con las que contaba el paciente antes de la reacción
<b>Premedicación con antiH1</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Administración de antihistamínico anti-H1 antes de realizar la desensibilización
<b>Premedicación con esteroide</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Administración de esteroide antes de realizar la desensibilización
<b>Premedicación con analgésico</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Administración de analgésico antes de realizar la desensibilización
<b>Premedicación con antileucotrienos</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Administración de antileucotrienos antes de realizar la desensibilización
<b>Paso en el que ocurrió la reacción</b>	Cuantitativa	Continua	1 a 12 pasos	Expediente clínico	Paso de la desensibilización en el cual presentó la reacción adversa

<b>Anafilaxia</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que cumplió los criterios clínicos de anafilaxia durante o inmediatamente después de realizar la desensibilización
<b>Reacción de hipersensibilidad grado I</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que cursó con reacción de hipersensibilidad grado I
<b>Reacción de hipersensibilidad grado II</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que cursó con reacción de hipersensibilidad grado II
<b>Reacción de hipersensibilidad grado III</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que cursó con reacción de hipersensibilidad grado III
<b>Choque</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que cursó con datos clínicos de choque asociado a anafilaxia
<b>epinefrina</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Administración de epinefrina posterior a identificar la reacción de hipersensibilidad
<b>Reacción tardía</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que presentó la reacción de hipersensibilidad después de haber finalizado el procedimiento de desensibilización
<b>Finalizó la dosis</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí	Expediente clínico	Paciente que completó la administración de la dosis planeada de L-Asp

## 9. Tamaño de la muestra

- Muestra por conveniencia. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes registrados en los procedimientos de desensibilización del servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2013 y 2019.

## **10. Análisis estadístico**

Se busca realizar estadística descriptiva, se realizará el análisis de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central, frecuencia y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada.

Para realizar el análisis estadístico se utilizará el software SPSS versión 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## **11. Resultados**

### *11.1 Características de la población*

Se realizaron 103 procedimientos de desensibilización en 26 pacientes, con una mediana de edad de 6.5 años (DE 5.21, rango 2-17 años), de los cuales 22 eran hombres (85%) y 4 eran mujeres (15%). Dieciocho de los pacientes llevaron su tratamiento con el servicio de Hematología (69%) y 8 con el servicio de Oncología (31%). Había comorbilidades adicionales en 3 pacientes (11%), uno contaba con obesidad, uno con antecedente de alergia a AINES y uno con diagnóstico de epilepsia. Se tuvo un seguimiento promedio de 30.15 meses (DE 24.11 meses, rango 0.5-97 meses). De los 26 pacientes que fueron sometidos a procedimiento de desensibilización, 17 (65.4%) están vivos y continúan el seguimiento en el instituto, 6 (23.1%) perdieron el seguimiento y 3 (11.5%) fallecieron.

### *11.2 Exposición inicial a L-asparaginasa*

La mitad de los pacientes contaba con un registro en el expediente clínico del total de sus exposiciones previas con una mediana de 7 (DE 2.397, rango 2-10 exposiciones). La mayoría de los pacientes (62%) presentaron anafilaxia como la manifestación inicial de hipersensibilidad, 31% de los pacientes hicieron reacción cutánea generalizada, mientras que el 7% presentó reacción cutánea local. Se realizó prueba cutánea en solamente 5 pacientes (19%), de las cuales el 100% resultó positiva.

### *11.3 Premedicación para los procedimientos*

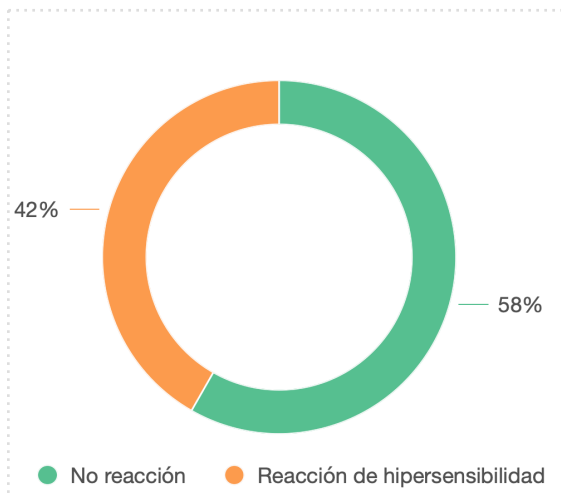
Se identificó la frecuencia de los fármacos que se utilizaron para premedicación, así como su relación con anafilaxia y significancia estadística por prueba exacta de Fisher. Del total de los procedimientos, 93 (90.3%) recibieron premedicación con antihistamínico anti-H1. De los 22 procedimiento en los que se presentó anafilaxia, solamente en uno no se administró antihistamínico anti-H1, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de anafilaxia con premedicación con antihistamínico anti-H1 ( $p = 0.685$ ). En 86 de



