



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**TOXICIDAD RELACIONADA A ASPARAGINASA DURANTE EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA.**

AUTORES:

AUTOR PRINCIPAL:

**DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

AUTOR ASOCIADO:

**DRA. CLAUDIA SERINE PESTAÑA FONSECA
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE PEDIATRIA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

APARTADO	PÁGINA
Marco teórico	3
Justificación	8
Planteamiento del problema	7
Pregunta de investigación	8
Objetivos	8
Material y métodos	9
Tipo de estudio	9
Lugar de estudio	9
Periodo de estudio	9
Población de estudio	9
Análisis estadístico	9
Criterios de selección y eliminación	9
Aspectos éticos	10
Recursos, financiamiento y factibilidad	11
Aspectos de bioseguridad	11
Descripción general del estudio	11
Resultados	12
Discusión	22
Anexos	23
Referencias bibliográficas	27

Marco Teórico.

Introducción.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños y adolescentes hispanos incluyendo los mexicanos con una incidencia de 40 casos por millón de habitantes [1]. Con el uso de esquemas de tratamiento multi-droga, se ha logrado incrementar la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a 5 años arriba del 90% en Centros Oncológicos de Países desarrollados [2, 3]. En nuestro Centro se reporta una SLE a 5 años del 60% [4]. La toxicidad secundaria a la administración de quimioterapia (QT) es un evento que se presentará invariablemente en los pacientes que la reciben, teniendo un impacto sobre la supervivencia global (SG), por tal razón la toxicidad relacionada a quimioterapia (TRQT) tiene relevancia en la evaluación de los resultados de diferentes esquemas de quimioterapia. Dentro de los esquemas de tratamiento multi-droga para leucemia aguda linfoblástica (LLA) se encuentra una de las más importantes: L-asparaginasa, cuya introducción dentro de estos esquemas inició a finales de 1960 [5] cuyo uso prolongado e intensivo dentro de los esquemas de tratamiento ha tenido impacto en la SG [6-8]; sin embargo se asocia a diversas toxicidades: pancreatitis, hiperlipidemia, hipersensibilidad, trombosis y hepatotoxicidad [9], lo que lleva a suspender el tratamiento con dicha droga asociándose con un pobre pronóstico sobre la SG [6, 10-12].

Mecanismo de acción de la asparaginasa.

La administración de asparaginasa (Asp) hidroliza la asparagina endógena a aspartato y amonio, depletando su concentración en plasma [12]. A diferencia de las células sanas, los linfoblastos no son capaces de sintetizar asparagina, provocando deficiencia en la síntesis de proteínas causando al final su muerte [13].

En la actualidad existen en el mercado dos preparaciones derivadas de la bacteria *Escherichia coli*: la asparaginasa nativa (N-Asp) y la asparaginasa pegilada (Peg-Asp) [14]. La N-Asp ha sido utilizada como primera línea de tratamiento en muchos esquemas de tratamiento para LLA, sin embargo, en Estados Unidos de Norteamérica se ha suspendido su administración siendo sustituida por la Peg-Asp

[2]. Una tercera preparación se deriva de la bacteria *Erwinia chrysanthemi*, obteniéndose una asparaginasa (Erw-Asp) con perfil inmunológico diferente sin reacción cruzada con las derivadas de *E. coli* [15, 16]; se administra a pacientes que desarrollaron hipersensibilidad a las preparaciones derivadas de *E. coli* [17]. Cada una de las diferentes preparaciones de Asp tienen diferente farmacocinética, por lo que el esquema de administración varía; la Peg-Asp tiene una vida media de 4.8 a 7 días, comparada con la N-Asp y Erw-Asp la cual es de 1.28 días y 15.6 horas respectivamente [17, 18].

Toxicidad asociada a Asparaginasa.

Hipersensibilidad.

Las Asp son largas moléculas derivadas de bacterias por lo tanto tienen la capacidad de generar una respuesta inmune en los pacientes [12]. Las reacciones inmunes debidas a la Asp se clasifican en hipersensibilidad clínica o subclínica; la hipersensibilidad clínica es una de las principales causas por la cual se suspende la terapia con Asp.

La hipersensibilidad clínica asociada a N-Asp se ha reportado hasta en el 75% de los pacientes tratados en algunos Centros [19], pero en general se presenta en alrededor del 10 al 30% [11, 12, 19, 20]. Respecto a la Peg-Asp se reporta una prevalencia de 3 al 24% las reacciones de hipersensibilidad, siendo más frecuentes cuando han sido previamente expuestos a N-Asp [20]. Respecto a la Erw-Asp se reporta una prevalencia de 3 a 37% en los pacientes expuestos [21-23]. Los pacientes que presentan hipersensibilidad desarrollan anticuerpos contra la Asp disminuyendo los niveles de actividad comparado con los pacientes que no desarrollan hipersensibilidad, esto tiene impacto sobre la eficacia del medicamento [24, 25].

Existen diversos factores que pueden favorecer el desarrollo de hipersensibilidad a la asparaginasa, como: la intensidad de tratamiento, el uso de medicaciones concomitantes [25, 26], la exposición repetida a Asp [27, 28]; sin embargo, paradójicamente también la exposición repetida a Asp favorece la disminución de

los niveles séricos de anticuerpos [25, 29]. La hipersensibilidad subclínica se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos anti-Asp provocando disminución significativa en el nivel de actividad de la asparaginasa [18, 30] reportándose en 8% a 29% de los pacientes que reciben N-Asp [24, 30, 31]. La hipersensibilidad subclínica está fuertemente asociada a mal pronóstico si no se identifica de forma oportuna para establecer las medidas pertinentes [30, 31] como determinar nivel sérico de Asp para monitorizar la dosis terapéutica y ajustarla de ser necesario [24]; las acciones realizadas para identificar de forma oportuna la hipersensibilidad subclínica, se han asociado a mejor pronóstico en [30].

En los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a cualquiera de los dos tipos de Asparaginasa derivadas de *E. coli* debe suspenderse y cambiarla por Erw-Asp; en los pacientes que desarrollen hipersensibilidad a ambos tipos de Asp, debe discontinuarse el tratamiento con asparaginasa definitivamente [24].

Hiperglicemia.

La administración de N-Asp se ha asociado con la reducción en la producción de insulina en 4 – 20% de los pacientes pediátricos y en 4 – 17% [32, 33] para aquellos que reciben Erw-Asp [22, 23] además de la disminución de los receptores de insulina [34, 35]. En la mayoría de los casos es necesario la administración de insulina y continuar la aplicación de asparaginasa si el paciente tiene niveles de glucosa normales (<200 mg/dL).

Pancreatitis.

El mecanismo fisiopatológico implicado en la pancreatitis inducida por asparaginasa no está bien descrito, pero se le ha atribuido a la disminución en la síntesis proteica por la depleción de la asparagina, un aminoácido esencial [36]. En los pacientes que la reciben durante la terapia para LLA ocurre en un 2 – 18%, de estos del 5 – 10% tienen un curso grave, el tipo de asparaginasa no influye sobre la incidencia de pancreatitis [36-38]. En algunas ocasiones existe incremento en la lipasa y amilasa sin manifestaciones clínicas o pancreatitis leve, en ambos casos el tratamiento con L-asp se debe continuar; por el contrario, en los casos de pancreatitis grave el

tratamiento debe erradicarse ya que en el 63% de los casos hay recurrencia durante la re-exposición [36, 37, 39].

Trombosis.

