



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Desensibilización para L- asparginasa.
Reporte de un caso en el Instituto Nacional
de Pediatría y Revisión de la literatura.**

P R E S E N T A :
DRA. LETICIA HERNÁNDEZ NIETO
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TUTOR DE TESIS:
DR. ÁLVARO PEDROZA MELÉNDEZ



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

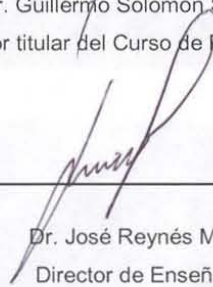
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dr. Guillermo Sólomon Santibañez
Profesor titular del Curso de Pediatría Médica



Dr. José Reynés Manzur
Director de Enseñanza.



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de pre y posgrado



Dr. Álvaro Pedroza Meléndez
Tutor del trabajo de fin de curso

ÍNDICE	
1. Resumen	1
2. Antecedentes	3
3. Justificación	6
4. Planteamiento del problema	7
5. Objetivos	7
6. Diseño del estudio	7
7. Material y Métodos	7
8. Tamaño de muestra	7
9. Resultados	
-Presentación del caso	7
-Descripción narrativa de la literatura	9
-Discusión	13
10. Conclusiones	14
11. Bibliografía	15

RESUMEN

Título: Desensibilización para L asparginasa. Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Pediatría y Revisión Narrativa de la Literatura.

Autor Dra. Leticia Hernández Nieto.

TUTOR: Dr. Álvaro Pedroza Meléndez.

1. ANTECEDENTES

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos son capaces de inducir reacciones severas de hipersensibilidad, situación que limita el uso de estas drogas para algunos pacientes. Se asocian principalmente a fármacos específicos: Componentes de platino, epipodofilotoxinas, asparginasa, taxanos, procarbazinas pudiendo involucrar mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. L-asparginasa tiene una tasa elevada de reacciones tipo I mediadas por IgE .

La hipersensibilidad a L asparginasa llega desarrollarse del 20 hasta el 40% de los pacientes con presencia de anticuerpos anti-asparginasa. Hay derivados biológicos que muestran una mejor tolerancia en los pacientes que fueron alérgicos a la L asparginasa convencional, pero incluso con estos, pueden presentarse eventos de reacción cruzada. Estos ofrecen una alternativa segura y prometedora para los pacientes con reacciones de hipersensibilidad pero no se encuentran disponibles en nuestro país. Por lo tanto en pacientes en quienes es inminente la administración del fármaco requieren desensibilización para reanudar la aplicación del mismo.

2. JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no se cuenta con alternativas de los derivados biológicos distintos de asparginasa convencional para los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los protocolos de desensibilización a medicamentos son basados en experiencias clínicas empíricas en base a ensayo y error. Existen pocos protocolos descritos en la literatura internacional y nacional para L asparginasa siendo por este motivo importante documentar experiencia en pacientes pediátricos del Instituto.

4. OBJETIVOS

Objetivos General

Reportar el caso de protocolo exitoso de desensibilización para L asparginasa en un paciente pediátrico con antecedente de anafilaxia en el Instituto Nacional de Pediatría

Objetivo secundario

Describir los protocolos para desensibilización utilizados para L asparginasa reportados en la literatura.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

Reporte de caso con recolección de datos en el expediente.

9.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Reporte de caso

10. RESULTADOS

Masculino de 8 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en 2ª recaída a SNC que amerita desensibilización para L asparginasa. Se aplica un protocolo modificado con administración mixta intravenosa + intravascular con administración cotidiana con éxito. La revisión de la literatura para la descripción de los protocolos para este fármaco en específico es escasa con 9 artículos

11. 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 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, documentar un mayor número de casos permitirá llevar a cabo modificaciones viables para las distintas necesidades de pacientes e instituciones.

Desensibilización para L asparginasa. Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Pediatría y Revisión Narrativa de la Literatura.

Dra. Leticia Hernández Nieto.
TUTOR: Dr. Álvaro Pedroza Meléndez.