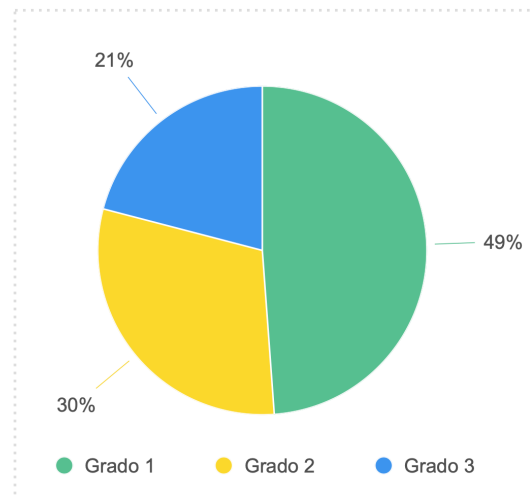
los 103 procedimientos (82.5%) se administró analgésicos como parte de la premedicación, y en 87 (84.5%) se administró antileucotrienos, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de anafilaxia y la premedicación con ninguno de estos dos medicamentos (analgésicos  $p = 1.00$ , antileucotrienos  $p = 0.512$ ). Del total de los procedimientos, 33 (32%) recibieron premedicación con esteroide sistémico y 17 (16.5%) recibieron premedicación con antihistamínico anti-H2, encontrando una relación estadísticamente significativa entre la administración de estos medicamentos y el desenlace de anafilaxia (esteroide sistémico  $p < 0.005$ , antihistamínico anti-H2  $p = 0.009$ ).

#### 11.4 Reacciones ocurridas durante el procedimiento de desensibilización

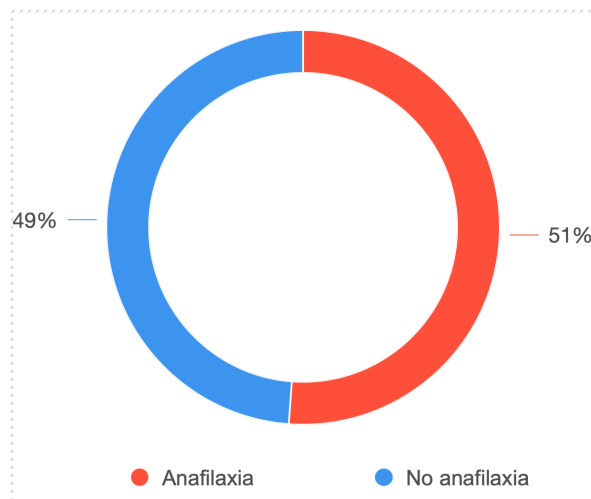
Durante los procedimientos de desensibilización, se registraron 43 procedimientos que se asociaron a reacciones adversas (42%) (figura 1), mientras que 60 procedimientos se concluyeron sin reacciones adversas. Se identificó la frecuencia de reacciones adversas de acuerdo con la graduación de Ring y Messmer para reacciones de hipersensibilidad (figura 2); de los 43 procedimientos con reacciones adversas, 21 (49%) presentaron un grado I que equivale a síntomas cutáneos exclusivos, 13 (30%) presentaron un grado II y 9 (21%) presentaron un grado III, los grados II y III son catalogados como anafilaxia (51%) (figura 3).



**Figura 1.** Reacciones de hipersensibilidad presentadas en el total de los procedimientos.

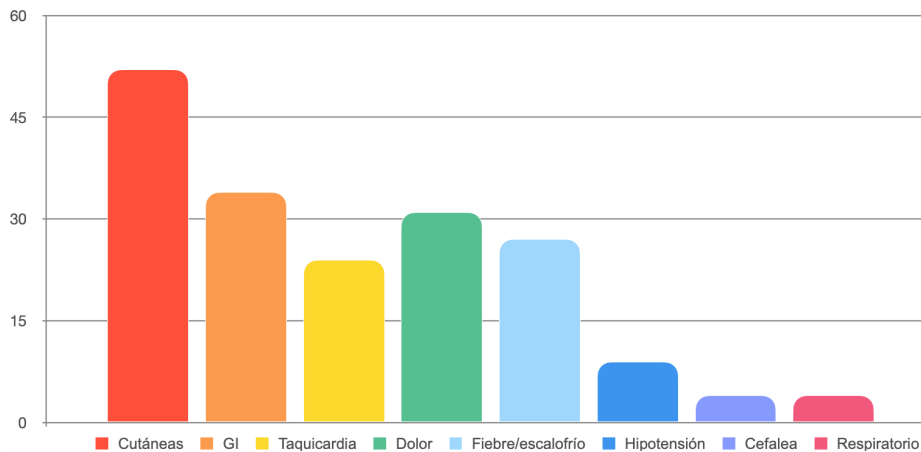


**Figura 2.** Reacciones de hipersensibilidad de acuerdo con la clasificación de Ring y Messmer presentadas en el total de los procedimientos.



