



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



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

TÍTULO  
**DESENSIBILIZACIÓN A L- ASPARAGINASA CON UN PROTOCOLO DE  
13 PASOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA  
HEMATOLÓGICA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2020 A DICIEMBRE DEL  
2021**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA  
**Dr. Agustín Méndez Herrera**  
Médico Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

TUTOR DE TESIS  
**Dr. David Alejandro Mendoza Hernández**  
Médico Adscrito del Servicio de Alergia

CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DESENSIBILIZACIÓN A L- ASPARAGINASA CON UN PROTOCOLO DE 13 PASOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL SERVICIO DE ALERGIAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2021**



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE ALERGIAS E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



**DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ**  
TUTOR DE TESIS

## INDICE

Titulo	5
Autores	5
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Objetivos	18
Materiales y Métodos	19
Definiciones operacionales	20
Tamaño de la muestra	22
Análisis estadístico	22
Consideraciones éticas	22
Factibilidad	23
Limitaciones	23
Resultados	23
Discusión	32
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Cronograma	43



## 1. Título

Desensibilización a L- asparaginasa con un protocolo de 13 pasos en pacientes pediátricos con neoplasia hematológica en el Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2020 a diciembre del 2021

## 2. Autores

Agustín Méndez Herrera <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

### Panorama general de la hipersensibilidad a fármacos

La hipersensibilidad a fármacos ha incrementado en el siglo XXI secundario a la explosión de terapéuticas nuevas y más dirigidas a ciertas enfermedades a través de la medicina personalizada y de precisión. Las reacciones adversas a medicamentos limitan su uso, evitando que los pacientes reciban tratamientos óptimos y terapias de primera línea para sus padecimientos. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad no se pueden predecir *in silico*, *in vitro*, o en modelos animales, y los médicos y pacientes se encuentran sin preparación para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de dichas reacciones. En 2018, los registros alergológicos de algunos centros especializados registraron que el 80% de todas las interconsultas de pacientes ingresados fueron por reacciones a fármacos, siendo uno de los temas más discutidos con los médicos a cargo. El manejo terapéutico de estas reacciones con la desensibilización es el tratamiento alergológico personalizado de siguiente generación para proporcionar a los pacientes las mejores opciones terapéuticas a sus padecimientos de base.(1,2)

## Papel de la L-asparaginasa y su potencial inmunogénico

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más común en la infancia y, en algunos países, representa la causa principal de mortalidad. (3,4) La L-asparaginasa (L-asp) es una hidrolasa derivada de bacterias que ha sido la base del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) por más de 50 años. Sus propiedades anti-leucémicas derivan del hecho que los linfoblastos se caracterizan por niveles bajos de actividad de asparagina sintetasa y, por lo tanto, son dependientes del contenido extracelular de asparagina. En un ambiente depletado de asparagina, las células leucémicas atraviesan una síntesis defectuosa de proteínas y sufren de muerte celular.(5) El pronóstico para niños y adultos jóvenes con LLA ha mejorado continuamente en los años recientes, con una supervivencia a 5 años del 90%, siendo en los años 60 de solo el 10%. Diversos reportes han demostrado mejores pronósticos en adolescentes y adultos jóvenes cuando son tratados con regímenes pediátricos, comparados con los regímenes adultos. Diversos factores contribuyen a los mejores resultados cuando se trata a adultos jóvenes con los regímenes pediátricos, incluyendo un énfasis incrementado en el uso de asparaginasa comparado con los protocolos de adultos. La asparaginasa se ha demostrado un componente esencial de la quimioterapia múltiple pediátrica desde los años 70 y ha probado tasas de respuesta como agente único que van del 20 al 68%, dependiendo de la formulación, dosis y esquema empleado. Adicionalmente, los estudios pediátricos que contienen dosis intensificadas y prolongadas de asparaginasa han mostrado mejores tasas de respuesta, destacando su importante rol en el tratamiento de pacientes con LLA. (3,6)

Actualmente existen tres preparaciones de asparaginasa aprobadas para su uso en pacientes con LLA. La asparaginasa nativa de *Escherichia coli* y la asparaginasa pegilada (PEG-asparaginasa) comparten a *E. coli* como su fuente bacteriana común, mientras que la tercera preparación es derivada de la bacteria *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* asparaginasa). La L-asparaginasa es una molécula altamente reactiva debido a su estructura cuaternaria

compleja y elevado peso molecular, lo que puede propiciar formación de inmunoglobulina (Ig)G anti-L-asparaginasa. En estos casos, la sustitución por PEG-asparaginasa es indicada, aunque un tercio de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a L-asp nativa tendrán reacción cruzada con PEG-asparaginasa, ya que ambas provienen de la misma bacteria.(7) Se ha establecido que hasta el 20% de los pacientes alérgicos a L-asparaginasa nativa pudieran desarrollar reacciones adversas con *Erwinia* asparaginasa. En algunos lugares del mundo la manufactura de asparaginasa nativa cesó la producción en 2012, convirtiéndose la PEG-asparaginasa en la primera línea de tratamiento. Debido a su fuente bacteriana distinta, la *Erwinia* asparaginasa no muestra reactividad cruzada con los anticuerpos generados para asparaginasa derivada de *E. coli*. Esta falta de reactividad cruzada es la base de la aprobación de *Erwinia* asparaginasa como un componente del régimen quimioterapéutico de pacientes con LLA que han desarrollado hipersensibilidad a asparaginasa derivada de *E. coli*. Las tres asparaginasas comparten el mismo mecanismo de acción, la depleción de asparagina, sin embargo, difieren en su farmacocinética, lo que significa importantes implicaciones en cuando a dosis apropiadas, esquema, costos e interpretación de las mediciones de actividad. La *Erwinia* asparaginasa es un agente de segunda línea por un número de razones. Primero, necesita al menos 6 administraciones para reemplazar una dosis de PEG-asparaginasa, por lo que es menos conveniente. Segundo, la magnitud y duración de la actividad sérica de asparaginasa es mayor con una sola dosis de PEG-asparaginasa que con 6 dosis de *Erwinia* asparaginasa. Finalmente, los costos de *Erwinia* asparaginasa son significativamente más altos que con PEG-asparaginasa. Por todas estas razones se prefiere no sustituir las asparaginasas derivadas de *E. coli* en ausencia de contraindicaciones.(8)

Como cualquier proteína extraña, los productos de asparaginasa se asocian con reacciones sistémicas de hipersensibilidad. La incidencia de hipersensibilidad varía ampliamente basado en las rutas, forma y frecuencia de administración, pero se estima entre un 10 y un 30%. Típicamente se han asociado estas reacciones a la producción de anticuerpos neutralizantes y pérdida de la actividad de asparaginasa, aunque la gravedad de la reacción



no correlaciona con el riesgo de neutralización. De hecho, existen pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes sin manifestaciones clínicas, lo que se conoce como inactivación silente. Actualmente no existen ensayos validados comercialmente disponibles para IgG o IgE anti-L-asp. (7) Sin embargo, actualmente se conoce que los niveles de anticuerpos IgG o IgE no correlacionan con la actividad de la L-asparaginasa o pérdida de esta, así como también existe inactivación de la actividad sin la formación de anticuerpos. Además, la especificidad de los anticuerpos anti-L-asp para predecir inactivación ha sido baja en comparación con la medición de la actividad de L-asp.(5) Entre los factores de riesgo para presentar reacciones adversas a L-asp están: algunos antígenos leucocitarios humanos (HLA) asociados, el sexo masculino, la ruta de administración intravenosa y el uso algunas presentaciones comerciales en particular.(9,10) Estudios de farmacogenómica con técnicas de genoma completo han reportado diversos polimorfismos asociados con riesgo incrementado de alergia y reacciones adversas a la administración de asparaginasa (tabla 1).(11,12)