1. ANTECEDENTES

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 utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas 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 conllevan una reacción similar. (Sheperd 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, asparginasa, 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. En una revisión de 30 años de reacciones de hipersensibilidad asociadas a los agentes quimioterapéuticos se observó qué tipo de mecanismo se relacionaba con los diversos agentes terapéuticos:

Los derivados de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) se asocian a reacciones mediadas por IgE, en cambio los Taxanos generalmente cursan con reacciones no mediadas por IgE y la premedicación con antihistamínicos y esteroide suele ser efectiva. La procarbazina puede ser mediada por IgE pero también se asocia a reacciones tipo III manifestadas por toxicidad pulmonar y cutánea; y las epidofilotoxinas, igualmente pueden involucrar mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

La asparginasa 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)

Cuadro 1. Presentación usual de reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos	
Droga	Manifestaciones Clínicas
Carboplatino	Urticaria y angioedema, broncoespasmo, hipotensión, exantema. Generalmente después de 6 ciclos.
Oxaliplatino	Urticaria y angioedema, broncoespasmo, hipotensión, exantema, anemia hemolítica, síndrome de liberación de citocinas.
Paclitaxel	Urticaria y angioedema, broncoespasmo, hipotensión, exantema. Comúnmente en la primera o segunda dosis.
L-Asparaginasa	Urticaria y angioedema, broncoespasmo, hipotensión y exantema, generalmente después de al menos dos semanas de administración
Procarbazina	Exantema maculopapular, urticaria y angioedema, alérgica, necrólisis epidérmica tóxica.
Epipodofilinas	Disnea, hipotensión y broncoespasmo.
Modificado de Lee 2009	

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

La asparginasa se ha establecido como componente en el tratamiento de leucemias por 40 años. Su efecto antitumoral resulta de la depleción de aspargina, aminoácido esencial para las células leucémicas, 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 asparginasa puede llevar al desarrollo de anticuerpos específicos y reacciones de hipersensibilidad.

La hipersensibilidad a L asparginasa llega desarrollarse del 20 hasta el 40% de los pacientes. (Vrooman 2009) (Marín J,2006) Esto se debe a la naturaleza altamente reactiva de la molécula de L asparginasa, que resulta de su elevado peso molecular en combinación con una estructura cuaternaria compleja que ocasiona sensibilización. Se ha demostrado presencia de anticuerpos anti-asparginasa en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, encontrando IgG1, IgG3 e IgG4 elevados en sangre periférica (Soyer 2009)

Las reacciones alérgicas a L asparginasa se presentan por el desarrollo anticuerpos anti-asparginasa, la cual como cualquier reacción de tipo I requiere de una exposición previa para la sensibilización, que ocurre en la fase de inducción. Durante la primera exposición están ausentes los anticuerpos anti-asparginasa, 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 del grupo de L aspar con una biología distinta que disminuye la alergenicidad. (Vrooman 2009)

La L asparginasa Pegilada une la sustancia activa de manera covalente con polietilén glicol para disminuir su inmunogenicidad y extender su vida media plasmática sin afectar de manera significativa su eficacia. (Fu C. 2007) En algunos reportes de caso de intolerancia a L asparginasa se ha utilizado este compuesto con éxito en pacientes pediátricos. (Sikorska-Fic B, 1998)

Otra alternativa de derivados biológicos distintos es la asparginasa derivada de la *Erwinia chrysantemi*, la cual es bien tolerada en sustitución de el derivado convencional que es derivado de *E. coli*. Hay estudios que muestran tolerancia en el 100% de los pacientes que fueron alérgicos a L asparginasa convencional. (Vrooman 2009)

Pero incluso a pesar del uso de biológicos alternativos pueden presentarse eventos de reacción cruzada o nueva sensibilización. Un estudio prospectivo buscó intencionadamente reacción cruzada con anticuerpos anti-asparginasa derivada de *E. coli* vs aquella derivada de *Erwinia* y la PEG asparginasa. De 16 pacientes con anticuerpos anti L asparginasa, 10 presentaron reacción cruzada a la asparginasa PEG in Vitro mientras que no se mostró reactividad cruzada con aquella derivada de *Erwinia chrysantemi* (Zalewska-Szewczyk 2009)