**Figura 3.** Porcentaje de distribución de reacciones anafilácticas en los procedimientos en los que se registraron reacciones adversas.

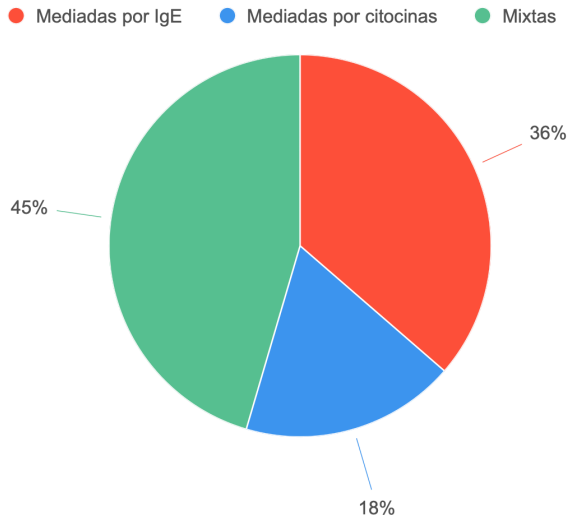
Se identificó la frecuencia de manifestaciones clínicas en los 43 procedimientos que presentaron reacciones adversas (figura 4), 51% se asoció a manifestaciones cutáneas, 33% a manifestaciones gastrointestinales, 23% a taquicardia, 30% a dolor, 26% a fiebre o escalofrío, 9% a hipotensión, 7% a cefalea y 4% se asoció a síntomas respiratorios.



**Figura 4.** Porcentaje de órganos y sistemas afectados en los procedimientos que se asociaron a reacciones adversas.

Al catalogar los episodios de anafilaxia encontrados de acuerdo con las manifestaciones clínicas asociadas (figura 5), 8 de los procedimientos (36%) presentaron un fenotipo mediado por IgE, 4 de los procedimientos (28%) presentaron un fenotipo mediado por citocinas, y 10 de los procedimientos se asociaron a un fenotipo mixto (45%). De acuerdo con el paso en el cual ocurrió la reacción de hipersensibilidad en los distintos procedimientos, la gran mayoría (92%)

presentó la reacción adversa en el paso 12 de la desensibilización, 4% se presentó en el paso 1, 2% se presentó en el paso 8 y 2% en el paso 11.



**Figura 5.** Porcentaje de fenotipos de anafilaxia presentados en los 22 procedimientos en los que se registró dicho diagnóstico.

Con respecto a las manifestaciones clínicas y el tipo de reacción, en 21 procedimientos se observó manifestaciones en un solo órgano, 6 de las cuales fueron mediadas por citocinas; en los casos de compromiso a un solo órgano, el más frecuentemente afectado fue la piel en un 73%. En los 8 procedimientos en los que se observó afectación a dos órganos, la combinación más frecuente fue piel más síntomas gastrointestinales en 3 pacientes, seguida por síntomas gastrointestinales más hipotensión en dos pacientes. Se observó que en 14 procedimientos hubo afectación a 3 o más órganos, la combinación más frecuente fue taquicardia más dolor y fiebre en 4 pacientes, constituyendo reacciones de fenotipo mediado por citocinas.

Se revisó la asociación de la premedicación con el desarrollo de manifestaciones clínicas a órganos blanco específicos. Se realizó por prueba exacta de Fisher y no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la premedicación con esteroide y el desarrollo de hipotensión ( $p = 0.59$ ), la premedicación con antihistamínico anti-H1 y el desarrollo de manifestaciones en piel ( $p = 0.34$ ), la premedicación con antileucotrienos y el desarrollo de síntomas respiratorios ( $p = 0.28$ ), así como la premedicación con analgésico y el desarrollo de reacción mediada por citocinas ( $p = 0.11$ ). De los 100 procedimientos en los cuales se premedicó a los pacientes, 22 presentaron anafilaxia, sin encontrar una relación estadísticamente significativa entre la premedicación y el desarrollo de anafilaxia ( $p = 0.26$ ). Solamente en un paciente se realizaron 3 procedimientos sin premedicación, pero durante sus procedimientos no se registró reacciones de hipersensibilidad. Se observó reacción bifásica en

un paciente, quien no recibió premedicación con esteroide, pero esto no mostró una diferencia estadísticamente significativa con dicho desenlace ( $p = 1$ ).

