

Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda

Hypersensitivity reactions associated with the use of asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia

Pilar Ovalle B.^{a,c}, Manuel Azócar M.^{b,d}, Carolina Nicklas D.^c, Milena Villarroel C.^b, Jorge Morales V.^{b,d}

^aComplejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^bHospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^cDivisión de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^dFarmacéutico Clínico.

Recibido: 25 de marzo de 2020; Aceptado: 5 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se sabe que los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa, en distinto grado y con posibles efectos en su pronóstico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El estudio aporta datos locales de incidencia de reacciones de hipersensibilidad a distintas formulaciones de asparaginasa, objetivando riesgo según protocolo utilizado, manifestaciones clínicas y sobrevida. Se propone un algoritmo de manejo que abarca tanto lo inmediato como el plan con quimioterapias futuras.

Resumen

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) incluye el uso de asparaginasa (ASP), medicamento asociado a reacciones de hipersensibilidad (RHS) que requieren discontinuar su uso. **Objetivo:** Determinar la incidencia de RHS asociadas a ASP que requieran discontinuar su uso y describirlas, y verificar si hay asociación entre incidencia de RHS y protocolos o sobrevida. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo. Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes (1-15 años) diagnosticados de LLA entre enero de 2010 y diciembre de 2015 en el Hospital Luis Calvo Mackenna. Se determinó incidencia de RHS a ASP, se clasificaron según score de gravedad CTCAE v5.0, se analizó riesgo relativo de RHS con test de Fisher y sobrevida con estimador Kaplan-Meier. **Resultados:** Se recopilaron 110 pacientes. Durante el primer tratamiento (ALL-IC-BFM), la incidencia de RHS a L-ASP fue 55%, cambiándose a PEG-ASP como segunda línea. De estos, 44% presentó RHS, debiendo discontinuarse ASP definitivamente en 25% de los pacientes. De todas las RHS, 77% fueron anafilácticas (CTCAE 3-5). Los pacientes en protocolo IB aumentado tuvieron mayor riesgo de no

Palabras clave:

Leucemia Linfoblástica Aguda;
Asparaginasa;
Efectos Secundarios Relacionados con Drogas;
Reacciones de Hipersensibilidad;
Cáncer

completar tratamiento con ASP, RR 3,81 (IC 95%, 1,98-7,31, $p = 0,0001$). Los pacientes sin RHS en ALL-IC-BFM presentaron menor riesgo de recaer, HR 0,29 (IC 95%, 0,14-0,62, $p = 0,0013$). Considerando todos los tratamientos (ALL-IC-BFM y recaídas), los que completaron tratamiento con ASP tuvieron mayor sobrevida global, HR 0,20 (IC 95%, 0,07-0,57, $p = 0,0026$). **Conclusiones:** Las RHS a ASP que requieren suspensión de tratamiento son frecuentes en niños con LLA, siendo mayormente reacciones anafilácticas graves. Este estudio sugiere mejor pronóstico en pacientes sin RHS a ASP.

Abstract

The treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) includes the use of asparaginase (ASP), a drug associated with hypersensitivity reactions (HSR) that requires discontinuing its use. **Objective:** To determine the incidence of HSR associated with ASP that require discontinuation of its use and describe them, and to verify if there is a relationship between HSR incidence and protocols or survival. **Patients and Method:** Retrospective study. Clinical records of all patients (1-15 years) diagnosed with ALL between January 2010 and December 2015 at the Hospital Luis Calvo Mackenna were reviewed. The incidence of HSR to ASP was determined and classified according to the CTCAE v5.0 severity score. We analyzed the relative risk of HSR using Fisher's test and the survival with the Kaplan-Meier estimator. **Results:** 110 patients were collected. During the first treatment (ALL-IC-BFM), the incidence of HSR to L-ASP was 55%, therefore it was changed to PEG-ASP as second-line treatment, and 44% of them had HSR, and ASP should be discontinued in 25% of patients. Of all the HSR to ASP, 77% were anaphylactic (CTCAE 3-5). Patients treated with augmented IB protocol were at higher risk of not completing ASP treatment due to HSR, RR 3.81 (95% CI, 1.98-7.31, $p = 0.0001$). Patients without HSR in ALL-IC-BFM were at lower risk of relapse, HR 0.29 (95% CI, 0.14-0.62, $p = 0.0013$). Considering all treatments (ALL-IC-BFM and relapse), patients who completed the ASP treatment had higher overall survival, HR 0.20 (95% CI, 0.07-0.57, $p = 0.0026$). **Conclusions:** HSR to ASP that require discontinuation of treatment are frequent in children with ALL, most of them were severe anaphylactic reactions. This study suggests a better prognosis in patients without HSR to ASP.