**Tabla 1. Polimorfismos asociados a hipersensibilidad a L-asparaginasa.(11,12)**

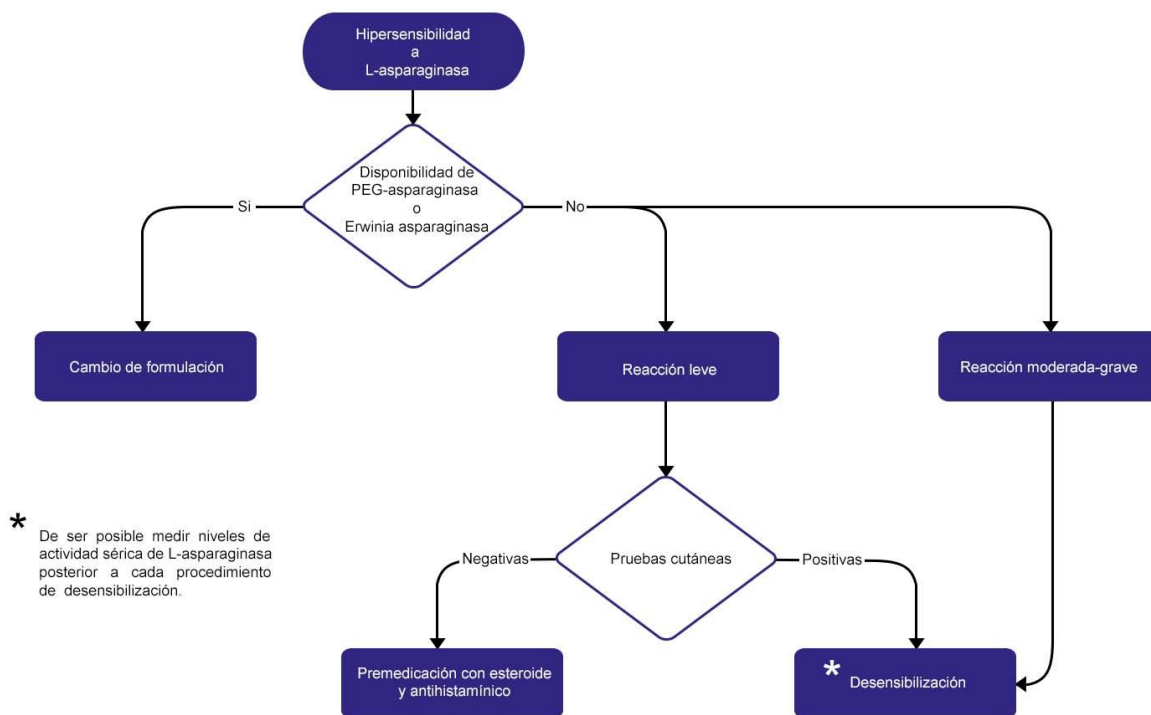
Gen con Polimorfismo	Efecto
Gen de asparagina sintetasa ( <i>ASNS</i> ) con alelo homocigoto de repetición de triplete ( <i>3R</i> )	Riesgo de Alergias (razón de momios (OR) = 14.6, $p < 0.0005$ ) y pancreatitis (OR = 8.6, $p = 0.01$ )
Haplotipo *1 del gen <i>ASNS</i> albergando alelo de doble repetición ( <i>2R</i> )	Protección contra reacciones adversas ( $p = 0.002$ )
Gen <i>ADSL</i>	Sensibilidad o resistencia a quimioterapia
Gen <i>GRIA1</i> en el cromosoma 5q33	Alergia ( $p < 0.05$ )

Una limitación importante en la capacidad de otorgar la dosis proyectada de L-asp es esta incidencia alta de reacciones de hipersensibilidad. Entre los síntomas de reacción alérgica a L-asp se encuentran las reacciones locales en el sitio de inyección intramuscular hasta las reacciones graves como anafilaxia, que pueden ocurrir con la administración tanto por vía intramuscular como intravenosa.(13) En diversos países en vías de desarrollo existe poca disponibilidad de PEG-asparaginasa y *Erwinia* asparaginasa como terapias de segunda o tercera línea, lo que hace que muchos pacientes no reciban sus tratamientos debido a la

aparición de reacciones adversas. Incluso en países que si disponen de *Erwinia* asparaginasa, el tratamiento se puede ver complicado por desabasto mundial.(3) Existen diversos reportes(14,15) mencionando reacciones de “tipo-alérgico” sin inactivación de la actividad de L-asp. Sin embargo, consideramos estos pacientes presentan verdaderas reacciones alérgicas, las cuales se pudieran presentar mediante mecanismos tanto mediados como no mediados por IgE. De acuerdo con lo encontrado por el grupo de Galindo-Rodríguez y colaboradores la sensibilización a L-aspar mediante mecanismos mediados por IgE no confieren riesgo de inactivación o un peor pronóstico, siendo solo los anticuerpos IgG o IgM los relacionados a esto, lo que traduciría en otros mecanismos de hipersensibilidad e inactivación no mediados por IgE. (7)

Algunos estudios han reportado depleción suficiente de asparagina con niveles reducidos de asparaginasa, incluso  $<0.05$  UI/ml.(6) En el estudio hecho por Kawahara y colaboradores se analizaron los niveles de actividad de asparaginasa así como los niveles séricos de anticuerpos contra asparaginasa en un paciente sometido a desensibilización encontrando que la desensibilización disminuye paulatinamente los niveles de anticuerpos mientras incrementa los niveles de actividad de asparaginasa en cada desensibilización de manera progresiva. (16)Por lo anterior consideramos que un algoritmo diagnóstico y terapéutico ideal, ante reacciones alérgicas a L-asp, sería la realización de medición de niveles de actividad de esta(6,14,17) y, en caso de encontrarse disminuidos, cambiar a formulación de segunda o tercera línea. No obstante, en países de escasos recursos, con limitaciones para medición de niveles de actividad de L-asp y poca o nula disponibilidad de terapias de segunda o tercera línea, un algoritmo adecuado sería: premedicar con esteroide y antihistamínico en caso de que la reacción haya sido leve y con pruebas cutáneas negativas. En caso de reacciones moderadas a graves, o resultado positivo en prueba cutánea, lo indicado sería administrar las dosis subsecuentes de L-asp mediante procedimientos de desensibilización, los cuales han demostrado eficacia y seguridad en el otorgamiento de dosis efectivas de tratamiento, inclusive demostrando la disminución de anticuerpos neutralizantes y aumento de actividad de L-asp con cada procedimiento subsecuente de desensibilización (Figura 1).(8,16,18–20) A su vez, existe evidencia de una variación en los

niveles plasmáticos entre pacientes de un 18% y de 8% intra-paciente, con ciertos estados que disminuyen la actividad de la L-asp hasta en un 38%, teniendo que elevar la dosis administrada con lo que se obtienen niveles adecuados.(21)



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico ante reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa**

### Reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son efectos adversos de los medicamentos.(22) Estas se distinguen de otras reacciones adversas impredecibles en que son mediadas por un mecanismo inmunológico. Ninguna clasificación permite la categorización de todas las reacciones alérgicas a medicamentos. Actualmente son catalogadas usando la clasificación clásica de Gell y Coombs en 4 tipos de hipersensibilidad:

**Tipo I:** Reacciones inmediatas mediadas por IgE desencadenando desgranulación de mastocitos y basófilos con síntomas que van de la urticaria a la anafilaxia. Actualmente las

reacciones de Tipo I también involucran aquellas con activación de mastocitos a través de mecanismos no mediados por IgE.

**Tipo II:** Reacciones citotóxicas mediadas por IgG e IgM contra un antígeno de superficie, como la anemia hemolítica inducida por fármacos

**Tipo III:** Depósito de complejos inmunes con activación de complemento, como la enfermedad del suero.

**Tipo IV:** Reacciones retardadas mediadas por linfocitos T, como la dermatitis de contacto y exantemas maculopapulares. Estas reacciones se subclasifican en 4 categorías, involucrando a distintas células.

Existen inconvenientes con tal sistema de clasificación. Algunas reacciones no pueden ser clasificadas debido a una falta de conocimiento en el mecanismo subyacente, o el mecanismo es conocido, pero no puede ser clasificado en este esquema. Las reacciones agudas a algunos agentes quimioterapéuticos pueden activar a los mastocitos/basófilos con elevación de triptasa sérica con o sin evidencia de IgE, y son considerados reacciones de Tipo I, candidatas a desensibilización. La hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales puede presentar patrones mixtos de tipo I y de tipo “tormenta de citocinas” con escalofríos, fiebre, malestar general, eritema e hipotensión, y pueden asociarse a elevación de triptasa e interleucina (IL) 6. Los pacientes que presentan tales reacciones pueden tener pruebas cutáneas positivas demostrando el papel de la IgE en estos mecanismos mixtos, los cuales son candidatos a desensibilización con premedicación.(23) Actualmente se clasifican a las reacciones a fármacos de acuerdo a fenotipos, endotipos y marcadores moleculares. Los fenotipos se clasifican de acuerdo con la temporalidad en inmediatos y tardíos. Las reacciones a fármacos inmediatas incluyen síntomas desarrollados dentro de 1 a 6 horas de la exposición al medicamento, no limitadas a reacciones mediadas por IgE y pueden ocurrir sin exposición previa al medicamento. Las alergias retardadas pueden ocurrir días o semanas posteriores a la exposición al alérgeno y pueden presentar síntomas heterogéneos con involucro multiorgánico. Los endotipos responsables de las reacciones inmediatas y retardadas incluyen a la IgE, activación mastocitaria directa, liberación de citocinas,

mecanismos mediados por linfocitos T y predisposición genética asociada a HLA específicos. Dentro de los biomarcadores de la alergia a fármacos se incluyen la IgE específica y niveles de triptasa y pueden ser identificados usando pruebas cutáneas, pruebas de activación de basófilos, entre otros.(24) 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(25), mismo que se expone la tabla 1.

**Tabla 2. Escala de gravedad de Ring y Messmer para reacciones de hipersensibilidad(25)**

Grado	Manifestaciones Clínicas
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

Desde la definición inicial de anafilaxia por Charles Richet y Paul Portier en 1901 como una reacción inmune que se acompaña de lo opuesto a protección (ana= ausencia, phylaxis = protección en griego) hasta "algo que puede ser tratado si es apropiadamente reconocido", la anafilaxia ha eludido definiciones porque carece de un órgano blanco específico y tiene un amplio espectro de presentaciones.(26) 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, aunque no siempre, acompañado de alteraciones en piel y mucosas. 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 a estos medicamentos.(27,28) En la tabla 2(28) se exponen los criterios de anafilaxia.