### *11.5 Tratamiento de las reacciones ocurridas durante el procedimiento de desensibilización*

Con respecto al tratamiento otorgado tras presentar una reacción de hipersensibilidad, en 22 de los 43 procedimientos (51%) se administró antihistamínico anti-H1, en 8 (19%) esteroide sistémico, en 19 (44%) analgésico y 5 (11%) recibieron antiemético.

De los 43 procedimientos en los que se registró reacciones adversas, en 13 (30%) se administró epinefrina vía intramuscular, de éstos 8 recibieron una dosis, 4 recibieron dos dosis y uno requirió la administración de 3 dosis. Doce de los casos recibieron adrenalina por diagnóstico de anafilaxia, sin embargo uno de los pacientes recibió epinefrina en el paso 12 por síntomas gastrointestinales sin que estos se asociaran a otras manifestaciones sistémicas. De los 8 casos de anafilaxia mediados por IgE, 6 (75%) recibieron epinefrina a dosis adecuada, uno recibió una dosis inadecuada (12.5%) y uno no recibió epinefrina (12.5%). Ninguno de los 4 casos de anafilaxia mediada por citocinas recibió tratamiento con epinefrina intramuscular. De los 10 casos de anafilaxia de fenotipo mixto, 4 (40%) recibieron una dosis adecuada de epinefrina y 6 (60%) no recibieron epinefrina. De los 43 procedimientos en los que se registró reacciones adversas, en 2 (4%) fue necesario administrar infusión de epinefrina debido a la gravedad de los síntomas.

### *11.6 Finalización del procedimiento de desensibilización tras ocurridas las reacciones de hipersensibilidad*

En la mayoría de los pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad durante los procedimientos de desensibilización fue necesario suspender la infusión de forma temporal. De los 21 procedimientos que presentaron reacción grado I, 17 suspendieron la infusión para tratar la reacción y posteriormente la reiniciaron; 20 de los 21 procedimientos terminaron la infusión y uno no finalizó el procedimiento por decisión de la madre. De los 13 procedimientos con una reacción grado II, 8 suspendieron y reiniciaron la infusión, 2 no la suspendieron, 3 suspendieron y no finalizaron el procedimiento. De los 9 procedimientos que presentaron una reacción grado III, 8 suspendieron y posteriormente reiniciaron la infusión, mientras que en uno de los procedimientos no se logró reiniciar la infusión debido a la gravedad de los síntomas. En total, 39 de los 103 procedimientos requirieron que se suspendiera temporalmente la infusión, sin embargo el 87% de los procedimientos fueron concluidos de forma satisfactoria. Solamente 1 de los 103 procedimientos se acompañó de una reacción tardía, misma que se presentó a las

2 horas de finalizado el procedimiento. Globalmente 95 de los 103 procedimientos (95%) fueron finalizados de forma exitosa.

Con respecto al tratamiento de las reacciones en agudo y la finalización del procedimiento, en 22 procedimientos se administró antihistamínico durante la reacción y de estos, 19 (86%) completaron la infusión; 8 procedimientos recibieron esteroide y de estos, 7 completaron su infusión (88%); en 19 procedimientos se dio analgésico como tratamiento a su reacción, de estos, 18 completaron su infusión (95%). Finalmente, 13 pacientes recibieron epinefrina para su reacción de hipersensibilidad, y de éstos, 10 completaron la infusión (77%).

## **12. Discusión**

### *12.1 Características de los pacientes y sus manifestaciones iniciales*

La gran mayoría de los pacientes que fueron sometidos a procedimientos de desensibilización (85%) pertenece al sexo masculino, porcentaje que es más elevada que la relación que se presenta en los pacientes con LLA en nuestro instituto, donde el 65% son hombres y 35% son mujeres<sup>26</sup>, sin embargo no contamos con datos suficientes para establecer si esto implica algún riesgo; en reportes de alergia a L-Asp en pacientes con LLA, se ha reportado un predominio masculino entre el 63<sup>27</sup> y 70%<sup>1</sup>, el cual no es tan elevado como el presentado en nuestra muestra. Con respecto a la manifestación inicial de los pacientes que fueron sometidos a procedimientos de desensibilización a L-Asp, la mayoría presentó una reacción de tipo anafiláctica, que corresponde con lo encontrado en dos estudios turcos donde se describieron las reacciones de hipersensibilidad asociadas a L-Asp y se reportó en uno de ellos que 53% de los pacientes presentó anafilaxia a este medicamento <sup>1</sup>, mientras que en el segundo estudio se reportó 60.5% de reacciones anafilácticas <sup>27</sup>.

