



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**Efectos colaterales en la administración de  
asparaginasa**

TESIS

Para optar por el grado de  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA**

Cuauhtémoc Molina Ruiz

**TUTOR DE TESIS**

Dra. Martha Margarita Velázquez Aviña

MÉXICO, CDMX 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.

Hoja de Autorización

---

Dr. Jaime Mellado Abrego  
Titular de la Unidad de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

---

Dr. Víctor Manuel Flores Méndez  
Jefe de Posgrado  
Hospital Juárez De México

---

Dra. Erika Gómez Zamora  
Profesor Titular del Curso Universitario de  
Especialización en Pediatría

---

Dra. Martha M. Velázquez Aviña  
Asesora de Tesis  
Hospital Juárez de México

Registró De Protocoló Núm.  
HJM 0152/16-R

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	1
Marco teórico.....	2
Historia .....	3
Mecanismo de acción .....	3
Farmacocinética .....	4
Farmacodinamia .....	4
Administración y dosis.....	5
Efectos adversos .....	5
Protocolo .....	10
Objetivos .....	10
Material y métodos.....	12
Resultados y análisis .....	13
Discusión .....	15
Bibliografía.....	16

## *R e s u m e n*

### EFFECTOS COLATERALES EN LA ADMINISTRACIÓN DE ASPARAGINASA

La Asparaginasa se utiliza en el manejo de leucemia linfoblástica aguda y en Linfoma no Hodgkin, es una enzima proteica que degrada la asparagina mediante hidrolisis. La asparagina es uno de los constituyentes básicos de las proteínas celulares. Las células leucémicas no pueden sintetizar endógenamente la asparagina, por lo tanto dependen de una fuente exógena para sobrevivir. Al ser hidrolizada por la asparaginasa, esta carencia tiene como resultado la destrucción de las células incapaces de sintetizar la asparagina. Se administra de manera intramuscular, intravenosa o subcutánea debido a esto los efectos secundarios pueden ser: reacciones alérgicas, urticaria, dificultad respiratoria, hiperglicemia con glucosuria, pancreatitis, hipofibrinogemia, alteraciones del sistema nervioso central, anafilaxia, alteraciones de la función hepática, reacciones de hipersensibilidad con la administración intravenosa.

#### OBJETIVO

Siendo las leucemias linfoblástica agudas un problema de salud pública, y considerando que los pacientes son más susceptibles a complicaciones que incrementan de manera significativa la mortalidad y morbilidad en nuestro Hospital, nos hemos dado a la tarea de investigar la incidencia de efectos colaterales a la administración de Asparaginasa.

#### METODO

El presente estudio se realizara de enero 2012 a diciembre 2018 en el Hospital Juárez de México, en el servicio de Oncología pediátrica. Se registraran a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblastica que tras administración de Asparaginasa presenten reacciones , locales y sistémicas sin otra causa que lo justifique en los siguientes días tras su aplicación.

#### RESULTADOS

Se realizara estadística descriptiva de la muestra y de los hallazgos clínicos calculándose medias y sus diferentes desviaciones típicas. Los datos se recogerán en tabla de Excel y los cálculos estadísticos en el programa SPSS para Windows.

## MARCO TEÓRICO

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre los niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente 300 000 niños entre 0 y 19 años, en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados se curan, pero en los de medianos y bajos ingresos la tasa de curación es del 20% [1]. En México es la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. En México durante el periodo de 2011 a 2016, aproximadamente 50% de las defunciones observadas por cáncer en la población de 0 a 17 años, se deben a Leucemias [2]. En México el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas, estimando que en cada año se diagnostican 5,000-6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, con una incidencia acumulada de 9.4/100, 000 habitantes y una prevalencia de 20,000 casos por año. El tipo más común de cáncer es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), comprendiendo aproximadamente el 42%, en segundo lugar se presenta los linfomas con un 20% de todos los casos de cáncer en la infancia y adolescencia [3].

La supervivencia de los pacientes con LLA se incrementa en las últimas décadas debido a las estrategias realizadas, como lo son el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples drogas, así como una mejor clasificación, teniendo una supervivencia libre de enfermedad del 60 al 90% dependiendo del riesgo [4]. La edad, sexo, cuenta leucocitaria, inmunofenotipo, características citogenéticas, el estado nutricional y la respuesta inicial al tratamiento son los parámetros para determinar los grupos de riesgo [5][6].

