

Desensibilización a rituximab: reporte de un paciente pediátrico en protocolo de trasplante de células hematopoyéticas

D Esparza-Carrillo,* M Rodríguez-González,** AA Azamar-Jácome,**
E Venegas-Montoya,** CA Falck-Fuentes,*** G López-Hernández,****
N Ramírez-Uribe,**** DA Mendoza-Hernández*****

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente femenino de 8 años de edad, con diagnóstico de anemia de Fanconi en protocolo de trasplante de células madres hematopoyéticas. Se trata de un trasplante haploidéntico de sangre periférica, con depleción celular mediante selección positiva de CD 34+. El donador es vivo relacionado: padre. La paciente cuenta con serología positiva para anticuerpos anti HLA I y II, por lo tanto como parte del acondicionamiento para el trasplante, se indica el uso del anticuerpo monoclonal quimérico rituximab (anti CD 20). A los 30 minutos (dosis 50 mg y velocidad de infusión 100 mL/h) de la primera infusión del medicamento presenta reacción anafiláctica con síntomas cardiovasculares y respiratorios: sibilancias, dificultad para respirar, pulsos débiles, llenado capilar retardado y fiebre. Se discute el uso de rituximab en esta paciente ya que es esencial para disminuir las posibilidades de falla primaria al injerto, por lo que se decide que es la mejor opción terapéutica. Se considera candidata a aplicación de protocolo de desensibilización, descrito por Castells y Hong con lo que se busca obtener una tolerancia transitoria a la administración de un medicamento al que presentó reacción de hipersensibilidad tipo I grave. Bajo vigilancia estrecha y monitorización continua, se realiza la administración siguiendo el protocolo de 12 pasos, con tres soluciones con dilución 1:100, 1:10 y finalmente la concentración habitual, con velocidad de infusión con incrementos graduales. Se premedica con montelukast, ácido acetilsalicílico y cloropiramina. Se logra administrar la dosis total de 375 mg/m²SC/do de rituximab sin presentar reacciones alérgicas. Finalmente recibe satisfactoriamente las cuatro dosis indicadas de rituximab necesarias para el acondicionamiento pretrasplante, todas bajo este esquema de desensibilización, sin presentar reacciones alérgicas.

Conclusión: Los anticuerpos monoclonales son terapias sumamente efectivas con una alta especificidad y afinidad por una proteína o molécula blanco. El rituximab se usa en protocolos de acondicionamiento para trasplante de células madre hematopoyéticas, permitiendo realizar trasplantes haploidénticos a pacientes con anticuerpos anti HLA donador específico positivos disminuyendo así el riesgo de falla al injerto. El uso del rituximab está limitado por las reacciones de hipersensibilidad que causa, siendo de éstas la más grave la anafilaxia. Mediante protocolos de desensibilización como el utilizado en este caso se puede administrar con seguridad el medicamento que represente la mejor opción terapéutica, sin necesidad de recurrir a opciones terapéuticas alternas que serían potencialmente más tóxicas o con resultados menos eficaces. Los procedimientos de desensibilización deben ser individualizados a las reacciones alérgicas presentadas por el paciente y a los protocolos descritos en la literatura. Deben ser realizados siempre por personal calificado,

* Pediatra.

** Residente de primer año, Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

*** Residente de segundo año, Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

**** Médico adscrito, Servicio de Trasplante.

***** Médico adscrito, Servicio de Alergia Pediátrica.

ser supervisados en todo momento con la posibilidad de intervenir de forma oportuna en caso de presentarse reacciones alérgicas graves como la anafilaxia. Es el primer caso descrito sobre una desensibilización exitosa a rituximab en paciente pediátrico.

Palabras clave: Desensibilización, anticuerpos monoclonales, rituximab, células madres hematopoyéticas.

