

# SHOCK ANAFILÁCTICO DEBIDO A ISATUXIMAB Y DESENSIBILIZACIÓN EXITOSA

**Caso Clínico** | Torres Górriz MC, Borrás Cuartero J, Germán Sánchez A, Pesántez Méndez CG, Stein Coronado CI, Fernández-Delgado M, Beltrán Agost S, Enrique E

## INTRODUCCIÓN

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) de clase IgG1 dirigido contra el CD38. Está indicado en combinación con carfilzomib y dexametasona para el tratamiento de adultos con mieloma múltiple refractario previamente tratados con otra línea de terapia. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg semanal durante 4 semanas y después quincenalmente [1]. El **fenotipo de reacción más frecuente de los mAbs es el Tipo I** y ocurre típicamente después de exposiciones consecutivas a mAb, mientras que las **reacciones infusionales y de liberación de citocinas** pueden ocurrir tanto durante la primera exposición al mAb como durante los procedimientos de desensibilización. Los mAbs más frecuentemente implicados en reacciones de hipersensibilidad son: rituximab, infliximab, cetuximab y trastuzumab [2-4]. En cuanto al diagnóstico alergológico, las pruebas cutáneas de mAbs no están validadas, por lo que son posibles resultados falsos positivos y falsos negativos [2].

Un factor importante a tener en cuenta en las reacciones de hipersensibilidad a isatuximab es el **polisorbato** (PS-20 y PS-80), un excipiente aprobado por la FDA utilizado en varios mAbs. La administración sistémica de altas dosis de polisorbato puede causar hipotensión y taquicardia. Varios estudios han demostrado la generación in vitro de anafilatoxinas C3a y C5a, lo que sugiere que la inmunogenicidad del polisorbato está impulsada por el complemento [5].

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los mAbs, ya sea mediadas por IgE o no, se han tratado con **desensibilización rápida de medicamentos (RDD)**, que se ha demostrado que es un procedimiento seguro y altamente efectivo [2,6].

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de **64 años** diagnosticado con mieloma múltiple en enero de 2022. Su historial personal incluye **anemia** por deficiencia de hierro y **dislipidemia**. Inicialmente, recibió 3 ciclos de **lenalidomida** y **bortezomib**, finalizando en abril de 2022. Debido a la falta de respuesta, se cambió el tratamiento y el paciente recibió cuatro ciclos de **isatuximab-carfilzomib-dexametasona** (de junio a octubre de 2022), y se llevó a cabo un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (**aHSCT**). Después del aHSCT, se decidió realizar un tratamiento de consolidación con el mismo esquema.

En abril de 2023, el paciente recibió el primer ciclo de retratamiento (con una infusión previa de dexametasona). En condiciones normales, la dosis total de isatuximab para este paciente fue de 620 mg en 250 ml de suero fisiológico para un volumen total de 281 ml. Después de 9.3 ml (20.51 mg de isatuximab), el paciente **desarrolló repentinamente enrojecimiento facial, prurito palmar, exantema, ronchas en los antebrazos y visión borrosa**. Tras detener la infusión y aspirar la línea de perfusión, se tomaron los signos vitales del paciente: TA 74/33 mmHg, FC 109 lpm, temperatura 36°C. Inmediatamente, el paciente presentó deterioro clínico con temblores (sin fiebre) y pérdida de conocimiento. Se trató con hidrocortisona 100 mg, dexclorfeniramina 5 mg, terapia intensiva de fluidos, oxígeno, paracetamol 1 g y petidina 25 mg (por personal de la Unidad de Oncología) con **resolución completa en pocos minutos**. El paciente no recibió adrenalina debido a la respuesta rápida. No se administró carfilzomib. Noventa minutos después se extrajo una muestra de sangre para medir la triptasa e interleucina 6. Fue ingresado en la Unidad de Hematología y, al ser dado de alta, se derivó al Departamento de Alergología.