Keywords:

Lymphoblastic
Leukemia
Acute Lymphoblastic
Leukemia;
Asparaginase;
Drug-Related
Related to Drugs;
Hypersensitivity
Reactions;
Cancer

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en niños y corresponde al 25% de los cánceres infantiles¹. En Chile, la tasa anual es 39 por millón de niños menores de 15 años². En su tratamiento farmacológico es fundamental la utilización de asparaginasa (ASP), una enzima de origen bacteriano capaz de degradar la L-asparagina en amonio y aspartato, depletando así el pool extracelular de este aminoácido. Los linfoblastos carecen de ASP y deben ingresar la L-asparagina requerida para su metabolismo desde el extracelular. Al no estar disponible, se produce una inhibición del metabolismo de las células leucémicas, induciendo la apoptosis³. Se ha comprobado que con valores de actividad de ASP $> 0,1$ IU/ml en suero se logra el efecto terapéutico deseado^{3,4}.

En la actualidad existen tres formas de ASP, dos de ellas derivadas de *Escherichia coli* (nativa, L-ASP, y pegilada, PEG-ASP) y otra derivada de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia*-ASP). Estas tres drogas difieren en su dosificación, actividad, vida media, valor comercial, perfil inmunogénico y riesgo de efectos secundarios, como trombosis, hiperglicemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, entre otros³⁻⁵. Al ser de origen bacteriano, también puede generar reacciones de

hipersensibilidad (RHS), en un 13%-42% de los pacientes^{3,6-9}. Estas RHS habitualmente están mediadas por anticuerpos neutralizantes que inactivan la ASP, reduciendo su efecto antileucémico. Así mismo, hasta un 30% de los pacientes puede presentar "hipersensibilidad subclínica", con presencia de anticuerpos en ausencia de signos clínicos, fenómeno conocido también como "inactivación silente"^{4,10}. Por último, la elevación del amonio sérico producto de la actividad enzimática de la ASP, puede tener una expresión clínica muy variable, desde asintomática hasta síntomas neurológicos graves^{11,12}. Otra manifestación a considerar es la "reacción tipo alérgica", en la cual ocurren síntomas que impresionan de hipersensibilidad, sin haber presencia de anticuerpos ni disminución de la actividad de ASP.

Todos los pacientes del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM) con LLA sin cromosoma *Philadelphia* (Phi-), de 1 a 15 años de edad al diagnóstico, se tratan de acuerdo al Protocolo ALL-IC BFM 2009 (*Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster*), del que Chile forma parte¹³. Tanto el protocolo utilizado en la LLA recién diagnosticada como en la LLA en recaída (Protocolo de Recaída 04.13)¹⁴, incluyen el uso de ASP, ya que varios grupos colaborativos han demostrado una mayor tasa de res-

puesta al incluirla en sus esquemas¹⁴. Sin embargo, las reacciones adversas asociadas a su administración, obligan a cambiar las formulaciones empleadas e incluso a suspender su uso definitivamente^{9,15}. El pronóstico de sobrevida en los niños que han debido interrumpir el uso de ASP se podría relacionar con la dosis total recibida.

El ALL-IC BFM 2009 incluye L-ASP en las fases de inducción (IA) y reinducción (II); un grupo de pacientes recibe en forma randomizada una intensificación precoz con otras 12 dosis de L-ASP (IB aumentado) y, los de alto riesgo, la reciben también en la consolidación (HR1-HR2-HR3)¹³. Los pacientes que presentan RHS cambian a PEG-ASP como segunda línea. El Protocolo de Recaída 04.13 incluye PEG-ASP en cada bloque de quimioterapia¹⁴.