ABSTRACT

*We present the case of an eight-year-old female girl with the diagnosis of Fanconi's anemia. The patient is going through the process of a stem cell transplant. The donor in this case is the father; it is a haploidentical, peripheral blood transplant with selective cell depletion with a CD 34+ marker. Donor specific antibodies (DSA) against HLA are positive, so a conditioning protocol with rituximab is prescribed. Thirty minutes after the first rituximab infusion (dose received 50 mg at infusion rate of 100 mL/h) the patient presents with an anaphylactic reaction: sudden onset of wheezing, shortness of breath, prolonged capillary refill, weak pulses and fever. The use of rituximab is considered essential in this patient given the high risk of primary graft failure, so it is decided to use a rapid desensitization protocol as described by Castell and Hong aiming to achieve a transitory tolerance by administering a drug with a previous type 1 hypersensitivity reaction. The procedure is performed under strictly supervised conditions. The infusion is administered in 12 steps, with 3 solutions, each of these with a dilution of 1:100, 1:10 and the usual dilution. The rate of infusion is augmented gradually. Before the infusion the patient is treated with montelukast, acetyl salicylic acid and cloropiramine. The total dose of 375 mg/m²BS/do is administered without hypersensitivity reactions. The patient successfully receives four complete doses of rituximab as prescribed, all of these infusions administered under the same protocol of rapid desensitization. There were no adverse effects nor allergic reactions reported. **Conclusion:** Monoclonal antibodies are highly effective therapies with a high specificity and affinity for a protein or target molecule. Rituximab is used in desensitization protocols in patients undergoing haploidentical stem cell transplant who are positive for donor specific antibodies anti-HLA, thus reducing the risk of primary graft failure. Rituximab use is limited by the hypersensitivity reactions caused by it, with anaphylaxis being the most serious of them. Using rapid desensitization protocols as described in this case the drug can be administered safely thus eliminating the need to use therapeutic alternatives that could have serious adverse effects or be less effective. Rapid desensitization procedures should be individualized to the clinical presentation of previous reactions and to the existing protocols. These procedures should be performed under expert supervision. This is the first pediatric case reporting successful rituximab desensitization.*

Key words: Drug desensitization, monoclonal antibodies, rituximab, stem cell.

INTRODUCCIÓN

La producción de anticuerpos monoclonales (AcMc) *in vitro* se describió por primera vez en 1975, y en la actualidad son herramientas terapéuticas indispensables en padecimientos oncológicos, alérgicos, infecciosos, autoinflamatorios, autoinmunes y cada vez se describen nuevas aplicaciones. Tienen la capacidad de unirse con alta especificidad y afinidad a una molécula blanco provocando respuestas individualizadas al padecimiento que se está tratando.¹ Hay un espectro ilimitado de padecimientos en los que se estudia el uso de anticuerpos monoclonales; sin embargo, durante mucho tiempo su uso se vio limitado, por un lado, por las reacciones alérgicas causadas por éstos y, por otro, la producción de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento. Los anticuerpos quiméricos y humanizados se realizan con técnicas de ingeniería genética, dando como resultado una molécula 65 y 95% humana, respectivamente. Estos AcMc tienen una vida media más larga e inmunogenicidad reducida; sin embar-

go, su uso aún provoca reacciones alérgicas considerables y anticuerpos neutralizantes.²

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, IgG1 dirigido contra el dominio extracelular del antígeno CD20. Produce lisis de células B mediada por la vía clásica complemento. Cuando la porción Fc del anticuerpo es reconocida por los receptores correspondientes se induce citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente. También puede iniciar apoptosis e influenciar la capacidad de las células B para responder a antígenos u otros estímulos. Tras la infusión de rituximab ocurre una depleción rápida de células B en sangre periférica.¹

El rituximab se usa en padecimientos oncológicos (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica) y autoinmunes (granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide).³

En el caso específico de protocolos de trasplante, ya sea de células hematopoyéticas o de órgano sólido se ha propuesto el uso del rituximab como parte de uno de los protocolos de acondicionamiento para erradicar los

anticuerpos anti HLA en el receptor. Éste incluye habitualmente: plasmaféresis, infusión de rituximab y aplicación de inmunoglobulina humana.^{4,5} Su importancia radica en que los pacientes aloimmunizados tienen un riesgo incrementado de falla primaria al injerto. Se reporta una incidencia de falla al injerto del 27 al 75% en pacientes con anticuerpos donador específicos anti HLA en dos series de casos de TCH haploideéntico.⁶ Otra serie de 24 casos reporta falla al injerto de 75% en pacientes aloimmunizados contra HLA contra 5% de falla al injerto en pacientes no aloimmunizados.⁷