**Tabla 3. Criterios clínicos para diagnosticar anafilaxia, adaptado de la guía de anafilaxia por la Academia Europea de Alergia e inmunología Clínica(28)**

<p><b>El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable cuando <u>UNO</u> de los siguientes tres criterios se cumpla</b></p> <p><b>1. Inicio agudo de síntomas (minutos a horas) con involucro de piel, mucosas o ambos (habones, urticaria, angioedema, prurito) Y AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES:</b></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo o sibilancias, estridor, hipoxemia, pico espiratorio flujo disminuido)
  - b. Hipotensión o síntomas asociados de daño a órgano blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
- 2. Inicio agudo de síntomas (minutos a horas) tras exposición a un alérgeno sospechoso Y AL MENOS DOS DE LOS SIGUIENTES:**
- a. Involucro de piel y mucosas (habones, urticaria, angioedema, prurito)
  - b. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo o sibilancias, estridor, hipoxemia, pico espiratorio flujo disminuido)
  - c. Hipotensión o síntomas asociados de daño a órgano blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
  - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (cólico, dolor abdominal, vómito)
- 3. Descenso agudo (minutos a horas) de la tensión arterial tras exposición a un alérgeno conocido, definido por:**
- a. Niños: tensión arterial por debajo del percentil 5 para la edad o disminución de al menos 30% de la normal
  - b. Adultos: tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg o disminución de al menos 30% en la tensión basal del paciente

### **Procedimientos de desensibilización a medicamentos**

La desensibilización a medicamentos es un método de administración de fármacos que ha sido desarrollado para permitir la reintroducción segura de medicamentos que han propiciado una reacción de hipersensibilidad. El primer caso reportado fue en 1942 en un soldado inglés con necesidad urgente de penicilina en una época donde no existían alternativas. Se describió ampliamente la eficacia y seguridad de la desensibilización a penicilinas, sin reporte de muertes o eventos adversos graves.(22) La desensibilización no está recomendada cuando existen fármacos con similar eficacia y disponibilidad, ya que en ese caso los riesgos de estos procedimientos superarían al beneficio. Los candidatos a desensibilización rápida son aquellos que presentaron reacciones durante o dentro de las primeras 6 horas posteriores a la administración del fármaco, consistiendo con el fenotipo inmediato de reacciones de hipersensibilidad. Algunas reacciones de tipo IV pudieran ser candidatas de desensibilización, como exantemas maculopapulares no complicados. El término "desensibilización rápida a fármacos" indica que la dosis terapéutica completa puede ser alcanzada en un lapso relativamente corto de tiempo, típicamente de 4 a 12 horas.(29)

Los protocolos de desensibilización son procedimientos que modifican la respuesta inmune de un paciente a un fármaco, permitiendo tolerancia temporal, la cual se puede mantener mientras los niveles séricos del medicamento se mantengan. Este estado se pierde tan pronto como el medicamento es eliminado (2 a 3 vidas medias). Los protocolos de desensibilización son específicos de cada fármaco y cada paciente, típicamente incluyendo más de 3 pasos. La dosis inicial clásicamente es de aproximadamente 1/10,000 de la dosis final, con duplicación de la dosis entre cada paso hasta que la dosis terapéutica es alcanzada. La desensibilización resulta en sensibilidad cutánea reducida a los fármacos alérgicos en la mayoría de los pacientes con reacciones mediadas por IgE, algunos siendo negativos para pruebas cutáneas al final del protocolo. Más aún, una prueba de provocación con el mismo fármaco posterior a ser desensibilizado no induce activación mastocitaria, sin embargo, los mastocitos mantienen su capacidad para ser activados con estimulación de diferentes antígenos, lo que verifica la especificidad de antígeno en la desensibilización a fármacos. Esto demuestra que el mecanismo de desensibilización es un procedimiento específico de antígeno y no deshabilita a la IgE unida a su receptor para otros antígenos.(22)

Los mecanismos propuestos de tolerancia de mastocitos/basófilos durante los procedimientos de desensibilización no están del todo claros. Se cree que son debidos a dosis de antígenos por debajo del umbral de reacción, lo cual provoca que estos no sean internalizados y acoplados a la membrana y por ende incapaces de desencadenar respuestas específicas de calcio. La activación de moléculas inhibitorias previene señales de traducción y protegen en contra de la activación celular y liberación de los mediadores involucrados en la anafilaxia. Los pacientes con una alergia a fármacos mediada por IgE frecuentemente responden bien a los procedimientos de desensibilización. No obstante, procedimientos similares de desensibilización se han usado con éxito en pacientes en quienes no existe evidencia de sensibilización por IgE.(23,30) La desensibilización está contraindicada en pacientes que han experimentado reacciones inmuno-citotóxicas que ponen en riesgo la vida, vasculitis, o enfermedades exfoliativas de la piel como síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La desensibilización rápida no previene reacciones tipo II o III.

A su vez, los procedimientos de desensibilización no deben ser realizados en pacientes con asma descontrolada, inestabilidad hemodinámica o enfermedades cardíacas descontroladas.(29)

No existe consenso en cuanto al uso de premedicación previo al procedimiento de desensibilización, sin embargo, se han utilizado antihistamínicos anti-H1 y anti-H2, antileucotrienos, analgésicos/antiinflamatorios y/o corticoesteroides. Aunque existe evidencia clínica que apoya el uso de premedicación para disminuir la incidencia, frecuencia y gravedad de reacciones, aún no existen ensayos clínicos comparando los protocolos de premedicación.(23,30) Los protocolos varían en la duración para llegar a la dosis terapéutica. El programa de desensibilización rápida del Brigham and Women's Hospital propuso un protocolo estandarizado en 12 a 20 pasos, basados en un modelo *in vitro* de mastocitos de ratón, en el cual se logró la falta de respuesta a las dosis antigénicas desencadenantes al proporcionar dosis duplicadas del antígeno en intervalos de tiempo determinados, empezando a 1/1,000 de la dosis final. Los protocolos más comunes constan de 12 pasos, usando tres soluciones a concentraciones progresivas. Los pacientes que tuvieron reacciones anafilácticas graves al agente de elección o que reaccionaron en el protocolo estándar de 12 pasos experimentan menores síntomas si se utiliza un protocolo de 16 pasos, que añade una cuarta bolsa. Los protocolos de 16 y 20 pasos se reservan para pacientes de alto riesgo. Con el uso estos protocolos se han reportado una incidencia de reacciones moderadas a graves en un 7%, siendo el 93% de los procedimientos libres de reacción o con presencia de reacciones leves. Se ha observado que el 70% de las reacciones durante los procedimientos de desensibilización ocurren durante el doceavo y último paso del protocolo de 12 pasos, ya que existe un aumento significativo de la dosis entre este último paso y los anteriores.(31)(23) Recientemente, debido a la cantidad de tiempo invertido durante la administración del protocolo estándar de 12 pasos y a la falta de evidencia en cuanto a la necesidad de dilución de medicamentos, se han realizado estudios centrados en la eficacia y seguridad de protocolos de desensibilización con una bolsa obteniendo resultados favorables.(32–35)



En 2021 se realizó un estudio por Toledo-Salinas y Mendoza-Hernández(36) en el que se analizaron 103 procedimientos de desensibilización a L-asp en 26 pacientes durante un periodo de 5 años en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, donde utilizó el protocolo de 12 pasos con 3 bolsas encontrando 42% de reacciones de hipersensibilidad, siendo clasificadas como anafilaxia el 51% de estas reacciones, 21% del total. Por lo anterior, a partir del 2020 se implementó un protocolo de 13 pasos a L-asp, adaptado de Caimmi y colaboradores(31), el cual está caracterizado por incrementos triplicados de la dosis del fármaco entre cada paso, lo que evita el aumento significativo de dosis en el último paso cuando se utiliza un protocolo de 12 pasos.

**Tabla 4. Ejemplo de desensibilización a L-asparaginasa con una dosis total de 18,000 UI, adaptado de Caimmi y cols.(31)**

Dosis proyectada (ejemplo): 18,000 UI							
Paso	Equivalencia de la dosis total	Bolsa (18.000 U/500 ml = 36 U/ml)	Jeringa 1 (1 ml de bolsa en 20 ml = 1.8 U/ml)	Jeringa 2 (1 ml de jeringa 1 en 10 ml = 0.18 U/ml)	Jeringa 3 (1 ml de jeringa 2 en 10 ml = 0.018 U/ml)	Comprobación de dosis real (U)	Dosis real (U) acumulada
1	1/1,000,000	0	0	0	1	0.018	0.018
2	3/1,000,000	0	0	0	3	0.054	0.072
3	1/100,000	0	0	1	0	0.18	0.252
4	3/100,000	0	0	3	0	0.54	0.792
5	1/10,000	0	1	0	0	1.8	2.592
6	3/10,000	0	3	0	0	5.4	7.992
7	1/1,000	0.5	0	0	0	18	25.992
8	3/1,000	1.5	0	0	0	54	79.992
9	1/100	5	0	0	0	180	259.992
10	3/100	15	0	0	0	540	799.992
11	1/10	50	0	0	0	1800	2599.992
12	3/10	150	0	0	0	5400	7999.992
13	1/2	278	0	0	0	10008	18007.992

Muchos especialistas ignoran el uso potencial de la desensibilización, siendo que esta ha sido usada en los últimos 20 años en miles de casos, con mejorada seguridad y gran eficacia en pacientes con anafilaxia a agentes quimioterapéuticos, anticuerpos monoclonales y

antibióticos, sin reportes de mortalidad. Los protocolos de desensibilización rápida representan un procedimiento novedoso para el manejo de reacciones de hipersensibilidad inmediata ya que protegen a los pacientes de anafilaxia, manteniéndolos en sus terapias de primera línea, por ende representando un importante avance en el tratamiento y pronóstico.(26)

#### **4. 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 presentar reacciones anafilácticas durante el proceso de desensibilización. Se ha establecido que la mayoría de estas reacciones tienen lugar en el paso 12 debido al incremento importante de la dosis en comparación con los pasos anteriores. Por lo anterior se ha decidido evaluar el protocolo de Caimmi de 13 pasos con incrementos triplicados sostenidos entre cada paso.