La asignación del tratamiento con base al grupo de riesgo, es la principal estrategia terapéutica, dividiéndose en fases de inducción, consolidación o terapia post remisión y terapia de mantenimiento, teniendo como objetivo general no tener evidencia de leucemia en el examen físico, ni en medula ósea. En la inducción a la remisión la meta es erradicar más del 99% la carga de células malignas y restaurar la hematopoyesis normal, esta fase incluye la administración de glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina y Asparaginasa; En pacientes con características de alto riesgo la terapia suele ser con 4 o más fármacos (Asparaginasa junto con un antracíclico). En la consolidación se administra un tratamiento intensivo, cuando la hematopoyesis normal esta restablecida, inmediatamente tras el término de la inducción, se realiza con altas dosis de metotrexato, altas dosis de Asparaginasa; las altas dosis con esta última ha producido excelentes

resultados con baja morbilidad. Posteriormente se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa. El mantenimiento es una fase prolongada, que lleva por al menos dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas, la base de la terapia en esta etapa en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexato oral o parenteral semanal [7][8].

La Asparaginasa es una de la piedras angulares en el manejo de la leucemia linfoblástica aguda y del el linfoma no Hodgkin, desde los años 70 [10]. La Asparaginasa disminuye la asparagina del plasma, este último un aminoácido esencial para la supervivencia de las células leucémicas, con una subsecuente inhibición de la síntesis proteica [11], esta eficacia se ha limitado por una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad, desarrollando anticuerpos anti-asparaginasa, neutralizando su actividad [12]

## HISTORIA

La asparaginasa es un agente importante en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y otras neoplasias malignas (linfomas). En 1953 Kidd, noto que el suero de Cobayo inhibía el crecimiento de linfomas trasplantados en ratones. En 1963 Broome, identifica el factor antitumoral el cual era la Asparaginasa. Dos años más tarde el primer uso clínico de la Asparaginasa fue reportado en un niño de 8 años con LLA quien recibió asparaginasa de cobaya parcialmente purificada [13]. Posteriormente se obtuvieron purificados de Asparaginasa derivados de *E. coli* o *Erwina chrysanthemi* [14].

## MECANISMO DE ACCIÓN

La Asparaginasa disminuye del plasma la asparagina, un aminoácido esencial para las células leucémicas; hidrolizando en ácido aspártico y amonio. El resultado es una inhibición en la síntesis de proteínas y la muerte subsecuente de las células tumorales debido a los niveles bajos de asparagina sintetasa y la inhabilidad para sintetizar de novo asparagina. Las células tumorales sensibles carecen de asparaginasa sintetasa y por consiguiente requiere fuentes exógenas de asparagina [16]. El tratamiento de los tumores sensibles con Asparaginasa resulta en una rápida inhibición de la síntesis de proteínas y la inhibición retardada de síntesis de ADN y ARN. A medida que las células tumorales sensibles se vuelven resistentes al fármaco, desarrollan niveles altos de asparagina sintetasa por lo tanto la capacidad para sintetizar Asparaginasa desde fuentes endógenas [17].

## FARMACOCINÉTICA:

La Asparaginasa en sus diversas preparaciones tiene diferente vida media, por ejemplo las preparaciones de *E. coli* nativa tienen una vida media de 1.24 +/- 0.17 días en la sangre, mientras que para *Erwina chrysanthemi* Asparaginasa, *Erwina* son más cortas. Las diferencias en la vida media de las preparaciones de Asparaginasa generan diferente duración en la depleción de asparaginasa [18]. La pegilación, (unión covalente del monometoxi-politilenglicol con las proteínas) es un método para reducir la inmunogenicidad, también extiende la vida media de la actividad enzimática hasta 5 días, causada por el alto peso molecular, la baja degradación de la enzima por las proteasas y la reducción en el sistema retículo endotelial [19, 20]. Los niveles de actividad plasmáticos mayores de 15.0 UI/ml aseguran una completa reducción de asparagina (<0.2µmol/L). Establecer el esquema debe ser adaptado a con base en la vidas medias de los diferentes productos [21]. Debido al gradiente de concentración de asparagina existente entre los espacios intravascular y extravascular, la concentración de asparagina disminuye también posteriormente en los espacios extravasculares, como el líquido cefalorraquídeo [22], experimentos en primates indican ese agotamiento de asparagina en suero y en el líquido cefalorraquídeo, dando una disfunción del sistema nervioso central [23]. La actividad de Asparaginasa nativa de *E. coli* en el líquido cefalorraquídeo es menos de 1% correspondiente a la actividad en suero, la acción de la enzima debe ocurrir a cierta distancia de las células leucémicas, por difusión de la Asparaginasa a partir de depósitos cerebrales de células leucémicas, donde tiene una acción la enzima [24]. La administración intramuscular versus intravenosa de Asparaginasa no ha revelado una diferencia en la farmacocinética [25,26].