En el caso específico de la anemia de Fanconi (AF), que es la causa más común de falla de médula ósea constitucional, la gran cantidad de transfusiones es un factor de riesgo para la creación de estos anticuerpos donador específicos y por lo tanto a la falla de injerto.⁸ Para estos pacientes los protocolos que incluyen rituximab se vuelven esenciales en el acondicionamiento pre trasplante a pesar de las reacciones alérgicas o anafilácticas asociadas con su aplicación.⁹

Las reacciones alérgicas a anticuerpos monoclonales varían dependiendo del agente e incluyen reacciones agudas desde muy leves hasta fatales, se han descrito diversos mecanismos de hipersensibilidad como la enfermedad del suero, reacciones cutáneas leves hasta muy graves como síndrome de Stevens Johnson y reacciones anafilácticas. También se describen casos de idiosincrasia asociadas con su uso. Los pacientes tratados con infusión de rituximab pueden presentar diversas reacciones descritas por el fabricante: urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, infarto al miocardio, fibrilación ventricular, choque cardiogénico, eventos anafilactoides o muerte.¹⁰

Usualmente éstos ocurren durante la primera infusión, de 30 a 120 minutos después de iniciada ésta y disminuyen habitualmente en exposiciones subsecuentes. Aproximadamente el 80% de las reacciones fatales a la infusión ocurren con la primera infusión, sin embargo, se pueden presentar reacciones en la primera exposición o en exposiciones subsecuentes.¹⁰

Se reportan reacciones consistentes con fenómenos de hipersensibilidad tipo I en 5 al 10% de pacientes tratados con rituximab. Las pruebas de alergia cutáneas usualmente son negativas por lo que el mecanismo de acción no es necesariamente dependiente de IgE. El tipo y velocidad de las reacciones así como la respuesta a epinefrina, sugieren que en estas reacciones están involucradas células con mediadores inflamatorios preformados como mastocitos y basófilos.¹¹

Cuando se cuenta con el antecedente de una reacción adversa por medicamentos mediada por mecanismos inmunológicos se habla de una alergia a dicho medicamento. Si se trata de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, la desensibilización rápida puede ser utilizada con

el objetivo de crear tolerancia temporal a dichos medicamentos: disminuyendo la probabilidad de manifestaciones clínicas de alergia. Esto se logra por medio de la administración gradual de la dosis total del medicamento a lo largo de varias horas, siendo las células blanco de este procedimiento los basófilos y mastocitos, ya que se previene su activación y efecto como principales mediadores de este tipo de reacciones alérgicas.¹¹

Los protocolos para desensibilización a medicamentos han sido ampliamente reportados con respecto a medicamentos que representan la mejor opción terapéutica en escenarios donde los beneficios superan los riesgos de su administración. Hay ejemplos tales como la administración de antibióticos, antiinflamatorios y agentes quimioterápicos. En el 2009, Castells y colaboradores publicaron la primera serie de casos grande de desensibilización a anticuerpos monoclonales entre éstos rituximab. Reportaron 105 desensibilizaciones en 23 pacientes. Los pacientes con reacciones concordantes con eritema multiforme, Stevens-Johnson o enfermedad del suero fueron excluidos de los protocolos de desensibilización. Se utilizó un método de 12 pasos con premedicación con difenhidramina o hidroxicina y famotidina o ranitidina. El acetaminofén y los glucocorticoides no se usaron de rutina pero se agregaron en algunos casos dependiendo de los protocolos existentes para oncología o reumatología. Se administraron tres soluciones en 12 pasos, en cada paso se incrementó de 2 a 2.5 veces la velocidad de infusión. Las solución 1 preparada a una dilución de 1 a 100 de la solución final, la solución 2 preparada en una dilución de 1:10 de la concentración final y la solución 3 calculada substrayendo la dosis deseada a la dosis acumulada en los pasos 1 al 8. Se reportó que las reacciones presentadas durante la desensibilización fueron menos severas que las reacciones iniciales.¹⁰ Se observaron reacciones en 29% de las desensibilizaciones y 90% de éstas fueron leves según la escala de Brown de gravedad de reacciones anafilácticas.