#### **5. Pregunta de investigación**

Debido al elevado porcentaje de reacciones adversas y anafilaxias con el protocolo de 12 pasos, ¿Cuál es la frecuencia y caracterización de reacciones adversas en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas durante procesos de desensibilización a L-asp nativa usando un protocolo de 13 pasos en un hospital pediátrico de tercer nivel?

#### **6. 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 supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas.

El protocolo de desensibilización a L-asp de 12 pasos con 3 bolsas usado tradicionalmente en el servicio de alergia se relacionó con un porcentaje elevado de reacciones de hipersensibilidad por lo que consideramos prioritario conocer la frecuencia y tipo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes pediátricos con neoplasia hematológica sometidos a procesos de desensibilización de 13 pasos a L-asp.

## **7. Objetivos**

### **7.1 Objetivo general**

- Describir la frecuencia y características clínicas de las reacciones de hipersensibilidad que se presentan en los procesos de desensibilización de 13 pasos a L-asp en población pediátrica.

### **7.2 Objetivos secundarios**

- Categorizar las reacciones de hipersensibilidad presentadas según la escala de Ring y Messmer
- Identificar las reacciones anafilácticas presentadas y su fenotipo
- Determinar el tratamiento otorgado en los pacientes que presentaron reacciones adversas durante el procedimiento de desensibilización
- Revisar los esquemas de premedicación utilizados en los pacientes sometidos a procedimiento de desensibilización
- Conocer cuántos de los pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad 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**

- Todos los expedientes de pacientes menores de 18 años con neoplasia hematológica sometidos a procedimientos de desensibilización de 13 pasos a L-asp en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2020 a diciembre del 2021.

#### **8.2.1 Criterios de inclusión**

- Edad menor a 18 años
- Diagnóstico de neoplasia hematológica por los servicios de oncología o hematología
- Haber sido sometido a un procedimiento de desensibilización de 13 pasos a L-asp
- Durante el periodo comprendido entre enero 2020 y diciembre 2021

#### **8.2.2 Criterios de exclusión**

- Haber sido sometido a un procedimiento de desensibilización a L-asp distinto del de 13 pasos

### 8.3 Tablas 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 primera desensibilización
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal Categórica	1. Masculino 2. Femenino	Expediente clínico	Condición que diferencia hombres de mujeres
<b>Estadificación de riesgo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal categórica	1. Riesgo estándar 2. Riesgo intermedio 3. Alto riesgo	Expediente clínico	Estadio del riesgo de la neoplasia hematológica
<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 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 inicial
<b>Prueba cutánea</b>	Cualitativa	Nominal	1. Positiva 2. Negativa 3. No realizada	Expediente clínico	Resultado de prueba cutánea intradérmica con L-asp en la valoración inicial
<b>Premedicación con antiH1</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Administración de antihistamínico

					anti-H1 antes del procedimiento
<b>Premedicación con esteroide</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Administración de esteroide antes de realizar el procedimiento
<b>Premedicación con analgésico</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Administración de analgésico antes de realizar el procedimiento
<b>Premedicación con antileucotrienos</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Administración de antileucotrienos antes de realizar el procedimiento
<b>Paso en que ocurrió la reacción</b>	Cuantitativa	Continua	1 a 13 pasos	Expediente clínico	Paso de la desensibilización en el cual presentó la reacción de hipersensibilidad
<b>Anafilaxia</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Paciente que cumplió los criterios clínicos de anafilaxia previo, durante o posterior a la desensibilización
<b>Fenotipo anafilaxia</b>	Cualitativa	Nominal	1. Tipo I 2. Mediada por citocinas 3. Mixta	Expediente clínico	Fenotipo presentado en aquellos pacientes que desarrollaron anafilaxia
<b>Grado de reacción de hipersensibilidad</b>	Cualitativa	Ordinal	1. Sin reacción 2. Grado I 3. Grado II 4. Grado III	Expediente clínico	Grado de hipersensibilidad con la que cursó el paciente durante desensibilización
<b>Epinefrina</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Administración de epinefrina posterior a identificar anafilaxia
<b>Reacción tardía</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Paciente que presentó reacción posterior a finalizar

					procedimiento de desensibilización
<b>Finalizó dosis</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Paciente que completó la administración de la dosis planeada de L-asp

## 9. Tamaño de la muestra y muestreo

- Muestra poblacional objetivo: Paciente con diagnóstico de neoplasia hematológica en tratamiento con L-asparaginasa y presencia de hipersensibilidad.
- Población elegible: Todos los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad a L-asparaginasa durante cualquier fase de tratamiento con quimioterapia y requieren protocolo de desensibilización con 13 pasos en el INP. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes registrados en los procedimientos de desensibilización de 13 pasos del servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría entre enero del 2020 y diciembre del 2021.

## 10. Análisis estadístico

- Se busca realizar estadística descriptiva. Se realizará el análisis de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada. Las variables cualitativas se representarán en proporciones.
- Para almacenar y clasificar los datos, así como para realizar el análisis estadístico se utilizará el software SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 11. Consideraciones Éticas

El estudio se clasifica como sin riesgo dentro de la normatividad del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación artículo 17, fracción I, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y transversal no supuso un riesgo para los pacientes y no se obtuvo consentimiento informado. Se obtuvo información a través de los

expedientes de los pacientes con el propósito de recabar los datos necesarios para el análisis, sin exponer la identidad de los pacientes al realizar tal acción, protegiendo la confidencialidad de los datos.

Los investigadores de este estudio no tienen conflicto de interés que manifestar.

## **12. Factibilidad**

Este es un trabajo factible de bajo riesgo.

## **13. Limitaciones**

Dentro de las limitaciones del estudio es que se revisaran expedientes de pacientes que acude a un tercer nivel de atención y pudieran no ser representativos de la población en general. Otra limitación posible es que la información no esté completa en los expedientes.

