

Desensibilización para L-asparaginasa. Reporte de un caso en hospital de tercer nivel

Dra. Leticia Hernández Nieto,* Dr. Aristóteles Álvarez Cardona, Dra. Noemí Gómez,*
Dr. Iván Castorena,*** Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,**** Dr. José G Huerta López*******

RESUMEN

Durante la administración repetida de cualquier droga, todos los pacientes son susceptibles a presentar reacciones de hipersensibilidad, ameritando con ello la suspensión del fármaco. Sin embargo existen casos especiales en los que es necesario continuar algunas drogas ante la falta de otras opciones de tratamiento, considerándose la desensibilización una opción para lograrlo. La hipersensibilidad a ciertos antineoplásicos llevó a la creación de nuevos fármacos con menor inmunogenicidad para evitarla, no obstante en aquellos países donde no están disponibles, los protocolos de desensibilización son sumamente importantes para completar el tratamiento de aquellos pacientes que han presentado una reacción mediada por anticuerpos. Se presenta el caso de un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda y reacción anafiláctica a L-asparaginasa que amerita la readministración del fármaco para completar inducción a la remisión en su segunda recaída.

Palabras clave: Hipersensibilidad, anafilaxia, desensibilización, L-asparaginasa.

ABSTRACT

During the repeated administration of any drug, all patients are susceptible of hypersensitivity reactions, thus meriting its suspension. However, there are special cases in which some drugs must be continued in the absence of other treatment options, considering the desensitization a method to achieve it. Hypersensitivity to certain antineoplastics led to the creation of new drugs with lower immunogenicity to avoid it, however in countries where they are not available, desensitization protocols are extremely important to complete the treatment of those patients who have had a reaction mediated by antibodies. We present a case of a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and an anaphylactic reaction to L-asparaginase that requires the readministration of the drug to complete induction phase in his second relapse.

Key words: Hypersensitivity, anaphylaxis, desensitization, L-asparaginase.

* Residente Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

** Residente de Inmunodeficiencias en Pediatría.

*** Residente de Oncología Pediátrica.

**** Médico Adscrito. Servicio de Alergia.

***** Jefe del Servicio de Alergia. Instituto Nacional de Pediatría

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos utilizados en quimioterapia son de manera frecuente consideradas menores y en general no suele dárseles una importancia mayor. Sin embargo, como otros medicamentos, los agentes quimioterapéuticos son capaces de inducir reacciones severas de hipersensibilidad, situación que llega a limitar el uso de estas drogas para algunos pacientes durante la quimioterapia (Weiss 1981, Vervolet 1998). Las reacciones de hipersensibilidad son aquellas reacciones no esperadas con signos y síntomas, que no son consistentes con la toxicidad de la droga. Los mecanismos pueden ser mediados inmunológicamente por anticuerpos y otros no mediados por anticuerpos pero con liberación de histamina y citocinas y conlleven una reacción similar (Shepard 2003).

A pesar del número creciente de medicamentos antineoplásicos (86 disponibles en el mercado) las reacciones de hipersensibilidad se asocian principalmente a fármacos específicos: componentes de platino, epipodofilotoxinas, asparaginasa, taxanos, procarbazinas, y de manera ocasional se ha documentado también reacciones con doxorubicina y 6 mercaptopurina. Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser severas y conllevar involucro respiratorio o cardiovascular que amerite interrupción de la quimioterapia (Rosi 2004) (Shepard 2003). Las manifestaciones clínicas de la reacción de hipersensibilidad incluyen exantema, prurito generalizado, broncoespasmo, dolor abdominal, hipotensión y en casos severos anafilaxia que lleva hasta la muerte (Lee C 2009, Zweizig 1994). La presentación más severa puede obedecer a reacciones de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) o bien por acción directa sobre la cascada del complemento o la degranulación de células cebadas y liberación de mediadores. De igual manera se han reportado reacciones tipo II, III y IV. Cuando la reacción se presenta en la exposición inicial o primera exposición puede ser secundaria a mecanismos no inmunológicos, mientras que aquella reacción manifiesta después de múltiples exposiciones es más probable que sea secundaria a un mecanismo tipo I. La asparaginasa tiene una tasa elevada de reacciones que parecen ser mediadas por IgE y/o relacionadas con activación del complemento; sin embargo las reacciones de hipersensibilidad a este agente quimioterapéutico tienen una elevada posibilidad de ser reacciones de tipo alérgico (Lee 2009).