La cantidad de pruebas cutáneas a L-Asp realizadas para confirmar la hipersensibilidad mediada por IgE fue muy baja, con menos del 20% del total de los pacientes, sin embargo la totalidad de las pruebas cutáneas realizadas resultaron con un resultado positivo. La baja cantidad de pruebas en nuestro estudio es debido a que habitualmente los pacientes reciben antihistamínicos como parte del tratamiento de la reacción inicial, y debido a la proximidad con la siguiente dosis de quimioterapia, se limitaba la evaluación objetiva por la posibilidad de presentar falsos negativos en las pruebas diagnósticas. En el último estudio mencionado <sup>27</sup> se realizaron solamente 4 pruebas cutáneas de los 38 pacientes reportados con alergia a L-Asp, correspondiendo al 10% de la muestra, pero al igual que en nuestro estudio, el 100% de los pacientes presentó una prueba cutánea positiva a L-Asp. Es importante realizar pruebas diagnósticas para documentar la hipersensibilidad mediada por IgE, asimismo de acuerdo con

la gravedad de las manifestaciones iniciales, si el paciente llega a presentar pruebas cutáneas negativas para el medicamento, pero una clínica sugestiva, la L-Asp debe administrarse mediante desensibilización.

### *12.2 Premedicación en desensibilizaciones*

La administración de premedicación en los procedimientos de desensibilización ha sido un tema de discusión durante los últimos años, debido a que no se cuenta con estudios sólidos con respecto a su utilidad <sup>28,29</sup>. Conocer la relación que existe entre la administración de premedicación y el desenlace de anafilaxia durante o inmediatamente después del protocolo de desensibilización fue establecido como uno de los objetivos secundarios del estudio. Dentro de nuestros hallazgos encontramos que ninguno de los medicamentos que se utilizaron para premedicar a los pacientes se relacionó con una disminución de los episodios de anafilaxia. De forma inesperada, encontramos una relación estadísticamente significativa entre la administración de esteroide sistémico y antihistamínico de tipo anti-H2 con la presencia de eventos de anafilaxia, sin embargo debemos de considerar que este hallazgo se trata de un evento de correlación, y no de causalidad, ya que una de las principales limitaciones del estudio es que los protocolos de premedicación para los pacientes sometidos a desensibilizaciones ha sido muy heterogéneos durante el tiempo en el cual se han realizado.

La mayoría de los esquemas de premedicación en desensibilizaciones reportados en la literatura se basan en prevenir los síntomas que de forma previa presentaron los pacientes durante la reacción inicial <sup>30,31</sup> o en protocolos de premedicación que se usan de forma rutinaria antes de la administración de fármacos que se conocen con un potencial alergénico incrementado y que finalmente son responsables de reacciones de hipersensibilidad <sup>32</sup>. Siguiendo la premisa de utilizar distintos fármacos como premedicación con el propósito de prevenir reacciones adversas puntuales, revisamos si existía asociación del tipo de premedicación utilizada con el desarrollo de manifestaciones clínicas a órganos blanco específicos, sin embargo no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de manifestaciones cutáneas o hipotensión y premedicar con antihistamínicos o esteroide, la presencia de síntomas respiratorios y la premedicación con antileucotrienos, o el desarrollo de síntomas mediados por citocinas y haber premedicado con analgésicos.

En nuestros pacientes se siguieron patrones de premedicación heterogéneos, pero la mayoría recibió premedicación con antihistamínico anti-H1, probablemente debido a que este grupo de medicamentos es parte del esquema de premedicación habitual a L-Asp, incluso antes de que los pacientes presenten alguna reacción de hipersensibilidad. A la fecha solamente un estudio <sup>29</sup> ha valorado el uso de esteroides sistémicos y antihistamínicos anti-H1

en desensibilización rápida a fármacos, evaluando 155 procedimientos de desensibilización a paclitaxel, encontrando que la premedicación no influye en la eficacia o seguridad de dichos procedimientos y que incluso podría enmascarar síntomas y signos tempranos de hipersensibilidad para finalmente retrasar el tratamiento. La ausencia de beneficio reportada en este estudio concuerda con los hallazgos encontrados en nuestros pacientes, lo que lleva a considerar que la premedicación para los procedimientos de desensibilización podría ser innecesaria e incluso contraproducente.