La búsqueda de anticuerpos vs asparginasa derivada de *Erwinia* durante inducción y reinducción tras aplicación intravenosa e intramuscular mostró resultados similares en cuanto al tiempo de producción de anticuerpos reportados con el tipo convencional de asparginasa derivada de *E coli*. En la fase de inducción ningún paciente produjo anticuerpos mientras que en la segunda aplicación 1 de los 8 pacientes con tratamiento intravenoso y 3 de 11 con aplicación intramuscular desarrollaron anticuerpos. Sin embargo en este caso ninguno de los pacientes que desarrollo anticuerpos presentó evento clínico de hipersensibilidad.(Albertsen 2002)

Lamentablemente, aunque estos derivados biológicos ofrecen una alternativa segura y prometedora para los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a L asparginasa 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 ha desarrollado protocolos de doce pasos, estandarizado, con tres diluciones del fármaco que permite el incremento gradual de infusión y concentración de la droga alcanzando la dosis terapéutica en 6 horas utilizándose con éxito con otras drogas como el etopósido. (Sweet AU 2001) (Castells M 2007)

El diagnóstico de 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 esta 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 puede estar indicado en estos fármacos la realización de una prueba cutánea. Con L asparginasa también puede realizar una prueba cutánea, pero esta no se encuentra validada (Lee 2009)

2. JUSTIFICACIÓN

Es de vital importancia reconocer los efectos adversos relacionados al uso de los medicamentos más utilizados; en especial uno cuyos efectos graves se asocian a cuadros de anafilaxia que pueden poner en riesgo la vida del paciente. En nuestro medio no se cuenta con alternativas de los derivados biológicos distintos de asparginasa convencional (no se encuentran a la venta en el país) para los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad. Aquellos casos en los que no es suficiente la premedicación y no puede cambiar el tipo de quimioterapia por lo inminente que resulte para el tratamiento del paciente, son candidatos a protocolo de desensibilización. Considerando que los protocolos de desensibilización se basan en experiencia, ensayo y error es de suma importancia documentarlos. En los anales del Instituto Nacional de Pediatría no ha sido documentados casos de desensibilización para quimioterapia además de ser escasa la literatura nacional en que se describen, por lo que deben reportarse para ampliar conocimiento y servir de cómo base en futuros problemas terapéuticos en nuestro hospital.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los protocolos de desensibilización a medicamentos son basados experiencias clínicas empíricas en base a ensayo y error. Existen pocos protocolos descritos en la literatura internacional y nacional para L asparginasa siendo por este motivo importante documentar experiencia en pacientes pediátricos del Instituto.

4.OBJETIVOS

Objetivos General

Reportar el caso de protocolo exitoso de desensibilización para L asparginasa en un paciente pediátrico con antecedente de anafilaxia en el Instituto Nacional de Pediatría

Objetivo secundario

Describir los protocolos para desensibilización utilizados para L asparginasa reportados en la literatura.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Reporte de caso de con recolección de datos en el expediente.

7.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Reporte de caso

8. RESULTADOS

Se presenta el caso de un masculino de 8 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en 2ª recaída a SNC, que tiene historia de enfermedad alérgica (rinitis alérgica, prurigo por insectos e hiperreactividad bronquial) así como múltiples reacciones adversas a distintas drogas durante su tratamiento oncológico de diversos grados. Leves, cursando únicamente afección cutánea, a citarabina y metotrexate y severas, con anafilaxia para etopósido y L asparginasa por lo que ameritó desensibilización a quimioterapéuticos para su tratamiento.