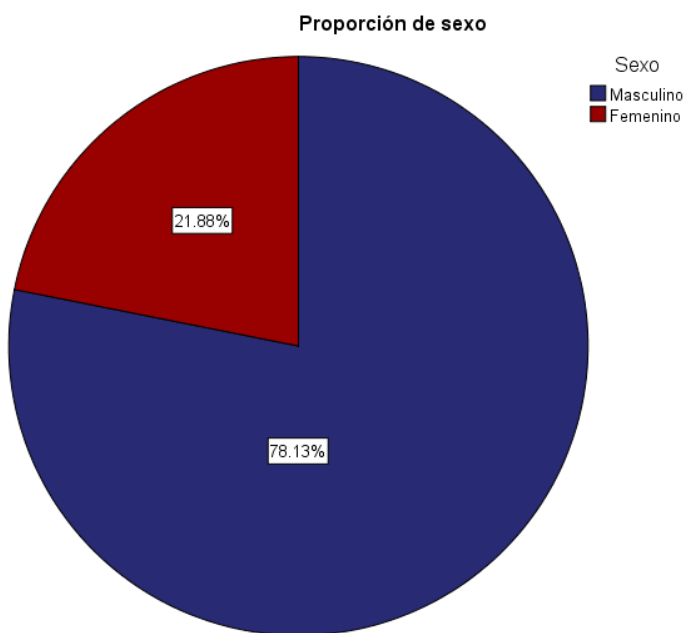
## **14. Resultados**

Características de la población

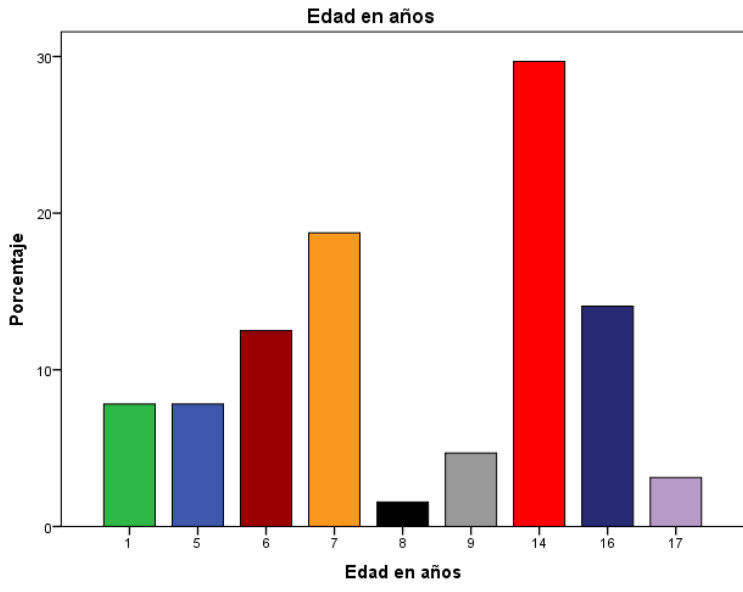
Se realizaron 64 procedimientos de desensibilización de 13 pasos entre enero del 2020 y diciembre del 2021, en 13 pacientes, con una mediana de edad de 9 años (DE 4.8, rango 1-17 años), de los cuales 10 eran hombres (78.1%) y 3 eran mujeres (21.9%). Todos llevaron su tratamiento a cargo del servicio de hematología. Dentro del riesgo de la neoplasia hematológica, el 78.13% de los pacientes fueron de alto riesgo y el 21.88% de riesgo habitual. Se encontraron comorbilidades en 2 pacientes con enfermedad hemorroidal, quiste óseo y apendicitis. Se tuvo un seguimiento promedio de 25.4 meses (DE 11.6, rango 5-46 meses). De los 13 pacientes que fueron sometidos a procedimiento de desensibilización, todos están vivos, 12 continúan el seguimiento en el instituto, de los cuales 8 están en la remisión completa continua y 4 de ellos en vigilancia con cese de quimioterapia, uno perdió seguimiento. Se valoraron otros dos pacientes de hematología, no obstante, uno recibió desensibilización de 12 pasos en enero 2020 y otro al cual ya no se solicitó el procedimiento por razones no descritas en el expediente. Se valoraron 2 pacientes más del servicio de oncología, sin embargo, no se solicitó el servicio de



desensibilización, los 2 con falla al tratamiento y uno finado por estado incurable de la enfermedad.



**Figura 2. Proporción de sexo en los 13 pacientes sometidos a desensibilización**



**Figura 3. Edad en años de los 13 pacientes sometidos a desensibilización**



**Figura 4. Riesgo de la neoplasia hematológica en los 13 pacientes sometidos a desensibilización**

## Exposiciones a L-asparaginasa y pruebas cutáneas

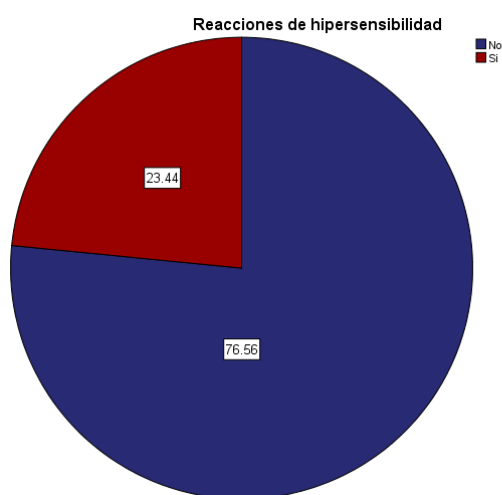
La mediana de exposiciones de L-asparaginasa previas a la desensibilización fue de 7 (DE 3.4, rango 2-19 exposiciones). La mayoría de los pacientes (51.5%) presentaron anafilaxia como manifestación inicial de hipersensibilidad, 48.5% de los pacientes hicieron reacción cutánea aislada, sin embargo, el 87.5% presentaron algún episodio de anafilaxia previo a los procedimientos de desensibilización. En cuanto a las pruebas epicutáneas e intradérmicas, resultaron positivas en el 42.2%, negativas en 14.1%, no realizándose en 43.8% de los pacientes.

## Premedicación para los procedimientos

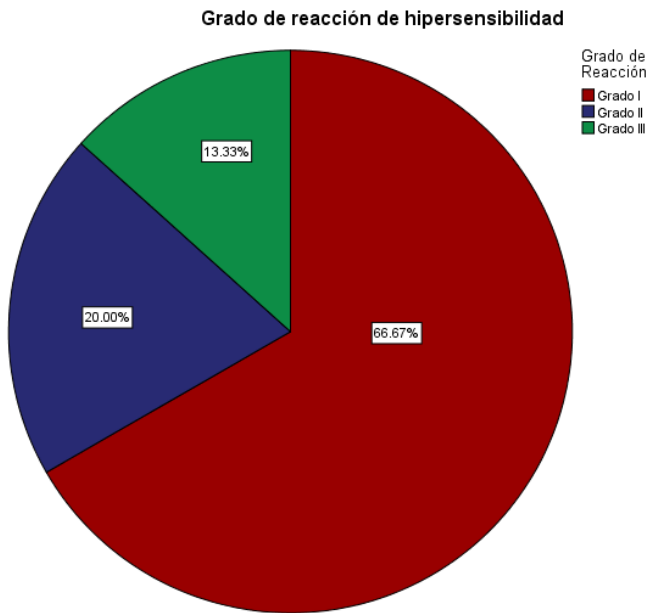
Se identificó la frecuencia de los fármacos que se utilizaron para premedicación, así como su relación con anafilaxia y significancia estadística por prueba exacta de Fisher. Del total de los procedimientos, 95.3% recibieron premedicación con antihistamínico anti-H1. De los 61 procedimientos en los cuales se administró anti-H1, 12 tuvieron reacciones de hipersensibilidad menores y solo en 2 se presentó anafilaxia, encontrándose una diferencia significativa para ambos resultados ( $p=0.01$ ,  $p<0.001$ ). En 62 (96.8%) de los procedimientos se administró analgésicos, presentándose 13 reacciones de hipersensibilidad menores y 3 anafilaxias, con diferencia significativa para anafilaxia, no así para reacciones menores ( $p=0.005$ ,  $p=0.52$ ). Se administraron antileucotrienos en 61 (95.3%) de los procedimientos, de los cuales 13 desarrollaron hipersensibilidad menor y 3 anafilaxias, encontrándose con diferencia estadística para anafilaxia, sin diferencia estadística para hipersensibilidad ( $p=0.014$ ,  $p=0.134$ ). En cuanto a la premedicación con esteroide sistémico, se administró solo en 29 (45.3%), sin diferencia estadística para la presentación de hipersensibilidad ni anafilaxia ( $p=0.559$ ,  $p=0.366$ ).

## Reacciones ocurridas durante el proceso de desensibilización

De los 64 procedimientos de desensibilización de 13 pasos realizados, se registraron 15 reacciones de hipersensibilidad (23.4%), mientras que 49 procedimientos (76.6%) 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; de los 15 procedimientos con reacciones adversas 10 (66.6%) presentaron grado I que equivale a síntomas cutáneos exclusivos, 3 (20%) presentaron grado II y 2 (13.3%) presentaron grado III, los grados II y III son catalogados como anafilaxia (33.3%).



**Figura 5. Porcentaje de reacciones de hipersensibilidad en los 64 procedimientos de desensibilización a L-asparaginasa**



**Figura 6. Grado de reacción de hipersensibilidad en los 15 procedimientos con reacciones durante desensibilización**

De los 64 procedimientos totales se identificaron 5 anafilaxias, que corresponden a un 7.81% de todos los procedimientos. Se encontró una 6° anafilaxia, sin embargo, se presentó en el período de premedicación, ya que el personal de enfermería administró equivocadamente el medicamento oncológico (L-asparaginasa) sin autorización.

Se identificó la frecuencia de manifestaciones clínicas en los 15 procedimientos que desarrollaron reacciones adversas, presentándose en el 73.3% manifestaciones cutáneas, 60% gastrointestinales, 40% taquicardia, 26.67% fiebre/escalofrío, 20% hipotensión, 13.3% dolor, 13.3% respiratorias y 6.6% cefalea.

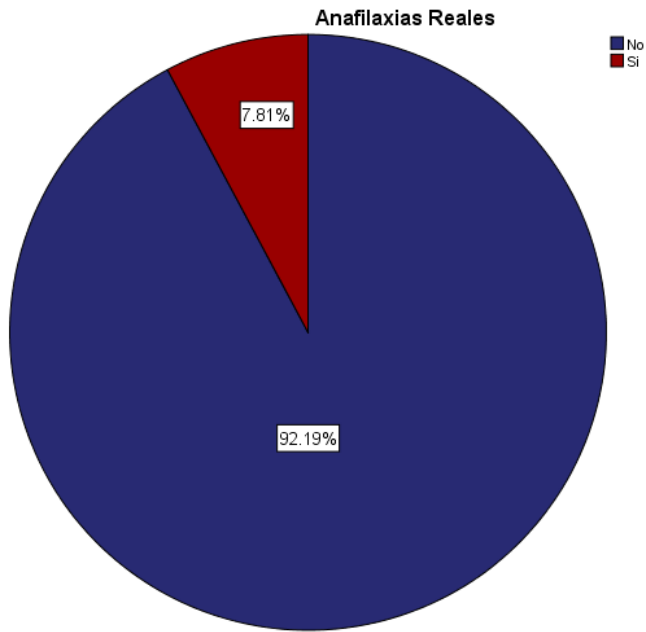


Figura 7. Porcentaje de anafilaxias presentadas en los 64 procedimientos de desensibilización a L-asparaginasa

