



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2020
PRUEBA CUTÁNEA PARA MEDIR LA REACCIÓN DE
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A L-ASPARAGINASA E. COLI
NATIVA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**



SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Septiembre, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Patricia Barrionuevo Moreno - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Prueba cutánea para medir la reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa E. coli nativa. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AAI	American Association of Immunologists
AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
ACAAI	American College of Allergy, Asthma and Immunology
AGREE-II	Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica, segunda edición
AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
GPC	Guías de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IgE	Inmunoglobulinas E
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEG	L-asparaginasa E. coli pegilada o pegaspargasa
PICO	Población, intervención, comparador, y desenlace
RS	Revisión sistemática
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
A.	ANTECEDENTES	8
B.	ASPECTOS GENERALES	9
III.	METODOLOGÍA	14
A.	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	17
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	20
V.	DISCUSIÓN	24
VI.	CONCLUSIONES	29
VII.	RECOMENDACIONES	31
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	35



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria de la validez y confiabilidad de la prueba cutánea por punción para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa E. coli nativa como parte del régimen de tratamiento quimioterapéutico de leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- La LLA es uno de los tipos de cáncer más comunes en la población pediátrica. En Estados Unidos, aproximadamente el 0.3% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer son LLA. En el Perú no se cuenta con datos estadísticos específicos sobre esta patología.
- El manejo estándar de LLA incluye el uso de L-asparaginasa E. coli nativa por su papel importante en degradar la asparagina que es altamente consumida por las células tumorales. Sin embargo, su uso está relacionado a un riesgo alto de presentar una reacción de hipersensibilidad o anafilaxis. Este tipo de reacciones pueden darse de manera inmediata y se caracterizan por estar mediadas por inmunoglobulinas E (IgE). Se presenta clásicamente dentro de la primera hora de administrada la primera dosis del medicamento.
- Para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa E. coli nativa, en EsSalud se realiza la prueba cutánea por punción. Esta prueba se ha realizado con mayor frecuencia desde la publicación de dos dictámenes del IETSI en el 2017¹. Los dictámenes son en referencia al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada y L-asparaginasa Erwinia en caso de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Como condiciones de uso de estas otras presentaciones de asparaginasa, se requiere que el evento adverso de hipersensibilidad de grado igual o mayor a 2 según CTCAE v4.0, se haya dado a pesar de haber seguido el protocolo de administración de L-asparaginasa E. coli nativa. Es en este protocolo que se requiere realizar el test de sensibilidad (prueba cutánea por punción).
- Ante un reporte de 50 casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa por el departamento de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, los especialistas en inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



¹ Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia y seguridad de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa" y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia y seguridad de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia"

repetieron la prueba cutánea y observaron que solo uno de éstos casos presentaba un resultado positivo. Por este motivo se solicitó este dictamen de recomendación para evaluar la evidencia disponible sobre la prueba; así como las medidas de precisión de la prueba; tales como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) o valor predictivo negativo (VPN) y evaluar si era adecuada la creación de un protocolo sobre la realización de la prueba cutánea por punción para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa E. coli nativa.

- Con ello, el objetivo del presente dictamen de recomendación fue evaluar la mejor evidencia científica disponible con respecto a la prueba cutánea para medir hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa.
- Tras la búsqueda de la evidencia, solo se encontró y seleccionó una guía de práctica clínica (GPC) AAAAI/ACAAI-2008; no se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisión sistemática (RS), meta-análisis (MA), o estudios primarios al respecto. La GPC AAAAI/ACAAI-2008 brinda recomendaciones sobre las pruebas diagnósticas de alergia, dentro de las cuales se encuentra la prueba cutánea por punción. Adicionalmente, esta GPC brinda recomendaciones generales sobre alergias a medicamentos y recomendaciones específicas para algunos medicamentos; dentro de las cuales incluye la asparaginasa. Las recomendaciones generales sobre las pruebas diagnósticas (en especial las pruebas cutáneas) y sobre alergias a medicamentos se basan en estudios que utilizaron alérgenos diferentes a la asparaginasa (césped, polen y ácaros de polvo, leche, maní, medicamentos a base de platino y taxanos).
- La GPC AAAAI/ACAAI-2008 solo emite una recomendación referida al uso de asparaginasa donde recomienda el uso de la prueba cutánea (sin especificar cual tipo) antes de la administración del medicamento. Sin embargo, esta recomendación se basa en una revisión narrativa de la literatura y un reporte de dos casos de anafilaxis por la administración de L-asparaginasa E. coli pegilada.
- Ninguno de los estudios descriptivos o comparativos, que evalúan casos de anafilaxis debido al uso de L-asparaginasa E. coli nativa, reporta que este evento adverso haya desencadenado en muerte. Todos los casos fueron detectados y manejados de manera inmediata contando con los protocolos y recursos humanos e insumos adecuados (médico de rápida accesibilidad; disposición inmediata de los medicamentos necesarios para el manejo de una reacción de hipersensibilidad como epinefrina, difenhidramina, hidrocortisona; monitoreo riguroso por personal de



salud capacitado sobre todo durante la primera hora de administración del medicamento).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no recomienda el uso de la prueba cutánea por punción para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa E. coli nativa debido a que no existe a la fecha evidencia que respalde su eficacia con medidas de precisión como sensibilidad, especificidad, VPP, VPN.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen de recomendación se origina por parte del Comité de Farmacovigilancia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins debido al reporte de 50 casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa en población pediátrica en dicha institución. Con esta información, la Unidad de Alergia de la institución optó por repetir la prueba de hipersensibilidad en todos los casos y encontró que solo un paciente presentó una reacción inmediata de hipersensibilidad de tipo no anafiláctica. Además, se encontró que las pruebas de hipersensibilidad que inicialmente resultaron positivas no contaban con un protocolo sobre la técnica de la prueba. Por este motivo se envía al IETSI una solicitud para evaluar la evidencia disponible sobre la prueba cutánea para medir la reacción de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Se realizó una reunión técnica con el Dr. Enrique Cachay Rojas del Comité de Farmacovigilancia, la Dra. Guisela Alva Lozada, médica asistente de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo del IETSI con el objetivo de formular la siguiente pregunta PICO:

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y médicos especialistas.

P	Paciente candidato a recibir L-asparaginasa E. coli nativa
I	Pruebas cutáneas para medir hipersensibilidad inmediata (tipo I)
C	No hay comparador estándar en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none">- Sensibilidad- Especificidad- Valor predictivo positivo- Valor predictivo negativo

P=población, I=intervención, C=comparador, O="outcome" o desenlace.
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

Por este motivo el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas para medir hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, así como el protocolo sobre la realización de la prueba cutánea.

B. ASPECTOS GENERALES



La leucemia es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica. Dentro de este tipo de cáncer, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda son las más comunes en esta población (American Cancer Society 2016). En el caso de Estados Unidos, se estimó que para el 2019 se darían 5930 nuevos casos de LLA, esto equivale al 0.3% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer. La sobrevivida a los cinco años (estimado del 2009 al 2015) es de 68.6%(SEER 2019). El Perú no cuenta con datos estadísticos específicos para esta patología. Sin embargo, en el análisis de la situación del cáncer en el Perú del 2013, se reportó que el 44.2% de los casos de cáncer en niños menores a 15 años son de tipo hematológico (DGE 2013).