Se reporta en otros protocolos de desensibilización premedicación con ácido acetilsalicílico como profiláctico para reacciones cutáneas, montelukast para broncoespasmo y reacciones cutáneas como urticaria y para fiebre/escalofríos el uso de acetaminofén y glucocorticoides.

Los anticuerpos monoclonales tienen una vida media larga por lo que en muchas ocasiones el efecto de la desensibilización se mantiene en infusiones subsecuentes. En otros casos las desensibilizaciones repetidas causan tolerancia a largo plazo aun en ausencia del anticuerpo monoclonal circulante. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes requiere desensibilizaciones rápidas en todas las infusiones del medicamento.

CASO CLÍNICO

Escolar femenino referido al INP a los 8 años de edad. Proveniente del estado de Veracruz. Antecedente de

consanguinidad, los bisabuelos eran hermanos. Padre de 34 años sano, madre de 25 años sana, hermano de 4 años sano. Producto de la primera gesta, de término, desarrollo psicomotor aparentemente normal, alergias, traumatismos, cirugías negadas. Somatometría dentro de percentilas normales, esquema de vacunación incompleto. A la exploración física con cara triangular, implantación baja de pabellones auriculares, microtia derecha, hipoplasia de eminencias tenar e hipotenar, digitalización de ambos pulgares, manchas café con leche en antebrazos, tronco y piernas. Resto normal.

A los 4 años presenta pancitopenia, el hematólogo de su unidad de referencia diagnóstica anemia de Fanconi (por fenotipo e hipoplasia renal). Es tratada con danazol, mesterolona, ácido fólico, complejo B, deferasirox con respuesta parcial y requerimientos transfusionales regulares. A su ingreso a este instituto se realiza biopsia de médula ósea reportando hipoplasia severa, celularidad 5-9% y ausencia de megacariocitos. En prueba de aberraciones cromosómicas se reporta positivo para anemia de Fanconi. Debido a los requerimientos transfusionales regulares y en incremento se considera que es candidata a trasplante alogénico de médula ósea.

Se realizan pruebas de compatibilidad sin encontrar donador emparentado HLA compatible. Se propone para trasplante haploidentico de donador paterno, de sangre periférica movilizada, depleción celular mediante selección positiva de CD 34+, cuenta con haplotipo con compatibilidad en 8/12 alelos.

Durante el protocolo de trasplante se solicitan anticuerpos anti HLA clase 1 y 2 encontrándose panel reactivo. Se decide, por lo tanto, administrar rituximab, realizar plasmaféresis y administrar inmunoglobulina con el fin de disminuir el riesgo de falla primaria del injerto.

Se administra primera dosis de rituximab 375 mg/m²SC/dosis, con premedicación con hidrocortisona, pa-

racetamol y clorpiramina, 30 minutos posterior a iniciada la infusión (dosis administrada 50 mg) presenta sintomatología respiratoria (dificultad respiratoria, disnea, sibilancias) que se asocia con síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náusea y vómito), se agregan datos de deterioro hemodinámico con datos de bajo gasto cardiaco (llenado capilar retardado, pulsos periféricos débiles) y fiebre. Se suspende administración de rituximab. Se administró oxígeno suplementario, un total de dos dosis de adrenalina (0.15 mg/kg/do), salbutamol nebulizado y esteroide sistémico para prevención de reacciones bifásicas. Con reversibilidad de los síntomas y remisión total del cuadro.

Debido a que la aplicación de rituximab en esta paciente era esencial para mejorar las probabilidades de un trasplante exitoso y mejorar su pronóstico y calidad de vida, se decide aplicar el medicamento bajo un esquema de desensibilización estrictamente supervisado. Se considera que el riesgo de anafilaxia en estas condiciones es menor que el beneficio esperado.