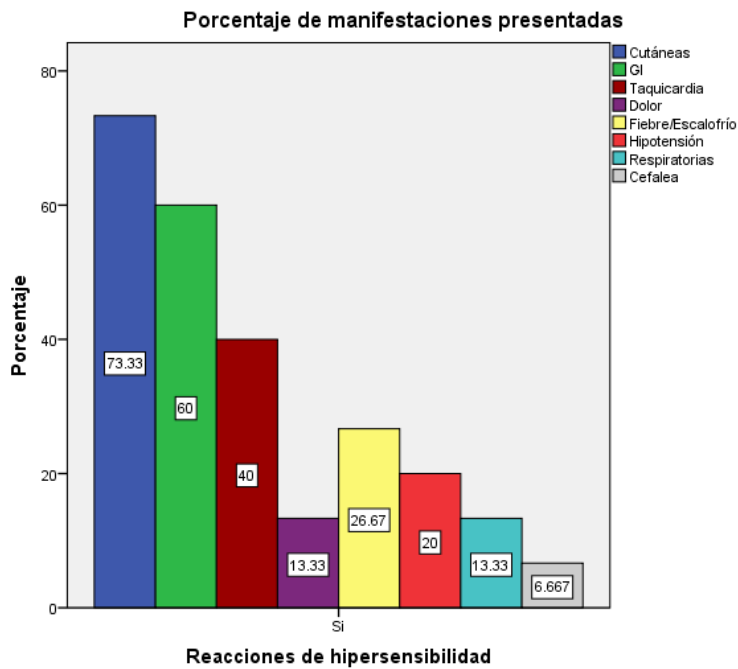
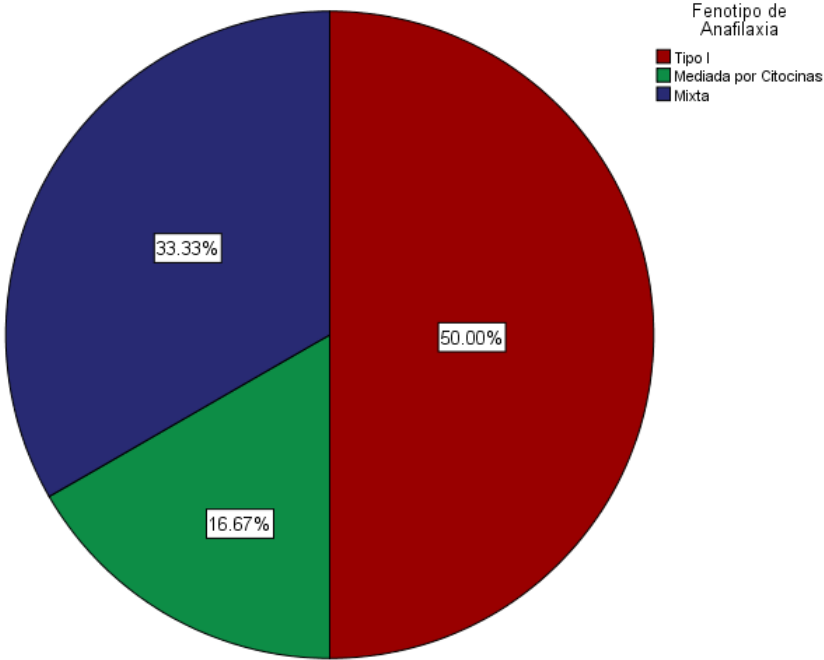


Figura 8. Porcentaje manifestaciones por aparatos y sistemas en los 15 procedimientos con reacciones de hipersensibilidad

Al catalogar los episodios de anafilaxia encontrados de acuerdo con las manifestaciones clínicas asociadas 50% presentó un fenotipo mediado por IgE, 16.6% un fenotipo mediado por citocinas y el 33.3% un fenotipo mixto. De acuerdo con el paso en el cual ocurrió la reacción de hipersensibilidad en los distintos procedimientos, 33.33% ocurrió durante el paso 13, 16.67% durante el paso 11, 16.67% durante el paso 10, las otras reacciones ocurriendo en los pasos 3, 6, 9 y 12 con un 8.33% respectivamente.



**Figura 9. Fenotipo de anafilaxias presentadas**

Con respecto asociación entre manifestaciones clínicas, en 6 procedimientos se observaron manifestaciones en un solo órgano, 1 (6.67%) de ellos se presentó con fiebre aislada y 5 (33.3%) con afección cutánea aislada. En los 3 casos (20%) en que se observó afección a dos órganos, la combinación fue cutánea y gastrointestinal. En el restante de procedimientos con reacciones adversas hubo afección de 3 o más órganos, siendo la combinación más frecuente la de síntomas cutáneos y gastrointestinales más taquicardia en 2 (13.33%) casos.

Se revisó la asociación de premedicación con el desarrollo de manifestaciones clínicas concretas y su significancia estadística por prueba de Fisher, no encontrando diferencia significativa entre la premedicación con esteroide y alguna de las manifestaciones a sistemas específicos. En cuanto a la premedicación con antihistamínicos se encontró con diferencia estadísticamente significativa con el desarrollo de síntomas cutáneos ( $p=0.004$ ), gastrointestinales ( $p=0.002$ ), taquicardia ( $p<0.001$ ) y cefalea ( $p=0.047$ ). Acerca de la premedicación con analgésico/antiinflamatorio no esteroideo se encontró diferencia significativa con el desarrollo de manifestaciones cutáneas ( $p=0.027$ ), gastrointestinales ( $p=0.018$ ), taquicardia ( $p=0.007$ ), no así con reacciones mediadas por citocinas. La premedicación con antileucotrienos mostró diferencia significativa con manifestaciones cutáneas ( $p=0.0074$ ), taquicardia ( $p=0.021$ ), no así con síntomas respiratorios.

#### Tratamiento de las reacciones adversas

De los 15 procedimientos en que se registraron reacciones de hipersensibilidad, en 10 (38.4%) se administró antihistamínico anti-H1, 5 (19.23%) recibieron antiemético, 4 (15.38%) carga de volumen vía intravenosa, 3 (11.54%) analgésico y 1 (3.85%) esteroide. Analizando los 6 procedimientos en los que se registró anafilaxia (incluyendo 1 administración de L-asparaginasa en la premedicación por enfermería), en los 6 (100%) se administró epinefrina intramuscular, tres (50%) requiriendo 3 dosis; dos (33.33%), 2 dosis; y uno (16.67%), 1 dosis, además de cuatro (66.6%) procedimientos que requirieron carga de volumen y un caso (16.6%) que ameritó infusión de epinefrina por la gravedad de los síntomas. De los tres procedimientos que requirieron 3 dosis de epinefrina intramuscular, dos de ellos recibieron la primera dosis de manera tardía (>30 minutos) y uno de ellos requirió infusión de epinefrina. Los dos procedimientos con anafilaxia y tratamiento tardío fueron de fenotipo mixto (mediado por IgE y citocinas). Todos recibieron dosis adecuada de epinefrina.



## Finalización del procedimiento de desensibilización

Los 64 procedimientos de desensibilización finalizaron con éxito la dosis objetivo, suspendiéndose temporalmente la infusión en los 15 procedimientos que registraron reacciones de hipersensibilidad, reiniciándose posterior a tratar y remitir los síntomas, hasta concluir la misma.

## Dosis intramusculares subsecuentes

Tras el éxito de cada procedimiento de desensibilización los pacientes tienen el beneficio de continuar con el efecto obtenido y ser candidatos al uso de la vía intramuscular en dosis única, siempre y cuando el medicamento se administre dentro de 2 a 3 vidas medias del mismo posterior al procedimiento de desensibilización, como se estipuló previamente en los antecedentes. En 5 pacientes se lograron un total de 22 administraciones intramusculares en dosis únicas, días posteriores al procedimiento de desensibilización, sin reacciones adversas. En nuestro servicio de alergia utilizamos un plazo máximo de 4 días posteriores a la desensibilización para considerar la dosis única intramuscular.

## Procedimientos totales

Al analizar globalmente los procedimientos de desensibilización más las dosis intramusculares subsecuentes que se pudieron administrar obtenemos un total de 86 procedimientos; de los anteriores, el 82.5% ocurrieron sin reacción alguna y 94.1% sin reacciones anafilácticas.