## FARMACODINAMIA

La efectividad de la terapia con Asparaginasa en la LLA es el resultado del agotamiento de asparagina, dentro de las células leucémicas. Como se mencionó la Asparaginasa hidroliza la asparagina en ácido acético y amonio, que lleva a una depleción de la asparagina en el suero inmediatamente. En las células normales la asparagina es un aminoácido no esencial por que las células utilizan la enzima asparagina sintetasa para la síntesis de asparagina [27]. La asparagina sintetasa, se codifica en un gen simple localizado en el cromosoma 7q21.3, siendo la única enzima disponible para la síntesis de la asparagina [28]. La enzima agrega un grupo de la glutamina al ácido aspártico, de este modo forman el grupo amida de la asparagina. A diferencia de las células normales, la asparagina supone ser un aminoácido esencial para las



células leucémicas por la ausencia relativa de asparaginasa sintetasa [29]. El agotamiento de asparagina inhibe la síntesis de proteínas y de ARN e induce la detención del ciclo celular y una apoptosis en células leucémicas de ratones murinos [30]. La depleción completa de asparagina en suero puede lograrse siempre que el nivel de la actividad de la Asparaginasa en suero sea  $>100$  IU/L [31]. Los niveles de glutamina también deben caer ante la exposición de Asparaginasa, los niveles bajos de glutamina contribuyen al efecto anti leucémico de la L- Asparaginasa, ya que la glutamina juega un papel en el metabolismo celular y en la síntesis proteica. Los niveles de glutamina en suero son aproximadamente 10 veces mayores que los de asparaginasa, la hidrólisis de glutamina conduce al incremento de ácido glutámico. Sin embargo, la concentración de glutamina rápidamente regresa a sus niveles normales y permanece normal durante la actividad prolongada de la Asparaginasa, esto basado en el hecho de que el cuerpo puede incrementar el ritmo de la síntesis de glutamina por la glutamino sintetasa [32].

#### ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La administración puede realizarse vía intravenosa e intramuscular; cuando se administra en infusión, la reconstitución de los viales puede ser diluida con soluciones isotónicas con cloruro de sodio al 5% y debe administrarse en no menos de 30 minutos (con sol salina 0.9% o dextrosa al 5%). Para la administración intramuscular el volumen de la mono dosis debe ser de 2ml, si es mayor, se puede administrar en otros sitios de inyección [33].

Las dosis, frecuencia, número de dosis y fecha de comienzo pueden variar por protocolo y fase de tratamiento. La dosis de Asparaginasa E. coli una dosis de 5,000-10,000 UI/m<sup>2</sup>, cada 48-72h, Asparaginasa E. coli pegilada dosis de 1,000-1,250 UI/m<sup>2</sup> cada semana o 2,500 UI/m<sup>2</sup> cada 7 o 14 días [34,35].

#### EFECTOS ADVERSOS

Se define reacción adversa del medicamento (efecto secundario, adverso, indeseable, colateral) como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, no solo a dosis normales, también se relaciona con errores de medicación, uso equivocado, sobredosis y abuso del mismo. Se dividen en tipo A que es un resultado de aumento en la acción farmacológica del medicamento cuando se administra a dosis terapéutica y los no relacionados directamente con la acción farmacológica (son predecibles, dosis dependiente, alta morbilidad pero baja mortalidad y responde a una reducción de la dosis); y las Reacciones de tipo B que son las reacciones que no se esperan de las

conocidas acciones farmacológicas del fármaco (no son predecibles, raramente dosis dependientes, baja morbilidad pero alta mortalidad y responde al retiro del fármaco)[36].

Los efectos adversos de la Asparaginasa se relacionan más con reacciones inmunes, aunque destacan otros como alteraciones de la coagulación, disfunción hepática y pancreatitis.