El objetivo principal de este estudio es determinar la incidencia de RHS asociadas a la administración de ASP en niños con LLA que obliguen a discontinuar su uso. Los objetivos secundarios son describir clínicamente las RHS asociadas a ASP, determinar incidencia y tipo de RHS según formulación de ASP utilizada, determinar el porcentaje de pacientes que requieren un cambio del tipo de ASP o suspensión de la terapia; determinar incidencia de otras complicaciones asociadas a ASP; verificar si hay asociación entre presencia de RHS y el protocolo utilizado, grupo de riesgo, sobrevida libre de eventos (SLE) y sobrevida global (SG) de pacientes.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron todos los pacientes de 1 a 15 años con diagnóstico de LLA de precursores B o T, diagnosticados entre

enero de 2010 y diciembre de 2015, con tratamiento y seguimiento hasta julio de 2017 en el HLCM. Se excluyeron los niños con translocación (9; 22) o compromiso bilineal.

Datos evaluados

Se revisaron los registros clínicos médicos, de enfermería y farmacia. Se registraron los siguientes datos: demográficos (edad, sexo, patologías concomitantes), tipo de LLA (según inmunofenotipo y grupo de riesgo), administración de ASP (tipo, dosis y esquema utilizado, dosis total recibida, cambio a droga de segunda línea, motivo del cambio, causas de suspensión de ASP), RHS (síntomas clínicos, gravedad de la reacción según score *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 (tabla 1), tipo de ASP con que se presentó, etapa del protocolo, tiempo hasta la ocurrencia y porcentaje de droga recibido, tratamiento y respuesta a éste), discontinuación del tratamiento con ASP por otros eventos (pancreatitis, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), segunda malignidad u otra razón) y la condición actual del paciente hasta el seguimiento definido (en tratamiento con quimioterapia intensiva o de mantención, seguimiento, TPH o fallecido)¹⁶.

Aspectos éticos

Se obtuvo el Consentimiento informado de los pacientes mayores de 18 años o de sus representantes legales si eran menores de edad y el asentimiento informado de los niños entre 12 y 17 años. El estudio fue autorizado por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas de incidencia, media y mediana, test de Fisher para variables categóricas y t-Student para variables cuantitativas. Para determinar SLE y SG se aplicó el estimador de Kaplan-Meier. Los datos fueron analizados con el software GraphPad Prism 5.0. Se consideró un valor-p < 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Pacientes

Entre enero de 2010 y diciembre de 2015 fueron diagnosticados 118 pacientes de 1 a 15 años con LLA Phi(-) en el HLCM. De ellos, 110 recibieron la fase intensiva del tratamiento en este centro. En la tabla 2 se muestran los datos demográficos de los pacientes.

Incidencia de RHS

De los 110 pacientes incluidos, en el primer tratamiento (ALL-IC BFM 2009), 61 presentaron RHS a

Tabla 1. Evaluación de gravedad de RHS a asparaginasa (adaptación de CTCAE 5.0)

Grado de RHS	Descripción
Grado 1	Rash o eritema transitorio, febrícula < 38 °C.
Grado 2	Rash o eritema, dolor abdominal, prurito faríngeo, tos. Luego responde rápidamente al tratamiento sintomático
Grado 3	Anafilaxia. Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; edema/angioedema
Grado 4	Anafilaxia con riesgo vital, hipotensión; requiere intervención inmediata
Grado 5	Muerte

RHS: reacciones de hipersensibilidad. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabla 2. Características demográficas de los niños con LLA

	Pacientes con LLA (población total) (n = 110)	Pacientes con reacción a L-ASP y/o PEG-ASP (n = 76)	Pacientes sin reacción a L-ASP y/o PEG-ASP (n = 34)
Edad			
- Mediana (años)	5	5	5
- Rango (años)	(1 - 15)	(1 - 15)	(1 - 14)
Sexo			
- Hombres	54	38	16
- Mujeres	56	38	18
Inmunofenotipo de LLA			
- LLA B	106	74	32
- LLA T	4	2	2
Grupo de riesgo			
- Estándar	22	11	11
- Intermedio	72	52	20
- Alto	16	13	3
Recaídas			
- Tardía	12	11	1
- Precoz	11	11	0
- Muy precoz	9	8	1
Status SNC			
- Status 1	82	56	26
- Status 2	25	17	8
- Status 3	3	3	0
Recibieron IB aumentado			
- Sí	29	25	4
- No	81	51	30 ¹
Estado actual (n/%)			
- Mantenimiento (RC1)	8 (7)	4 (5)	4 (12)
- Seguimiento	68 (62)	43 (56)	25 (73)
- TPH	6 (5,5)	5 (7)	1 (3)
- Abandono de tratamiento	1 (1)	1 (1)	0 (0)
- Protocolo de recaída (RC2)	6 (5,5)	5 (7)	1 (3)
- Cuidados paliativos	2 (2)	2 (3)	0 (0)
- Fallecido	19 (17)	16 (21) ²	3 (9) ³