El manejo estándar de LLA incluye el uso de L-asparaginasa E. coli nativa como parte del régimen de quimioterapia sistémica. La enzima L-asparaginasa degrada la asparagina que es altamente consumida por las células tumorales. A pesar de que la L-asparaginasa E. coli nativa juega un papel importante en el manejo de LLA y se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, existe el riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad debido a su uso. Aproximadamente, el 30% de los pacientes que reciben L-asparaginasa E. coli nativa pueden presentar hipersensibilidad clínica (Castells, Matulonis, and Horton 2019). La L-asparaginasa E. coli nativa es de origen bacteriano y tiene una alta probabilidad de producir una respuesta inmunológica a causa de ser una proteína compleja de gran tamaño y peso molecular. Esta respuesta inmunológica puede manifestarse como: 1) alergia o reacción de hipersensibilidad, 2) inactivación silente que se caracteriza por la capacidad del fármaco (L-asparaginasa) de provocar la producción de anticuerpos 'anti-L-asparaginasa' los cuales podrían neutralizar el mismo medicamento y reducir consecuentemente su eficacia. (van der Sluis et al. 2016).



La reacción de hipersensibilidad debido a medicamentos puede clasificarse, de acuerdo al tiempo de presentación de síntomas, en inmediata o retardada. La reacción inmediata, también llamada reacción alérgica de tipo I, se caracteriza por estar mediada por inmunoglobulinas E (IgE) y se presenta clásicamente dentro de la primera hora de administrada la primera dosis del medicamento. En algunos casos, una reacción inmediata mediada por IgE se puede presentar después de la hora de administrado el medicamento; sobre todo, cuando su administración es oral y de manera concomitante con alimentos que retrasan su absorción (este no es el caso de la L-asparaginasa E. coli nativa que su administración es endovenosa). Por otro lado, la reacción retardada, también llamada reacción alérgica de tipo II, III, o IV, se caracterizan por presentar diversos mecanismos de acción no mediados por IgE. Teóricamente, la reacción retardada se presenta después de la hora de administrado el medicamento. Sin embargo, en la mayoría de casos, la reacción retardada ocurre después de las seis horas de administrado un medicamento que ya ha



sido recibido por varios días (Pichler 2019). Para el caso específico de L-asparaginasa E. coli nativa, la reacción inmediata usualmente se produce minutos después de la segunda a la cuarta infusión (Spiegel, Echelberger, and Poplack 1980). El presente dictamen se enfoca únicamente en la reacción de hipersensibilidad de tipo inmediata al medicamento L-asparaginasa E. coli nativa.

Con respecto a patogénesis de la reacción de hipersensibilidad inmediata, esta requiere la presencia de IgE específica a una droga (L-asparaginasa E. coli nativa en el caso del presente dictamen), la cual se desarrolla en una minoría de pacientes tras ser expuestos a una medicación. Sin embargo, la ausencia de la exposición previa no excluye el diagnóstico debido a que en algunos casos la sensibilización ocurre de manera cruzada con otro compuesto. Las reacciones mediadas por IgE son dependientes de la dosis, pero este factor no es percibido clínicamente en algunos casos en el que una dosis muy pequeña puede desencadenar un cuadro clínico severo. Los signos y síntomas más comunes son urticaria; prurito; rubor; angioedema en cara, extremidades o tejido laríngeo; sibilancias; síntomas gastrointestinales; y/o hipotensión (Pichler 2019). La presentación clínica más severa de las reacciones de hipersensibilidad inmediata es la anafilaxis, que se caracteriza por un síndrome multisistémico agudo, potencialmente mortal, causado por la liberación súbita de mediadores de mastocitos en la circulación sistémica (Muraro et al. 2014).



A pesar de que el término 'reacción de hipersensibilidad' es ampliamente utilizado, para los especialistas en alergias e inmunología, lo más importante es diferenciar el evento adverso de anafilaxis durante la administración de un agente de quimioterapia, de un evento adverso que no presenta las características de anafilaxis. A las reacciones no anafilácticas tras la administración de agentes de quimioterapia, los especialistas prefieren el uso del término 'reacción de infusión a quimioterapia sistémica' debido a que en muchos casos la reacción no se encuentra asociado a un componente alérgico (Castells, Matulonis, and Horton 2019). Los agentes citotóxicos que se encuentran más asociados a la reacción de infusión y se encuentran disponibles en la institución de EsSalud son: los taxanos (paclitaxel, docetaxel), drogas a base de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), doxorubicina, asparaginasa, procarbazona, etopósido, bleomicina y citarabina. La mayoría de reacciones de infusión se presentan como: enrojecimiento; prurito; alteraciones de la frecuencia cardíaca o presión arterial; disnea o malestar torácico; dolor abdominal o de espalda; fiebre y/o escalofríos; náuseas, vómitos y/o diarrea; erupción cutánea; hipoxia; convulsiones; mareos y/o síncope. Por otro lado, la anafilaxis es una reacción rara que se caracteriza por síntomas y signos cutáneos (enrojecimiento, picazón, urticaria y/o angioedema), respiratorios (tos repetitiva, congestión nasal súbita, dificultad para respirar, opresión en el tórax, sibilantes, asfixia, cambios de voz, hipoxia), cardiovasculares (desmayo, taquicardia o bradicardia, hipotensión, hipertensión, y/o pérdida de conocimiento), gastrointestinales (náuseas,

vómitos, dolor abdominal, y/o diarrea) o neuromusculares (sensación de muerte inminente, visión de túnel, mareos y/o convulsiones, dolor intenso de espalda, pecho, o pelvis).



El Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) a través de la última versión de los Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos (CTCAE v5.0, por sus siglas en inglés), cuenta con una escala para clasificar la gravedad de la reacción de infusión, la reacción alérgica y la anafilaxis. Estas escalas se describen en los cuadros No. 1 al 3, respectivamente.

A diferencia de la cuarta versión de la CTCAE, disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFYOTS-DETSIETSI-2017, la definición de cada grado en la quinta versión se enfoca en el requerimiento de una intervención específica ante el evento adverso.

Cuadro No. 1

NCI CTCAE - Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos (versión 5.0) para el evento adverso: reacción de infusión.

Reacción relacionada a la infusión: se caracteriza por la reacción adversa a la infusión de un fármaco o sustancia biológica.				
1	2	3	4	5
Reacción transitoria leve; no está indicada la interrupción de la infusión; no requiere intervención	Interrupción de terapia o infusión está indicada pero responde rápido a tratamiento sintomático (antihistamínicos, AINES, narcóticos, fluidos endovenosos); indicación de medicación profiláctica por ≤24 horas.	Prolongado (eg. no responde rápidamente a medicación sintomática y/o interrupción breve de infusión); recurrencia de síntomas después de mejoría inicial; hospitalización indicada por otras secuelas clínicas	Consecuencias que amenacen la vida; indicación de intervenciones urgentes	Muerte

AINES: anti-inflamatorios no esteroideos



Cuadro No. 2

NCI CTCAE - Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos (versión 5.0) para el evento adverso: reacción alérgica.



Reacción alérgica: trastorno caracterizado por un evento adverso local o respuesta sistémica a consecuencia de exposición a un alérgeno.

1	2	3	4	5
No requiere intervención sistémica	Indicación de intervención oral	Broncoespasmo; indicación de hospitalización para seguimiento clínico; indicación de intervención intravenosa	Consecuencias que amenacen la vida; indicación de intervenciones urgentes	Muerte

Cuadro No. 3

NCI CTCAE - Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos (versión 5.0) para el evento adverso: anafilaxis.