Está descrito la asociación entre la disminución de proteínas que participan en la coagulación y fibrinólisis (antitrombina, fibrinógeno, plasminógeno) y la administración de asparaginasa, lo que incrementa el riesgo para el desarrollo de trombosis; si bien no es el único factor implicado en el desarrollo de trombosis, tiene además otros factores implicados como la administración de esteroide, accesos venosos centrales, lesión endotelial y el mismo cáncer. La incidencia de acuerdo a los reportes de algunos ensayos clínicos se estima en 2 – 7% incluyendo N-Asp y Erw-Asp [40-42] y en Meta-análisis sobre las complicaciones desarrolladas en pacientes con LLA se reporta una incidencia de trombosis de 5.2% [40].

Encefalopatía.

La neurotoxicidad asociada a la administración de Asparaginasa no está claramente establecida [43-45]. El incremento de amonio por acción de la asparaginasa al hidrolizar la asparagina en ácido aspártico y amonio se ha asociado con encefalopatía [44, 45] además el amonio disminuye la expresión de proteínas transportadoras de glutamina [46].

Mielosupresión.

Por sí misma, la Asp no se considera un medicamento mielosupresor, sin embargo, puede tener este efecto adverso al interactuar de forma directa o indirecta con otros medicamentos mielosupresores como metotrexate y 6-mercaptopurina [47].

Hipertrigliceridemia.

La aplicación de Asp junto con la administración de esteroides a dosis altas se asocia con anomalías en el metabolismo de los lípidos [48-50]; en un 67% de los pacientes con LLA que reciben esta terapia desarrollan hipertrigliceridemia [51].

Hepatotoxicidad.

No está bien claro el mecanismo de acción por el cual se establece daño hepático durante la administración de Asp; se asocia principalmente a la disminución en la síntesis proteica, sin embargo, hay que tomar en cuenta que de forma conjunta se administran otros medicamentos hepatotóxicos [43]. Las principales alteraciones que se presentan en 30 – 60% son incremento en las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas.

Planteamiento del Problema.

El cáncer hematológico más frecuente en la población pediátrica es la Leucemia Linfoblástica aguda. En nuestro País, de acuerdo a las cifras reportadas por el Registro Nacional del Cáncer y el Fondo de Protección para Gastos Catastróficos el 48.3% de los casos nuevos de cáncer entre el periodo 2008 – 2014 fueron leucemias agudas. La sobrevivida a 5 años a partir del diagnóstico fue de 49.6%, con una mortalidad de 5.2 por 100 individuos, siendo la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años de edad y tercera en adolescentes de 15 a 17 años.

La administración intensiva de asparaginasa durante el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica es importante para mejorar el pronóstico. Para asegurar un óptimo efecto antileucémico es de crucial importancia que los pacientes reciban de forma continua y al 100% las dosis correspondientes de acuerdo a su esquema de quimioterapia. Los efectos adversos como hipersensibilidad, pancreatitis, trombosis, hiperbilirrubinemia e hiperglicemia son causas frecuentes de suspensión de la terapia con asparaginasa. La identificación y manejo de los efectos adversos asociados, son cruciales para que el paciente responda a la terapia.

En el Centro Médico Nacional La Raza se encuentra disponible para su administración únicamente Asparaginasa nativa (N-Asp); de acuerdo a diferentes reportes los efectos adversos son más frecuentes con esta fórmula, llegando a

presentarse en algunos casos desenlaces fatales que llevan a la muerte del paciente o la suspensión definitiva del fármaco durante el resto del tratamiento; desconocemos el impacto sobre el pronóstico; es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de evento de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que presentaron toxicidad a L-asparaginasa durante el tratamiento?

Justificación.

Con el empleo actual de poliquimioterapia para tratar pacientes con leucemia linfoblástica aguda el pronóstico a largo plazo ha mejorado significativamente, alcanzando supervivencia libre de enfermedad mayor a 90% comparado con supervivencias menores a 30% en la década de los 60's. Estas tasas de éxito se han alcanzado en parte, con la administración intensiva de asparaginasa; sin embargo, su administración se ha asociado con diversas toxicidades, llevando a la suspensión definitiva de su administración e impactando sobre su pronóstico a largo plazo. Es necesario conocer la frecuencia de la toxicidad asociada a asparaginasa en los pacientes tratados en el Centro Médico Nacional La Raza, esto permitirá evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes que presentaron toxicidad durante la terapia.

Objetivos.

- Objetivo principal:
 - Identificar las principales toxicidades asociadas a la administración de asparaginasa.

- **Objetivos secundarios:**
 - Describir el grado de toxicidad relacionada con L-asparaginasa.
 - Conocer la supervivencia libre de evento de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que desarrollaron toxicidad a L-asparaginasa durante el tratamiento.
 - Conocer la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que desarrollaron toxicidad a asparaginasa durante el tratamiento.

Material y Métodos.

Tipo de Estudio: Descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.

Lugar de estudio: servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN “La Raza”.

Periodo de Estudio: 01 de enero del 2008 a 31 de Agosto de 2018.

Población de Estudio: pacientes de 0 a 15 años 6 meses de edad registrados con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

Análisis de Estadístico: software hoja de cálculo Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V.20. Para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizó para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskall Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier. Análisis multivariado por Long-rank y Cox.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de novo.
- Pacientes pediátricos con edad al diagnóstico de 0 a 15 años 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en recaída.
- Pacientes pediátricos con edad al diagnóstico mayor a 15 años 6 meses.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que abandonaron tratamiento o con mala adherencia al mismo.
- Pacientes que perdieron seguimiento en la unidad.

Tipo de Muestreo: Consecutivo.

Tamaño de la muestra: no se requirió debido a que el universo lo constituyeron todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, además no se realizaron inferencias de un universo.

Aspectos Éticos.

El presente proyecto de investigación se apegó a los principios científicos y éticos internacionales de acuerdo a la Declaración de Helsinki, nacional de acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, el actual proyecto de investigación se consideró: sin riesgo.

El trabajo de investigación se presentó ante el comité local de investigación de la UMAE Hospital General CMN “La Raza” para lograr obtener el número de registro correspondiente.

Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

El presente estudio de investigación fue factible debido a que el servicio de Hematología Pediátrica cuenta con recursos humanos altamente calificados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con Leucemia Aguda, por otra parte debido al tipo y diseño de estudio que se plantó no requirió financiamiento externo.

Aspectos de Bioseguridad.

Durante el presente trabajo de investigación no se manipularon muestras biológicas ni tampoco se tuvo contacto directo con el paciente debido a que fue un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del servicio.

Descripción General del Estudio.

Se revisaron las fuentes primarias (libretas de registro, hojas de registro, expediente clínico) para identificar a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica que cumplieron los criterios de inclusión. Se recolectaron los datos en las hojas de registro (Anexo 1). Los datos se vaciaron en una base de datos maestra para su análisis.

Con los resultados obtenidos se realizó la presente Tesis de Posgrado (Especialidad en Medicina) y un artículo para su publicación en una revista nacional.

Resultados

Se encontraron 297 pacientes que fueron diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica en el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre de 2018, de los cuales, 233 se incluyeron en este estudio. En la tabla 1 se recogen los principales datos y características de estos pacientes. Se observó discreto predominio de sexo masculino (54.5%) sobre el femenino. Por otro lado, el grupo de edad con mayor incidencia de leucemia aguda linfoblástica fue de 1 a 10 años con 75.96% y el de menor incidencia fueron los menores de 12 meses. El inmunofenotipo más frecuente fue el Pre-B con 71.68% y la clasificación de la FAB con mayor número de pacientes fue L1.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

		n	N
Género	<i>Mujer</i>	106	233
	<i>Hombre</i>	127	
Grupo de edad	<i><12 meses</i>	1	233
	<i>1 a 10 años</i>	177	
	<i>>10 años</i>	55	
Clasificación FAB	<i>L1</i>	199	233
	<i>L2</i>	32	
	<i>L3</i>	2	
Inmunofenotipo	<i>Pro-B</i>	6	233
	<i>Pre-B</i>	167	
	<i>B-común</i>	45	
	<i>B-Madura</i>	0	
	<i>Células T</i>	15	

El análisis de los resultados de la sangre de estos pacientes (tabla 2) demuestra que al momento del diagnóstico los pacientes cursan con anemia en distintos grados (Hb media de 7.6gr/dL [ver figura 1]) leucocitosis o leucopenia (media de leucocitos 8100 micro/L [ver figura 2]) y trombocitopenia o conteo plaquetario normal (media de plaquetas 50,000 micro/L [ver figura 3]).