LLA: leucemia linfoblástica aguda, L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada, RC1: primera remisión completa, RC2: segunda remisión completa. TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos: ¹Uno de los pacientes fallece en Protocolo IA. ²14 pacientes fallecen por recaída, 1 por varicela (durante el seguimiento) y 1 por paro cardiorrespiratorio asociado a administración de PEG-ASP. ³2 pacientes fallecen en primer tratamiento por complicaciones infecciosas y 1 paciente por recaída.

L-ASP, con una incidencia de 55%. Todos ellos continuaron la terapia con PEG-ASP como segunda línea y en 27 niños (44%) se presentó una RHS. Por lo tanto, un 25% de los pacientes no logró completar este protocolo por RHS a ambas formulaciones.

Con respecto a los 32 pacientes que recayeron y fueron tratados con el Protocolo 04.13 que incluye PEG-ASP en primera línea, 11 (34%) debieron suspender la droga por RHS durante este tratamiento. De los otros 21 niños en recaída, 10 no pudieron recibir PEG-ASP por historia de RHS durante el primer tratamiento de LLA. Por lo tanto, 66% de los pacientes en recaída no lograron completar el protocolo debido a RHS antes o durante este tratamiento.

Presentación clínica

Se pesquisaron 101 casos de RHS a alguna de las formulaciones de ASP, de las cuales 4 no se pudieron describir y clasificar por falta de información. En la mayoría de los 97 casos restantes, la manifestación de las RHS ocurrió a los 15-20 min de iniciada la infusión, habiéndose administrado un 30%-40% de la dosis programada. Un 77% de las RHS fueron reacciones anafilácticas, clasificadas con CTCAE grado 3-5. Una paciente falleció por un paro cardíaco asociado a uso de PEG-ASP. La tabla 3 muestra los datos de la administración de L-ASP y PEG-ASP en pacientes con RHS.

Con respecto a los signos y síntomas según formulación de ASP (tabla 4) los más frecuentes fueron

Tabla 3. Datos de administración de L-ASP y PEG-ASP en pacientes con RHS

	Pacientes con reacción a L-ASP (n = 63)	Pacientes con reacción a PEG-ASP (n = 38)
Nº de reacciones según protocolo (%)		
- ALL-IC BFM 2009 (n = 110)	61 (56)	27 (44) ²
- Protocolo de Recaída 04,13 (n = 32)	2 (6) ¹	11 (34) ³
Nº de dosis previas		
- Mediana [rango]	8 [0 - 25]	1 [0 - 4]
Tiempo entre inicio de infusión y reacción (minutos)		
- Mediana [Rango]	20 [5 - 150 ⁴]	15 [5 - 170 ⁴]
Tratamiento utilizado en reacción:		
- Detención de la infusión o sin tratamiento	2	0
- Tratamiento primera línea ⁵	47	32
- Tratamiento segunda línea ⁶	10	6
- Adrenalina	1	1
- RCP avanzada	0	1
Respuesta al tratamiento		
- Ceden los síntomas	54	32
- Requiere tratamiento de 2ª línea	3	2
- Hospitalización u observación prolongada	3 ⁷	2
- Fallece	0	1
Gravedad de reacción (n/%)		
- Grado 1	2 (3)	0 (0)
- Grado 2	11 (18)	9 (24)
- Grado 3	46 (77)	24 (65)
- Grado 4	1 (2)	3 (8)
- Grado 5	0 (0)	1 (3)

L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada, RHS: reacción de hipersensibilidad, RCP: reanimación cardiopulmonar. ¹Antes del año 2013 algunos pacientes recibieron L-ASP en el Protocolo de recaída. ²Porcentaje considerando como grupo total sólo los niños que recibieron PEG-ASP. ³Si se considera como grupo total sólo los pacientes que pudieron recibir PEG-ASP (n = 20), el porcentaje aumenta a 55%. ⁴En ambos grupos hubo 1 paciente en que la droga se administró en un tiempo mayor al habitual. ⁵Hidrocortisona, oxígeno, clorfenamina. ⁶Metilprednisolona, broncodilatadores, analgesia, ranitidina. ⁷Uno de los pacientes que se hospitaliza por temperatura de 40 °C (presenta, además, disnea, taquicardia y calofríos) tenía antecedentes de un cuadro respiratorio de una semana de evolución.

