

Cartas al Director

Desensibilización a L-asparaginasa en dos pacientes con hipersensibilidad previa

Sr. Director:

L-asparaginasa es un agente quimioterápico derivado de *Escherichia coli* que se usa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Actúa hidrolizando la asparragina a ácido aspártico y amonio, produciendo la depleción del aminoácido circulante y el consiguiente déficit. Asparragina no puede sintetizarse en las células neoplásicas, por lo que un déficit de este aminoácido provoca la muerte celular.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad a L-asparaginasa se sitúa en torno al 40%¹. Otros efectos adversos frecuentes son coagulopatías, hepatotoxicidad, hiperglucemia, alteraciones en la función pancreática y pancreatitis. Existen varios factores desencadenantes de reacciones de hipersensibilidad²: a) el número de dosis de L-asparaginasa administradas previamente; b) la vía de administración; y c) el empleo concomitante de otros fármacos. Las vías subcutánea e intramuscular reducen el riesgo de hipersensibilidad frente a la vía intravenosa, pero su uso está limitado por la aparición de hematomas y por la administración de dosis altas del fármaco. En cuanto al empleo concomitante de otros fármacos, los trabajos publicados muestran resultados contradictorios.

L-asparaginasa está asociada a reacciones de hipersensibilidad tipo I según la clasificación de Gell y Coombs³. Las alternativas de tratamiento una vez aparece hipersensibilidad son la administración de L-asparaginasa obtenida de *Erwinia chrysanthemi*, actualmente no disponible, o de pegaspargasa. La desensibilización se ha utilizado habitualmente con otros fármacos. Para L-asparaginasa sólo se ha encontrado la descripción de un caso en la búsqueda bibliográfica efectuada⁴.

Se presenta a continuación la aplicación de un protocolo de desensibilización a L-asparaginasa de *Escherichia coli* en dos pacientes que habían presentado reacciones de hipersensibilidad previas al fármaco.

Descripción del proceso

Para establecer la indicación, se realizó un *prick-test* a partir una solución de L-asparaginasa (2.000 UI/ml) y una prueba de intradermorreacción con 2 UI de L-asparaginasa, pruebas de extendida utilización en alergología. Si el resultado de ambas pruebas era negativo se procedería a la desensibilización.

Tras realizar una revisión bibliográfica se identificaron dos protocolos de desensibilización basados en la administración de cantidades crecientes de L-asparaginasa (Tabla I), hasta alcanzar una dosis total acumulada igual a la dosis dia-

ria necesaria. La desensibilización se realizó coincidiendo con la administración de la primera dosis de L-asparaginasa en el reinicio del tratamiento. Se utilizó el protocolo descrito para la especialidad Elspar^{®5}. Aunque se consideró lograda la desensibilización en la primera administración tras alcanzar la dosis total diaria, las siguientes dosis de L-asparaginasa se administraron de forma creciente utilizando las diluciones propuestas por Bonno y cols.⁴.

Todas la diluciones de L-asparaginasa se administraron por vía intravenosa diluidas en 50 ml de suero fisiológico durante 15 minutos con un intervalo de 15 minutos entre cada inyección.

Tabla I. Protocolos desensibilización L-asparaginasa

| Primera dosis asparaginasa (Monografía Elspar [®]) | | Inyección nº | Dosis posteriores (Bonno y cols.) | |
|---|----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Dosis L-asparaginasa (UI) | Dosis total acumulada (UI) | | Dosis L-asparaginasa (UI) | Dosis total acumulada (UI) |
| 1 | 1 | ← 1 → | 50 | 50 |
| 2 | 3 | ← 2 → | 100 | 150 |
| 4 | 7 | ← 3 → | 400 | 550 |
| 8 | 15 | ← 4 → | 800 | 1.350 |
| 16 | 31 | ← 5 → | 1.600 | 2.950 |
| 32 | 63 | ← 6 → | 3.200 | 6.150 |
| 64 | 127 | ← 7 → | 6.400 | 12.550 |
| 128 | 255 | ← 8 → | 12.800 | 25.350 |
| 256 | 511 | ← 9 → | 25.600 | 51.950 |
| 512 | 1.023 | ← 10 | | |
| 1.024 | 2.047 | ← 11 | | |
| 2.048 | 4.095 | ← 12 | | |
| 4.096 | 8.191 | ← 13 | | |
| 8.192 | 16.383 | ← 14 | | |
| 16.384 | 32.767 | ← 15 | | |