Tabla 2. Cifras de citometría hemática al diagnóstico.

Analito	Percentil		
	25	50	75
Hemoglobina (g/dL)	5.58	7.60	9.60
Leucocitos (cel/μL)	3,507	7,625	29,210
Plaquetas (cel/μL)	21,000	50,000	97,250

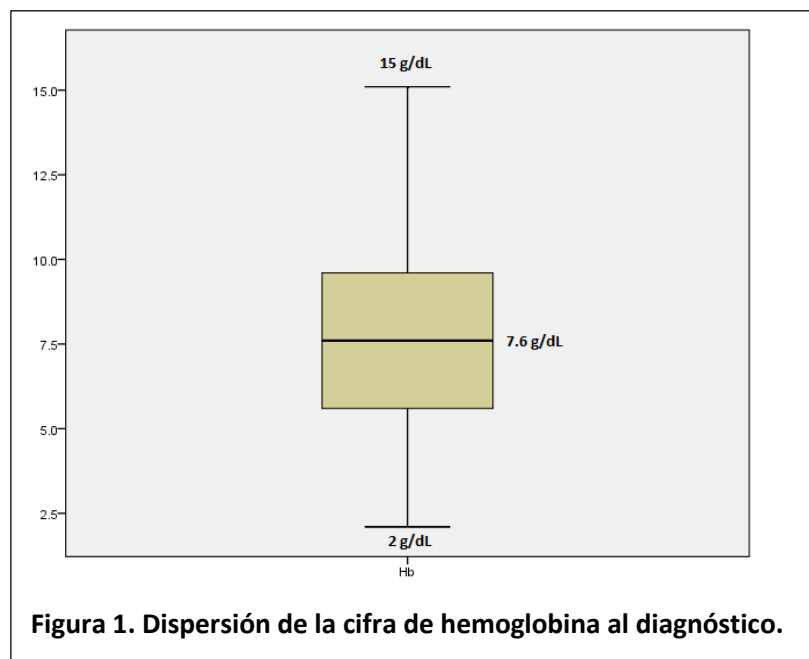
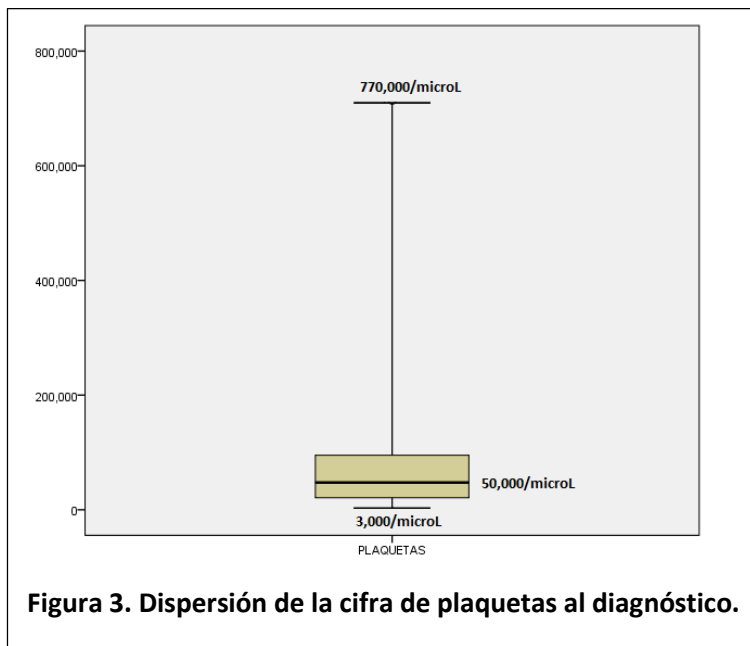
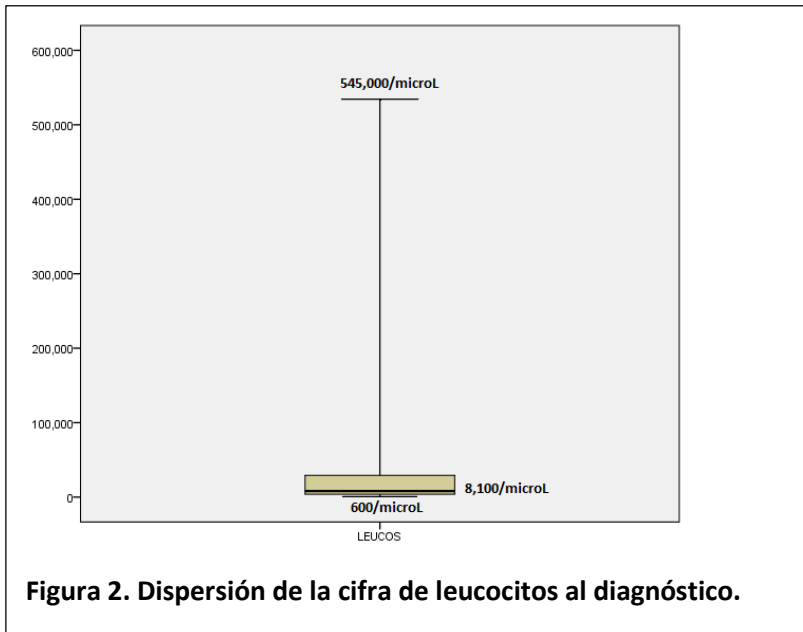


Figura 1. Dispersión de la cifra de hemoglobina al diagnóstico.



En la siguiente tabla (tabla 3) enumeramos las características específicas observadas en pacientes que presentaron reacción a la L-Asparaginasa,

observando predominio en el sexo masculino y en el grupo de edad de 1 a 10 años, el inmunofenotipo más común en nuestros pacientes fue Células precursoras B.

Tabla 3. Características de los pacientes que presentaron reacción a L— asparaginasa.