Cuadro 1	
EFFECTOS ADVERSOS	%
Disminución síntesis proteica	100%
Albúmina	
Hipoalbuminemia	
Insulina	
Hiper glucemia	
Factores coagulación	
Trombosis	
Hemorragia	
Lipoproteínas	
Hipertigliceridemia	
Hígado	97%
Hipertransaminasemia	
Reacciones inmediatas	71%
Náuseas, vómitos	
Fiebre, escalofríos	
Riñón	68%
Azoemia	
Sistema nervioso central	33%
Cefalea	
Desorientación	
Coma	
Convulsión	
Depresión	
Páncreas	15%
Pancreatitis aguda/crónica	
Reacciones hipersensibilidad	13%
Urticaria	
Broncoespasmo	
Hipotensión	

## HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad los agentes utilizados en quimioterapia son de manera frecuente consideradas menores y en general no suele dárseles una importancia mayor, no obstante los agentes quimioterapéuticos son capaces de inducir reacciones severas de hipersensibilidad, llegando a limitar su uso [37]. Este es el efecto adverso más común que se describe con mayor frecuencia (13%-60%) en diversos estudios, estas son reacciones no esperadas con signos y síntomas, que no son consistentes con la toxicidad de la droga, estas pueden ser severas ameritando la suspensión de la quimioterapia [38]. En el caso de la Asparaginasa tiene una tasa alta de reacciones que parecen ser medidas por IgE y/o activación del complemento. Se ha descrito con mayor frecuencia y gravedad pacientes con aplicaciones previas, la Asparaginasa-E. coli es la que más se asocia a mas eventos de hipersensibilidad [39]. Para el manejo se recomienda corticoides y adrenalina según sea el grado, la concomitante administración de corticoesteroides se ha asociado con una disminución de los síntomas de hipersensibilidad [40]. La

vía de administración determina los síntomas clínicos, con una mayor incidencia de reacciones cutáneas locales con la vía IM que con la IV (cuadro 1). Los anticuerpos anti-Asparaginasa, no siempre producen clínica, pero si pueden presentar una inactivación de la Asparaginasa teniendo una disminución del efecto antileucémico[41]

**Cuadro 2 EVALUACIÓN DE REACCIONES LOCALES Y DE HIPERSENSIBILIDAD**

Efectos adversos	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Localizados</b>	Eritema	Dolor con inflamación o flebitis	Ulceración o necrosis		
<b>Lugar de inyección</b>	Picor		Precisa tratamiento quirúrgico		
	Dolor			Anafilaxia	Exitus
<b>Reacción alérgica / hipersensibilidad</b>	Eritema	Urticaria	Broncoespasm o sintomático		
	Sofoco	Disnea	Edema /angioedema con o sin urticaria		
	Rash transitorio	Temp >37.5°C			
	Temp 37.5°C	Broncoespasm o asintomático			

**Fuente: Cancer Therapy Evaluation Program's Common Terminology for Clinical Adverse Events.**

## DISMINUCIÓN EN LA SÍNTESIS PROTEICA.

La coagulopatía se observan en las pruebas de laboratorio, sin tener manifestaciones clínicas. La Asparaginasa tiene un efecto sobre la síntesis proteica, siendo los datos más frecuentes la disminución de plasminogeno, fibrinógeno, antitrombina III y factores IX y X con prolongación del TTPa, así como déficit de proteína C y S. este riesgo de trombosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda ha sido asociado a múltiples factores que incluyen la leucemia per se, la presencia de catéter venoso central, predisposición genética defectos de la coagulación inducidos por el tratamiento (L-Aspar y esteroides) se describen incidencias del 5-36%. La mayoría de los eventos se presentan durante la inducción a la remisión, donde el tratamiento es más intenso y la enfermedad está activa; y con dosis bajas en periodos más largos [42,43].

La hepatotoxicidad que se observa es leve y transitoria. La formulación con la que más se ha asociado es la PEG-ASP, y la que la presenta con menor frecuencia es Erwina L- Asparaginasa, se debe descartar alteraciones hepáticas a otras causas la LLA per se o una causa infecciosa. [44]

## HIPERGLUCEMIA

Producida por la disminución en la síntesis de proteínas (insulina), es más frecuente en adolescentes con factores de riesgo (Obesidad) así como o cuando se administra de manera conjunta con esteroides [44].