El diagnóstico de una reacción anafiláctica es clínico. Generalmente para el caso de los quimioterapéuticos la asociación de la reacción adversa con el fármaco es clara. Para conocer si ésta es mediada o

no, inmunológicamente, pueden utilizarse pruebas cutáneas. Considerando que los derivados de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) se asocian a reacciones mediadas por IgE, pudiera estar indicado en estos fármacos realizarla; con L-asparaginasa también se puede realizar una prueba cutánea, pero ésta no se encuentra validada (Lee 2009).

Presentación de caso: Se presenta el caso de un masculino de 8 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en 2^a recaída a SNC con historia alérgica (rinitis alérgica, prurito por insectos e hiperreactividad bronquial) así como múltiples reacciones adversas a distintas drogas durante su tratamiento oncológico. Antecedente de anafilaxia para etopósido y L-asparaginasa, por lo que ameritó desensibilización a quimioterapéuticos para su tratamiento.

Se diagnosticó a los 3 años de edad con leucemia linfocítica aguda pre B de alto riesgo por hipodiploidía. Inició inducción con protocolo de San Judas 13, mismo que incluía uso de etopósido y L-asparaginasa. Durante la administración cursó con reacción adversa al fármaco, manifestada en ambos medicamentos con exantema y edema facial, por lo que ameritó premedicación para aplicar la quimioterapia. A pesar de la premedicación cursó con reacción alérgica grave de tipo anafiláctico a etopósido, por lo cual se decidió cambiar el protocolo de quimioterapia. A los tres años del diagnóstico presentó recaída, con infiltración a sistema nervioso central (1era recaída), por lo cual se vuelve necesario administrar nuevamente etopósido y L-asparaginasa. Se considera candidato para protocolo de desensibilización para etopósido y únicamente premedicación para L-asparaginasa; se aplica quimioterapia sin complicaciones. Durante su evolución cursa nuevamente con recaída a sistema nervioso (2^a recaída). Se inicia nuevo esquema de quimioterapia en esta ocasión sin etopósido, pero con readministración L-asparaginasa. Nuevamente se premedica y se mantiene con ketotifeno ante antecedentes de importancia por reacciones alérgicas. A pesar de los fármacos presenta en la 6^a dosis (de 10 dosis totales) de L-asparaginasa una reacción anafiláctica caracterizada por edema facial, exantema generalizado y afección de la vía aérea con cambio en la voz, tos, broncoespasmo y taquicardia. Nuevamente se hace meritorio de desensibilización, ya que en nuestro país no se cuenta con asparaginasa derivada de *Erwinia*, alternativa utilizada en pacientes con alergia a este quimioterapéutico.

En el caso específico de este paciente, se solicitó por el Servicio tratante la aplicación de la dosis (en su mayor parte) en forma intramuscular y no intravenosa, dado el riesgo de toxicidad; motivando esto la revisión de los protocolos utilizados para

desensibilización de L-asparaginasa. Se aplicó un protocolo modificado con administración diaria de L-asparaginasa, completando las 4 dosis faltantes.

Medicación diaria: Ketotifeno 1 mg.

Premedicación para administración de L-asparaginasa: Metilprednisolona: 1 mg/kg/d dividida en 3 dosis, ranitidina 5 mg/kg/d dividido en 2 dosis y cloropiramina 20 mg/d una hora antes de la administración.

Primera dosis: (L-asparaginasa 10,000 unidades totales). Un tercio de la dosis se administró intravenosa: Dosis IV total 2,775 unidades.

Bolsa 1: 25 U (unidades internacionales). en 200 mL SF 0.9% a pasar en 4 h. Bolsa 2: 250 U en 200 mL SS 0.9% administradas en 4 h. Bolsa 3: 2,500 U en 4 h. Tiempo total: 16 h. Al finalizar la administración intravenosa se administró intramuscularmente 6,250 unidades de L-asparaginasa de forma intramuscular. El paciente presentó 2 horas después eritema periorbital leve que cedió con dosis de antihistamínico.