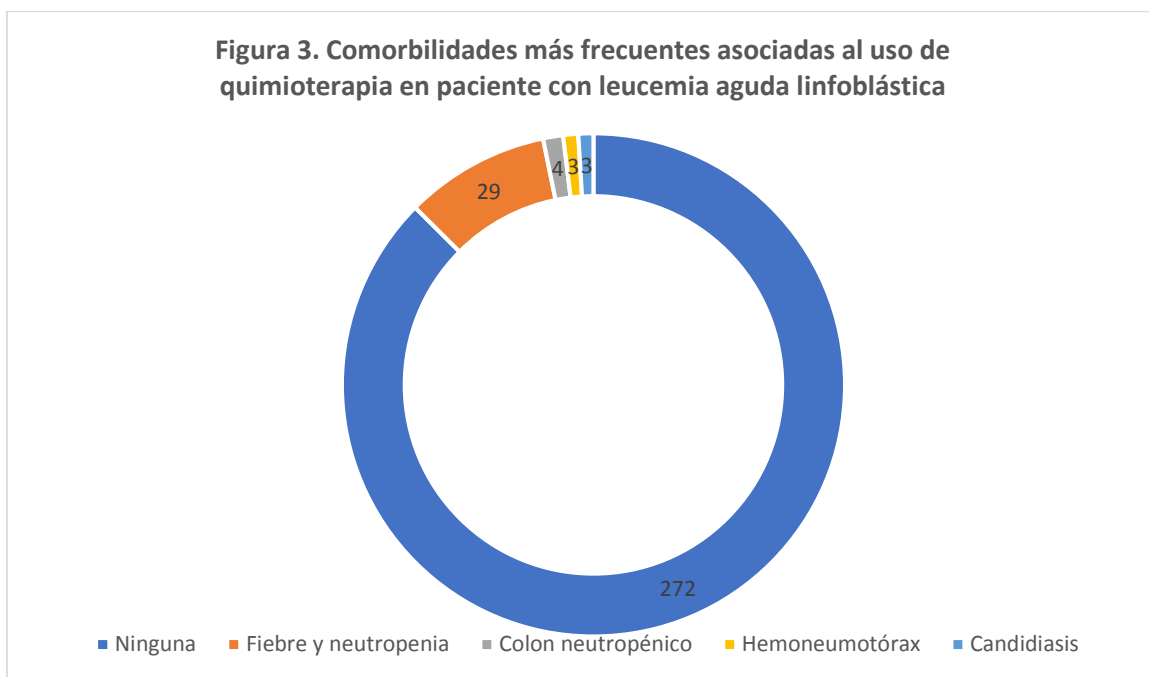
		n
Género	<i>Mujer</i>	28
	<i>Hombre</i>	31
Edad	<i><12 meses</i>	0
	<i>1 a 10 años</i>	47
	<i>>10 años</i>	12
Clasificación FAB	<i>L1</i>	50
	<i>L2</i>	9
Inmunofenotipo		0
	<i>Pro-B</i>	1
	<i>Pre-B</i>	45
	<i>B-Común</i>	12
	<i>Células T</i>	1

En la tabla 4 se enlistan las reacciones secundarias presentadas por la administración de Asparaginasa; más de la mitad de los pacientes que tuvo reacción manifestó Rash, seguida de pancreatitis.

Tabla 4. Toxicidad relacionada con L-Asp nativa

Rash	36
Pancreatitis	19
Edema	1
Dificultad respiratoria	2
Anafilaxia	1

Analizamos también las principales comorbilidades que se presentaron durante el tratamiento con quimioterapia en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, los datos se muestran en la Figura 4, la mayoría de los pacientes cursaron sin comorbilidades, y de los que las presentaron, la de mayor incidencia fue fiebre y neutropenia (31.5%). Otras patologías que no se muestran en la gráfica y que representan la minoría en frecuencia fueron choque séptico, falla orgánica múltiple, síndrome de lisis tumoral y mucositis, entre otras.



En la tabla 5 se expone el análisis estadístico de los pacientes que presentaron recaída, con el factor de riesgo de haber presentado efecto secundario a la L-Asparaginasa y sin él. Este resultado coincide con otras series de casos en donde presentar alergia a la L-Asp se relaciona con mayor número de recaídas, probablemente a la necesidad de suspender el fármaco por las reacciones adversas que se presentan. El sitio de recaída más frecuente fue a médula ósea en los dos grupos de pacientes.

Tabla 5. Pacientes que presentaron recaída y alergia a L-asparaginasa

Sitio de recaída	Sin alergia a L-asparaginasa	Con alergia a L-asparaginasa
Médula ósea	8	7
Sistema nervioso central	0	2
Testículo	1	1
MO + SNC	0	1
Total	09	11

MO = médula ósea

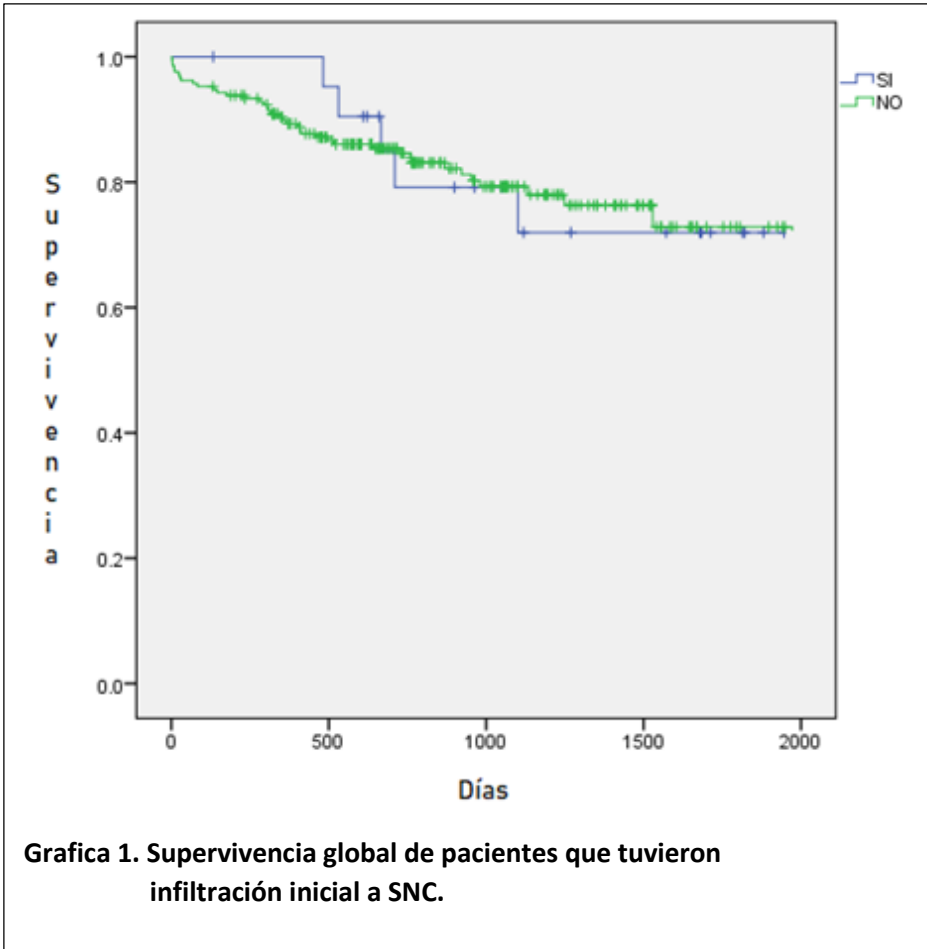
SNC = sistema nervioso central

Finalmente, las causas de mortalidad identificadas con mayor frecuencia fueron secundarias a sepsis, seguida de choque séptico y actividad tumoral. En 55% de casos no se encontró causa de muerte específica en el expediente.