Se administró el medicamento bajo el protocolo de Castell y Hong. Se prepararon tres soluciones y se utilizan de menor a mayor concentración a lo largo de los doce pasos (*Cuadros I y II*). Debe de ser supervisados estrictamente por médicos alergólogos capacitados para

Cuadro I.

Preparación del medicamento:

Solución 1: se toman 10 mL de solución 2 + 240 mL NaCl 0.9%:
(1 mL = 0.0026368)

Solución 2: se toman 10 mL de solución 3 + 240 mL NaCl 0.9%:
(1 mL = 0.06592 mg)

Solución 3: 375 mg/m²SC/do = 412 mg de rituximab en 250 mL sf 0.9%
(1 mL = 1.648 mg)

Cuadro II.

Paso	Solución	Velocidad (mL/h)	Tiempo (min)	Dosis administrada (vol)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada
1	1	2	15	0.5	0.0013184	0.0013184
2	1	5	15	1.25	0.003296	0.0046144
3	1	10	15	2.5	0.006592	0.0112064
4	1	20	15	5	0.013184	0.0243904
5	2	5	15	1.25	0.0824	0.1067904
6	2	10	15	2.5	0.1648	0.2715904
7	2	20	15	5	0.3296	0.6011904
8	2	40	15	10	0.6592	1.2603904
9	3	10	15	2.5	4.12	5.3803904
10	3	20	15	5	8.24	13.6203904
11	3	40	15	10	16.48	30.1003904
12	3	80	15	20	32.96	63.0603904
				240	348.939610	412

el procedimiento, personal de enfermería y bajo monitorización continua. Se decidió premedicación con antagonista de receptores de leucotrieno (montelukast 10 mg vía oral dosis única), antiinflamatorio (ácido acetilsalicílico 325 mg vía oral dosis única),¹² antihistamínico (clorpiramina 20 mg IV dosis única).

Se realiza aplicación exitosa de la dosis total de rituximab sin que presente ningún síntoma de alergia. Siguiendo el protocolo de acondicionamiento previo al trasplante se administran en total cuatro dosis del medicamento (rituximab 375 mg/m²SC). Se lleva a cabo el mismo protocolo de desensibilización. En ninguna de las infusiones se presenta alguna reacción de hipersensibilidad.

DISCUSIÓN

Los protocolos de desensibilización a medicamentos permiten utilizar terapias que estarían contraindicadas en pacientes que previamente tuvieron alguna reacción alérgica grave e incluso potencialmente fatal. El uso de estos protocolos impide que se utilice una opción terapéutica inferior o con efectos adversos indeseables por el riesgo de reacciones alérgicas.

En este caso la paciente presenta una enfermedad grave, que pone en riesgo la vida, con gran decremento de la calidad de ésta, con requerimientos transfusionales cada vez mayores con un trasplante como la única opción curativa. El encontrar anticuerpos positivos anti HLA en esta paciente hace sumamente probable la falla primaria del injerto. El uso de rituximab como parte del acondicionamiento de la paciente se vuelve por lo tanto parte primordial del tratamiento a pesar de que la reacción alérgica presentada por la paciente puede clasificarse como severa (escala de Brown).³

Cerca del 70% de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales tiene un componente cutáneo, seguido por componente cardiovascular y respiratorio. La intensidad de las reacciones es variable, reportándose reacciones iniciales leves de 26%, moderadas de 48% y graves de 26%. No se conoce exactamente la fisiopatología de cada una de estas reacciones.¹³ Pueden surgir de mecanismos dependientes de IgE o independientes, por lo tanto las pruebas de reacción cutáneas pueden ser negativas o positivas. Los pacientes con alergia a medicamentos pueden estar o no sensibilizados y por tanto presentar un cuadro clínico dependiente o independiente de IgE, en el caso de este último, se conoce que las células efectoras en estas reacciones son principalmente los basófilos y los mastocitos. La desensibilización rápida ha sido utilizada principalmente en reacciones donde se demuestran mecanismos subyacentes de hipersensibilidad tipo I, aunque recientemente se han encontrado anticuerpos tanto IgG e IgE