## PANCREATITIS

Tiene baja mortalidad directa, pero es una causa más frecuente de la suspensión del tratamiento con Asparaginasa, incrementando el riesgo de recaída, tiene una incidencia del 2-18%, esto por las diferencias en los criterios diagnósticos, en el cuadro 3 se muestran los criterios CTCAE.

Grado	Síntomas	Elevación enzimas	Radiología	Tratamiento
1	no	>1.5 VN	Si	No
2	si	>1.5 VN	Si	medico
3	si	>1.5 VN	Si	drenaje
4	Amenaza la vida	>1.5 VN	Si	cirugía

Tomado de CTCAE v3.0

La mayoría de los casos reportados en estudios, son grados bajos, con sintomatología leve y elevación discreta de las enzimas que resuelve con tratamiento sintomático. Se presenta en una media que va de los 12 a los 26 días (Asparaginasa E.coli; PEG Asparaginasa respectivamente), se presenta mayormente en adolescentes que en niños pequeños. Suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento y puede ser recurrente si se continúa tras un primer episodio, sugiriendo una predisposición genética. [36,46]

Es poca la literatura sobre la incidencia de efectos colaterales, adversos de la asparaginasa, Mario I. Ortiz et al, realizaron un estudio donde se reportan una alta incidencia de efectos adversos como son náusea, vómito, neutropenia, cefalea [47]. Gutierrez en en CMN La Raza de 1996 a 1999 en un estudio retrospectivo reportaron que el 14.7 de la población presentó pancreatitis como evento adverso de la administración de pancreatitis [48]. Aguilar et al realizaron un de 2009 a 2014 en CMN la Raza donde identificaron como efecto adverso pancreatitis (12%) [49]. En estudio retrospectivo en e INP de 1999 a 2010 se encontró la incidencia de 4.47%, la cual se desarrolló en la fase de inducción a la remisión [50] Santos realizó un estudio observacional en el Instituto Pediátrico universitario de Rio de Janeiro en una población de 72 niños, apareciendo reacciones alérgicas en 60.5% de ellos, el 25% apareció en la fase de inducción a la remisión, 61.1 % se presentaron de manera concomitante a la administración de Vincristina, el 72.4 % se clasificaron como grado 1 o 2. Morales et al en 2010 llevaron a cabo un estudio donde a pesar de identificar los eventos colaterales, era muy poco el reporte de los mismos. [52]

### **Delimitación del problema**

Establecer la incidencia de efectos colaterales en la administración de Asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.

### **Planteamiento del problema**

¿Cuáles es el efecto adverso más común así como el de mayor gravedad en pacientes pediátricos diagnosticados leucemia aguda linfoblástica?

### **Justificación**

Las leucemias son las neoplasias más comunes de la infancia, representando un tercio de las patologías oncológicas en niños, con una incidencia entre 60 y 100 nuevos casos por cada millón de habitantes. En México, las leucemias ocuparon el tercer lugar de mortalidad en niños de 1 a 4 años en el 2001 y el segundo en niños de 4 a 14 años; ya que es un problema de salud pública y considerando que los pacientes son más susceptibles a complicaciones que incrementan de manera significativa la morbilidad en nuestro Hospital, nos hemos dado a la tarea de investigar la incidencia de efectos colaterales Secundarios a la administración de Asparaginasa.

Este estudio se realizó por que actualmente en el Hospital Juárez de México no se tiene un registro de efectos adversos que se presentan al administrar Asparaginasa. Se acepta ampliamente que la información es la herramienta fundamental para la creación de programas; por ello esperamos que una vez que ya se ha identificado los efectos adversos, se puedan realizar un registro y seguimiento de dichos acontecimientos. Una vez identificados los efectos colaterales, se podrá dar seguimiento así como opciones para la administración de la Asparaginasa.

### **Objetivo general**

Conocer los tipos de eventos adversos secundarios a la administración de Asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica

### **Objetivos específicos**

Identificar la frecuencia con la que se presenta los eventos adversos en este grupo de pacientes

Describir las manifestaciones de los eventos adversos.

Determinar la etapa del tratamiento donde comúnmente se presentan los efectos adversos.

### **Hipótesis**

No aplica ya que se trata de un estudio observacional

### **Tamaño de la muestra**

No aplica ya que es un estudio observacional se seguirán de enero de 2012 al mes de diciembre 2018.