## PRUEBAS Y RESULTADOS

Debido a la falta de información sobre las pruebas de isatuximab, se utilizaron diluciones basadas en publicaciones de otros mAbs [7]. Tres semanas después de la reacción, se realizaron pruebas intraepidérmicas (20 mg/ml) e intradérmicas (con concentraciones de 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1) y pruebas de polisorbato 80, dando como resultado una **prueba intradérmica** positiva para isatuximab en una concentración de 1/1. Las **pruebas cutáneas de polisorbato** fueron negativas. Se obtuvo un paciente control que recibía el mismo régimen de tratamiento con isatuximab, sin obtener resultados positivos ni irritativos en las pruebas. La determinación de **triptasa sérica post-reacción** fue de 22.3 µg/l y la **interleucina 6 post-reacción** fue de 33.5 pg/ml. Los **niveles basales de triptasa e interleucina 6** fueron de 3.1 µg/l y 2.0 pg/ml, respectivamente. Se realizó la **prueba de activación de basófilos Flow CAST®** con resultados negativos.

Tabla 1. Protocolo de desensibilización de 16 pasos correspondiente a 620 mg de isatuximab (el 100% de la dosis es necesaria), modificado según lo descrito por Sloane (8)

|                           | STEPS                | ml/hour | Time (minutes) | Total ml              | mg/passed    |
|---------------------------|----------------------|---------|----------------|-----------------------|--------------|
| <b>SOLUTION -1-</b>       |                      |         |                |                       |              |
| 100ml                     |                      |         |                |                       |              |
| 1/1000 dilution (0.62 mg) | 1                    | 2       | 15             | 0.5                   | 0.0031       |
| 0.0062 mg/ml              | 2                    | 4       | 15             | 1                     | 0.0062       |
|                           | <b>TOTAL =</b>       |         | <b>30</b>      | <b>1.5</b>            | <b>0.093</b> |
| <b>SOLUTION -2-</b>       |                      |         |                |                       |              |
| 100 ml                    | 3                    | 0.8     | 15             | 0.2                   | 0.012        |
| 1/100 dilution (6.2 mg)   | 4                    | 2       | 15             | 0.5                   | 0.031        |
| 0.062 mg/ml               | 5                    | 4       | 15             | 1                     | 0.062        |
|                           | 6                    | 8       | 15             | 2                     | 0.124        |
|                           | <b>TOTAL =</b>       |         | <b>60</b>      | <b>3.7</b>            | <b>0.229</b> |
| <b>SOLUTION -3-</b>       |                      |         |                |                       |              |
| 100 ml                    | 7                    | 2       | 15             | 0.5                   | 0.310        |
| 1/10 dilution (62 mg)     | 8                    | 4       | 15             | 1                     | 0.620        |
| 0.62 mg/ml                | 9                    | 8       | 15             | 2                     | 1.240        |
|                           | 10                   | 16      | 15             | 4                     | 2.480        |
|                           | <b>TOTAL =</b>       |         | <b>60</b>      | <b>7.5</b>            | <b>4.650</b> |
| <b>SOLUTION -4-</b>       |                      |         |                |                       |              |
| 250 ml                    | 11                   | 5       | 15             | 1.25                  | 3.07         |
| 1/1 dilution (615 mg)     | 12                   | 10      | 15             | 2.5                   | 6.15         |
| 2.46 mg/ml                | 13                   | 20      | 15             | 5                     | 12.30        |
|                           | 14                   | 40      | 15             | 10                    | 24.60        |
|                           | 15                   | 80      | 15             | 20                    | 49.20        |
|                           | 16                   | 140     | 90.5           | 211.5                 | 519.67       |
|                           | <b>TOTAL Min =</b>   |         | <b>315.5</b>   | <b>250</b>            | <b>615</b>   |
|                           | <b>TOTAL Hours =</b> |         | <b>5.25</b>    | <b>TOTAL mg = 620</b> |              |

Después de la estratificación del riesgo, el hematólogo confirmó la necesidad de isatuximab, por lo que se propuso realizar una RDD. Se llevó a cabo un **protocolo de desensibilización de 16 pasos**, basado en lo descrito previamente [8]. Este protocolo se modificó utilizando **cuatro diluciones** (tabla 1) y se indicó la premedicación domiciliaria 48 horas antes (ebastina, ácido acetilsalicílico y famotidina). La RDD se realizó en la Unidad de Oncología, después de la premedicación hospitalaria con dexclorfeniramina 5 mg iv, paracetamol 1 gr iv y montelukast 10 mg vo (los hematólogos prescriben rutinariamente montelukast junto con todos los medicamentos anti-CD 38), con una **tasa de infusión final de 140 ml/h**, en un **tiempo total de 5.25 horas**.