Anafilaxis: trastorno caracterizado por una reacción inflamatoria aguda que resulta de la liberación de histamina y sustancias similares a la histamina de los mastocitos, que causa una respuesta de hipersensibilidad inmunológica. Clínicamente se presenta con dificultad para respirar, mareos, hipotensión, cianosis y pérdida del conocimiento pudiendo ocasionar la muerte.

1	2	3	4	5
-	-	Broncoespasmo sintomático con o sin urticaria; indicación de intervención parenteral; edema/angioedema relacionado a alergia; hipotensión	Consecuencias que amenacen la vida; indicación de intervenciones urgentes	Muerte

A la fecha, EsSalud cuenta con la aprobación de tres formulaciones a base de asparaginasa: L-asparaginasa E. coli nativa, L-asparaginasa E. coli pegilada y asparaginasa erwinia. La L-asparaginasa Erwinia se encuentra aprobada en pacientes que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Por otro lado, la L-asparaginasa



E. Coli pegilada solo se encuentra aprobada en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia para el manejo de pacientes con LLA que presenten hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa.



Con respecto a las reacciones de infusión específicas a asparaginasa, estas dependen mucho de su vía de administración. Cuando la asparaginasa es administrada por la vía intramuscular, los síntomas más comunes son dolor, endurecimiento, hinchazón y eritema en la zona de la inyección. En caso de ser administrada por vía endovenosa, los síntomas más comunes son disnea, broncoespasmo, prurito, erupción cutánea y urticaria. Otros síntomas poco comunes son angioedema, laringoespasmo e hipotensión. Lo usual es que la mayoría de reacciones ocurran minutos después de la segunda a la cuarta infusión; en raras ocasiones se da después de la hora de administrada la asparaginasa.

Dado a que la reacción de mayor preocupación es la anafilaxis, se han desarrollado pruebas cutáneas por los especialistas en alergias con el fin de determinar la capacidad de un fármaco de activar los mastocitos a través de IgE y por ende determinar la potencial capacidad de provocar anafilaxis en caso de ser administrado sistémicamente. Una reacción cutánea positiva implica que otros órganos del cuerpo (ojos, nariz, pulmones, sistema gastrointestinal) podrían también reaccionar ante la exposición del alérgeno probado (Krzysztof Kowal and DuBuske 2019).



En términos generales, existen tres métodos de prueba cutánea para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad inmediata: por pinchazo (también conocido por punción), intradérmica, y parche (Brockow and Romano 2008). En el caso de agentes de quimioterapia, los métodos cutáneos utilizados son por punción e intradérmico de manera estandarizada para fármacos a base de platino y taxanos (paclitaxel y docetaxel). Para el caso específico de asparaginasa, en algunos países existen pruebas séricas para medir el nivel de anticuerpos IgE específicos a asparaginasa, dado a que se ha visto una correlación entre los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad o inactivación silente y la presencia de anticuerpos anti-asparaginasa.



Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Adicionalmente, incluir la descripción del procedimiento de la prueba cutánea para desarrollar de esta manera un protocolo de la realización de la prueba en EsSalud.

III. METODOLOGÍA



A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Para responder la pregunta PICO de investigación (Tabla 1) se realizó una revisión de la literatura estructurada y exhaustiva con respecto al uso de la prueba cutánea para detectar una posible reacción de hipersensibilidad al medicamento L. Asparaginasa E. coli nativa.

La búsqueda se realizó de manera sistemática en MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. De igual manera, se realizó una búsqueda manual de las guías, evaluaciones técnicas sanitarias y documentos técnicos sobre el uso de las pruebas cutáneas para medir reacciones de hipersensibilidad a nivel internacional y nacional. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de grupos dedicados a la investigación y educación como la American Association of Immunologists (AAI), British Society for Immunology (BSI), Clinical Immunology Society (CIS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), y el Institute for Clinical and Economic Review (ICER).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda de términos relacionados a la población, intervención, y los tipos de estudio de interés. Se emplearon términos MeSH², términos generales y términos de lenguaje libre.



La búsqueda de estudios se realizó el 7 de octubre del 2019 sin restricciones de idiomas ni de fecha. La estrategia se validó en consenso y se adoptó para las diferentes bases de datos como se describe en las Tablas 1 y 2 del Material Suplementario del presente dictamen.

² Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NML, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



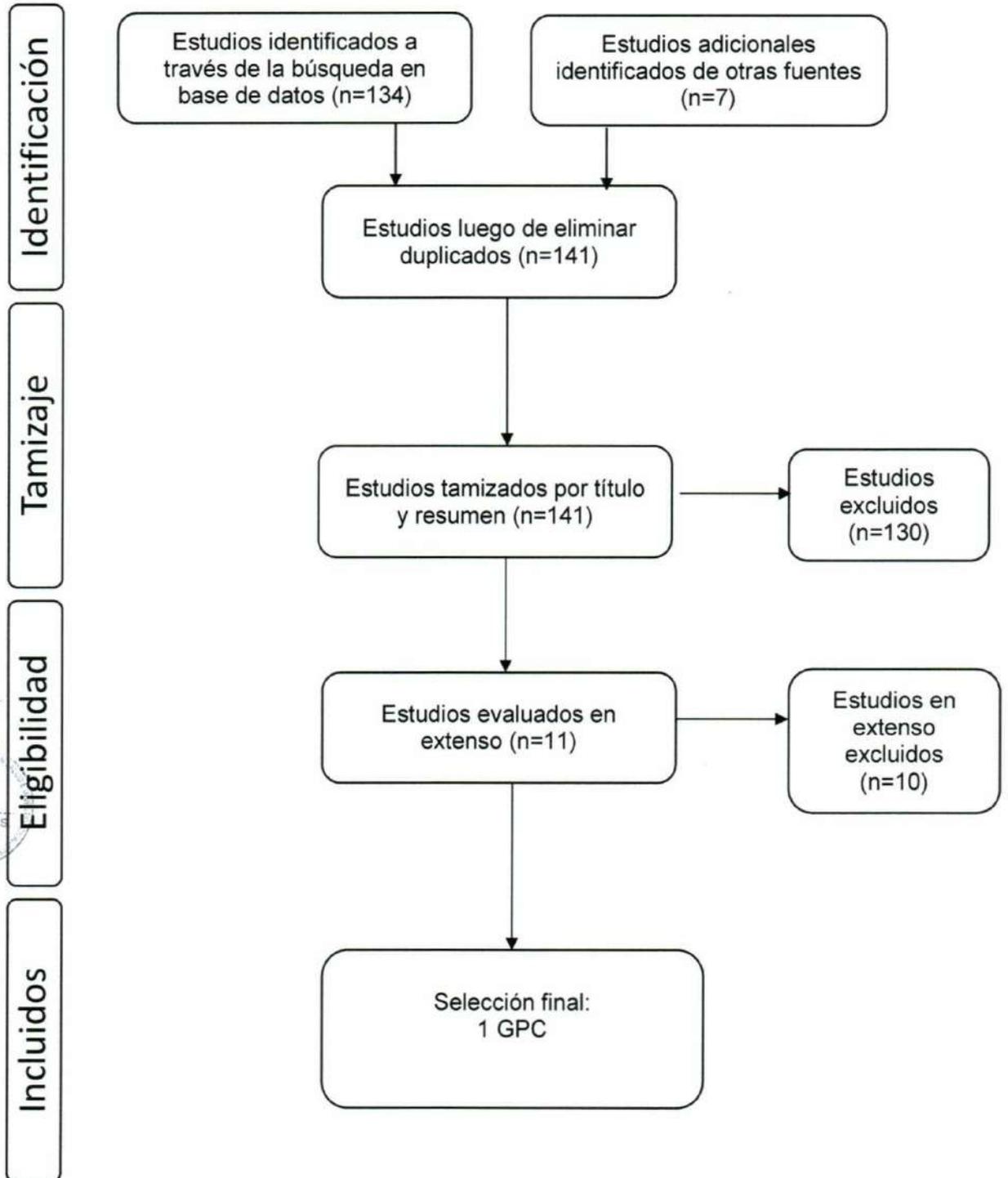
Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder la pregunta PICO formulada.





IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de la prueba cutánea para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)/ American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), 2008. *Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter* (Bernstein et al. 2008).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)/ American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)/ Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2010. *Drug Allergy: An Updated Practice Parameter* (Joint Task Force on Practice Parameters et al. 2010)

Esta guía brinda recomendaciones de acuerdo a la medicación asociada a alergias. Para el caso de L-asparaginasa, la guía refiere que la asparaginasa al igual que otros agentes de quimioterapia (como paclitaxel, docetaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) pueden causar una reacción severa de tipo inmediata que puede o no ser de naturaleza anafiláctica o 'anafilactoide'. Su exclusión se debe a que no brinda información referente al uso de la prueba cutánea que es la intervención de interés del presente dictamen.



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014. *Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. Clinical guideline 813. Methods, evidence and recommendation. September 2014* (National Clinical Guideline Centre (UK) 2014)

La guía incluye como una de sus preguntas PICO evaluar la eficacia del uso de IgE específico a un medicamento en comparación con otras pruebas estándares (pruebas cutáneas entre ellas) a través de medidas de precisión de prueba (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, probabilidad pre-prueba). Los medicamentos a ser considerados para esta pregunta PICO fueron diferentes



antibióticos. No hay mención de ningún agente quimioterapéutico o asparaginasa en cualquiera de sus presentaciones en la guía. Debido a que la GPC no presenta ninguna información en referencia a la población de interés del presente dictamen, se decidió su exclusión.

- Brockow et al., 2015. *Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions, 2015. Allergo J Int, Volumen 24 (3):94-105* (Brockow et al. 2015).

Esta GPC brinda recomendaciones sobre las diferentes pruebas diagnósticas para medir hipersensibilidad a medicamentos. Para el caso específico de las pruebas cutáneas, la prueba provee para una amplia lista de medicamentos, la dosis que se debe utilizar tanto para la prueba cutánea por punción, prueba intradérmica o la prueba de parche. La L-asparaginasa en ninguna de sus presentaciones es mencionada en esta GPC. Por no tratarse de la población de interés del presente dictamen se decide su exclusión.



- Van der Sluis et al., 2016. *Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, 2016. Haematologica, Volumen 100 (3):279-285* (van der Sluis et al. 2016).

El documento es un consenso de once expertos en hematología y oncología con respecto a la identificación y manejo de hipersensibilidad y activación silente de asparaginasa. Para la elaboración de recomendaciones que emite el documento, no se incluyó una revisión sistemática de la evidencia, ni se utilizó una gradación de la evidencia. Por lo tanto, no cumple los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico por lo que se decide su exclusión del presente dictamen.



- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Hoelzer et al. 2016).

La guía menciona el uso de L-asparaginasa en términos generales para el manejo de LLA. La guía no hace ninguna referencia sobre reacciones de hipersensibilidad hacia ningún medicamento ni sobre pruebas cutáneas para el diagnóstico de hipersensibilidad. Por este motivo, se decidió la exclusión de esta GPC.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), October 27 2017 (Version 5.2017). *Acute Lymphoblastic Leukemia* (NCCN 2017)



La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) es una alianza sin fines de lucro de 28 centros líderes en la atención del paciente, investigación y educación del cáncer. La guía brinda recomendaciones sobre el diagnóstico, estratificación, manejo terapéutico, seguimiento, tratamiento de recaídas, entre otros, sobre la LLA. La guía realiza recomendaciones sobre el uso de asparaginasa en su presentación de asparaginasa E. coli pegilada (PEG) y asparaginasa Erwinia, más no en su versión nativa. Esta guía no fue incluida debido a que no se realiza mención alguna de la L-asparaginasa E. coli nativa y no se realiza ninguna recomendación sobre pruebas de ningún tipo para la detección de hipersensibilidad inmediata.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

No se encontró ninguna ETS que evalué el uso de la prueba cutánea para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata por L-asparaginasa E. coli nativa.

Revisiones sistemáticas

No se encontró ninguna revisión sistemática que evalué el uso de la prueba cutánea para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata por L-asparaginasa E. coli nativa.

Ensayos clínicos u otros estudios

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Soyer et al., 2009. *Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia*

El estudio evalúa la utilidad de pre-medicación con o sin el uso de un protocolo de desensibilización en diecinueve niños con LLA que han presentado reacciones sistémicas de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa en un lapso de cuatro años. El estudio no evalúa el uso de la prueba cutánea, sino el uso de un protocolo de desensibilización a L-asparaginasa E coli nativa. En caso de presentar una reacción de hipersensibilidad durante la desensibilización, se realizó una prueba

cutánea por punción con L-asparaginasa E. coli pegilada. Debido a que el estudio no corresponde a la pregunta PICO del presente dictamen, se decidió su exclusión.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)/ American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), 2008. *Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter* (Bernstein et al. 2008)

Esta guía es una actualización sobre las pruebas diagnósticas de alergia en base a 250 recomendaciones. Presenta tres objetivos principales: i) desarrollar una fuente de referencia fiable para la selección de una prueba diagnóstica apropiada; ii) proveer una guía a los médicos sobre el uso apropiado de las pruebas diagnósticas y de una manera costo-efectiva; iii) mejorar la calidad de la atención de los pacientes al facilitar un diagnóstico rápido y preciso de sus trastornos de hipersensibilidad. Esta GPC es realizada por la AAAAI y ACAAI de los Estados Unidos y realiza recomendaciones clasificadas en siete clases³ según la categoría de evidencia⁴. La guía se desarrolla en dos partes: en la primera parte se emiten recomendaciones en base a las diferentes pruebas disponibles para el diagnóstico de alergias a cualquier tipo de alérgeno (inhalantes, comidas, picadura de insectos, medicamentos, alergia por dermatitis de contacto); en la segunda parte se emiten recomendaciones específicas a cada tipo de alérgeno.

Con respecto a la técnica de la prueba cutánea por punción, la guía no ha encontrado de manera objetiva que un dispositivo afilado (lanceta, aguja hipodérmica, etc.) presente mayor ventaja que el resto para la prueba cutánea por punción (Recomendación C, en base a 2 estudios descriptivos y comparativos). Además, la guía refiere que los resultados óptimos se obtienen al elegir un solo dispositivo para realizar la prueba cutánea por punción y cuando el personal de salud es entrenado adecuadamente para su uso (Recomendación

³ Clase A: basado directamente de la categoría I de la evidencia; Clase B: basado directamente de la categoría II de la evidencia o extrapolado de la categoría I de la evidencia; Clase C: basado directamente de la categoría III de la evidencia o extrapolado de la categoría I o II de la evidencia; Clase D: basado directamente de la categoría IV de la evidencia o extrapolado de la categoría I, II, o III de la evidencia; Clase E: basado directamente de la categoría LB de la evidencia; Clase F: basado por consenso del Grupo de Trabajo Conjunto en los Parámetros de practica; Clase NR: no calificado.