## **15. Discusión**

### 15.1 Características de los pacientes

La mayor parte de nuestra población con diagnóstico de hipersensibilidad a L-asparaginasa es del sexo masculino con 78.1%, lo cual es un porcentaje menor a lo encontrado por Battistel y colaboradores en Brasil(10) quienes observaron una frecuencia de 93.8% de pacientes masculinos con reacciones alérgicas a L-asp, siendo la diferencia de sexo

estadísticamente significativa ( $p=0.008$ ). En el estudio publicado por Akbayram se reportó a la vez un predominio masculino con 64.5%, con una diferencia significativa. La mediana de edad en nuestro estudio fue de 9 años, mayor en lo encontrado en el estudio de Battistel, similar a la edad observada en el estudio de Akbayram y Verma (20,37). Con respecto al riesgo de la neoplasia hematológica, en nuestro estudio el 78.13% de los pacientes fueron de alto riesgo, similar a lo encontrado por Soyer(19) en contraste con lo descrito por Battistel, donde la mayoría de los pacientes que desarrollaron reacciones alérgicas a L-asp fueron de riesgo bajo o habitual. En nuestro estudio el 92.3% de los pacientes sometidos a desensibilización a L-asp se encuentran vivos y en seguimiento, 61% en remisión completa continua y 30% en vigilancia con cese de quimioterapia. El único paciente con pérdida de seguimiento y falla al tratamiento fue suspendido de los procedimientos de desensibilización a L-asp por su servicio tratante ya que presentó anafilaxia. Se ha estipulado que hasta 10% de los pacientes a los que se les administra L-asp no completan los cursos debido a las reacciones de hipersensibilidad, incluso cuando la enzima es cambiada a otra formulación.(20) Sin embargo, consideramos ante los resultados de este estudio que los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a L-asp sometidos a procedimientos de desensibilización y que terminan su curso de quimioterapia a pesar de reacciones adversas presentan mejor pronóstico que aquellos que suspenden los procedimientos de desensibilización o que nunca fueron sometidos a ellos. Algunos pacientes, incluso posterior al desarrollo de reacciones adversas durante la desensibilización, pudieron completar sus dosis subsecuentes mediante inyecciones intramusculares sin presentar reacciones posteriores. Larson y Woo publicaron tasas similares de remisión y supervivencia a 4 años en pacientes adultos y pediátricos con anticuerpos o reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa, Killander incluso encontrando mejor pronóstico en pacientes que desarrollaron anticuerpos.(38–40) Los estudios realizados por Akbayram y Kawahara demostraron previamente la disminución de reacciones adversas, así como de los niveles de anticuerpos anti L-asp y la elevación de los niveles de actividad de asparaginasa con las desensibilizaciones subsecuentes.(16,20)

## 15.2 Exposiciones previas, manifestaciones iniciales y pruebas cutáneas

La mediana de exposiciones a L-asp previo a la presencia de reacciones de hipersensibilidad fue 7, paralelo a lo reportado en el estudio de Toledo-Salinas(36), similar a las 9 descritas por el grupo de Brasil.(10) En nuestra población, la mayoría de los pacientes (51.5%) presentaron anafilaxia como manifestación inicial de la enfermedad, aunque hasta el 87.5% presentaron anafilaxia previo a ser valorados por el servicio de alergia y al inicio de los procedimientos de desensibilización, similar a lo descrito por Battistel, Toledo-Salinas, Akbayram, Soyer y Turgay.(19,20,41) Se realizaron pruebas cutáneas e intradérmicas para demostrar sensibilización por IgE en 56.3% de los procedimientos, mostrando un claro incremento con respecto a lo reportado por Toledo-Salinas, en el cual se realizaron solo en el 20%. La razón de la falta de realización de pruebas cutáneas en el resto de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad fue el uso de esteroides o antihistamínicos posterior a las reacciones adversas, así como a la pronta necesidad de inicio de los protocolos de desensibilización para continuar con los cursos de quimioterapia por el servicio tratante.

### 15.3 Premedicación para los procedimientos de desensibilización

En nuestro estudio se observó beneficio en el uso de premedicación con antihistamínicos, analgésicos y antileucotrienos, no así para esteroide sistémico, sin embargo, esto pudo deberse a la baja frecuencia de uso de esteroide sistémico para la premedicación en nuestros pacientes (45.3%). 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.(42,43) En el estudio de Toledo-Salinas no se encontró asociación con la premedicación y disminución de reacciones adversas durante la desensibilización de 12 pasos, sin embargo, en dicho estudio se siguió una premedicación muy heterogénea. Otros estudios han encontrado buenos resultados al premedicar y desensibilizar pacientes pediátricos a L-asparaginasa.(19,20) En 2019, Cooper y colaboradores(8) publicaron su estudio sobre premedicación universal previo a la administración de asparaginasa, fuera del contexto de desensibilización. En dicho estudio se encontró una disminución significativa de la tasa de sustitución por Erwinia asparaginasa

en un 57.3%, con 10.1 pacientes premedicados para evitar una sustitución; la tasa de eventos adversos disminuyó un 65.8%, con 8.8 pacientes premedicados para prevenir una reacción adversa, incluyendo ingresos a unidades de cuidados intensivos por reacciones grado 4; a su vez analizaron la relación entre reacciones adversas y niveles séricos de actividad farmacológica, evidenciando que si se guiaban solo por reacciones clínicas sin monitorización de niveles, se diagnosticaba inactivación del medicamento con una tasa de falsos positivos del 83%. Nuestro estudio evidencia asociación más no causalidad, sin embargo, con la información aquí descrita se demuestra la necesidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que otorguen mayor evidencia acerca de la premedicación durante procedimientos de desensibilización.

#### 15.4 Reacciones ocurridas durante el proceso de desensibilización

Del total de procedimientos de desensibilización de 13 pasos realizados, el 23.4% presentó reacciones de hipersensibilidad, siendo estas en su mayoría reacciones leves limitadas a la piel en el 66.6%, 33.3% catalogándose como anafilaxia (7.8% del total de procedimientos). Lo anterior difiriendo de manera importante con lo reportado por Toledo-Salinas, et al quienes utilizando el protocolo estándar de 12 pasos encontraron reacciones de hipersensibilidad en el 43% de los pacientes, catalogando a más de la mitad de estos como reacciones anafilácticas.(36) La disminución de reacciones adversas encontrada cobra relevancia al confirmar lo descrito por Caimmi y colaboradores(31) y los protocolos de desensibilización de 12 pasos a ciertos anticuerpos monoclonales en específico, puesto que entre el paso 11 y 12 hay un incremento significativo de la dosis del medicamento administrada. Por lo anterior nuestro grupo infirió un efecto similar podría actuar sobre la l-asparaginasa otorgada mediante protocolos de desensibilización de 12 pasos y se resolvió el uso del protocolo de 13 pasos elaborado por Caimmi, caracterizado por un incremento triplicado en cada dosis, lo que provoca un aumento homogéneo y a su vez evita el incremento significativo de dosis en el último paso cuando se utiliza un protocolo de 12 pasos. El resultado de cambio de protocolo en nuestro centro es el de una clara disminución

en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y anafilaxias. En el 2010, Akbayram y su grupo describieron a 9 pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa en quienes se utilizó un protocolo de desensibilización consistente en 3 bolsas con concentraciones progresivas y una duración de 12 horas, sin la presentación de reacciones adversas durante los procedimientos(20). El protocolo de 13 pasos utilizado por nuestro grupo se demostró eficaz y seguro con un tiempo promedio de administración de 3.2 horas por procedimiento. La serie publicada por Verma y cols.(37) 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. El reporte publicado por August y cols.(44), reportó 9 procedimientos en los cuales no se presentaron eventos adversos relacionados a la desensibilización. En la serie publicada por Castells(45), con 413 procedimientos a distintos agentes quimioterapéuticos y monoclonales usando protocolo de 12 pasos, el 33% presentaron reacciones de hipersensibilidad, con 6% de reacciones graves del total de procedimientos. Al contrastar estos datos con los resultados obtenidos en nuestro centro con el cambio de protocolo se deduce que el potencial alérgico de la L-asp nativa es probablemente mayor de lo previamente sospechado y que por esta razón se presentaron muchas más reacciones de anafilaxia utilizando un protocolo de 12 pasos, que lo reportado con otros agentes quimioterapéuticos. En el estudio de Esenboga y cols. realizaron 269 procedimientos de desensibilización a diversos medicamentos y anticuerpos monoclonales en 48 pacientes pediátricos con 90% de los procedimientos terminados exitosamente; sin embargo los autores previeron una mayor tasa de efectos adversos con L-Asp, por lo que usaron un protocolo diferente del de 12 pasos para este fármaco, administrando 1 UI y doblando la dosis cada 10 minutos hasta administrar la cantidad total del medicamento. No obstante del total de reacciones adversas durante sus 269 procedimientos, el 72% fueron durante desensibilización a L-Asp y de las 21 desensibilizaciones a L-Asp el 47.6% presentaron reacciones adversas y el 25%, anafilaxias.(46)

La gran mayoría de nuestros pacientes presentaron un fenotipo mediado por IgE (50%), sin embargo, el 33.3% desarrollaron un fenotipo mixto y el 16.6% un fenotipo mediado por citocinas, difiriendo de lo descrito anteriormente por Toledo-Salinas en el cual de los 103 procedimientos de desensibilización de 12 pasos a L-asp, solo el 36% presentaron un fenotipo puramente mediado por IgE.