Tabla 4. Clínica de las RHS asociadas a L-ASP y PEG-ASP

	Reacción a L-ASP (n = 60) n (%)	Reacción a PEG-ASP (n = 37) n (%)	p
Eritema - rash - urticaria	38 (63)	30 (81)	0,07
Edema facial - angioedema	23 (38)	17 (46)	0,66
Dolor abdominal	21 (35)	13 (35)	> 0,99
Disnea - desaturación	20 (33)	21 (57)	0,03
Tos	19 (32)	2 (16)	0,10
Náuseas - vómitos	15 (25)	12 (32)	0,49
Prurito	10 (17)	9 (24)	0,43
Taquicardia	7 (12)	4 (11)	> 0,99
Fiebre - calofríos	6 (10)	0 (0)	-
Dolor (cervical, precordial lumbar)	6 (10)	0 (0)	-
Agitación - irritabilidad	3 (5)	3 (8)	0,67
Cefalea	3 (5)	0 (0)	-
Parestesias - mareos	3 (5)	0 (0)	-
Hipotensión	2 (3)	1 (3)	> 0,99
Asistolía	0 (0)	1 (3)	> 0,99
Otros ¹	4 (1,7)	1 (3)	-

RHS: reacción de hipersensibilidad, L-ASP: L-asparaginasa, PEG-ASP: asparaginasa pegilada. ¹Otros: ojo rojo-epifora (1), sudoración (1), hipertensión arterial (1), relajación de esfínteres (1).

manifestaciones cutáneas, respiratorias, angioedema y dolor abdominal. Al comparar ambos grupos, el único síntoma/signo clínico observado en el que hubo una diferencia estadísticamente significativa fue la disnea y disminución de la saturación de oxígeno ($p = 0,03$). En relación a esta variable, no sólo fue mayor el porcentaje de pacientes en el grupo con reacción a PEG-ASP, sino que éstos, además, tendieron a manifestar mayor sintología bronquial obstructiva y requerir mayor aporte de oxígeno. El antecedente de reacción a L-ASP previa no determinó diferencias en la gravedad de la RHS a PEG-ASP. De hecho, la paciente que falleció y uno de los niños con obstrucción bronquial más severa no tuvieron RHS a L-ASP y el motivo del cambio fue el inicio del Protocolo de recaída.

Otras complicaciones

Otras complicaciones asociadas al uso de L-ASP fueron: pancreatitis ($n = 4$), hiperglicemia ($n = 2$) y trombosis ($n = 4$; 2 de ellas en los senos venosos del sistema nervioso central). En relación a PEG-ASP se observó: pancreatitis ($n = 3$), trombosis ($n = 1$) y hematoma ($n = 1$). Todos los pacientes con pancreatitis discontinuaron el uso de ASP y 2 de ellos no pudieron recibir PEG-ASP en el Protocolo de recaída por esta causa.

Relación con protocolo y grupo de riesgo

El mayor número de RHS a L-ASP ocurrió en la primera dosis del Protocolo II, representando un 32% de los casos, seguido por el Protocolo IB aumentado con un 27%. Las mayores frecuencias de RHS a PEG-ASP se dieron en el Protocolo IB aumentado (27%), Protocolo II (22%) y F2 de recaída (19%).

Los 11 pacientes con reacción durante la primera administración de PEG-ASP tenían antecedentes previos de hipersensibilidad a L-ASP y en 8 de ellos el in-

tervalo entre ambos medicamentos fue mayor a 14 días (mediana: 2 meses).

Al comparar la incidencia de RHS en los pacientes expuestos al Protocolo IB aumentado (25/29) *versus* los expuestos al Protocolo IB (51/81), se encuentra un riesgo relativo (RR) de RHS de 1,37 (IC 95%, 1,10-1,71, $p = 0,0208$), mientras que el RR de no lograr completar tratamiento con ASP si el paciente se trata con el Protocolo IB aumentado en comparación con el Protocolo IB, es de 3,81 (IC 95%, 1,98-7,31, $p = 0,0001$) como muestra la figura 1.