Descripción de los casos

Caso 1

Paciente de 10 años, mujer, diagnosticada de Leucemia Linfoblástica Aguda L1 presentando un inmunofenotipado compatible con LLA-B de riesgo intermedio. Fue tratada con el protocolo LAL-96 de PETHEMA⁵, alcanzando remisión completa al finalizar el tratamiento de inducción. El tratamiento de consolidación transcurrió sin incidencias. En el primer ciclo del tratamiento de mantenimiento presentó reacción de hipersensibilidad durante la administración de L-asparaginasa que cursó con exantema en cara y cuello, dificultad respiratoria y prurito que cedieron pasados 5 minutos tras la parada de la infusión y la administración de 20 mg de metilprednisolona. El resto del tratamiento de manteni-

miento se completó con L-asparaginasa de *Erwinia*.

Pasados 30 meses ingresó debido a una recaída en su proceso con un 85% de células blásticas en mielograma, el inmunofenotipado presenta CD34, CD10 y CD19 positivos, por lo que se decidió el tratamiento con el protocolo LAL-96 de PETHEMA. Dado el historial de la paciente se intentó la administración de L-asparaginasa de *Erwinia*, no siendo posible en ese momento por existir una alerta de seguridad y problemas de desabastecimiento.

Se planteó la realización de una desensibilización como opción de tratamiento utilizándose el protocolo descrito. La paciente fue monitorizada durante todo el proceso no presentando ninguna alteración relevante, finalizando la fase de inducción y consolidación, quedando pendiente para la realización de trasplante alogénico.

Caso 2

Paciente de 6 años, hombre, diagnosticado de Leucemia Linfoblástica Aguda L-1 presentando un inmunofenotipado CD10 y CD22 compatible con LLA-B. Fue tratado, del mismo modo que la paciente del caso anterior, con el protocolo LAL-96 de PETHEMA, alcanzando remisión completa al finalizar el ciclo de inducción. El bloque de consolidación transcurrió sin incidencias destacables y durante el primer ciclo de mantenimiento presentó un cuadro urticante manifestado como picor intenso en palmas de mano y pie al comenzar la administración de L-asparaginasa y que cedió con la parada de la infusión y administración de 40 mg de metilprednisolona. El resto de ciclos de mantenimiento se realizó con L-asparaginasa de *Erwinia*.

A los 3 años el paciente presentó una recaída con presencia de traslocación t(9,22) y blastos en medula ósea por lo que se planteó el tratamiento con el protocolo LAL-93 de PETHEMA para alto riesgo. Dada la necesidad de administrar L-asparaginasa y el antecedente de reacción de hipersensibilidad presentado en el primer episodio se valoró y se decidió realizar un proceso de desensibilización según el protocolo descrito. El paciente completó el tratamiento de inducción y consolidación usando la L-asparaginasa de *Escherichia coli* sin que se manifestará ninguna alteración mencionable.

Discusión

El protocolo de desensibilización utilizado se eligió al considerar que la información de la ficha técnica de una especialidad con L-asparaginasa es de mayor evidencia frente a la descripción de un solo caso con el protocolo obtenido en la búsqueda bibliográfica realizada.