⁴ Categoría Ia: evidencia de meta-análisis de ECAs; Categoría Ib: evidencia de ≥ 1 ECAs; Categoría IIa: evidencia de ≥ 1 estudio controlado no aleatorizado; Categoría IIb: evidencia de ≥ 1 estudio cuasi-experimental; Categoría III: evidencia de estudios descriptivos no experimentales (estudios comparativos, de correlación o caso-control); Categoría IV: evidencia de reporte de comité de expertos, de la experiencia clínica u opinión de autoridades respetables o ambos; Categoría LB: evidencia de estudios de laboratorio.



C, no brinda referencias de sustento). A pesar de que la prueba cutánea por punción es por lo general independiente de la edad, sexo y raza; se ha observado que, en niños menores a 2 años, adultos mayores a 65 años y en niños de raza afro-americana, estos factores pueden afectar la interpretación del resultado (Recomendación C, en base a estudios descriptivos). Por último, sobre la técnica de esta prueba, la guía refiere que para garantizar una interpretación adecuada se debe realizar al mismo tiempo un control positivo con histamina al 10mg/ml y un control negativo con solución salina o albúmina sérica humana glicerinada al 50% con solución salina (Recomendación B, en base a dos estudios descriptivos no experimentales).

Sobre la lectura de los resultados de la prueba cutánea por punción, la guía refiere que el tiempo pico de reactividad de la prueba es entre 15 y 20 minutos. Transcurrido este tiempo se debe medir el diámetro de tanto el habón como el eritema en milímetros y luego se debe comparar esta medida con el control positivo y negativo (Recomendación B, en base a estudios comparativos). La lectura de la prueba no se realiza en base a una puntuación cualitativa (0 a 4+; positiva o negativa) debido a la alta variabilidad entre médicos al momento de dar una puntuación y al momento de interpretarla (Recomendación B, en base a estudios comparativos). En resumen, la guía refiere que para que el resultado de una prueba cutánea demuestre la presencia de IgE específicos al alérgeno, la respuesta debe ser igual o mayor a 3 milímetros (que incluya habón y eritema) en comparación con la prueba de control negativa.



En referencia a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la prueba cutánea por punción, la guía solo sustenta su uso para alérgenos de tipo inhalatorio y alérgenos en comidas (Recomendación B, en base a múltiples estudios comparativos). Sobre las limitaciones de la prueba, la guía refiere que la fiabilidad de la prueba depende de las habilidades del que realiza la prueba, el instrumento usado, el color de la piel del paciente, la reactividad de la piel el día de la prueba, la potencia y la estabilidad del agente usado (Recomendación C, en base a estudios descriptivos).



En relación a la aplicación de la prueba intradérmica, la guía refiere que su principal propósito es incrementar la sensibilidad de la prueba (Recomendación B, en base a un estudio descriptivo). Este tipo de prueba es de utilidad para la evaluación de anafilaxis particularmente para el uso de penicilinas y veneno de abejas (Recomendación A, en base a estudios aleatorizados sobre los agentes mencionados). En relación a la técnica de la prueba, la guía refiere que se debe realizar con pequeños volúmenes (aproximadamente 0.02 a 0.05 ml) del alérgeno el cual debe ser inyectado a nivel intradérmico con una jeringa descartable de 0.5 a 1.0 ml (Recomendación C, se basa en dos estudios descriptivos). Como regla general, la guía recomienda iniciar la prueba intradérmica con una dosis del alérgeno entre 100 y 1000 veces más diluida que la concentración usada en la prueba



cutánea por punción (Recomendación C, se basa en dos estudios descriptivos). La lectura de la prueba debe realizarse entre 10 a 15 minutos después de la inyección (considerando tanto el habón como el eritema) en milímetros (Recomendación B, se basa en estudios descriptivos). En referencia a la relevancia clínica, la guía refiere que la prueba intradérmica probablemente presenta una mayor sensibilidad que la prueba cutánea por punción para medir hipersensibilidad a penicilina, veneno de insectos y ciertas drogas como insulina, heparina y relajantes musculares (Recomendación C, en base a estudios descriptivos).

Sobre la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la prueba intradérmica, la guía refiere que existe data limitada sobre estos desenlaces al compararlo con pruebas de provocación en órganos (Recomendación C, en base a estudios descriptivos). Debido a que las reacciones sistémicas inmediatas son más comunes con este tipo de prueba, la guía recomienda una preselección con una prueba cutánea por punción (Recomendación C, a base a estudios descriptivos). En caso de no poder realizarse la prueba cutánea por punción, la guía recomienda iniciar la prueba intradérmica con diluciones altas (10^{-5} a 10^{-8} g/ml) (Recomendación D, en base a opinión de expertos).

En la segunda parte de la guía se dan recomendaciones en base a alérgenos específicos. Sobre la evaluación de alergias a medicamentos, la guía brinda recomendaciones generales y refiere que la evaluación de un anticuerpo IgE específico a un medicamento (ya sea de alto o bajo peso molecular) es usualmente útil para confirmar el diagnóstico de alergia y predecir una futura reacción mediada por IgE como urticaria y anafilaxis (Recomendación B, en base a tres estudios prospectivos sobre penicilina y quimopapaína).

En conclusión, la guía recomienda el uso de la prueba cutánea por punción y sustenta su uso con resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en alérgenos inhalados (gato, polen de árbol, polen de césped o ácaros de polvo) y alérgenos de comida (leche, huevo o mani). A pesar de brindar ciertos parámetros de uso de la prueba cutánea, la guía no brinda información pertinente a la pregunta PICO del dictamen sobre el diagnóstico de hipersensibilidad a asparaginasa en cualquiera de sus presentaciones. Sobre la prueba intradérmica, la guía evalúa la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, pero nuevamente, estos resultados no fueron en asparaginasa sino en alérgenos como el césped, polen y ácaros de polvo.

Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encontraron la falta de métodos sistemáticos para la búsqueda de nueva evidencia, la falta de descripción de los criterios para seleccionar la evidencia, la falta de descripción de las fortalezas y limitaciones de la guía, algunas de las recomendaciones no van acompañadas de la evidencia en las que se basan y la falta de

revisión de la guía por un grupo externo antes de su publicación. Adicionalmente, No se describen los detalles de la elaboración y metodología de esta GPC. Finalmente, la guía no publica si existen conflictos de interés en los autores y no realiza ninguna mención sobre la calidad de los estudios que sustentan sus recomendaciones.