Se diagnóstico 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 asparginasa. Durante la administración del mismo cursó con reacción adversa al fármaco manifestada en ambos medicamentos con exantema y edema facial por lo que ameritó premedicación para aplicar la quimioterapia. Posteriormente y 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. Tres año posteriores presenta recaída de la enfermedad con infiltración a sistema nervioso central (1era recaída) por lo cual se vuelve necesario administrar nuevamente etopósido y L asparginasa. Se considera candidato para protocolo de desensibilización para etopósido y únicamente premedicación para L asparginasa se aplica quimioterapia sin complicaciones. Durante su evolución cursa nuevamente con recaída a sistema nervioso (2ª recaída) Se inicia nuevo esquema de quimioterapia en esta ocasión sin etopósido pero con readministración L asparginasa. Nuevamente se premedica y se mantiene con ketotifeno ante antecedentes de importancia por reacciones alérgicas. A pesar de los fármacos presenta en la 6ª dosis (de 10 dosis totales) de L asparginasa 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 asparginasa 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 asparginasa.

Posterior a la revisión de los mismos y considerando con el servicio tratante como prioridad para poder continuar tratamiento (inducir ala remisión para trasplante de médula ósea) completar esquema se aplicó un protocolo modificado con administración diaria de L asparginasa completando las 4 dosis faltantes.

Medicación diaria: Ketotifeno 1mg

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

Primera dosis: (L-asparginasa 10,000 unidades Totales) Un tercio de la dosis se administró intravenosa de la siguiente forma: Dosis IV total 2775 unidades.

Bolsa 1: 25 UI (unidades internacionales) en 200ml de SF 0.9% a pasar en 4 hrs.

Bolsa 2: 250 UI en 200ml SF 0.9% administradas en 4hrs

Bolsa 3: 2500 UI en 4 hrs. Tiempo total: 16hrs.

Al finalizar la administración intravenosa se administró intramuscularmente 6250 unidades de L-asparginasa. El paciente presentó 2 horas después eritema periorbitario leve que cedió con dosis de antihistamínico

Segunda dosis: Se omitió la primera bolsa iniciando I

Bolsa 2 con 250 UI más 200ml SF 0.9% en 4hrs.

Bolsa 3: 2500 u en 4 hrs. Tiempo total: 8hrs.

Dosis intramuscular de 6250 unidades, nuevamente presentó eritema periorbitario leve que cedió con la dosis correspondiente de antihistamínico.

Tercera dosis: Se decidió incrementar la dosis intramuscular omitiendo la bolsa 2.

Se administró de manera intravenosa 1000 u de L aspar en 200ml de SF 0.9% en 4 hrs.

Posteriormente se inyectó dosis intramuscular 9000 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. Se logró la inducción a remisión y el paciente ha sido trasplantado.

Revisión Narrativa de la literatura

Se revisaron las bases de datos de PubMed, LILACS y EBSCO, Medlatina con las siguientes palabras claves y términos MeSH: “Hipersensitivity”, “Desensitization” “Asparaginase” “Protocol” “Desensibilización” “Hipersensibilidad” “L asparginasa” “Asparginasa” “Protocolo”

Base de Datos	Número de artículos
PubMed	9
LILACS	0
EBSCO	0
TOTAL artículos encontrados	9

De los 9 artículos con protocolos específicos para L asparginasa se realizaron las siguientes revisiones:

- 6 fueron revisados describiendo sus características.
- 3 de ellos no pudieron ser revisados por tratarse de revistas locales en Francés, Chino e Italiano sin texto disponible vía electrónica.

Todos los protocolos encontrados fueron con aplicación intravenosa, siendo por esto diferente nuestro protocolo con aplicación mixta (intravenosa combinada con intramuscular). Ver especificaciones de cada uno en TABLA 2.

TABLA 2.