La utilización de pruebas cutáneas previas a la administración no es muy apropiada para predecir la aparición de reacciones de hipersensibilidad por la alta proporción de falsos negativos. A pesar de estos antecedentes, se realizó el *prick-test* y la intradermorreacción, con intención de predecir la respuesta del paciente durante el proceso, descartándose la desensibilización si el resultado era positivo al poderse esperar una respuesta excesiva durante la realización del mismo.

Actualmente existe pegaspargasa como alternativa de tratamiento para pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas a L-asparaginasa. Pegaspargasa es un derivado de L-asparaginasa de *Escherichia coli* unido a polietilenglicol. Esta unión produce un aumento de la vida media en plasma

de L-asparaginasa y una disminución en la inmunogenicidad del preparado. Pegaspargasa produce menos reacciones de hipersensibilidad cifrándose estas, en aproximadamente un 11% de los pacientes y en casos en los que existe hipersensibilidad previa un 30%⁷. Otras fuentes cifran esta posibilidad entre un 3 y 73% de los casos, según datos de diferentes estudios⁸. La administración de pegaspargasa se realiza por vía IM a dosis de 2.500 UI/m² lo que supone cambiar las pautas y el protocolo de tratamiento que se había prescrito. Estas razones y la posibilidad de reacción cruzada con L-asparaginasa hizo que se valorara y realizara la desensibilización en el caso del paciente 2.

Los resultados de desensibilizaciones son comunes en la literatura científica para diferentes fármacos; desgraciadamente, el número de casos desciende cuando se tiene en cuenta un grupo determinado de fármacos y si se atiende a un fármaco en concreto la casuística puede ser anecdótica, como ocurre para L-asparaginasa. Entre los antineoplásicos, además de para L-asparaginasa, se han encontrado casos de desensibilización para trastuzumab⁴, carboplatino¹⁰, oxaliplatino, imatinib y metotrexato. Con la incorporación de nuevos anticuerpos monoclonales al tratamiento de diversos tipos de neoplasias se puede esperar un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad y la realización de desensibilizaciones.

La desensibilización con dosis crecientes de L-Asparaginasa de *E. coli* constituye una alternativa a la utilización de L-asparaginasa de otro origen en pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad previas. Creemos que la publicación de casos como estos son de máximo interés para ayudar a la toma de decisiones en otros similares. De cualquier modo la determinación de realizar o no un proceso de desensibilización debería hacerse valorando dentro de un equipo multidisciplinar los factores individuales del paciente concreto y siempre con el consentimiento informado del mismo o del tutor responsable.

J. F. Marín Pozo, M. T. Carmona Álvarez, A. Toledo López,
A. Salas García, B. Oya Álvarez de Morales,
J. M. Ramírez Huertas¹

Servicios de Farmacia y Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Bibliografía

1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Medicamentos Citostáticos. 3ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2003.
2. Bryant R. Use of a Protocol to Minimize Hypersensitivity Reactions With Asparaginase Administration. *J Intraven Nurs* 2001; 24: 169-73.
3. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical Aspects of Immunology*. Londres: Blackwell, 1963
4. Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 571-2.
5. Elspar®, Asparaginase. En *Physician's Desk Reference*. 57ª ed. New York: Thomson PDR; 2003. p. 1993-5.
6. Fundación Española de Hematología y Hemoterapia/PETHEMA. *Pautas de Quimioterapia en Hemopatías Malignas*. 3ª ed. Madrid: Acción Médica; 2004.

7. Drug Information. Pegaspargase [monografía en internet]. Mosby's Drug Consult 2005 Elsevier, Inc. [citado 10-11- 2005]. Disponible en <http://www.mdconsult.com>
8. Mays, T.A. Symptom Management II. En Oncology Pharmacy Preparatory Review Course 2005. American College of Clinical Pharmacy and The American Society of Health-System Pharmacist. Scottsdale, Arizona; 2005. p. 375- 428.
9. Melamed J, Stahlman JE. Rapid desensitization and rush immunotherapy to trastuzumab (Herceptin). J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 813-4.
10. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004; 95: 370-6.