## DISCUSIÓN

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) recientemente aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple refractario. Isabwe et al. han encontrado resultados positivos en las **pruebas cutáneas y/o IgE específica** positiva en reacciones infusionales con agentes biológicos, así como niveles elevados de **triptasa, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$**  [3]. Teniendo en cuenta todo esto, el mecanismo probable de esta reacción es una **reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE**. No se puede descartar una reacción concomitante de liberación de citocinas, aunque es improbable debido a la falta de fiebre y al ligero aumento de IL-6. En nuestra experiencia, las reacciones de liberación de citocinas presentan valores de IL-6 alrededor de 1,000 pg/ml. Por lo tanto, no consideramos relevante el valor de IL-6 en este paciente.

Se ha descrito que la **prueba de activación de basófilos (BAT)** es útil para diagnosticar reacciones de hipersensibilidad a agentes biológicos, especialmente en reacciones a rituximab [3]. Sin embargo, se necesitan estudios en series más grandes de pacientes para confirmar estos hallazgos y establecer la BAT como una herramienta diagnóstica.

## CONCLUSIONES

Los **protocolos de desensibilización** han demostrado ser **procedimientos seguros y efectivos** para pacientes con una **reacción de hipersensibilidad a los mAbs**. Este procedimiento permite a los pacientes mantener su tratamiento más efectivo [2] y ha demostrado ser rentable en comparación con la administración estándar [6,8].

Isabwe et al. registraron una tasa del 23% de **reacciones disruptivas** durante la RDD con anticuerpos monoclonales. Estas reacciones disruptivas fueron principalmente de grado I de Brown y ocurren comúnmente durante el paso final del protocolo de RDD [3]. Otros grupos han observado un cambio de una reacción tipo I a una reacción de liberación de citocinas [2].

Hasta donde sabemos, no hay informes previos sobre RDD con isatuximab. Presentamos el primer caso de un paciente con shock anafiláctico debido a isatuximab de grado III/severo (sistema de gravedad de EAACI) con biomarcadores positivos (triptasa y prueba cutánea) que sugieren una reacción de hipersensibilidad tipo I tratada con éxito mediante RDD. El paciente completó con éxito un protocolo de desensibilización de 16 pasos con 4 diluciones sin reacciones disruptivas. La segunda, tercera y cuarta desensibilización se llevaron a cabo con tres diluciones sin incidentes. Está previsto que la quinta y sexta desensibilización se realicen con una sola dilución.

### REFERENCIAS:

- Shen F, Weidong S. Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma: A review and comparison with daratumumab. Technol Cancer Res Treat. 2022 Jan-Dec;21
- Vega A, Jiménez-Rodríguez T-W, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. J Invest Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):364-84.
- Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;142(1):159-170.e2.
- Görgülü B, Sevil GC, Kendirlihan R, Toprak SK, Özcan M, Baybek S. Rapid Drug desensitization with rituximab in 24 cases: A single-center experience. J Invest Allergol Clin Immunol. 2019;29(6):468-70.
- Yang BC, Castells MC. Utilizing Biologics in Drug Desensitization. Curr Allergy Asthma Rep. 2023;23(1):1-11.
- Berges-Gimeno M, Carpio-Escalona L, Longo-Muñoz F, Bernal-Rubio L, Lopez-Gonzalez P, Gehlhaar P, et al. Does rapid drug desensitization to chemotherapy affect survival outcomes. J Invest Allergol Clin Immunol. 2020;30(4):254-63.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Ida Hsu F, Sloane D, Castells M. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1259-66.
- Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(3):497-504.

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN SARCLISA: SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 1 vial de 5 ml (CN: 728802.2). PVP notificado: 894,02€. PVP IVA notificado: 929,78€. SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 1 vial de 25 ml (CN: 728803.9). PVP notificado: 4,246,47€. PVP IVA notificado: 4,416,33€. Financiado por SNS. En el caso de la indicación en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida se restringe el uso de la combinación a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Ver la Ficha Técnica de SARCLISA [aquí](#).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