### **Diseño del estudio**

Retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo (serie de casos)

## **Material y métodos**

El presente estudio incluirá pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de enero del 2012 a diciembre 2018 en el Hospital Juárez de México, en el servicio de Oncología pediátrica. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y que hayan presentado algún tipo de efecto adverso y que se haya descartado otra causa que justifique la sintomatología. El protocolo será revisado por el comité de investigación del Hospital Juárez de México.

La administración de la quimioterapia se aplicó de acuerdo a los protocolos nacionales establecidos por el Seguro Popular.

## **Criterios de inclusión**

- Ambos géneros
- Edad de 1 mes a 16 años 11 meses
- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de enero de 2012 al mes de diciembre 2018 que llegaron al servicio de oncopediatria del Hospital Juárez de México
- Cualquier tipo de riesgo en que se clasifique a la leucemia aguda linfoblástica
- Presencia de efectos adversos posterior a la administración de Asparaginasa sin ninguna otra causa que justifiquen los síntomas

## **Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnóstico diferente a leucemia linfoblástica aguda.

## **Estadística**

Se realizara estadística descriptiva de la muestra y de los hallazgos clínicos calculándose medias y sus diferentes desviaciones típicas. Los datos se recogerán en tabla de Excel y los cálculos estadísticos en el programa SPSS para Windows.



## RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron a los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, que presentaron un evento adverso posterior a la administración de L-Aspar en el curso de su tratamiento; durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2018. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de expedientes.

El número de pacientes identificados con LLA en un periodo de 6 años corresponde a 163, siendo el 16.5% los que presentan un evento colateral o adverso, tomando el número de dosis que se administraron de Asparaginasa (2445) solo el 1.10 % presenta un evento colateral o adverso.

El total de casos identificados corresponde a 27. , donde 14 fueron hombres y 13 fueron mujeres, la edad de este grupo varía entre 1 y 17 años (media=9 años, DS 0.9) (tabla 1).

Tabla 1

Edad( grupos) n=2727	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido <= 5.00	8	29.6	29.6
6.00 - 10.00	8	29.6	59.3
11.00 - 15.00	9	33.3	92.6
16.00 - 20.00	2	7.4	100.0
Total	27	100.0	

Los principales efectos adversos que se presentaron predominando el rash (40.7%), seguido de pancreatitis (22.2%), local (18.5%), sistémicos (14.8%) y necrosis en el sitio de aplicación (3.7%), no hubo una diferencia entre el tipo de LLA (L1 v s L2), en cuanto al riesgo se presentó el mayor número de caso en las LLA de alto riesgo (96.3 %).

La fase en la cual se presentó predominantemente fue inducción a la remisión (74.1%), siendo el mantenimiento solo un 25 %.

\*\*\*\*El uso de esteroide previo a la administración de L-Aspar se aplicó en 19 pacientes (70.4%) y solo 8 no recibieron esteroide previo a la administración.

En cuanto al número de eventos solo 4 pacientes (14.8%) presentaron 2 eventos.

La semana en la cual se encontraba en tratamiento fue la tercera semana, la cual corresponde a la inducción a la remisión con un 29.6%. Tabla 2

Semana	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2.00	1	3.7	3.7
3.00	8	29.6	33.3
4.00	2	7.4	40.7
8.00	6	22.2	63.0
18.00	1	3.7	66.7
19.00	4	14.8	81.5
23.00	2	7.4	88.9
27.00	1	3.7	92.6
31.00	2	7.4	100.0
Total	27	100.0	

Respecto a la dosis se encontró una mayor prevalencia con dosis mayores (10,000 U) la cual corresponde al 50% (14 casos), seguido de dosis de 6000 (22%), como se muestra en la tabla 3.

Dosis UI	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6000.00	6	22.2	22.2
6100.00	1	3.7	25.9
7000.00	2	7.4	33.3
8100.00	1	3.7	37.0
8400.00	3	11.1	48.1
10000.00	14	51.9	100.0
Total	27	100.0	

## DISCUSIÓN.

El estudio cumplió el objetivo de obtener información sobre los efectos colaterales a la administración de Asparaginasa, durante un periodo de 6 años se diagnosticaron 163 pacientes con LLA, siendo la incidencia de los efectos colaterales fue del 16%, el efecto más común reportado fue el rash (40%) que corresponde a una reacción de hipersensibilidad Grado 1, y el más grave que se presentó fue la necrosis en el sitio de aplicación la cual corresponde al 3%, aunque la pancreatitis se encuentra como segundo evento adverso (22%) y pudiera considerarse grave no se utilizaron los criterios diagnósticos para los efectos adversos pancreáticos (CTCAE). Los pacientes clasificados como de alto riesgo predominaron con 96%, y la dosis es un factor, ya que el 52% de los eventos se presentó con 10 000UI.