Referencia	Idioma	Resumen (Abstract) disponible	Artículo disponible formato	Descripción protocolos tratamiento	# pacientes descritos	Protocolo(s) desensibilización utilizado	Resultados	comentario
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 Apr;123(4):895-9	I	Si	si	1. cambio de fármaco 2. Uso exclusivo premedicación : metilprednisolona 2mgkgdo 13, 7 y 1 hora previo a dosis más hidrocina 1mgkgdo y ranitidina 1mgkgd una hora antes. 3. Desensibilización: infusión INTRAVENOSA iniciando a 1u de Asparginasa doblando la dosis cada 10 minutos hasta alcanzar la dosis deseada	19	A.3 pacientes cambio PEG asparginasa B.8 con reacción sistémica hipersensibilidad SIN anafilaxia PROTOCOLO premedicación exclusivamente: 5 con administración exitosa C. 3 con anafilaxia que fueron desensibilizados y premeditados con nuevo cuadro de anafilaxia	a. tolerancia a nuevo fármaco b. 5 toleraron y 3 presentaron anafilaxia. Se desensibilizaron y nuevamente presentaron anafilaxia c. 7 de 8 toleraron desensibilización 70% del total de pacientes premeditados y/o desensibilizados toleraron aplicación del medicamento.	
Marín Pozo JF, Carmona Alvarez MT, Toledo López A, Salas García A, Oya Alvarez de Morales B, Ramírez Huertas JM. [Asparaginase desensitization in two patients with previous hypersensitivity]. Farm Hosp. 2006 Mar-Apr;30(2):132-4	E	si	si	INTRAVENOSO DOSIS inicial 1UI Asparginasa doblando la dosis cada 10 minutos hasta dosis deseada. Dosis subsecuentes. Iniciando con 50UI de asparginasa doblar la dosis cada 10 minutos hasta dosis deseada	2	Mismo protocolo en ambos pacientes	Tolerancia adecuada en ambos casos.	
Guo Y. Desensitization therapy of acute lymphocytic leukemia with injection of L-asparaginase (Report of 5 cases. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005 Apr;43(4):309-10. Chinese.	C	NO	NO	ND	ND	ND	ND	

I: inglés ,E, español C: chino, F: francés, It: italiano. ND: información no disponible

Referencia	Idioma	Resumen (Abstract) disponible	Artículo disponible formato	Descripción protocolos tratamiento	# pacientes descritos	Protocolo(s) desensibilización utilizado	Resultados	comentario
Rossi F, Incorvaia C, Mauro M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic antineoplastic agents. <i>Recenti Prog Med.</i> 2004 Oct;95(10):476-81. Italian	It	SI	NO	NO se describen en resumen	ND	No se comenta uso de algún protocolo en resumen	ND	
Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. <i>Clin Rev Allergy Immunol.</i> 2003 Jun;24(3):253-62.	I	si	si	NINGUNO para L asparaginasa	NA	NA	ND	413 casos.NO se comenta desensibilizacion para L asparaginasa
Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1998 Apr;101(4 Pt 1):571-2.	I	si	si	Dosis iniciando a una dilución de 100 veces menor de la concentración mínima para prick positivo. Cada bolsa con 250ml SG 0.5% Cada bolsa en 4 horas incrementando la concentración de la siguiente bolsa en 10 , hasta dosis deseada. En tercera aplicación se incremento la concentración de bolsa inicial en 10. En 5 protocolo se dejaron las 2 bolsas iniciales y la tercera se paso a concentración máxima para completar dosis total.	1	El ya descrito	Adecuada tolerancia	

Referencia	Idioma	Resumen (Abstract) disponible	Artículo disponible formato	Descripción protocolos tratamiento	# pacientes descritos	Protocolo(s) desensibilización utilizado	Resultados	comentario
Dao C, Zittoun R, Bousser J. A technic for "desensitization" in case of asparaginase anaphylaxis during acute leukemia. Nouv Presse Med. 1973 Apr;2(16):1073. French.	F	no	no	ND	NA	ND	ND	Revista de 1972 a 1982 , posteriormente cambio de nombre. NO hay resumen electrónicos para dichas fechas.
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 Jul;31(7):942-9.	I	SI	SI	Infusión INTRAVENOSA continua 1 ui de asparginasa duplicando dosis cada 15 minutos hasta alcanzar dosis deseada.	5	Mismo protocolo en ambos pacientes	2 desensibilizaciones fueron exitosas 3 pacientes presentaron reacción suspendiendo	Uno de los pacientes desensibilizados presentó otra anafilaxia (no se especifica ya no se vuelve a sensibilizar)
Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Helson L, Burchenal J, Karnofsky D, Murphy ML. E. coli L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. Cancer. 1970 Feb;25(2):306-20	I	no	no	ND	ND	ND	ND	Artículo de 1970. No cuenta con formato electrónico de esa fecha