Segunda dosis: Se omitió la primera bolsa iniciando la bolsa 2 con 250 U de L-asparaginasa más 200 mL SF 0.9% en 4 h. Después bolsa 3: 2,500 U en 4 h. Tiempo total: 8 h. Dosis intramuscular de 6,250 unidades, nuevamente presentó eritema periorbitario leve que cedió con la dosis de antihistamínico.

Tercera dosis: Se decidió incrementar la dosis intramuscular, omitiendo la bolsa 2. Se administró de manera intravenosa 1,000 U de L-asparaginasa en 200 mL de SF 0.9% en 4 h. Posteriormente se injectó dosis intramuscular 9,000 U sin reportarse en esta ocasión eritema ni otro síntoma.

Cuarta dosis: La dosis final se administró exclusivamente de manera intramuscular con la premedicación, sin complicaciones.

Actualmente se encuentra postrasplantado.

DISCUSIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad son impredecibles y pueden llegar a ser potencialmente catastróficas durante la aplicación de un tratamiento oncológico. Se han desarrollado protocolos con la finalidad de reducirlas, sin embargo, esto no exenta su presentación; de ocurrir, es imperativo que se reconozca inmediatamente para minimizar la exposición al agente e implementar las medidas terapéuticas necesarias (Zannotti 2001). Existen múltiples efectos tóxicos de agentes quimioterapéuticos que ponen en riesgo la vida; en el caso de la L-asparaginasa, uno de ellos, la anafilaxia (Shanholtz 2001).

La asparaginasa se ha establecido como componente en el tratamiento de leucemias por 40 años. Su efecto antitumoral resulta de la depleción de asparagina, aminoácido esencial para las células leu-

cémicas, y la subsecuente inhibición de la síntesis proteica que conlleva a la citotoxicidad. Sin embargo, la eficacia puede verse limitada por la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y el desarrollo de anticuerpos contra este fármaco (Fu C. 2007). La administración repetida de L-asparaginasa lleva al desarrollo de anticuerpos específicos, y reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa puede desarrollarse hasta en el 30% de los pacientes. Otros estudios muestran incidencia del 20% (Vrooman 2009) y 40% (Marín J, 2006). Esto se debe a la naturaleza altamente reactiva de la molécula de L-asparaginasa, que resulta de su elevado peso molecular en combinación con una estructura cuaternaria compleja, lo que ocasiona sensibilización. Se ha demostrado presencia de anticuerpos anti-asparaginasa en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, encontrando IgG1, IgG3 e IgG4 elevados en sangre periférica (Soyer 2009).

Las reacciones alérgicas a esta droga se presentan por el desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa, la cual como cualquier reacción de tipo I, requiere de una exposición previa para la sensibilización, que suele ocurrir en la fase de inducción. Durante la primera exposición están ausentes los anticuerpos anti-asparaginasa, apareciendo los mismos durante la reexposición. No todos los pacientes que forman estos anticuerpos cursarán con afección clínica; sin embargo, existe correlación de títulos más elevados en pacientes que presentaron hipersensibilidad que en los que no (Woo 1998). Otros estudios de correlación documentan ausencia de los mismos, justo al terminar la inducción, con desarrollo posterior en 38% de los pacientes estudiados (n5) correlacionado con la presencia de reacciones al medicamento en el 80% (n4) (Zalewska-Szewczyk B 2004). Por tal motivo se han desarrollado diversos compuestos con una biología distinta que disminuya la alergenidad (Vrooman 2009).

La L-asparaginasa pegilada une el fármaco de manera covalente con polietilenglicol para disminuir su inmunogenicidad, extender su vida media plasmática sin afectar de manera significativa su eficacia (Fu C. 2007). En algunos reportes de casos de intolerancia a L-asparaginasa se ha utilizado este compuesto con éxito en pacientes pediátricos (Sikorska-Fic B, 1998). Otra alternativa de derivados biológicos distintos es la asparaginasa derivada de la *Erwinia chrysantemi*, la cual es bien tolerada en sustitución del derivado convencional que es derivado de *E. coli*. Hay estudios que muestran tolerancia en el 100% de los pacientes que fueron alérgicos a la L-asparaginasa convencional (Vrooman 2009).