V. DISCUSIÓN



Las reacciones por infusión, las reacciones alérgicas y la anafilaxis son eventos adversos que pueden presentarse con cualquier agente quimioterapéutico que forma parte del manejo de LLA. La anafilaxis, a pesar de presentar algunos síntomas y signos similares a los otros dos tipos de reacciones, es el más temido por ser potencialmente fatal en caso de no ser reconocido y tratado de manera inmediata. La frecuencia con la que ocurre la anafilaxis al administrar L-asparaginasa E. coli nativa ha sido registrada en algunas series de casos y ensayos aleatorizados. Por ejemplo, un estudio retrospectivo sobre el uso endovenoso de L-asparaginasa E. coli nativa o L-asparaginasa Erwinia, encontró que para ambas presentaciones de asparaginasa el riesgo de presentar un episodio de anafilaxis fue de 8% (Dellinger and Miale 1976). Una serie de pacientes polacos que recibían L-asparaginasa nativa endovenosa reportó que 4.3% de ellos (2 de 47) presentó anafilaxis (Zalewska-Szewczyk et al. 2007). En otra serie de casos de 154 pacientes con LLA, un paciente (0.6%) presentó anafilaxis luego de recibir como parte de su tratamiento L-asparaginasa E. coli nativa intramuscular (Woo et al. 2000). Por último, en un ensayo aleatorio, los pacientes recibieron L-asparaginasa E. coli nativa (n=59) o PEG (n=59) de manera intramuscular; ninguno de los que recibieron la presentación nativa presentó anafilaxis, de los que recibieron PEG, uno (1.7%) presentó anafilaxis. Es importante resaltar, que en ninguno de estos estudios se reportaron muertes relacionadas a anafilaxis u otro tipo de reacción alérgica.



El IETSI ha publicado dos dictámenes preliminares con respecto al uso de L-asparaginasa (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia y seguridad de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa" y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia y seguridad de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia"). En ambos dictámenes, los pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa son considerados como tal si: 1) presentan una reacción de hipersensibilidad (o alérgica) de grado de severidad igual o mayor a dos según la escala CTCAE v4.0 del 2009, 2) presentan una reacción de anafilaxis según la CTCAE v4.0 del 2009. La CTCAE v.4.0 era la última versión disponible durante la elaboración de los dictámenes publicados por el IETSI sobre el uso de L-asparaginasa y continúa siendo la versión utilizada en la GPC del NCCN para el tratamiento de LLA.



La última versión CTCAE disponible (v5.0 del 2017), al igual que en versiones anteriores, permite evaluar la severidad de los eventos adversos y según esto darle un manejo de acuerdo a una gradación del 1 al 5. Cabe resaltar que se ha dado un cambio en la definición



de reacción alérgica grado 2. En la versión anterior de CTCAE, se define como grado 2 de reacción alérgica cuando hay indicación de interrupción del medicamento, cuando este responde rápidamente al tratamiento sintomático (anti-histamínicos, AINES y narcóticos), medicación profiláctica indicada por ≤ 24 horas. La nueva versión del CTCAE ha sido modificada y ahora solamente define como grado 2 de reacción alérgica cuando una intervención oral se encuentra indicada. La reacción adversa de anafilaxis no ha presentado ninguna modificación en esta nueva versión de CTCAE. A pesar de este cambio de definición del grado 2 de reacción alérgica, las últimas guías internacionales (NCCN 2017) sobre el diagnóstico y manejo de LLA utilizan el CTCAE v.4.3.



Adicionalmente, la última versión de CTCAE agrega la 'reacción por infusión' como un nuevo tipo de evento adverso en la sección 'lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento'. Debido a que la quimioterapia es administrada por infusión, este nuevo tipo de evento adverso debería ser considerado. Se define como grado 1 cuando se da una reacción transitorio leve; grado 2 cuando la interrupción de la terapia o infusión está indicada pero responde rápidamente al manejo sintomático; grado 3 cuando los síntomas son prologados (no responde rápidamente al manejo sintomático y/o la breve interrupción de la infusión), recurrencia de los síntomas seguido a una mejora inicial, indicación de hospitalización para secuelas clínicas; grado 4 cuando las consecuencias amenazan la vida, hay indicación de intervención urgente; grado 5 cuando ocurre la muerte.



La asparaginasa en cualquiera de sus presentaciones (L-asparaginasa E. coli nativa, L-asparaginasa E. coli pegilada, L-asparaginasa Erwinia) tiene la potencial capacidad de presentar inmunogenicidad por lo que puede desarrollar cualquiera de los tres eventos adversos reportados en la CTCAE: reacción alérgica (o de hipersensibilidad), reacción anafiláctica y reacción por infusión.

El presente dictamen se origina por parte de los especialistas en inmunología de la institución, posterior a un reporte de cincuenta (50) casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa tras la realización de una prueba cutánea de tipo punción. Los especialistas realizaron nuevamente la prueba cutánea y comprobaron que solo uno de los cincuenta casos realmente presentaba la reacción de hipersensibilidad. Debido a esta discordancia entre los resultados de la prueba cutánea, los especialistas solicitaron al IETSI evaluar la mejor evidencia científica disponible con respecto a esta prueba para así poder así realizar un protocolo sobre su realización.

Tras la estrategia de búsqueda, se obtuvo una GPC AAAAI/ACAAI del 2008, que brinda una actualización sobre las pruebas diagnósticas de alergia en base a 250 recomendaciones. La guía se desarrolla en dos partes: en la primera parte se emiten recomendaciones en base a las diferentes pruebas disponibles para el diagnóstico de

alergias de cualquier tipo de alérgenos (inhalantes, comidas, picadura de insectos, medicamentos, alergia por dermatitis de contacto); en la segunda parte se emiten recomendaciones específicas a cada tipo de alérgeno.



La primera parte de la GPC de AAAAI/ACAAI se centra en las pruebas cutáneas, las pruebas séricas de IgE específicas a un alérgeno entre otras. Sobre la prueba cutánea por punción, las recomendaciones se basan en su mayoría a estudios descriptivos. Ninguno de los estudios utilizados para sustentar estas recomendaciones se han realizado con asparaginasa como agente alergénico. Lo mismo ocurre en referencia a la prueba intradérmica. La guía refiere que la prueba intradérmica probablemente tenga una mayor sensibilidad en comparación con la prueba cutánea por punción. Sin embargo, esta recomendación se basa en estudios que han utilizado alérgenos que no son ni la asparaginasa ni otros medicamentos de quimioterapia. Esta recomendación no se basa en estudios aleatorizados o comparativos por lo que su aplicación implica un mayor riesgo de incertidumbre.

En la segunda parte de la guía se brindan recomendaciones en función de los diferentes agentes que pueden provocar alergia, dentro de ellos a los medicamentos. Como recomendaciones generales en base a estudios comparativos, la guía refiere que las pruebas séricas específicas a un alérgeno pueden diagnosticar y predecir una futura reacción mediada por IgE, tanto urticaria como anafilaxis. En el sustento de esta recomendación menciona que las pruebas cutáneas usualmente tienen una mayor sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, en ciertas circunstancias donde no se pueden realizar este tipo de prueba (eg. resultado negativo a prueba de control con histamina, dermatografismo o eccema generalizado), la medición de IgE específico a un medicamento puede brindar información a pesar de no haber una estandarización. A pesar de que esta recomendación hace referencia a un punto de importancia del dictamen al decir que las pruebas séricas específicas de IgE pueden predecir futuras reacciones como la anafilaxis, el enunciado se basa en estudios prospectivos usando la penicilina y la quimopapaína como agentes alergénicos y no a la asparaginasa que es interés para el presente dictamen.



Con respecto al uso específico del medicamento asparaginasa, la guía recomienda el uso de la prueba cutánea antes de la administración del medicamento. Esta recomendación no especifica qué tipo de prueba cutánea se debe realizar. El sustento de esta recomendación proviene de una revisión de la literatura (Weiss 1992) y un reporte de dos casos (Stone et al. 1998) que presentaron anafilaxis tras la administración de PEG. Una revisión de la literatura es de limitada metodología debido a que no se realiza una búsqueda sistemática de la información. Un reporte de dos casos sobre el manejo de anafilaxis a PEG es de uso limitado para una ETS dado a que no brinda información útil sobre la eficacia o seguridad de medicamentos, y en caso de pruebas diagnósticas no brinda información sobre



de medicamentos, y en caso de pruebas diagnósticas no brinda información sobre probabilidad inherentes a la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo).