Comparando con la literatura el hallazgo del rash se encuentra por arriba de lo esperado (13% vs 40.7%), la pancreatitis se encuentra dentro del rango de presentación (15-20%) aunque la clasificación no fue posible, ya que no se utilizaron escalas. No hay literatura donde a mayor dosis sea más común la presencia de un evento adverso. Del resto de los eventos que se pueden presentar tales como la disminución en la síntesis proteica que en la literatura representa el 100% no se obtuvo reporte alguno, y las alteraciones del sistema nervioso central pudieran pasar desapercibidas (ej. cefalea, desorientación, etc) y dentro de las reacciones inmediatas (ej. Fiebre) podría confundirse o sobreponerse como un evento secundario a la administración de otros medicamentos.

Cabe destacar que dentro de las limitantes del estudio, se tiene una baja notificación ya que al ser eventos “esperados” no se realiza el reporte adecuado, no existe un instrumento estandarizado, así como la falta de conocimiento por parte del personal sanitario, en este último punto puede deberse a que no se identifica el evento o se desconoce la ruta para notificarlo. Se debe fomentar una cultura de notificación, ya que son diversos los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

### *Bibliografía*

1. Steliarova-Foucher, E., Colombet, M et a. IICC-3 contributors (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet. Oncology*, 18(6), 719–731. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9
2. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA comunicado de prensa Num 61/18, 2 de febrero de 2018 pag1-13
3. Programa de acción específico, cáncer en la infancia y la adolescencia 2013-2018, programa sectorial de salud.
4. Rendón Macías ME, Reyes Zepeda NC, et al . Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):153-163
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(16):1541-52. <http://doi.org/bk5f>.
6. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velasquez-Avina M, ~ et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:17–26
7. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
8. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360:2730.
9. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:199.
10. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children

with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000).  
*Leukemia* 2010; 24:320.

11. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/aspamer080102LB.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/aspamer080102LB.pdf)
12. Panetta, J. C., Gajjar, A. , Hijiya, N. , Hak, L. J., Cheng, C. , Liu, W. , Pui, C. H. and Relling, M. V. (2009), Comparison of Native E. coli and PEG Asparaginase Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86: 651-658. doi:10.1038/clpt.2009.162
13. BROOME J. D. (1963). Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. *The Journal of experimental medicine*, 118(1), 99–120.
14. Egler, R. A., Ahuja, S. P., & Matloub, Y. (2016). L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 7(2), 62–71. doi:10.4103/0976-500X.184769.
15. Muller H.J., Boos J. Use of L -asparaginase in childhood ALL. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 28 (1998), pp. 97-113.
16. Savitri NA, Azmi W. Microbial l-asparaginase: a potent antitumour enzyme. *Ind J Biotechnol.* 2003;2:184–94.
17. Onuma T, Waligunda J, Holland JF. Amino acid requirements in vitro of human leukemic cells. *Cancer Res* 1971;31:1640-4.
18. Asselin BL , Whitin JC , Coppola DJ , et al . Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations . *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1780 – 1786 .
19. Kawashima K, Takeshima H, Higashi Y, Hamaguchi M, Sugie H, Imamura I, et al. High efficacy of monomethoxy-polyethylene glycol-conjugated asparaginase (PEG2-asparaginase ) in two patients with hematological malignancies. *Leuk Res* 1991;15:525-30.