### *12.3 Reacciones adversas encontradas durante las desensibilizaciones*

Del total de los procedimientos que realizamos, el 43% se asoció a reacciones de hipersensibilidad, y más de la mitad de estos procedimientos presentaron algún grado de anafilaxia. No hay suficientes reportes en la literatura acerca de desensibilizaciones a L-Asp nativa como para contar con un patrón de reacciones adversas esperadas, sin embargo una quinta parte del total de nuestros procedimientos se asociaron a anafilaxia, lo que obliga a revisar cuál fue el comportamiento de los pacientes en las desensibilizaciones a otros tipos de L-Asp y en otros agentes quimioterapéuticos. Existen dos series de casos reportadas acerca de desensibilizaciones a L-Asp pegilada en pacientes con LLA y linfoma linfoblástico, siguiendo el protocolo establecido por Castells. La primera serie, publicada por Verma et al.<sup>33</sup>, reportó 10 procedimientos, de los cuales 2 presentaron reacciones de hipersensibilidad leves, pero debido al antecedente de manifestaciones graves previas a la desensibilización, se les administró epinefrina a dosis de anafilaxia y una dosis adicional de antihistamínico; la segunda serie, publicada por August et al.<sup>34</sup>, reportó 9 procedimientos en los cuales no se presentaron eventos adversos relacionados a la desensibilización. Con respecto a agentes quimioterapéuticos distintos a derivados de la asparaginasa, Castells et al.<sup>25</sup> presentaron 413 procedimientos a distintos agentes quimioterapéuticos (paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, rituximab y doxorubicina), de los cuales el 67% no presentaron reacciones de hipersensibilidad, 27% presentaron reacciones leves y solamente 24 procedimientos (6%) se asociaron a reacciones graves, y todas ellas se reportaron como menos graves que las reacciones iniciales de hipersensibilidad; de los 24 procedimientos que cursaron reacciones graves, solamente a uno se le administró epinefrina y no fue necesario iniciar cuidados intensivos en ninguno de los pacientes, logrando la administración completa de todas las dosis; al igual que en nuestros pacientes, la enorme mayoría de reacciones adversas reportadas en este estudio ocurrieron durante la administración del último paso. Los resultados de estos tres estudios orientan a que el potencial alergénico de la L-Asp nativa es probablemente mayor de lo previamente pensado y que por esta razón se asocia a muchas más reacciones de anafilaxia que lo reportado con otros agentes quimioterapéuticos, incluidos otros derivados de asparaginasa.

Aunque la totalidad de nuestros pacientes presentó reacciones mediada por IgE como manifestación inicial de hipersensibilidad a L-Asp, solamente el 36% de las desensibilizaciones que se asociaron a anafilaxia presentaron un fenotipo puramente mediado por IgE, mientras que el 64% restante de las anafilaxias encontradas durante nuestros procedimientos se asociaron a fenotipos mixtos o mediados por citocinas. Este fenómeno de cambio de fenotipo de una reacción inicial mediada por IgE hacia una reacción predominantemente mediada por citocinas ha sido descrito en desensibilizaciones a anticuerpos monoclonales<sup>35</sup>, y una posible teoría que se estableció es que la administración de antihistamínicos como premedicación podría enmascarar la aparición de los síntomas mediados por IgE, mas no los síntomas mediados por citocinas, ocasionando la desviación del fenotipo hacia reacciones mixtas o mediadas por citocinas durante los procedimientos de desensibilización que reciben una premedicación amplia. En nuestros pacientes observamos que los procedimientos en los que con mayor frecuencia existía una afectación de 3 o más sistemas, generalmente se asociaron con síntomas mediados por citocinas; en contraste, los pacientes que solamente presentaron manifestaciones a un órgano aislado (en la gran mayoría de tipo cutáneo), se asociaron a un fenotipo mediado por IgE. Estos hallazgos nos llevan a considerar nuevamente las implicaciones de usar premedicación para estos procedimientos, sin embargo a la fecha no existe evidencia suficiente que permita sustentar esta hipótesis.

#### *12.4 Tratamiento otorgado a las reacciones adversas durante las desensibilizaciones*

Se utilizó epinefrina intramuscular en 13 de las 22 anafilaxias reportadas (60%), predominantemente en las mediadas por IgE y de fenotipo mixto. De los 5 procedimientos en los cuales no se logró finalizar la dosis total, uno de ellos se suspendió por solicitud de la madre sin que el paciente hubiera presentado anafilaxia; de los otros 4 pacientes, 2 presentaron fenotipos mediados por IgE, pero en uno de estos pacientes no se administró epinefrina; los otros dos pacientes que no terminaron el procedimiento presentaron un fenotipo mixto y en ambas ocasiones se administró epinefrina intramuscular en dosis adecuada. El razonamiento que encontramos detrás de este comportamiento es que, a pesar de constituir reacciones generalizadas, las anafilaxias mixtas o mediadas por citocinas pueden presentar mejoría tras la administración de inhibidores de ciclooxigenasa y líquidos intravenosos <sup>35</sup>. Debido a que la dilución de las bolsas utilizadas para la desensibilización requiere un volumen elevado de solución salina, pero se administra en pequeñas cantidades, no se incrementó la administración de líquidos en nuestros pacientes; por otra parte, en el 44% de los procedimientos se administraron inhibidores de ciclooxigenasa, permitiendo continuar con la administración de las dosis, lo que puede explicar la resolución de las reacciones mediadas por citocinas.