Pero, incluso a pesar del uso de biológicos alternativos pueden presentarse eventos de reacción cru-

zada o nueva sensibilización. Un estudio prospectivo buscó intencionadamente reacción cruzada con anticuerpos anti-asparaginasa derivada de *E. coli* vs aquélla derivada de *Erwinia* y la PEG asparaginasa. De 16 pacientes con anticuerpos anti L-asparaginasa, 10 presentaron reacción cruzada a la asparaginasa PEG *in vitro*, mientras que no se mostró reactividad cruzada con aquélla derivada de *Erwinia chrysantemi* (Zalewska-Szewczyk 2009).

Lamentablemente, aunque estos derivados biológicos ofrecen una alternativa segura y prometedora para los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa convencional, no se encuentran disponibles en nuestro país ni en otros países en vías de desarrollo. Esta limitante lleva a cambios de protocolo de quimioterapia, para no tener que reexponer al paciente al fármaco. Sin embargo, cuando la aplicación es imperativa puede optarse por un protocolo de desensibilización para aplicación del mismo.

La reintroducción gradual de cantidades pequeñas del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica es la base de la desensibilización, con lo que se han generado múltiples protocolos de desensibilización para agentes quimioterapéuticos con éxito (Markman M 2000, Markman M 1999, Markman M 2004).

A partir de estos protocolos se han desarrollado protocolos de doce pasos, estandarizado, con tres soluciones del fármaco que permite el incremento gradual en la infusión y la concentración de la droga, alcanzando la dosis terapéutica en 6 horas (Castells M 2007), y que ha sido utilizado con éxito con otras drogas como el etopósido (Sweet AU 2001).

Debido a la importante reactividad de la molécula de L-asparaginasa, existen datos de hipersensibilidad que pueden presentarse hasta en el 30% de los pacientes; sin embargo, una parte importante de las reacciones se pueden controlar con premedicación. Los pacientes con reacciones anafilácticas son candidatos de manera idónea a cambio del tipo de asparaginasa, siendo éste un problema en países como el nuestro, en donde no se encuentran disponibles dichas preparaciones. La opción terapéutica para continuar el fármaco es la desensibilización, los estudios prospectivos muestran un éxito promedio de 70% (Soyer 2009), lo que resulta en una opción viable y con un rango aceptable de seguridad, que deberá evaluarse individualmente en cada paciente, dado el riesgo-beneficio que implica el procedimiento. En el caso de nuestro paciente, se tenía el antecedente de 3 eventos de anafilaxia, así como procesos alérgicos, lo que lo hizo candidato a protocolo de desensibilización más premedicación.

En lo que respecta a la premedicación, se utilizó esteroide y agonistas H1 y H2. Además de continuar medicación con ketotifeno que se había indicado previamente por sus antecedentes durante toda la reintroducción sin suspender. El uso de este medicamento también puede ser un coadyuvante para la desensibilización exitosa.

Aunque aún no se conocen los mecanismos moleculares que permiten la desensibilización, se cree que al aplicar el medicamento en dosis graduales se logra saturar receptores IgE para evitar degranulación. Por este motivo, los esquemas son aplicados con diluciones muy bajas de manera inicial y una vez tolerado el fármaco se permite su gradual incremento en concentración. Sin embargo, se comenta que una vez lograda la desensibilización no deberá suspenderse el fármaco para mantener esta tolerancia. De ser suspendido, se deberá desensibilizar nuevamente ante la siguiente aplicación. En el caso particular, nuestro paciente, al faltar únicamente 4 dosis, el Servicio tratante modificó el intervalo de administración para completarlo en 4 días seguidos bajo vigilancia hospitalaria en piso. La administración se solicitó en su mayor parte vía intramuscular por el riesgo de toxicidad secundaria. Por lo que decidimos administrar únicamente 1/3 del total de la dosis en forma intravenosa inicial, para posteriormente completar la dosis de forma intramuscular, lográndose que la última dosis fuera exclusivamente IM. La aplicación combinada resulta una opción de protocolo para desensibilización que en este caso resultó segura. Es difícil establecer estudios prospectivos en el caso de los protocolos de desensibilización, sin embargo el estudio de Soyer muestra una seguridad aceptable y viable para utilizarla en los lugares donde no contamos con otra alternativa terapéutica.