#### 15.5 Tratamiento de las reacciones adversas y finalización del procedimiento

La totalidad de nuestros 64 procedimientos concluyeron la administración completa de L-asp nativa a los pacientes. Todas las reacciones de hipersensibilidad requirieron de fármacos sistémicos, ya sea por vía oral o intravenosa. En todos los procedimientos en los que se presentó anafilaxia se administró epinefrina intramuscular, sin embargo, se detectó la administración tardía de esta en los procedimientos con reacciones con fenotipo mixto, probablemente por un retraso en el reconocimiento y diagnóstico de anafilaxia, lo que se asoció a una mayor gravedad de la reacción y requerimiento de más dosis de epinefrina. Todos los pacientes recibieron dosis adecuadas de epinefrina y solo un paciente ameritó infusión de esta. Lo anterior indica es necesario una mayor difusión y actualización en cuanto a los fenotipos y endotipos descritos de anafilaxia. Nuestros resultados contrastan con lo descrito previamente por Toledo-Salinas quien reportó solo 60% de utilización de epinefrina y 5 procedimientos en los cuales no fue posible la finalización de la dosis de L-asp proyectada.(36)

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 en la actividad del fármaco y el desarrollo de anticuerpos inhibidores. Como mencionamos anteriormente en este estudio, existen múltiples reportes del uso de la actividad de asparaginasa como método ideal para medir la inactivación o efectividad de las dosis otorgadas, así como la no concordancia entre inactivación y presencia o no de anticuerpos anti-L-asp, y el aumento de actividad de L-asp y disminución de anticuerpos con las administraciones subsecuentes de L-asp mediante desensibilización.(6,7,14–18,20,21) Ante la ausencia de marcadores de

actividad o inhibición en nuestro medio, la forma más objetiva de medir el efecto de las desensibilizaciones en el tratamiento de nuestros pacientes es evaluando la sobrevida, siendo esta del 92% en nuestros pacientes con un seguimiento promedio de 25.4 meses, estando el 61% en remisión completa continua y el 30% en vigilancia con cese de quimioterapia. Estos datos corresponden a lo encontrado por Woo y cols.(40) Y Larson y cols(39) quienes describieron que la hipersensibilidad a L-asp, e incluso el desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa no impacta en el resultado del tratamiento en pacientes con neoplasias hematológicas.

## **16. Conclusiones**

La utilización de un protocolo de desensibilización de 13 pasos a L-asparaginasa es seguro y eficaz para disminuir las reacciones de hipersensibilidad y desarrollo de anafilaxia en comparación con el protocolo estándar de 12 pasos, probablemente por el mayor potencial alérgico de L-asp en comparación con otros quimioterapéuticos. La premedicación previa al procedimiento de desensibilización se asocia con una menor incidencia de reacciones adversas lo que da pie a la elaboración de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que otorguen mayor evidencia en este punto. Las reacciones alérgicas a L-asparaginasa nativa no necesariamente se relacionan con inactividad de esta y con un peor pronóstico, siendo incluso mayor la sobrevida cuando se administran los ciclos completos de quimioterapia mediante protocolos de desensibilización. Es necesaria una mayor difusión y concientización acerca de los distintos fenotipos que se pueden presentar durante reacciones de anafilaxia.

## **17. Perspectivas a futuro**

El presente estudio sienta las bases para desarrollar algoritmos y aproximaciones personalizadas para cada paciente y para la realización de estudios subsecuentes para identificar variantes génicas y polimorfismos relacionados con hipersensibilidad a L –

asparaginasa, medición de anticuerpos y actividad enzimática de esta misma, así como estudios aleatorizados que nos permitan evaluar la eficacia de los esquemas de premedicación, así como escoger el mejor para cada paciente.

## 18. Bibliografía

1. Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(4):xvii–xviii. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.08.002>
2. Castells M. Drug allergy: Veni, vidi, vici—come, understand, and delabel, avoid, or desensitize. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.010>
3. dos Santos AC, dos Santos JMB, da Costa Lima E, Land MGP. L-asparaginase doses number as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: A survival analysis study. *Cancer Rep*. 2021;(August):3–9.
4. 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.
5. Walenciak J, Wyka K, Janczar S, Młynarski W, Zalewska-Szewczyk B. Dynamic changes in specific anti-L-asparaginase antibodies generation during acute lymphoblastic leukemia treatment. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2019;71(2):311–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.11.002>
6. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, Perissinotti AJ, Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(8):1797–806. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1386305>
7. Galindo-Rodríguez G, Jaime-Pérez JC, Salinas-Carmona MC, González-Díaz SN, Castro-Corona Á, Cavazos-González R, 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):202–9.
8. 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).
9. Chua GT, Rosa Duque JS, Cheuk DKL, Leung AWK, Wong WHS, Liu APY, et al. HLA alleles associated with asparaginase hypersensitivity in Chinese children. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021;14(1):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01201-3>
10. Battistel AP, Rocha BS da, Santos MT dos, Daudt LE, Michalowski MB. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021;43(1):9–14. Available from:



<https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.10.007>

11. Tanfous M Ben, Bahram S-A, Ceppi F, Laaribi H, Gagné V, Rousseau J. Polymorphisms of asparaginase pathway and asparaginase-related complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21(2):329–34.
12. Relling M V., Ramsey LB. Pharmacogenomics of acute lymphoid leukemia: new insights into treatment toxicity and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:126–30.
13. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279–85.
14. Kloos RQH, Pieters R, Escherich G, van der Sluis IM. Allergic-like reactions to asparaginase: Atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1928–34.
15. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van Den Bos C, Van Der Sluis IM. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715–24.
16. 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):2013–5.
17. Hijiya N, Van Der Sluis IM. Asparaginase-Associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):748–57.
18. Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt 1):571–2.
19. 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* [Internet]. 2009;123(4):895–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.034>
20. Akbayram S, Dogan M, Akgün C, Caksen H, Öner AF. A Desensitization Protocol in Children With L-Asparaginase Hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(5):187–91.
21. Kloos RQH, Mathôt R, Pieters R, van der Sluis IM. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: A population pharmacokinetic model. *Haematologica*. 2021;106(5):1254–61.
22. 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).
23. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(9):S3–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.002>
24. Muraro A, Robert F, Lemanske J, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision Medicine in Allergic Disease - Food Allergy, Drug Allergy, and Anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American

- Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Allergy*. 2017;72(7).
25. Ring J, Messmer K. Incidence and Severity of Anaphylactoid Reactions To Colloid Volume Substitutes. *Lancet*. 1977;309(8009):466–9.
  26. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;140(2):321–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.012>
  27. Weiss ME, Bernstein DI, Blessing-moore J, Cox L, Lang DM, Nicklas RA, et al. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2010;105(4):259-273.e78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.002>
  28. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1026–45.
  29. Caiado J, Castells MC. Drug Desensitizations for Chemotherapy: Safety and Efficacy in Preventing Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(6):22–4.
  30. Diaferio L, Giovannini M, Clark E, Castagnoli R, Caimmi D. Protocols for drug allergy desensitization in children. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020;16(1):91–100. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1698294>
  31. Caimmi SME, Caimmi D, Riscassi S, Marseglia GL. A new pediatric protocol for rapid desensitization to monoclonal antibodies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(3):214–8.
  32. Lee JH, Moon M, Kim YC, Chung SJ, Oh J, Kang DY, et al. A One-Bag Rapid Desensitization Protocol for Paclitaxel Hypersensitivity: A Noninferior Alternative to a Multi-Bag Rapid Desensitization Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(2):696–703. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.014>
  33. Sala-Cunill A, Molina-Molina GJ, Verdesoto JT, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Galvan-Blasco P, et al. One-Dilution Rapid Desensitization Protocol to Chemotherapeutic and Biological Agents: A Five-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(11):4045–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.024>
  34. Pérez-Rodríguez E, Martínez-Tadeo JA, Pérez-Rodríguez N, Hernández-Santana G, Callero-Viera A, Rodríguez-Plata E, et al. Outcome of 490 Desensitizations to Chemotherapy Drugs with a Rapid One-Solution Protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1621-1627.e6.
  35. Kim HH, Seo J, Ahn YH, Kim H, Yoon J-E, Suh JH, et al. Analysis of Breakthrough Reactions in 1,143 Desensitization Procedures in a Single Tertiary Hospital Using a One-Bag Desensitization Protocol. *Front Allergy*. 2022;3(February):1–10.
  36. Toledo-Salinas C del C, Mendoza-Hernández DA. 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 [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2021. Available from: [https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB\\_UNAM/TES01000805320](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000805320)
  37. 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 chrysanthemi* availability. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019;36(5):277–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1634778>

38. Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L, Franzén S, Höglund S. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer*. 1976;37:220–8.
39. Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998;12(5):660–5.
40. Woo BMH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, 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):1525–32.
41. Turgay Yagmur I, Guzelkucuk Z, Yarali N, Ozyoruk D, Toyran M, Civelek E, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2020;124(4):350–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.010>
42. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(11):1357–66.
43. Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, Bernal-Rubio L, Guerra E, Berges-Gimeno MP, et al. Assessment of Antihistamines and Corticosteroids as Premedication in Rapid Drug Desensitization to Paclitaxel: Outcomes in 155 Procedures. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(4):1356–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.013>
44. August KJ, Farooki S, Fulbright JM, August A, Portnoy JM, Pommert L, et al. Desensitization to pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1).
45. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574–80.
46. Esenboga S, Akarsu A, Ocak M, Gur Cetinkaya P, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Safety and efficacy of rapid drug desensitization in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(3):1–8.

## 19. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	JUN 2021	JUL 2021	AGO 2021	SEP 2021	OCT 2021	NOV 2021	DIC 2021	ENE 2022	FEB 2022
Búsqueda bibliográfica									
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del problema									
Justificación Objetivos									
MATERIAL Y METODOS									
Plan de análisis									
Recolección de la información									
Procesamiento de la información									
Análisis de la información									
Redacción de la tesis									
Presentación de la Tesis									