La GPC del AAAAI/ACAAI finalmente basa sus recomendaciones sobre la prueba cutánea por punción, prueba intradérmica y pruebas séricas de IgE específicas a un alérgeno en base a estudios que en su mayoría son descriptivos. Ninguno de los estudios que sustentan el uso de las diferentes pruebas diagnósticas se realizó con asparaginasa en ninguna de sus presentaciones. Adicionalmente, la única recomendación que realiza la guía sobre asparaginasa (se recomienda la prueba cutánea con asparaginasa antes del tratamiento) se basa de una revisión de la literatura y de un reporte de casos (Weiss 1992; Stone et al. 1998). La recomendación de la guía se basa en estudios descriptivos (revisión de la literatura y el reporte de dos casos) que presentan limitaciones inherentes al tipo de estudio, que no permiten generalizar sus hallazgos a una población.

Adicional a esta GPC incluida, tras la búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios aleatorizados ni comparativos en referencia a las pruebas cutáneas para medir los desenlaces de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo en relación a las reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Por otro lado, solo en medicamentos a base de platino (cisplatino o carboplatino) y el paclitaxel se han realizado estudios que brindan información, aunque limitada, sobre desenlaces que miden la real eficacia de la prueba cutánea (Castells, Matulonis, and Horton 2019).

Una prueba endovenosa para detectar reacciones anafilactoides de L-asparaginasa E. coli nativa o L-asparaginasa Erwinia fue evaluada en una cohorte retrospectiva (Evans et al. 1982). Durante la prueba se administraba 50 UI de la presentación de asparaginasa y luego a los 30 minutos se administraba la dosis de 10,000 IU/m³ en caso de no presentarse alguna reacción. Los pacientes incluidos presentaban los diagnósticos de LLA (n=154), leucemia no linfocítica aguda (n=30), linfoma no hodgkin (n=11) y leucemia mieloide crónica (n=1). Del total de la muestra, 14.8% (29 de 196 pacientes) de los pacientes desarrollaron una reacción anafilactoide en caso de presentar hipotensión (≥ 20 mm Hg de presión sistólica), disnea y/o broncoespasmo, taquicardia, urticaria o angioedema. Todas las reacciones anafilactoides ocurrieron en los primeros 30 minutos de la administración de asparaginasa; en 23 casos se dio tras la administración de L-asparaginasa E. coli nativa mientras que en 6 casos tras la administración de L-asparaginasa Erwinia. Tan solo 27.2% (5 de las 29 reacciones anafilactoides) reaccionaron a la prueba de 50 UI previa a la administración de la dosis total de asparaginasa. En la cohorte no se presentó ninguna muerte por reacción anafilactoide. Todas las reacciones fueron tratadas de manera inmediata con antialérgicos y/o epinefrina intramuscular. Una de las fortalezas del estudio es que se incluyeron *todos* los pacientes que recibieron L-asparaginasa E. coli nativa o L-asparaginasa Erwinia desde

enero de 1976 a marzo de 1979 evitando de esta manera un sesgo de selección. La prueba endovenosa finalmente no fue eficaz en detectar precozmente que pacientes iban a desarrollar una reacción anafilactoide en esta cohorte con mayoría de pacientes con LLA. No se detectaron otros tipos de prueba que permita evaluar precozmente si un paciente va a desarrollar una reacción de hipersensibilidad por asparaginasa.

A pesar de que la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa es frecuente, el no disponer de una prueba diagnóstica para su detección con resultados de eficacia no contraindica el uso de este medicamento. En ninguno de los estudios descriptivo, comparativos o ensayos aleatorizados descritos a lo largo del documento, presentaron fatalidades relacionadas a reacciones adversas o anafilaxis; pero, si se mencionó la importancia de su rápido diagnóstico y manejo. Para que esto ocurra el personal de salud responsable de la administración de L-asparaginasa E. coli nativa debe encontrarse capacitado para reconocer los signos y síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis a L-asparaginasa E. coli nativa. Así mismo, durante la administración del medicamento, se debe contar con la medicación pertinente (epinefrina, difenhidramina, hidrocortisona) y personal médico accesible para el manejo inmediato del paciente que desarrolle algunos de estos eventos adversos mencionados. Sobre la administración de L-asparaginasa E. coli nativa, su correcta administración tanto por la vía intramuscular como por la vía endovenosa debe ser adecuada.

Por lo expuesto, debido a la falta de evidencia en relación a las medidas de precisión como sensibilidad, especificidad, VPP y VPN sobre las pruebas cutáneas para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad (alérgica o anafilaxis) o reacciones asociadas a la infusión de asparaginasa, la interpretación de sus resultados continúa siendo incierta por lo que no es adecuada la estandarización de su uso. Asimismo, se debe recomendar la correcta administración de L-asparaginasa E. coli nativa con los adecuados recursos humanos e insumos para detectar y manejar inmediatamente una reacción de hipersensibilidad inmediata que en algunos casos puede ser muy grave y potencialmente causar la muerte.



VI. CONCLUSIONES

- En EsSalud, se cuenta con tres formulaciones de asparaginasa dentro del peticitorio: L-asparaginasa E. coli nativa, L-asparaginasa E. coli pegilada, y L-asparaginasa Erwinia. El uso de L-asparaginasa Erwinia se encuentra aprobada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E coli nativa. El uso de L-asparaginasa E. coli pegilada se encuentra aprobada, solo en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, en pacientes con LLA que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E coli nativa.
- El presente dictamen se realiza por solicitud de los médicos especialistas en inmunología posterior a un reporte de cincuenta (50) casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Tras la repetición de la prueba bajo la supervisión de los médicos inmunólogos, se obtuvo que solo uno de los cincuenta pacientes efectivamente presentó una reacción de hipersensibilidad. Por lo que se solicitó la revisión de la evidencia con respecto a esta prueba para la posible creación de un protocolo sobre su uso.
- Se seleccionó solo la GPC AAAAI/ACAAI-2008 que brinda recomendaciones sobre las diferentes pruebas diagnósticas de alergias. Además, da recomendaciones de acuerdo al tipo de alérgeno, dentro del cual se encuentran los medicamentos. Todas las recomendaciones se basan en estudios con alérgenos diferentes a L-asparaginasa.
- La única recomendación específica que realiza la GPC AAAAI/ACAAI-2008 sobre el uso de la prueba cutánea antes de la administración de L-asparaginasa, no proviene de estudios comparativos que permitan medir desenlaces de eficacia de la prueba como sensibilidad, especificidad, VPP o VPN.
- No se encontró estudios que evalúen la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba cutánea por punción para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata a L-asparaginasa, por lo que existe una limitación al momento de interpretar los resultados del estudio.
- Para evitar que un caso grave de reacción alérgica a L-asparaginasa pueda desencadenarse en la muerte del paciente, se debe contar con el adecuado recurso humano e insumos. Durante la administración de L-asparaginasa, se debe tener un personal de salud capacitado en diagnosticar y manejar inmediatamente cualquier evento adverso, sobre todo durante la primera hora de administración que es cuando mayormente ocurren las reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa.