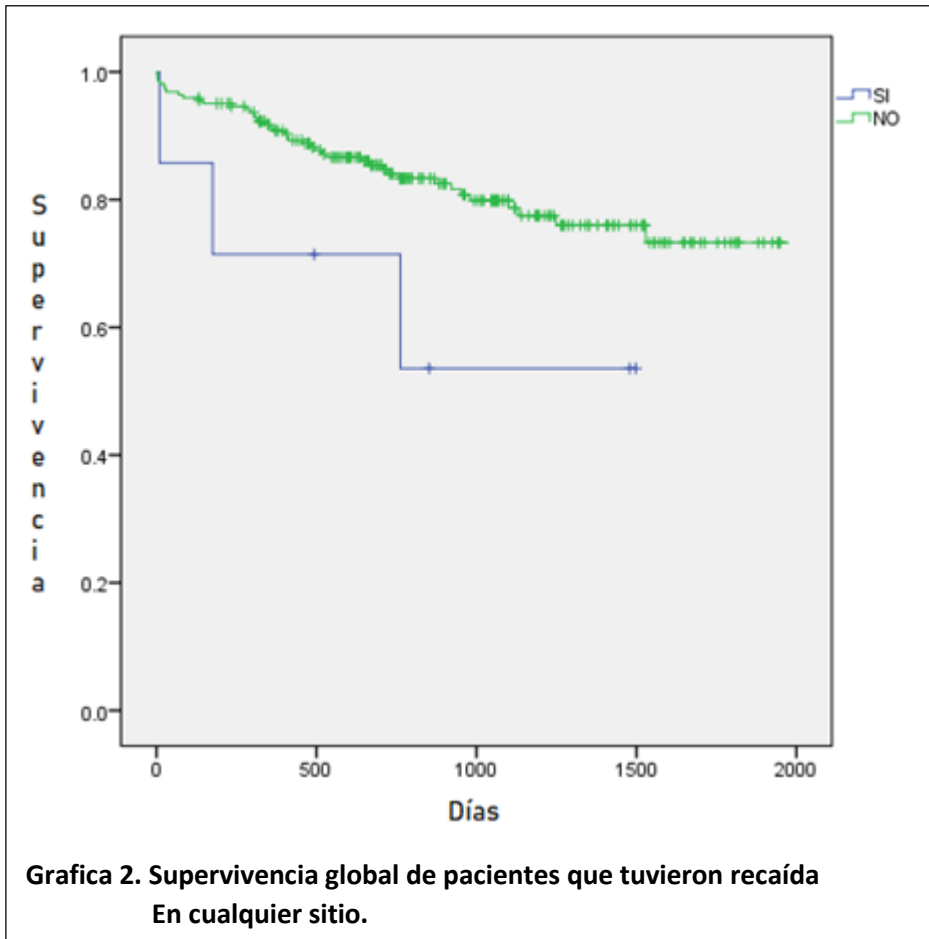
Tabla 6. Causas de muerte en pacientes con LLA tratados con protocolo CMR 02-16

Choque séptico	3
Actividad tumoral	2
Sepsis	3
Complicaciones postransplante	1
Desconocida	11

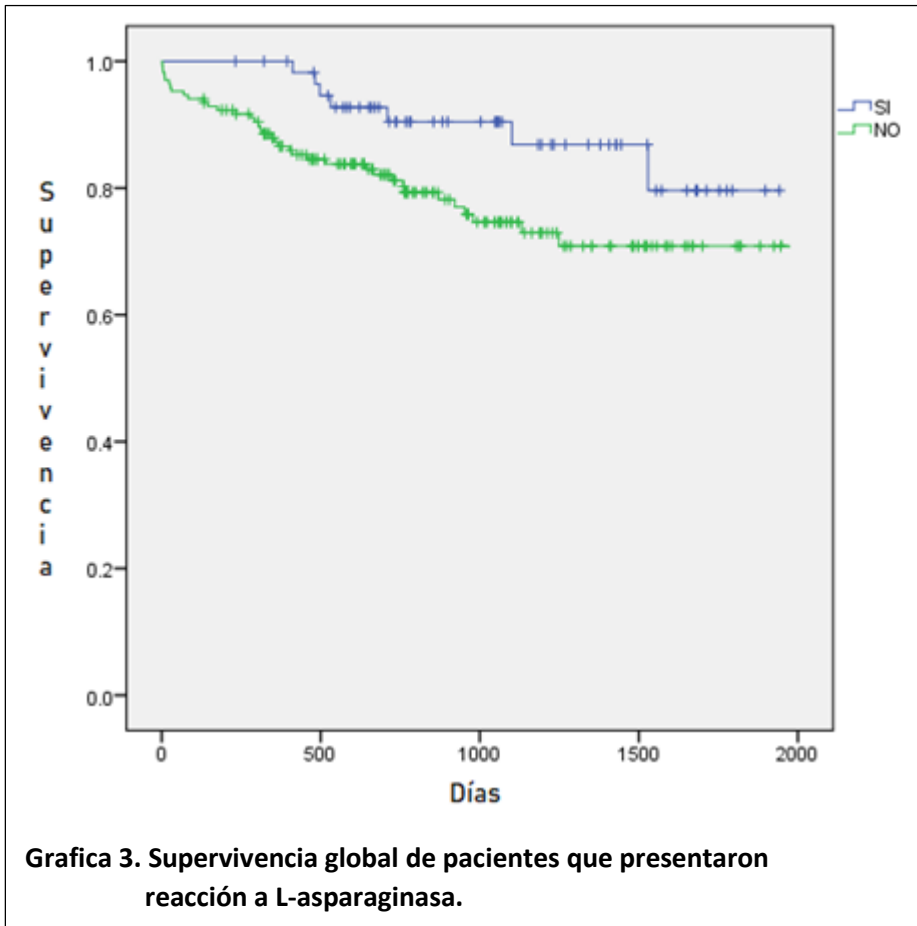
En la gráfica 1 se muestra la supervivencia global de pacientes con y sin infiltración inicial a sistema nervioso central, en donde se observa que 72% alcanzaron supervivencia a 5 años sin diferencia significativa entre aquellos que tuvieron y aquellos que no tuvieron infiltración al momento del diagnóstico.



En la gráfica 2 se muestra la supervivencia global de pacientes que tuvieron recaída en cualquier sitio durante el tratamiento. Se muestra que aquellos pacientes sin recaída tuvieron una supervivencia global a 4 años de 54% en comparación con quienes no tuvieron recaída que alcanzaron 76% de supervivencia global en el mismo periodo.