CONCLUSIONES

Es primordial documentar la experiencia institucional para establecer en el Servicio protocolos que pueden servir como modelos ante nuevos casos. De igual manera, es importante reportar los mismos en la literatura nacional, ya que son escasos los artículos donde se describe y forma aplicación de los mismos. Ya que los protocolos de desensibilización a fármacos se encuentran basados en el ensayo y error, así como experiencia clínica, documentarlos permitirá llevar a cabo modificaciones viables para las distintas necesidades de pacientes e instituciones. El conocimiento del manejo en reacciones de hipersensibilidad da al médico tratante los medios para tomar una decisión informada y proceder como considere óptimo. Deberá tomarse en cuenta el riesgo/beneficio de manera individual en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981; 94: 66-72.
2. Vervoot D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-1514.
3. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(3): 253-62.
4. Rosi F, Incorvania C, Mauro M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic antineoplastic agents. *Recenti Prog Med* 2004; 95(10): 476-81. Abstract.
5. Lee C, Ganos M, Klausermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(3): 179-87; quiz 187-9, 222. Review.
6. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 121-122.
7. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001; 24(10): 767-79.
8. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin* 2001; 17(3): 483-502.
9. Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(12): 1977-84.
10. Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Bodalski J. Development of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(5): 600-2.
11. Albertsen BK, Schrøder H, Jakobsen P, Avramis VI, Müller HJ, Schmiegelow K, Carlsen NT. Antibody formation during intravenous and intramuscular therapy with *Erwinia* asparaginase. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(5): 310-6.
12. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, Kelly KM, Laverdière C, Michon B, Schorin M, Cohen HJ, Sallan SE, Silverman LB. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug 11. *Erwinia* asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. E print.
13. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 895-9.
14. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Evans WE, Sandlund JT, Rivera GK, Wang B, Pui CH, Relling MV. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli*/asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12(10): 1527-33.
15. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, MBynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibody against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med* 2009; 9: 113-116.
16. Sikorska-Fic B, Makowska K, Rokicka-Milewska R. New possibilities of treatment with PEG-L-asparaginase in patients with acute lymphoblastic leukemia sensitized to L-asparaginase *E. coli* and erwinase. *Wiad Lek* 1998; 51 Suppl 4: 233-6. (Abstract).
17. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belison J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 102-105.
18. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B et al. Initial experience with novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin hypersensitivity reactions. *J Cancer Resp Clin Oncol* 2004; 130: 25-28.
19. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belison J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 427-429.
20. Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies in Pichler WJ (ed) *Drug Hypersensitivity*. Basel Karger 2007: 413-425.
21. Sweet AU, Stieber DA. Successful etoposide desensitization protocol in autologous stem cell transplant. *J Oncol Pharm Practice* 2001; 7: 55-56.
22. Marín-Pozo JF, Carmona-Alvarez MT, Toledo-López A, Salas-García A, Oya Álvarez-de Morales B, Ramírez-Huertas JM. [Asparaginase desensitization in two patients with previous hypersensitivity]. *Farm Hosp* 2006; 30(2): 132-4.
23. Guo Y. [Desensitization therapy of acute lymphocytic leukemia with injection of L-asparaginase (Report of 5 cases)]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43(4): 309-10. Chinese.
24. 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. PubMed PMID: 9564820.
25. Dao C, Zittoun R, Bousser J. [A technic for "desensitization" in case of asparaginase anaphylaxis during acute leukemia]. *Nouv Presse Med* 1973; 2(16): 1073. French.
26. Jaffe N, Traggis D, Das L, Moloney WC, Hann HW, Kim BS, Nair R. L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. *Cancer Res* 1971; 31(7): 942-9.
27. Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Nelson L, Burchenal J, Karnofsky D, Murphy ML. *E. coli* L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. *Cancer* 1970; 25(2): 306-20.