Se debe contar con personal médico de rápido acceso durante la administración del mismo. Por último, se debe contar con los medicamentos adecuados para controlar un caso de reacción de hipersensibilidad o anafilaxis (epinefrina, difenhidramina, hidrocortisona).

- Por lo expuesto, el IETSI no recomienda el uso de pruebas cutáneas para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa; debido a la falta de evidencia referente a las medidas de precisión de la prueba (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN). Asimismo, se requieren estudios que permitan evaluar si las pruebas cutáneas u otro tipo de pruebas son capaces de detectar precozmente una reacción adversa grave, como la anafilaxis, ante el uso de L-asparaginasa.



VII. RECOMENDACIONES

No es posible recomendar el uso de la prueba cutánea por punción en pacientes candidatos a recibir L-asparaginasa E. coli nativa. Se requiere de evidencia de alta calidad con resultados de eficacia de la prueba como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o valor predictivo negativo, que permita concluir de manera sólida su uso para la detección precoz de reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa.

Se recomienda la modificación del Anexo N° 1 del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 y del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPyOTS-DETS-IETSI-2017 retirando la prueba cutánea por punción de la lista de requisitos para el diagnóstico de hipersensibilidad.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2016. "Cancers That Develop in Children [Internet]." <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/types-of-childhood-cancers.html>.

Bernstein, I. Leonard, James T. Li, David I. Bernstein, Robert Hamilton, Sheldon L. Spector, Ricardo Tan, Scott Sicherer, et al. 2008. "Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 100 (3 Suppl 3): S1-148. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60305-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60305-5).

Brockow, Knut, Bernhard Przybilla, Werner Aberer, Andreas J. Bircher, Randolph Brehler, Heinrich Dickel, Thomas Fuchs, et al. 2015. "Guideline for the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in Collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM)." *Allergo Journal International* 24 (3): 94–105. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0052-6>.

Brockow, Knut, and Antonino Romano. 2008. "Skin Tests in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions." *Current Pharmaceutical Design* 14 (27): 2778–91. <https://doi.org/10.2174/138161208786369821>.

Castells, MC, UA Matulonis, and TM Horton. 2019. "Infusion Reactions to Systemic Chemotherapy." In *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy?search=Infusion%20reactions%20to%20systemic%20chemotherapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

Dellinger, C. T., and T. D. Miale. 1976. "Comparison of Anaphylactic Reactions to Asparaginase Derived from Escherichia Coli and from Erwinia Cultures." *Cancer* 38 (4): 1843–46. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197610\)38:4<1843::aid-cncr2820380463>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197610)38:4<1843::aid-cncr2820380463>3.0.co;2-j).

DGE. 2013. "Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Análisis de La Situación Del Cancer En El Perú 2013." https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf.

Evans, W. E., A. Tsiatis, G. Rivera, S. B. Murphy, G. V. Dahl, M. Denison, W. R. Crom, L. F. Barker, and A. M. Mauer. 1982. "Anaphylactoid Reactions to Escherichia Coli and Erwinia Asparaginase in Children with Leukemia and Lymphoma." *Cancer* 49 (7): 1378–83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820401\)49:7<1378::aid-cncr2820490713>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820401)49:7<1378::aid-cncr2820490713>3.0.co;2-z).
Hoelzer, D., R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera, C. Buske, and ESMO Guidelines Committee. 2016. "Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology*:

Official Journal of the European Society for Medical Oncology 27 (suppl 5): v69–82.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>.



Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. 2010. "Drug Allergy: An Updated Practice Parameter." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 105 (4): 259–73. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.002>.

Krzysztof Kowal, and Lawrence DuBuske. 2019. "Overview of Skin Testing for Allergic Disease." In *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-skin-testing-for-allergic-disease?search=skin%20testing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

Muraro, A., G. Roberts, M. Worm, M. B. Bilò, K. Brockow, M. Fernández Rivas, A. F. Santos, et al. 2014. "Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology." *Allergy* 69 (8): 1026–45. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.



National Clinical Guideline Centre (UK). 2014. *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People*. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248066/>.

NCCN. 2017. "NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Lymphoblastic Leukemia." In . NCCN.org.



Pichler, Werner J. 2019. "Drug Hypersensitivity: Classification and Clinical Features." In *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features?search=hypersensitivity%20reaction&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

SEER. 2019. "The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program - Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]." <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.

Sluis, I. M. van der, L. M. Vrooman, R. Pieters, A. Baruchel, G. Escherich, N. Goulden, V. Mondelaers, et al. 2016. "Consensus Expert Recommendations for Identification and Management of Asparaginase Hypersensitivity and Silent Inactivation." *Haematologica* 101 (3): 279–85. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.137380>.

Spiegel, R. J., C. K. Echelberger, and D. G. Poplack. 1980. "Delayed Allergic Reactions Following Intramuscular L-Asparaginase." *Medical and Pediatric Oncology* 8 (2): 123–25. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950080204>.

Stone, H. D., C. DiPiro, P. C. Davis, C. F. Meyer, and B. B. Wray. 1998. "Hypersensitivity Reactions to Escherichia Coli-Derived Polyethylene Glycolated-Asparaginase Associated with Subsequent Immediate Skin Test Reactivity to E. Coli-Derived Granulocyte Colony-

Stimulating Factor." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101 (3): 429–31.
[https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70262-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70262-3).

Weiss, R. B. 1992. "Hypersensitivity Reactions." *Seminars in Oncology* 19 (5): 458–77.

Woo, M. H., L. J. Hak, M. C. Storm, J. T. Sandlund, R. C. Ribeiro, G. K. Rivera, J. E. Rubnitz, et al. 2000. "Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (7): 1525–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.7.1525>.

Zalewska-Szewczyk, Beata, Witalij Andrzejewski, Wojciech Młynarski, Krystyna Jędrychowska-Dańska, Henryk Witas, and Jerzy Bodalski. 2007. "The Anti-Asparagines Antibodies Correlate with L -Asparagines Activity and May Affect Clinical Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Leukemia & Lymphoma* 48 (5): 931–36. <https://doi.org/10.1080/10428190701292049>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO



Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Búsqueda	PubMed: Fecha: 07/10/2019	Resultados
#1	(["Skin test" MeSH] OR "skin prick test" OR "skin test*" OR "epidermal test*" OR "cutaneous test*" OR "skin wheal test*" OR "tuberculin test*" OR "test, skin" OR ("Hypersensitivity, Immediate"[Mesh]) OR "systemic hypersensitivity reaction" OR "acute allergic reaction" OR "anaphylaxis" OR "allergy type 1" OR "type 1 allergy" OR "immediate type react*" OR "immediate type allergy" OR "immediate allergy")	271029
#2	("Asparaginase"[Mesh] OR "E coli-asparaginase" OR "E coli asparaginase" OR "E. coli-asparaginase" OR "E. coli asparaginase" OR "collaspase" OR "crisantaspase" OR "e.c. 3.5.1.1" OR "elaspar" OR "erwinaze" OR "ery 001" OR "ery asp" OR "ery001" OR "eryasp" OR "eryaspase" OR "fb b 6366" OR "fb b6366" OR "fbb6366" OR "graspa" OR "krasnitin" OR " laspar" OR "asparagine amidohydrolase" OR " nsc 109229" OR " nsc109229")	12394
#3	#1 AND #2	134

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Búsqueda	Cochrane Library: Fecha: 07/10/2019	Resultados
#1	("skin testing"):ti,ab,kw	15425
#2	(asparaginase):ti,ab,kw	666
#3	#1 and #2	1