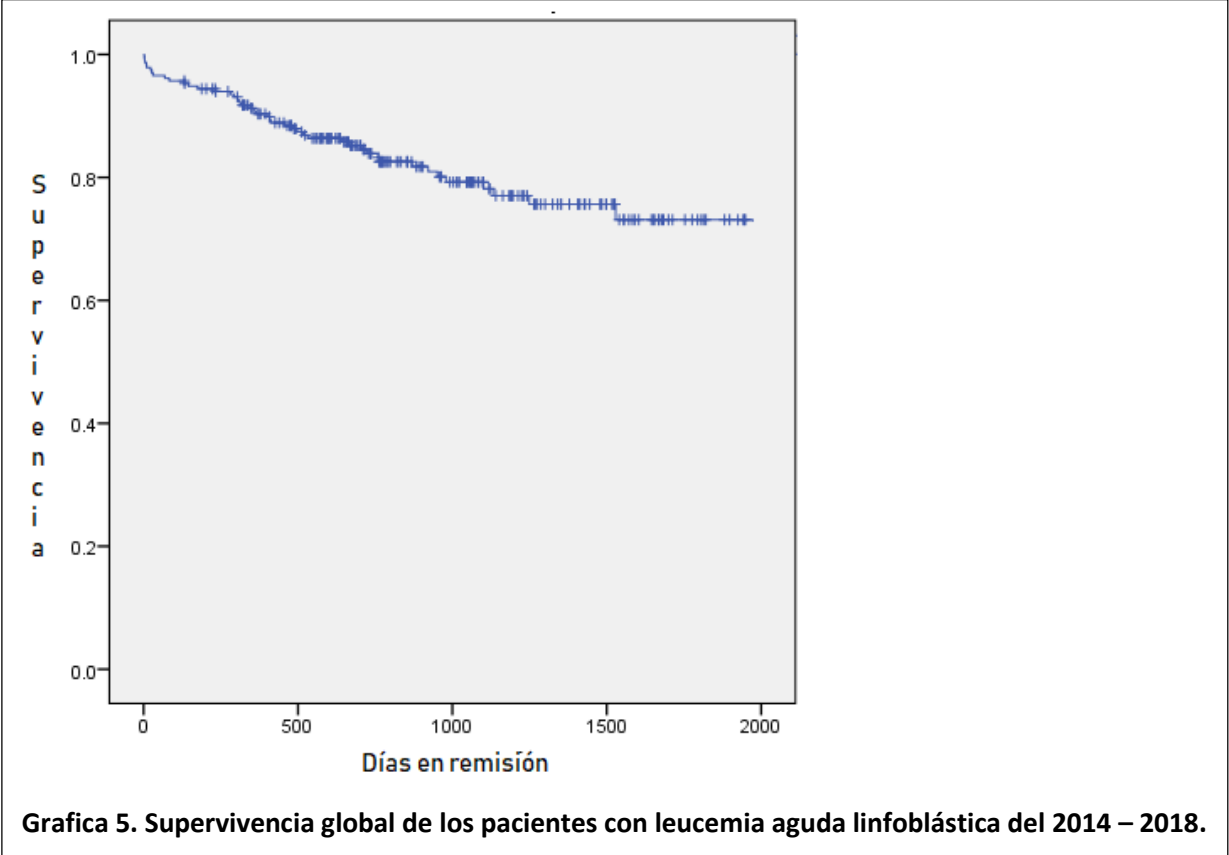
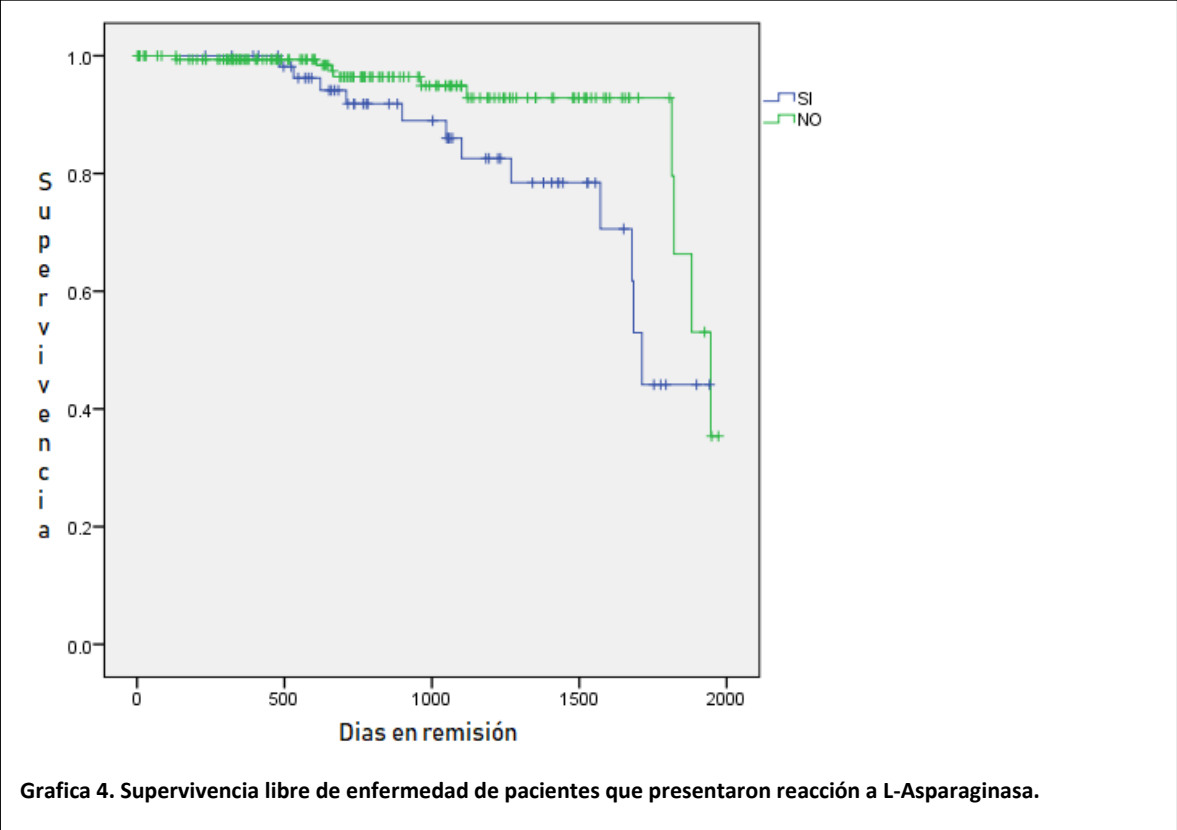


En la gráfica 3 se ilustra la supervivencia global de pacientes que presentaron reacción a L-Asparaginasa. Como resultado se encontró que aquellos pacientes que no tuvieron reacción al fármaco lograron una supervivencia global a 5 años de 72% y en aquellos que si presentaron algún tipo de reacción, fue de 80% en el mismo periodo.



En la gráfica 4 se expone la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes que presentaron reacción a L-Asparaginasa. Como resultado se encontró que aquellos pacientes que no tuvieron reacción al fármaco lograron una supervivencia libre de enfermedad de 36% y en aquellos que si presentaron algún tipo de reacción, fue de 44% en el mismo periodo.

Por último, en la gráfica 5 observamos que la supervivencia global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fueron diagnosticados del 2014 al 2018 en el Centro Médico Nacional La Raza, fue de 74%.



Discusión

Este estudio retrospectivo tuvo como principal objetivo identificar las principales toxicidades asociadas a la administración de asparaginasa. En ese sentido nuestros resultados muestran que 25.32% de los pacientes tratados con L-Asp nativa presentaron reacción adversa, cifra que se aproxima a lo reportado en la literatura internacional. La reacción más frecuente fue con Rash, tratada con antihistamínico y esteroide, sin necesidad de suspender la quimioterapia. En segundo lugar, se presentó pancreatitis que obligó a eliminar a la L-Asp del tratamiento.

Con el uso de esquemas de tratamiento multi-droga, se ha logrado incrementar la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a 5 años arriba del 90% en Centros Oncológicos de Países desarrollados, tal como lo menciona Hunger, S.P., et al; sin embargo Jiménez-Hernández et al, refieren en su artículo *Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute* que en nuestro Centro se reportaba una SLE a 5 años del 60%. Lo que hemos encontrado en este estudio es que la supervivencia libre de evento en los pacientes que desarrollaron toxicidad a L-asparaginasa durante el tratamiento fue de 44%, y aquellos que no tuvieron reacción al fármaco lograron una supervivencia libre de enfermedad de 36%, a 5 años. Parece un poco contradictorio que los pacientes que tuvieron reacción presenten mayor tiempo libre de enfermedad, sin embargo esto podemos atribuirlo a que la reacción más frecuentemente observada en nuestros pacientes fue rash (36%), y no hubo necesidad de suspender la quimioterapia, por lo que se cumplió el tratamiento completo.

En este estudio se registró un 8.5% de mortalidad. La supervivencia global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fueron diagnosticados del 2014 al 2018 en el Centro Médico Nacional La Raza, fue de 74%. Lo cual demuestra que a pesar de que 25.3% de los pacientes presentaron reacción a la L-Asparaginasa, y en 8.1% tuvo que suspenderse el tratamiento, casi tres cuartas partes de los pacientes logran una supervivencia global de 5 años.