contra anticuerpos monoclonales en suero, en pacientes previamente expuestos.¹⁴

Aún no se conocen los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la creación de una tolerancia temporal mediante la desensibilización rápida. Pruebas *in vitro* e *in vivo* en modelos murino muestran el papel de los mastocitos con una hiporreactividad al administrar los medicamentos en dosis desde muy bajas, con incremento gradual a intervalos establecidos hasta alcanzar dosis terapéuticas. Se evita la movilización de calcio, la degranulación de mastocitos, el metabolismo de ácido araquidónico y la transcripción génica de citocinas y quimiocinas principalmente factor de necrosis tumoral alfa y mediadores celulares formados *de novo* como los leucotrienos; inhibiendo así la función efectora de dichos mastocitos y evitando las reacciones de hipersensibilidad inmediatas.¹⁵ Además mediante la inhibición de producción de IL 6 y factor de necrosis tumoral alfa *de novo* también se suprime la fase tardía de hipersensibilidad.

La desensibilización rápida requiere categorizar la severidad y la naturaleza de la reacción de hipersensibilidad inicial. Evaluar los riesgos y beneficios. En caso de que se establezca la necesidad de realizar el procedimiento, se sugiere determinar sensibilización previa al medicamento por medio de pruebas cutáneas. De esta manera se puede establecer un protocolo individualizado a las necesidades del paciente. Se debe adecuar la premedicación al procedimiento de desensibilización dependiendo de cada caso particular.¹⁵

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales son terapias sumamente efectivas. El rituximab se usa en protocolos de acondicionamiento para trasplante de células madre hematopoyéticas, permitiendo realizar trasplantes haploidénticos a pacientes con anticuerpos anti HLA donador específico positivos con menor riesgo de falla al injerto. El uso del rituximab se asocia con un porcentaje significativo de reacciones alérgicas, desde leves hasta muy graves la anafilaxia. Mediante el desarrollo y utilización de protocolos de desensibilización como el utilizado en este caso, se puede administrar con seguridad el medicamento que representa la mejor opción terapéutica. Los procedimientos de desensibilización deben ser individualizados a las reacciones alérgicas de cada paciente, deben ser realizados siempre por personal calificado y con experiencia en manejo de su aplicación así como de las complicaciones asociadas con su administración. Siempre deben ser realizados en medio hospitalario que cuente con material y equipo necesario en caso de presentarse reacciones alérgicas graves. Es el primer caso descrito sobre una desensibilización exitosa a rituximab en paciente pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (5): 615-622.
2. Berger M, Shankar P, Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci*. 2002; 324 (1): 14-30.
3. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (2): 371-376.
4. Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-mediated rejection: pathogenesis, prevention, treatment, and outcomes. *J Transplant*. 2012; 2012: 201754.
5. Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev*. 2014; 258 (1): 183-207.
6. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009; 88 (8): 1019-1024.
7. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21 (8): 1392-1398.
8. Zecca M, Strocchio L, Pagliara D, Comoli P, Bertaina A, Giorgiani G et al. HLA-haploidentical T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20 (4): 571-576.
9. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyoda M. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005; 9 (3): 408-415.
10. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8 (1): 43-52.
11. Brennan PJ, Rodriguez-Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (6): 1259-1266.
12. Breslow RG, Caiado J, Castells M. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102 (2): 155-160. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5.
13. Castells M, Tennant NM, Sloane D, Hsu I, Barrett N, Hong D et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (3): 574-580.
14. Ataca P, Atilla E, Kendir R, Bavbek S, Ozcan M. Successful desensitization of a patient with rituximab hypersensitivity. *Case Reports Immunol*. 2015; 2015: 524507. doi: 10.1155/2015/524507.
15. Castells MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24 (2): 72-79.

Dirección para correspondencia:
Mónica Rodríguez-González
E-mail: mon.medley@gmail.com