I: inglés ,E: español C: chino, F: francés, It: italiano. ND: información no disponible

Discusión:

Debido a la importante reactividad de la molécula de L asparginasa existen datos de hipersensibilidad que puede 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 asparginasa, siendo este 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) por lo que resulta en una opción viable y con un rango aceptable de seguridad, debiendo evaluarse individualmente en cada paciente el riesgo/beneficio que implica el procedimiento. En el caso de nuestro paciente, se tenía el antecedente de 3 eventos previos de anafilaxia, así como proceso alérgicos convirtiéndose en 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 reinducción 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 los receptores IgE específicos lentamente evitando así la degranulación del mastocito. Por este motivo los esquemas son aplicados con diluciones muy bajas de manera inicial y una vez tolerado el fármaco se permite un gradual incremento en concentración. Sin embargo, se comenta que una vez lograda la desensibilización no deberá suspenderse el fármaco para poder 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 por esta vía. 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.

9. CONCLUSIONES

Es primordial documentar la experiencia institucional para establecer en el servicio protocolos que pueden servir como modelos ante nuevos casos de hipersensibilidad a quimioterapéuticos . De igual manera es importante reportar los mismos en la literatura nacional ya que son escasos los artículos donde se

describe 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, documentar un mayor número de casos 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 sea mejor para su paciente. Deberá tomarse en cuenta el riesgo/beneficio manera individual en cada caso.

10. BIBLIOGRAFÍA

Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. Ann Intern Med 1981; 94: 66-72

Vervolet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. BMJ 1998;316(7143):1511-1514

Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. Clin Rev Allergy Immunol. 2003 Jun;24(3):253-62

Rosi F, Incorvania C, Mauro M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic antineoplastic agents Recenti Prog Med. 2004 Oct;95(10):476-81.ABSTRACT

Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Mar;102(3):179-87; quiz 187-9, 222. Review

Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI. (1994) Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. Gynecol Oncol 53: 121-122

Zanotti KM, Markman M Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions.Drug Saf. 2001;24(10):767-79.

Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. Crit Care Clin. 2001 Jul;17(3):483-502.

Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. Expert Opin Pharmacother. 2007 Aug;8(12):1977-84

Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Bodalski J. Development of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2004 Oct;43(5):600-2

.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 May;38(5):310-6..

Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia Pediatr Blood Cancer. 2009 53(2):162-7

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 Apr;123(4):895-9

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 Oct;12(10):1527-33..

Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. Clin Exp Med (2009) 9:113–116

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)

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

Markman M, Hsieh F, Zannotti 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 Res Clin Oncol 2004;130: 25-28

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

Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies in Pichler WJ (ed) Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007. Pp 413-425

Sweet AU, Stieber DA. Successful etoposide desensitization protocol in autologous stem cell transplant. J Oncol Pharm Practice 2001;7:55-56

Marín Pozo JF, Carmona Alvarez MT, Toledo López A, Salas García A, Oya Alvarez de Morales B, Ramírez Huertas JM. [Asparaginase desensitization in two patients with previous hypersensitivity]. Farm Hosp. 2006 Mar-Apr;30(2):132-4.

Guo Y. Desensitization therapy of acute lymphocytic leukemia with injection of L-asparaginase (Report of 5 cases). Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005 Apr;43(4):309-10. Chinese.

Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1998 Apr;101(4 Pt 1):571-2

Dao C, Zittoun R, Bousser J. A technic for "desensitization" in case of asparaginase anaphylaxis during acute leukemia. Nouv Presse Med. 1973 Apr;2(16):1073. French.

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 Jul;31(7):942-9.

Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Helson L, Burchenal J, Karnofsky D, Murphy ML. E. coli L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. Cancer. 1970 Feb;25(2):306-20.