Anexos

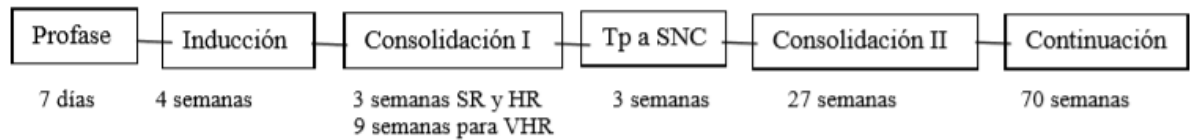
Anexo I

Grados de Toxicidad por Asparaginasa				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hipersensibilidad (Eritema transitorio o rash, alza térmica menor a 38°C)	No requiere intervención (suspensión de infusión, antihistamínicos, esteroides)	Requiere intervención o suspensión de la infusión; responde rápidamente a la intervención.	Manifestaciones prolongadas, no responde rápidamente a la intervención. requiere hospitalización para vigilancia, broncoespasmo, urticaria, edema, angioedema.	Intervención urgente, pone en riesgo la vida, anafilaxia.
Pancreatitis	-	Incremento de enzimas o hallazgos radiológicos.	Dolor grave, vómito. Requiere intervención médica.	Intervención urgente, pone en riesgo la vida.
Trombosis	Trombosis venosa superficial.	Trombosis venosa profunda, requiere intervención médica.	TEP no complicada, trombosis intracardiaca, requiere intervención médica.	Intervención urgente, pone en riesgo la vida, tromboembolia pulmonar grave, trombosis en SNC con inestabilidad hemodinámica y neurológica.
Hiperglicemia	Mayor a 160 mg/dL	Mayor de 160 – 250 mg/dL	Mayor de 250 – 500 mg/dL	Mayor de 500 mg/dL
Hepatotoxicidad Bilirrubina total	Mayor de 1.5 veces encima de limite normal	Mayor de 1.5 – 3 veces encima de limite normal	Mayor de 3 – 10 veces encima de limite normal	Mayor de 10 veces encima de limite normal

Protocolos de quimioterapia utilizados para pacientes con leucemia aguda linfoblástica en el Centro Médico Nacional La Raza.

1. Protocolo CMR-16 basado en el protocolo Dana Farber Consortium Institute 11-01.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO GLOBAL



- Durante la fase Inducción se administra en el día 4 una dosis intramuscular de 25, 000 UI/kg (o 833 UI/kg si la SC es $<0.6 \text{ m}^2$) de L-asparaginasa.
- Durante la fase Tp a SNC se administra una dosis intramuscular de 25, 000 UI/kg (o 833 UI/kg si la SC es $<0.6 \text{ m}^2$) de L-asparaginasa.
- Durante la fase Consolidación II se administra semanalmente 25, 000 UI/kg (o 833 UI/kg si la SC es $<0.6 \text{ m}^2$) de L-asparaginasa intramuscular hasta completar 30 dosis.

2. Protocolo New York II del Hospital Memorial Sloan-Kettering.

Induction

Day 0: cytosine arabinoside 20, 30, 50 or 70 mg IT for ages < 1 to 2, 2 to 3, > 3 yr, respectively

Cyclophosphamide 1st sequence (regimen I)

Day 0: cyclophosphamide 1200 mg/m² IV

Day 2, 3: daunorubicin 60 mg/m²/day × 2 (I-A) or daunorubicin 120 mg/m² over 48 h (I-B)

Day 1, 8, 15, 22: vincristine 1.5 mg/m² IV

Day 1 to 22: prednisone 60 mg/m²/day PO and 9-day tapering dose

Daunorubicin 1st sequence (regimen II)

Day 0, 1: daunorubicin 60 mg/m²/day × 2 (II-A) or daunorubicin 120 mg/m² over 48 hr (II-B)

Day 2: cyclophosphamide 1200 mg/m² IV

Day 2, 9, 16, 23: vincristine 1.5 mg/m² IV

Day 2 to 23: prednisone 60 mg/m²/day PO and 9-day tapering dose

Day 4 and every Monday, Wednesday, and Friday thereafter: L-asparaginase 6000 U/m²/day IM

Day 15, 22: methotrexate 6, 8, 10, or 12 mg IT for ages < 1, 1 to 2, 2 to 3, and > 3 yr, respectively

For patients with CNS disease at diagnosis, additional IT methotrexate on day 8, and 12 Gy spinal RT during first maintenance cycle

Consolidation (begins on the nearest Monday to day 28 or when ANC > 500/ μ l and platelet count > 100,000/ μ l)

Day 28, 29, 35, 36: cytosine arabinoside 3000 mg/m² over 3 hr IV

Day 28, 30, 32, 37, 39, 42, 44, 46, etc., until the beginning of maintenance: L-asparaginase 6000 U/m²/day IM

Day 31 and 38: methotrexate 150 and 200 mg, respectively, over 4 hr

Day 39 and 46: vincristine 1.5 mg/m² IV

Day 39 to 46: prednisone 180 mg/m²/day PO

First maintenance (day 56 of consolidation is day 0, begins when ANC > 1000/ μ l and platelet count > 100,000/ μ l)

Day 0, 7, 15, 22: methotrexate IT

Day 0 to 12: 18 Gy cranial irradiation (1.8 Gy × 10 only for patients with leukocyte count > 50,000/ μ l, CNS disease, or lymphoma syndrome at diagnosis)

Day 0 to 12: prednisone 15 mg/m²/day PO (only for patients receiving cranial RT)

Day 0, 1, 2, 3: 6-mercaptopurine 300 mg/m²/day PO

Day 4: cyclophosphamide 600 mg/m² IV

Day 4, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 60: L-asparaginase 25,000 U IM

Day 11, 18, 25: vincristine 1.5 mg/m² IV

Day 18 to 25: prednisone 180 mg/m²/day PO

Day 25: methotrexate 150 mg/m² IV over 4 hr

Day 40, 41: daunorubicin 20 mg/m²/day IV (I-A, II-A) or 48-hr infusion (I-B, II-B)

Day 42, 43, 44: cytosine arabinoside 100 mg/m²/day, 72-hr continuous infusion

Day 42, 43, 44: thioguanine 40 mg/m²/dose PO every 12 hr × 6

Subsequent maintenance cycles

Day 60/0: methotrexate IT

Day 0, 1, 2, 3: 6-mercaptopurine 300 mg/m²/day PO

Day 4: cyclophosphamide 1200 mg/m² IV

Day 11, 18, 25: vincristine 1.5 mg/m² IV

Day 18 to 25: prednisone 180 mg/m²/day PO

Day 25: methotrexate 200 mg/m² IV over 4 hr, escalate dose by 50 mg/m² each subsequent cycle until mucositis or ANC < 500/ μ l occurs

Day 40, 41: daunorubicin 20 mg/m²/day IV (I-A, II-A), or 48-hr infusion (I-B, II-B) or dactinomycin 750 μ g/m² IV day 41 (1 day only instead of the 2-day daunorubicin) once the limit of anthracycline has been reached

Day 42, 43, 44: cytosine arabinoside 100 mg/m²/day, 72-hr continuous infusion

Day 42, 43, 44: thioguanine 40 mg/m²/dose PO every 12 hr × 6

IT: intrathecal; IV: intravenous; PO: oral; IM: intramuscular; RT: radiation therapy; CNS: central nervous system; ANC: absolute neutrophil count.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL: _____

GÉNERO: F__ M__ EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____ FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

CLASIFICACIÓN DE LA FAB: _____ INMUNOFENOTIPO: ____ PRO-B ____ PRE-B ____ B-COMUN

____ B-MADURA ____ T. cALLa: ____ POSITIVO ____ NEGATIVO. MARCADORES ABERRANTES: _____

HISTOQUÍMICAS: _____

CARIOTIPO: _____

BIOLOGIA MOLECULAR: _____

BH AL DIAGNÓSTICO: HB: _____ HTO: _____ LEUC: _____ NT: _____ PLT: _____

BLASTOS: _____

DATOS CLÍNICOS DE INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR:

-IMAGEN _____

-LABORATORIO: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: _____ PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA: _____

DOSIS DE ASPARAGINASA APLICADAS: _____ MOTIVO DE SUSPENSIÓN DE ASPARAGINASA: _____

RESPUESTA A LA VENTANA DE ESTEROIDE: _____ CON RESPUESTA _____ SIN RESPUESTA

INFILTRACIÓN INICIAL A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: _____ POSITIVO ____ NEGATIVO

FECHA DE REMISIÓN COMPLETA (MO DÍA 28 DE QUIMIOTERAPIA): _____

FECHA DE RECAÍDA: _____

FECHA DE ULTIMA CONSULTA: _____ SUSPENSIÓN DE QUIMIOTERAPIA: _____

COMORBILIDADES DURANTE LA TERAPIA: _____

CAUSA DE MUERTE: _____

FECHA DE MUERTE: _____

Bibliografía.