### *12.5 Pronóstico de los pacientes desensibilizados a L-asparaginasa*

El 95% de los procedimientos realizados logró concluir de forma exitosa el procedimiento de desensibilización. Incluso, considerando a los 39 pacientes que requirieron suspensión temporal de la infusión, el 87% de estos procedimientos lograron finalizarse exitosamente. Con el paso de los años se ha demostrado que las desensibilizaciones son un método eficaz para alcanzar las dosis necesarias en pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad a fármacos, y el porcentaje de procedimientos completados ha sido reportado ya tan alto como el 98-100% en las distintas series que han realizado desensibilizaciones a agentes quimioterapéuticos <sup>25,31,33,34</sup>.

Una de las controversias más importantes en el uso de desensibilizaciones para el manejo de los pacientes con hipersensibilidad a L-Asp es el potencial efecto que pueda tener en la actividad del fármaco por el desarrollo de anticuerpos inhibidores anti-asparaginasa <sup>5,6,13</sup>. El desarrollo de anticuerpos y la disminución de la actividad de asparaginasa en los pacientes con hipersensibilidad a L-Asp ha sido propuesto como un mecanismo de falla terapéutica, sin embargo se ha descrito que incluso niveles muy bajos, pueden alcanzar una actividad suficiente para depletar la asparagina sérica; se ha descrito también que los pacientes con hipersensibilidad a L-Asp pueden tardar en presentar niveles mínimos efectivos de actividad, pero que con exposiciones repetidas se puede alcanzar el efecto antileucémico deseado <sup>13</sup>. En nuestro medio no contamos de forma habitual con medición de actividad de asparaginasa o anticuerpos inhibidores anti-asparaginasa, por lo que la comprobación de estos hallazgos en nuestra población se ve limitada.

Ante la ausencia de marcadores de actividad e inhibición, la forma más objetiva de medir el efecto de las desensibilizaciones en el tratamiento de nuestros pacientes es evaluando la sobrevida. A nivel nacional, la sobrevida a 3 años a LLA en la población pediátrica mexicana se reporta en 55% en instituciones de segundo nivel y en 82% en instituciones de tercer nivel <sup>36</sup>. En una tesis realizada en el servicio de Hematología de nuestro instituto en 2011 <sup>26</sup>, se informa una sobrevida a 5 años de 73% en pacientes con riesgo habitual y de 62% en pacientes con alto riesgo. En nuestro estudio encontramos que los pacientes con LLA sometidos a los procedimientos de desensibilización a L-Asp cuentan con una sobrevida de 65.4% tras un seguimiento promedio de 30 meses. Sin embargo, es importante aclarar que en la tesis realizada en el servicio de Hematología se excluyó a los pacientes que cursaron con abandono del tratamiento <sup>26</sup>, por lo que si ajustamos tales datos a nuestra muestra, así como aquellos pacientes que requirieron cambios de esquemas de quimioterapia, la sobrevida de los pacientes sometidos a procedimientos de desensibilización se eleva hasta el 83.3% con un seguimiento promedio de 33.7 meses (DE 25.4 meses, rango de 8.6 a 97 meses). Estos datos

con respecto a la sobrevida corresponden con lo encontrado por Woo et al.<sup>37</sup> y Larson et al.<sup>38</sup>, quienes describieron que la hipersensibilidad a L-Asp, e incluso el desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa <sup>37</sup>, no impacta en el resultado del tratamiento en pacientes con LLA.

### **13. Conclusiones**

Una de las fortalezas más importantes de nuestro estudio es el número de pacientes involucrados y la cantidad de procedimientos que se realizaron, haciéndolo, a nuestro saber, la serie más grande de desensibilizaciones a L-Asp reportada hasta la fecha a nivel mundial. Este estudio permite corroborar que no se ha comprobado el beneficio de administrar premedicación en los pacientes que son sometidos a desensibilizaciones a fármacos, sin embargo, una de las limitantes es lo heterogéneo de los protocolos de premedicación utilizados a lo largo de los años, lo que impide que se pueda atribuir un efecto deletéreo al uso de premedicación

La cantidad de reacciones adversas graves presentadas en nuestra población es mucho mayor a la que reportan otras series de desensibilización a agentes quimioterapéuticos, incluidos otros tipos de asparaginasa, por lo que abre un campo de oportunidad para buscar otros protocolos terapéuticos que permitan mantener la eficacia y aumentar la seguridad de los pacientes que son sometidos a desensibilizaciones a L-Asp. Es de suma importancia, asimismo, documentar en un futuro la actividad de asparaginasa y los niveles de anticuerpos anti-asparaginasa, tanto de tipo IgE como IgG, para confirmar los hallazgos de nuestro estudio y determinar la eficacia de mantener la quimioterapia vía desensibilización a largo plazo.