Considerando el grupo de riesgo de LLA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre riesgo estándar, intermedio o alto y aparición de RHS.

Relación con SLE y SG

Al realizar análisis de sobrevida, se encontró que los pacientes sin RHS presentan un 71% menos de riesgo de recaer que los que presentan RHS durante el primer tratamiento, HR 0,29 (IC 95%, 0,14-0,62, $p = 0,0013$), como muestra la figura 2, sin haber diferencias en SG.

En pacientes que cursaron el primer tratamiento con protocolo ALL-IC BFM, se encontró una tendencia de mayor SLE en pacientes que completan el tratamiento de ASP con respecto a los que no lo completan, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,0714$). Por otro lado, al analizar la SG entre estos grupos, incluyendo el primer tratamiento y el de recaída, se evidenció que los pacientes que completaron el tratamiento con ASP, presentan mayor SG que los que no lo completaron, HR 0,20 (IC 95%, 0,07-0,57, $p = 0,0026$) (figura 2).

No se encontraron diferencias en SLE ni SG entre pacientes que recibieron más del 50% de la dosis total de ASP con respecto a los que recibieron menos del 50%.

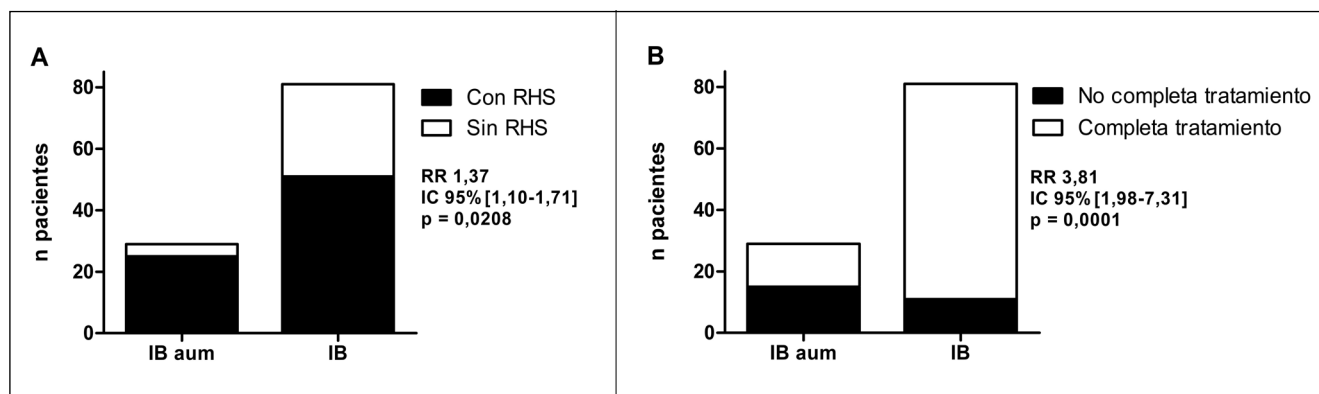


Figura 1. Comparación de pacientes que ingresaron a protocolo IB *versus* IB aumentado y el riesgo de presentar RHS (A) y de no completar tratamiento con alguna formulación de ASP (B). RR: Riesgo relativo, IB aum: IB aumentado, RHS: Reacción de hipersensibilidad.