1. Perez-Saldivar, M.L., et al., *Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 355.
2. Pui, C.H., L.L. Robison, and A.T. Look, *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet, 2008. **371**(9617): p. 1030-43.
3. Hunger, S.P., et al., *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(6): p. 957-63.
4. Jimenez-Hernandez, E., et al., *Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 576950.
5. Jaffe, N., et al., *L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children*. Cancer Res, 1971. **31**(7): p. 942-9.
6. Silverman, L.B., et al., *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01*. Blood, 2001. **97**(5): p. 1211-8.
7. Pession, A., et al., *Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7161-7.
8. Amylon, M.D., et al., *Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study*. Leukemia, 1999. **13**(3): p. 335-42.
9. Wolthers, B.O., et al., *Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study*. Lancet Oncol, 2017. **18**(9): p. 1238-1248.
10. Ibrahim, A., A. Ali, and M.M. Mohammed, *Outcome of Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated by Pediatrics versus Adults Protocols*. Adv Hematol, 2014. **2014**: p. 697675.
11. Raetz, E.A. and W.L. Salzer, *Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(7): p. 554-63.

12. Muller, H.J. and J. Boos, *Use of L-asparaginase in childhood ALL*. Crit Rev Oncol Hematol, 1998. **28**(2): p. 97-113.
13. Ramya, L.N., et al., *L-Asparaginase as potent anti-leukemic agent and its significance of having reduced glutaminase side activity for better treatment of acute lymphoblastic leukaemia*. Appl Biochem Biotechnol, 2012. **167**(8): p. 2144-59.
14. Panetta, J.C., et al., *Comparison of native E. coli and PEG asparaginase pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **86**(6): p. 651-8.
15. Salzer, W., N. Seibel, and M. Smith, *Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Expert Opin Biol Ther, 2012. **12**(10): p. 1407-14.
16. Zalewska-Szewczyk, B., et al., *The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations*. Clin Exp Med, 2009. **9**(2): p. 113-6.
17. Asselin, B.L., et al., *Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations*. J Clin Oncol, 1993. **11**(9): p. 1780-6.
18. Asselin, B.L., *The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia*. Adv Exp Med Biol, 1999. **457**: p. 621-9.
19. Wacker, P., et al., *Allergic reactions to E. coli L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study*. J Pediatr Hematol Oncol, 2007. **29**(9): p. 627-32.
20. Woo, M.H., et al., *Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2000. **18**(7): p. 1525-32.
21. Hijiya, N. and I.M. van der Sluis, *Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2016. **57**(4): p. 748-57.
22. Plourde, P.V., et al., *Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(7): p. 1232-8.
23. Salzer, W.L., et al., *Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2013. **122**(4): p. 507-14.

24. Tong, W.H., et al., *A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2014. **123**(13): p. 2026-33.
25. Liu, C., et al., *Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 2012. **26**(11): p. 2303-9.
26. Panosyan, E.H., et al., *Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961)*. Anticancer Res, 2004. **24**(2C): p. 1121-5.
27. Albertsen, B.K., et al., *Antibody formation during intravenous and intramuscular therapy with Erwinia asparaginase*. Med Pediatr Oncol, 2002. **38**(5): p. 310-6.
28. Zalewska-Szewczyk, B., et al., *The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(5): p. 931-6.
29. Kawahara, Y., et al., *Monitoring of anti-L-asparaginase antibody and L-asparaginase activity levels in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to native Escherichia coli L-asparaginase during desensitization courses*. J Pediatr Hematol Oncol, 2014. **36**(2): p. e91-3.
30. Vrooman, L.M., et al., *Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01*. J Clin Oncol, 2013. **31**(9): p. 1202-10.
31. Panosyan, E.H., et al., *Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. **26**(4): p. 217-26.
32. Pui, C.H., et al., *Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone*. J Pediatr, 1981. **99**(1): p. 46-50.

33. Belgaumi, A.F., et al., *Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin*. *Cancer*, 2003. **97**(11): p. 2898-903.
34. Howard, S.C. and C.H. Pui, *Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Blood Rev*, 2002. **16**(4): p. 225-43.
35. Carpentieri, U. and M.T. Balch, *Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-asparaginase: possible role of insulin receptors*. *J Pediatr*, 1978. **93**(5): p. 775-8.
36. Raja, R.A., K. Schmiegelow, and T.L. Frandsen, *Asparaginase-associated pancreatitis in children*. *Br J Haematol*, 2012. **159**(1): p. 18-27.
37. Raja, R.A., et al., *Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol*. *Br J Haematol*, 2014. **165**(1): p. 126-33.
38. Knoderer, H.M., J. Robarge, and D.A. Flockhart, *Predicting asparaginase-associated pancreatitis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **49**(5): p. 634-9.
39. Kearney, S.L., et al., *Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2009. **53**(2): p. 162-7.
40. Caruso, V., et al., *Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients*. *Blood*, 2006. **108**(7): p. 2216-22.
41. Nowak-Gottl, U., G. Kenet, and L.G. Mitchell, *Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009. **22**(1): p. 103-14.
42. Qureshi, A., et al., *Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003-re-exposure to asparaginase is feasible and safe*. *Br J Haematol*, 2010. **149**(3): p. 410-3.
43. Stock, W., et al., *Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel*. *Leuk Lymphoma*, 2011. **52**(12): p. 2237-53.

44. Jaing, T.H., et al., *Hyperammonemic encephalopathy after induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(12): p. 955-6.
45. Frantzeskaki, F., et al., *L-asparaginase fatal toxic encephalopathy during consolidation treatment in an adult with acute lymphoblastic leukemia*. Am J Case Rep, 2013. **14**: p. 311-4.
46. Butterworth, R.F., *Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine*. Mol Genet Metab, 2014. **113**(1-2): p. 113-7.
47. Salzer, W.L., et al., *Intensified PEG-L-asparaginase and antimetabolite-based therapy for treatment of higher risk precursor-B acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group*. J Pediatr Hematol Oncol, 2007. **29**(6): p. 369-75.
48. Cremer, P., et al., *The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia*. Eur J Pediatr, 1988. **147**(1): p. 64-7.
49. Steinherz, P.G., *Transient, severe hyperlipidemia in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with prednisone and asparaginase*. Cancer, 1994. **74**(12): p. 3234-9.
50. Hinson, A., D. Newbern, and C.M. Linardic, *Asparaginase-Induced Hypertriglyceridemia Presenting as Pseudohyponatremia during Leukemia Treatment*. Case Rep Pediatr, 2014. **2014**: p. 635740.
51. Parsons, S.K., et al., *Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 1997. **89**(6): p. 1886-95.