



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

"DESENSIBILIZACIÓN A RITUXIMAB: REPORTE DE UN PACIENTE PEDIÁTRICO EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS".

TESIS PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. DANIELA ESPARZA CARRILLO

TUTOR DE TESIS

DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

"DESENSIBILIZACIÓN A RITUXIMAB: REPORTE DE UN PACIENTE PEDIÁTRICO EN
PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS".



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



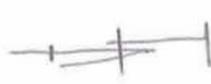
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

CO-TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A MIS PADRES Y HERMANAS POR SU AMOR, COMPAÑÍA Y APOYO.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	CASO CLÍNICO	9
IV.	DISCUSIÓN	12
V.	CONCLUSIÓN	13
VI.	BIBLIOGRAFÍA	14

DESENSIBILIZACIÓN A RITUXIMAB: REPORTE DE UN PACIENTE PEDIÁTRICO EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS .

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 8 años de edad, con diagnóstico de anemia de Fanconi. Se encuentra en protocolo de trasplante de células madres hematopoyéticas. El donador es el padre, se trata de un trasplante haploidentico, de sangre periférica, con depleción selectiva mediante CD 34. En esta paciente se encuentran anticuerpos anti HLA I y II positivos, por lo tanto como parte del acondicionamiento para el trasplante, se indica el uso de el anticuerpo monoclonal quimérico Rituximab (anti CD 20). A los 30 minutos 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. En esta paciente el uso de Rituximab es esencial para disminuir las posibilidades de falla primaria al injerto por lo que se decide aplicarlo siguiendo un protocolo de desensibilización, descrito por Castells y Hong; en condiciones supervisadas. Se realiza la administración siguiendo el protocolo de 12 pasos, con 3 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 375mg/msSC de rituximab sin presentar reacciones alérgicas. Posteriormente recibe las 3 dosis indicadas para el acondicionamiento pre trasplante, todas bajo este esquema de desensibilización, sin presentar reacciones alérgicas.

Palabras clave: Desensibilización, anticuerpos monoclonales, trasplante de células madres hematopoyéticas.

INTRODUCCIÓN

La producción de anticuerpos monoclonales in vitro se describió por primera vez en 1975, y en la actualidad son herramientas terapéuticas indispensables en padecimientos oncológicos, alérgicos, infecciosos y autoinmunes. 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 anticuerpos monoclonales que inhiben citocinas, interleucinas, factores de crecimiento vascular, células T, células B, entre muchas otras. Los mecanismos de acción son muy variados, y pueden ser: apoptosis, activación del complemento, citotoxicidad, bloqueo de factores activadores, bloqueo de la interacción entre moléculas de adhesión e integrinas, etc. ^{1,2}

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 las reacciones alérgicas causadas por estos y la producción de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento. Los primeros AcMc murinos tenían una vida media corta, pobre capacidad de causar una reacción en el efector y una alta inmunogenicidad. ¹

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

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón, IgG1 dirigido contra el dominio extra celular del antígeno CD20. Produce lisis de células B mediada por complemento. Cuando la porción Fc del anticuerpo es reconocida por los receptores correspondientes en las células cito tóxicas permite 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). ¹²

En el caso específico de receptores 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 desensibilización a anticuerpos anti HLA. Este

incluye habitualmente: plasmaferesis, infusión de rituximab y aplicación de inmunoglobulina humana ⁴. Su importancia radica en que los pacientes aloinmunizados 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 haploidéntico. ³ Otras serie de 24 casos reporta falla al injerto de 75% en pacientes aloinmunizados contra HLA contra 5% de falla al injerto en pacientes no alo inmunizados. ⁵

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. ⁹ 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 a su aplicación. ⁸

Las reacciones alérgicas a anticuerpos monoclonales varían dependiendo del agente e incluyen reacciones agudas idiosincráticas, del tipo enfermedad del suero, cutáneas (Steven Johnson) y anafilácticas. Los pacientes tratados con infusión de rituximab pueden presentar diversas reacciones descritas por el fabricante: urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distres respiratorio agudo, infarto al miocardio, fibrilación ventricular, choque cardiogénico, eventos anafilactoides o muerte. ⁷

Usualmente estos ocurren durante la primera infusión, de 30 a 120 minutos después de empezada esta 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. ⁷

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, anti histaminicos y B agonistas sugieren que en estas reacciones están involucradas células con mediadores inflamatorios preformados como mastocitos y basófilos. ¹⁰

La desensibilización rápida se usa para causar tolerancia temporal e incluso permanente a estos medicamentos. Se incrementa gradualmente la concentración y velocidad de infusión del medicamento a lo largo de varias horas, siendo las células blanco de este

procedimiento los basófilos y mastocitos.¹⁰

Los protocolos para desensibilización a medicamentos han sido ampliamente reportados con respecto a antibióticos, en particular penicilina y a agentes de quimioterapia. En el 2009 Castells y colaboradores publicaron la primera serie de casos grande de desensibilización a anticuerpos monoclonales entre estos 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 pre medicación 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 3 soluciones en 12 pasos, en cada paso se incrementó de 2 a 2.5 veces la velocidad de infusión. La 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.⁷ Se observaron reacciones en 29% de las desensibilizaciones y 90% de estas 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 tiene 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 haploidéntico de donador paterno, de sangre periférica movilizada, depleción 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 1 y 2 encontrándose panel reactivo. Se decide por lo tanto administrar rituximab, realizar plasmaferesis 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 pre medicación con hidrocortisona, paracetamol y cloropiramina. La paciente presenta 30 minutos posterior a iniciada la infusión reacción anafilactoide con manifestaciones respiratorias y cardiovasculares: sibilancias, dificultad respiratoria, llenado capilar retardado, pulsos periféricos débiles y fiebre. Se administraron 2 dosis de adrenalina, salbutamol nebulizado y esteroide con 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 administra el medicamento bajo el protocolo de Castell y Hong. Este consta de 12 pasos, supervisados estrictamente por médicos del servicio de alergia, personal de enfermería y con monitorización continua. Se pre medica con montelukast 10 mg vía oral dosis única, ácido acetilsalicílico 325 mg vía oral dosis única y cloropiramina 20 mg IV dosis única, posteriormente se preparan las diluciones del medicamento y se administra de la siguiente manera:

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: ____412____ mg de rituximab en 250 ml sf 0.9% (1 ML = 1.648 MG)

paso	solución	velocidad (ml/hr)	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

Se realiza aplicación exitosa de la dosis total de rituximab sin reacciones de hipersensibilidad. Dentro del protocolo de trasplante se administran 3 dosis más del medicamento a una dosis de 375mg/m²SC. Se lleva a cabo el mismo protocolo de desensibilización. La segunda y tercera dosis se aplican con intervalo de 7 días con respecto a la previa y la cuarta dosis con intervalo de 4 días. 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).¹²

Casi el 70% de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales tienen 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 etiología de estas reacciones.¹¹ Pueden surgir de mecanismos dependientes de IgE o independientes, por lo tanto las pruebas de reacción cutáneas pueden ser negativas o positivas. Los pacientes sensibilizados pueden presentar un cuadro clínico similar sean dependientes o independientes de IgE, indicando que las células blanco de estas reacciones son los

basófilos y los mastocitos. La desensibilización rápida ha sido utilizada exitosamente en reacciones donde se prueba que está involucrada la IgE y también en reacciones donde no hay aparente involucro de esta. Se han encontrado anticuerpos tipo IgG e IgE contra anticuerpos monoclonales en suero, en pacientes previamente expuestos.¹⁵

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 de ratones sobre mastocitos muestran que se provoca una hiporreactividad al administrar dosis de los medicamentos en dosis incrementales a intervalos establecidos. Se evita la movilización de calcio, la degranulación, el metabolismo de ácido araquidónico y la transcripción génica de citosinas y quimosinas como TNF y leucotrienos ; inhibiendo así las reacciones de hipersensibilidad inmediatas.¹⁴ Además mediante la inhibición de producción de IL 6 y FNT 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, y de ser posible realiza pruebas cutaneas antes y después del procedimiento. De esta manera se puede establecer un protocolo individualizado a las necesidades del paciente. Por ejemplo en un paciente con una reacción más severa realizar infusiones más lentas y con mayor número de soluciones o en un paciente con síntomas predominantemente respiratorios premedicar con montelukast. En esta paciente se utilizó por lo tanto montelukast por los síntomas respiratorios, ácido acetilsalicílico y anti histamínico.¹⁴

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales son terapias sumamente efectivas con un 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 anti cuerpos anti HLA donador específico positivos con menor riesgo de falla al injerto. El uso del rituximab está limitado por las frecuentes y variadas reacciones alérgicas, siendo de estas la más grave la anafilaxia. Mediante protocolos de desensibilización como el utilizado en este caso se puede administrar con seguridad el medicamento, sin necesidad de recurrir a opciones terapéuticas alternas que serían potencialmente más tóxicas o con resultados inferiores. Los procedimientos de desensibilización deben ser individualizados a las reacciones alérgicas presentadas por el paciente y a los protocolos existentes en el hospital. Deben

ser realizados siempre por personal calificado, es decir alergólogos, y ser supervisados en todo momento con la posibilidad de intervenir en caso de presentarse anafilaxia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Oct;12(5):615-22
2. Berger M, Shankar P, Vafai A. Therapeutic Applications of Monoclonal Antibodies. *Am J Med Sci* 2002;324(1):14–30.
3. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, Wang X, Thall PF, Champlin RE, Fernandez-Vina M. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):1019-24.
4. Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-mediated rejection: pathogenesis, prevention, treatment, and outcomes. *J Transplant*. 2012;2012:201754.
5. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, López AA, Yap DY, Popat U, Rondon G, Lichtiger B, Aung F, Afshar-Kharghan V, Ma Q, Fernández-Viña M, Champlin RE, Cao K. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Aug;21(8):1392-8.
6. Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev*. 2014 Mar;258(1):183-207
7. 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 Jan;8(1):43-52.
8. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyoda M. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):408-15.
9. Zecca M, Strocchio L, Pagliara D, Comoli P, Bertaina A, Giorgiani G, Perotti C, Corbella F, Brescia L, Locatelli F. HLA-haploidentical T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Apr;20(4):571-6.
10. 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 Dec;124(6):1259-66.
11. 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 Sep;122(3):574-80.

12. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Aug;114(2):371-6.
13. Breslow, RG, Caiado J, Castells M. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Feb;102(2):155-60. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5
14. Castells MC. Rapid Drug Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies in the 21st Century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; Vol. 24(2): 72-79
15. Pinar Ataca, Erden Atilla, Resat Kendir, Sevim Bavbek, Muhit Ozcan. Successful Desensitization of a Patient with Rituximab Hypersensitivity. *Case Reports in Immunology*, vol. 2015, Article ID 524507, 4 pages, 2015. doi:10.1155/2015/524507