20. Rizzari C , Citterio M , Zucchetti M , et al . A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia . *Haematologica* 2006; 91: 24– 31.
21. Capizzi R.L, Bertino J. R, et all. L-Asparaginase: Clinical, Biochemical, Pharmacological, and Immunological Studies. *Ann Intern Med.* ;74:893–901. doi: 10.7326/0003-4819-74-6-893.
22. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pegaspargasa-Oncaspar-LAL.pdf>.
23. Riccardi R , Holcenberg J S, Glaubiger D L, et al. L –asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans . *Cancer Res* 1981; 41: 4554– 4558.
24. Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Helson L, et al. *E. coli* L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. *Cancer.* 1970; 25(2): 306–320. PMID: 4905155.
25. Rizzari C , Zucchetti M , Conter V , et al . L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving IM or IV Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure .*Ann Oncol* 2000 ; 11 : 189 – 193 .
26. Asselin, B., & Rizzari, C. (2015). Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leukemia & lymphoma*, 56(8), 2273–2280. doi:10.3109/10428194.2014.1003056.
27. Ahlke E, Nowak-Gottl U. et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamics control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 1997; 96: 675–681.
28. Andrulis IL, Argonza R, Cairney AE. Molecular and genetic characterization of human cell lines resistant to Lasparaginase and albizziin. *Somat Cell Mol Genet.* 1990;16:59-65.
29. Avramis VI. Asparaginases: Biochemical pharmacology and modes of drug resistance. *Anticancer Res.* 2012;32:2423–37.

30. Ueno T, Ohtawa K, Mitsui K, Kodera Y, Hiroto M, Matsushima A, et al. Cell cycle arrest and apoptosis of leukemia cells induced by L-asparaginase. *Leukemia*. 1997;11:1858-1861.
31. Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, et al. Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatr. Blood Cancer*. 2010;54:952–958.
32. Ollenschlager G, Roth E, Linkesch W, Jansen S, Simmel A, Modder B. Asparaginase-induced derangements of glutamine metabolism: the pathogenetic basis for some drugrelated side-effects. *Eur J Clin Invest*. 1988;18:512-516.
33. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160114133746/anx\\_133746\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160114133746/anx_133746_es.pdf)
34. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-6.
35. Moscardó G.C, Fernández R, et al . Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):329-329[e1-e11].
36. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). National Cancer Institute. 2006. [acceso 20 Feb 2009]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>.
37. van der Sluis, Inge M, Vrooman LM, Pieters R et al (2016) Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 101(3):279–285.
38. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109:896---904
39. Hernández L, Álvarez A, Gómez N, Castorena I, Pedroza Á, Huerta JG. Desensibilización para L-asparaginasa. Reporte de un caso en hospital de tercer nivel. *Alergia, Asma e Inmunología*. 2009;18:121-5.

40. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 8194: 1–31.
41. Pieters R, Hunger P, et al. L-Asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011;117:238—49.
42. Van den Berg H (2011) Asparaginase revisited. *Leuk Lymphoma* 52: 168–178.
43. Saito M, Asakura H, Jokaji H, et al. Changes in hemostatic and fibrinolytic proteins in patients receiving L-asparaginase therapy. *Am J Hematol* 1989;32:20–3.
44. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 554–563..
45. Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clini Adv Hematol Oncol*. 2009;7:600-6
46. Wolthers BO, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1238–1248.
47. M. Ortiz, S. Rivera-Roldán, M. Escamilla-Acosta, G. Romo-Hernández, H. Ponce-Monter and R. Escárcega-Ángeles, "Side Effects of Vincristine and L-Asparaginase in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Mexican Pediatric Hospital," *Pharmacology & Pharmacy*, Vol. 4 No. 3, 2013, pp. 347-354. doi: 10.4236/pp.2013.43050.
48. Gutierrez Estrada, Sandra, sustentante Frecuencia de pancreatitis aguda secundaria a l-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblastica aguda / 2012
49. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55:286–291



50. Anzuetto Vargas, Evelyn Renata sustentante Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de pancreatitis aguda con el uso de L-asparaginasa en pacientes con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de 1999 a marzo 2010 / 2011
51. Santos, A., Land, M., Silva, N., Santos, K. O., & Lima-Dellamora, E. (2017). Reactions related to asparaginase infusion in a 10-year retrospective cohort. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 39(4), 337–342. doi:10.1016/j.bjhh.2017.08.002.
52. Morales-R. L, Gutiérrez, Garduño-E. J, Olivar L.V. ¿Los pediatras detectan las reacciones adversas a medicamentos aunque no las reporten?. *Bol. Méd. H. I. M.* Vol 72, Issue 2, 2015, Pages 106-111, ISSN 1665-1146



*Dedicado a mis padres: Regina y Camilo, ¡Gracias!*

*A mis hijos Magno y Camilo sin ellos la hubiera terminado antes  
... y a una niña, debido a la presión que ejerció en mí a que lo hiciera.*