Contar con resultados objetivos con respecto a uno de los procedimientos que realizamos con mayor frecuencia en nuestro servicio, abre un panorama que nos permite tomar decisiones más sólidas y basadas en evidencia para nuestra práctica cotidiana de las desensibilizaciones a fármacos en un futuro.

### **14. Consideraciones éticas**

El estudio, al tratarse de un proyecto observacional y retrospectivo, no supuso un riesgo para los pacientes. Se obtuvo información a través de los expedientes de los pacientes con el propósito de recabar los datos necesarios para el análisis estadístico, sin exponer la identidad de los pacientes al realizar tal acción.

### **15. Bibliografía**

1. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-

- asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):895–899.
2. Andrade AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:95–100.
  3. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):835–52, xiii.
  4. Rajić V, Debeljak M, Goričar K, Jazbec J. Polymorphisms in GRIA1 gene are a risk factor for asparaginase hypersensitivity during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3103–3108.
  5. Walenciak J, Wyka K, Janczar S, Mlynarski W, Zalewska-Szewczyk B. Dynamic changes in specific anti-L-asparaginase antibodies generation during acute lymphoblastic leukemia treatment. *Pharmacol Rep*. 2019;71(2):311–318.
  6. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279–285.
  7. Galindo-Rodríguez G, Jaime-Pérez JC, Salinas-Carmona MC, et al. Do immunoglobulin G and immunoglobulin E anti-L-asparaginase antibodies have distinct implications in children with acute lymphoblastic leukemia? A cross-sectional study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(3):202–209.
  8. Pokrovsky VS, Kazanov MD, Dyakov IN, Pokrovskaya MV, Aleksandrova SS. Comparative immunogenicity and structural analysis of epitopes of different bacterial L-asparaginases. *BMC Cancer*. 2016;16:89.
  9. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia.
  10. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(10):1739–1746.
  11. Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, Arwood NM, Poggi SG, Brown PA. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27797.
  12. Baldo BA, Pagani M. Adverse Events to Non Targeted and Targeted Chemotherapeutic Agents: Emphasis on Hypersensitivity Responses. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):565–596.

13. Kawahara Y, Morimoto A, Hayase T, Kashii Y, Fukuda T, Momoi MY. Monitoring of anti-L-asparaginase antibody and L-asparaginase activity levels in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to native *Escherichia coli* L-asparaginase during desensitization courses. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(2):e91–3.
14. De las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1316.
15. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006–1021.
16. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1225–1225.e6.
17. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S126–37.
18. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259–273.
19. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. doi:10.1111/all.12437
20. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):321-333. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.012
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet*. 1977;309(8009):466-469. doi:10.1016/S0140-6736(77)91953-5
22. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585–606.
23. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Drug Saf*. 2006;1(3):243–251.
24. Jakubovic BD, Vecillas L de las, Jimenez-Rodriguez TW, Sanchez-Sanchez S, Castells M. Drug hypersensitivity in the fast lane: What clinicians should know about phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Published online April 2020:S1081120620302337. doi:10.1016/j.anai.2020.04.005
25. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-580. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.044
26. Castillo-Martínez ID, Paredes-Aguilera R. Factores pronósticos en niños con leucemia aguda linfoblástica del Instituto Nacional de Pediatría. 1991-2006. <http://>

repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/362.

27. Turgay Yagmur I, Guzelkucuk Z, Yarali N, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):350-356. doi:10.1016/j.anai.2020.01.010
28. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement: Desensitization for drug hypersensitivity. *Allergy.* 2010;65(11):1357-1366. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x
29. Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, et al. Assessment of Antihistamines and Corticosteroids as Premedication in Rapid Drug Desensitization to Paclitaxel: Outcomes in 155 Procedures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1356-1362. doi:10.1016/j.jaip.2017.11.013
30. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century: Desensitization regimens for drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(12):1679-1689. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03825.x
31. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy.* 2013;68(7):853-861. doi:10.1111/all.12105
32. Feldweg AM, Lee C-W, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):824-829. doi:10.1016/j.ygyno.2004.11.043
33. Verma A, Chen K, Bender C, Gorney N, Leonard W, Barnette P. PEGylated *E. coli* asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase *Erwinia chrysanthemii* availability. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;36(5):277-286. doi:10.1080/08880018.2019.1634778
34. August KJ, Farooki S, Fulbright JM, et al. Desensitization to pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(1). doi:10.1002/pbc.28021
35. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):159-170.e2. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.018
36. Reyes-López A, Miranda-Lora AL, Ruíz-Cano J, et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al

Seguro Popular. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69:8.

37. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1525-1532. doi:10.1200/JCO.2000.18.7.1525
38. Larson R, Fretzin M, Dodge R, Schiffer C. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998;12(5):660-665. doi:10.1038/sj.leu.2401007