Desensibilización para L asparginasa. 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 asparginasa que amerita la readministración del fármaco para completar inducción a la remisión en su segunda recaída.

Palabras clave: Hipersensibilidad, anafilaxia, desensibilización, L asparginasa.

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 conllevan una reacción similar (Sheperd 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, asparginasa, 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 asparginasa 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 asparginasa 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 2ª recaída a SNC con historia alérgica (rinitis alérgica, prurigo por insectos e hiperreactividad bronquial) así como múltiples reacciones adversas a distintas drogas durante su tratamiento oncológico. Antecedente de anafilaxia para etopósido y L asparginasa 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 hipodiploidia. Inició inducción con protocolo de San Judas 13 mismo que incluía uso de etopósido y L asparginasa. 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 asparginasa. Se considera candidato para protocolo de desensibilización para etopósido y únicamente premedicación para L asparginasa; se aplica quimioterapia sin complicaciones. Durante su evolución cursa nuevamente con recaída a sistema nervioso (2ª recaída). Se inicia nuevo esquema de quimioterapia en esta ocasión sin etopósido pero con readministración L asparginasa. Nuevamente se premedica y se mantiene con ketotifeno ante antecedentes de importancia por reacciones alérgicas. A pesar de los fármacos presenta en la 6ª dosis (de 10 dosis totales) de L asparginasa 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 asparginasa 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 asparginasa. Se aplicó un protocolo modificado con administración diaria de L asparginasa completando las 4 dosis faltantes.

Medicación diaria: Ketotifeno 1 mg.

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

Primera dosis: (L-asparginasa 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 hrs. Bolsa 2: 250 U en 200 mL SS 0.9% administradas en 4 hrs. Bolsa 3: 2,500 U en 4 hrs. Tiempo total: 16 hrs. Al finalizar la administración intravenosa se administró intramuscularmente 6,250 unidades de L-asparginasa 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 asparginasa más 200 mL SF 0.9% en 4 hrs. Después bolsa 3: 2,500 U en 4 hrs. Tiempo total: 8 hrs. 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 aspar en 200 mL de SF 0.9% en 4 hrs. Posteriormente se inyectó 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 (Zannoti 2001) Existen múltiples efectos tóxicos de agentes quimioterapéuticos que ponen en riesgo la vida; en el caso de la L asparginasa uno de ellos la anafilaxia (Shanholtz 2001).

La asparginasa se ha establecido como componente en el tratamiento de leucemias por 40 años. Su efecto antitumoral resulta de la depleción de aspargina, 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 asparginasa lleva al desarrollo de anticuerpos específicos y reacciones de hipersensibilidad a L asparginasa 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 asparginasa 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-asparginasa 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 anticuerpos anti-asparginasa; 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-asparginasa, 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 asparginasa 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 asparginasa se ha utilizado este compuesto con éxito en pacientes pediátricos (Sikorska-Fic B, 1998). Otra alternativa de derivados biológicos distintos es la asparginasa derivada de la *Erwinia chrysantemi*, la cual es bien tolerada en sustitución de el derivado convencional que es derivado de *E. coli*. Hay estudios que muestran intolerancia en el 100% de los pacientes que fueron alérgicos a la L asparginasa 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-asparginasa derivada de *E. coli* vs aquella derivada de Erwina y la PEG asparginasa. De 16 pacientes con anticuerpos anti L asparginasa, 10 presentaron reacción cruzada a la asparginasa PEG *in vitro* mientras que no se mostró reactividad cruzada con aquella derivada de *Erwina chrysantemi* (Zalewska-Szewczyk 2009).

Lamentablemente, aunque estos derivados biológicos ofrecen una alternativa segura y prometedora para los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a L asparginasa 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 se ha sido utilizado con éxito con otras drogas como el etopósido (Sweet AU 2001).

Debido a la importante reactividad de la molécula de L asparginasa existen datos de hipersensibilidad que puede 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 asparginasa, 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 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. Vervolet 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, Gianos M, Klaustermeyer 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, Schröder 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 antibodies 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, Zannoti 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 Res 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, Umamoto 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, Helson 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.