

Reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa

Asparaginase hypersensitivity reactions

Rodrigo Hoyos-Bachilloglu^a, Sara Concha^a, Arturo Borzutzky^a,
Raquel Aguilera^b, Teresa Peralta^b, Loreto Burnier^b

^aDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bDepartamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Sr. Editor,

Hemos leído con interés el artículo titulado “Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda” publicado por Ovalle y colaboradores en esta revista¹. En su artículo los autores reportan que de una serie de 110 niños tratados con asparaginasa, 28 debieron suspender definitivamente el medicamento por reacciones de hipersensibilidad (RHS), disminuyendo su probabilidad de sobrevida al ser comparados con pacientes sin RHS a asparaginasa¹. Considerando la información obtenida, los autores proponen además un algoritmo de manejo de las RHS a este medicamento. Luego de haber revisado en detalle este artículo creemos que existen algunos puntos que merecen ser discutidos desde una mirada alergológica.

Las RHS pueden ser clasificadas según su mecanismo fisiopatológico en reacciones mediadas por IgE, anticuerpos no IgE, complejos inmunes e inmunidad celular. Adicionalmente, hoy se reconocen otros tipos de reacciones derivados de la infusión de fármacos biológicos que son causadas por la producción y liberación de citoquinas. Para catalogar una reacción adversa a medicamentos como una RHS no es necesaria la detección de anticuerpos específicos contra el

fármaco, ya que los distintos tipos de reacciones son causadas por distintos mediadores, no necesariamente anticuerpos. Además, los distintos fenotipos de RHS se manifiestan con síntomas y periodos de latencia que les son característicos, siendo suficiente en un gran número de casos una adecuada anamnesis alergológica para clasificar una reacción.

El manejo de toda reacción alérgica, independiente de su gatillante y severidad, comienza con la retirada del agente causal. Llama entonces la atención que en el reporte de Ovalle sólo en 2 de los 63 pacientes con reacciones a L-asparaginasa, y en ninguno de los 38 con reacciones a PEG-asparaginasa, se detuvo la infusión durante una RHS. Adicionalmente, es de gran importancia destacar que existe consenso en que el adecuado manejo de la anafilaxia incluye la administración de adrenalina², algo que el algoritmo propuesto deja a criterio del equipo clínico incluso en reacciones catalogadas como grado 3 por la *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, que en su formato original incluye la presencia de hipotensión, algo que los autores reservan en su clasificación para reacciones grado 4.

El algoritmo propuesto menciona la desensibilización a asparaginasa sólo para casos con síntomas leves, algo que se contrapone con la finalidad misma de la desensibilización a fármacos. La desensibilización se

Correspondencia:
Rodrigo Hoyos-Bachilloglu
rahoyosbachilloglu@gmail.com

realiza en pacientes alérgicos a un medicamento para el cual no existe una adecuada alternativa terapéutica, o cuya efectividad es mayor que la de los medicamentos alternativos, y les permite completar sus tratamientos con los mejores esquemas terapéuticos disponibles. Hoy en día existe un sólido cuerpo de evidencia que avala la desensibilización a quimioterapéuticos, incluida la asparaginasa, como un procedimiento efectivo y seguro³⁻⁵. En el caso de la asparaginasa, los pacientes que se beneficiarían mayormente de una desensibilización son aquellos con reacciones a PEG-asparaginasa, ya que generalmente no cuentan con otra alternativa más que discontinuar la droga.

La desensibilización a asparaginasa no ha sido aún ampliamente adoptada por los oncólogos debido a una preocupación por la eventual presencia de anticuerpos que puedan afectar la actividad biológica de ésta en pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE; sin embargo, in-

cluso en países donde todas las formas de asparaginasa están disponibles se ha reportado el uso de la desensibilización para entregar la mejor quimioterapia posible frente a una escasez de *Erwinia asparaginasa*^{3,4}. Los estudios reportados por Verma³ y August⁴ demuestran además que en un 65-70% de los pacientes con RHS a asparaginasa que requieren desensibilización no se observa una pérdida de actividad de la droga medida entre los 7-14 días post infusión, aportando evidencia de que la mayoría de los pacientes con RHS a PEG-asparaginasa podría beneficiarse de una desensibilización sin necesariamente comprometer la efectividad del tratamiento. Para definir si, al igual que para otros quimioterapéuticos, los pacientes desensibilizados a PEG-asparaginasa alcanzan la misma sobrevida a largo plazo que aquellos sin historia de RHS se requiere de estudios prospectivos con un gran número de pacientes y que cuenten con una medición de la actividad biológica de asparaginasa.

Referencias

- Ovalle P, Azócar M, Nicklas C, Villarroel M, Morales J. Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Andes pediatr* 2021;92(2):182-92.
- Shaker M, Wallace D, Golden D, et al. Anaphylaxis a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1082-123.
- Verma A, Chen K, Bender C, et al. PEGylated *E. coli* asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* availability. *Pediatr Hematol Ocol* 2019;36(5):277-86.
- August KJ, Farooki S, Fullbright JM, August A, Portnoy JM, et al. Desensitization to pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(1):e28021.
- Concha S, Barriga F, Ovalle P, Hoyos-Bachilloglu R. A 12-steps desensitization protocol for pediatric patients with hypersensitivity to pegylated asparaginase. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(2):208-210.