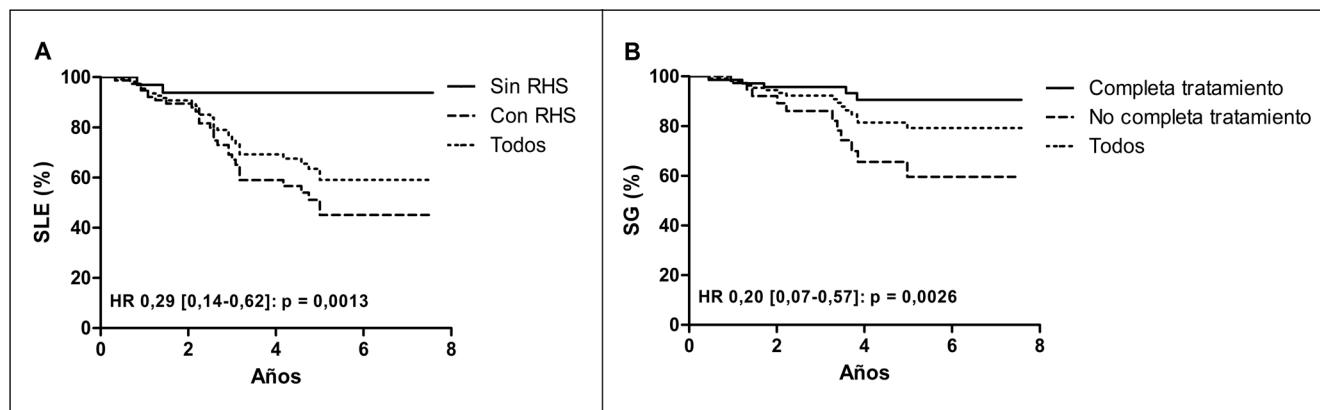


Figura 2. Comparación de SLE entre pacientes que presentan RHS versus los que no presentan RHS (A). Comparación de SG entre pacientes que completan tratamiento con ASP versus los que no completan tratamiento con ASP (B). HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de enfermedad, SG: Sobrevida global, ASP: Asparaginasa, RHS: Reacción de hipersensibilidad.

Discusión

El porcentaje de niños que debió discontinuar el tratamiento con ASP por RHS a ambas formulaciones durante el Protocolo de LLA recién diagnosticada fue 25% y aumenta a 38% al considerar el tratamiento global, incluyendo recaídas. La incidencia de RHS a L-ASP y PEG-ASP observada en nuestro estudio está dentro la reportada en Chile (40%) y otros grupos (10%-40% aproximado)^{8-10,17-23}. Existen varios factores que podrían explicar la amplitud del rango. Por un lado, estudios del *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH) y del *Children's Oncology Group* (COG) han encontrado polimorfismos genéticos asociados a una mayor probabilidad de hipersensibilidad a ASP, dentro de la población caucásica, latina u otras^{18,24-26}. Por otro, no está totalmente esclarecido si la vía de administración endovenosa (EV), si bien tiene la ventaja de evitar el dolor y la ansiedad que produce la administración intramuscular (IM) en los niños, favorece la aparición de RHS. Hasan H, *et al.* realizaron un metaanálisis (n = 752) que demostró un riesgo de hipersensibilidad de 23,5% para la vía EV (IC 95%: 14,7-33,7) y de 8,7% para la vía IM (IC 95%: 5,4-12,8), con un OR ajustado de 2,49 (IC 95%: 1,62-3,83)²⁷. En Chile y otros países, los protocolos de administración de ASP utilizan la vía EV, por lo que una estrategia para disminuir los casos de RHS podría ser cambiar la vía de administración a IM, utilizando métodos de anestesia local, ya que la inyección de ASP es especialmente dolorosa.

La incidencia obtenida en nuestro estudio se establece con la información y elementos de diagnóstico disponibles en Chile, dejando fuera de evaluación los posibles casos de reacciones silentes y reacciones tipo alérgicas, debido a la ausencia de implementación de estos métodos en el país. Esto cobra importancia en la

toma de decisiones de cambiar o suspender esta línea de tratamiento, considerando que se podrían catalogar pacientes como alérgicos a la ASP, sin presentar RHS que requieran este manejo, o que podríamos mantener el tratamiento con una formulación de ASP que no está siendo efectiva. Se ha visto que no siempre existe relación entre la concentración de anticuerpos y la actividad de ASP, por lo que sería de suma importancia instaurar la evaluación de esta última, analizada en varios estudios²⁸⁻³². En Europa, los grupos *Dutch Children's Oncology Group*, AIEOP (*Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica*), BFM y otros recomiendan la medición periódica de la actividad de ASP y el nivel de anticuerpos anti-ASP para adecuar la terapia según los resultados ya que existe evidencia que muestra una mayor SLE a 5 años (90 vs 82%, $p < 0,04$) si se cambia el tipo de ASP cuando se detecta inactivación silente, a pesar de no haberse observado diferencias estadísticamente significativas en la SG^{1,3,30,33}. En consecuencia con lo anterior, si bien el 100% de los pacientes fueron catalogados por el algoritmo de Naranjo como "RAM probable", este porcentaje podría variar a "RAM definitiva" si se objetivara la presencia de anticuerpos y la actividad anti-ASP³⁴.

En nuestro grupo, se observó una tendencia ($p > 0,05$) a mayor SLE en los pacientes que reciben el tratamiento completo de ASP en el ALL-IC BFM 2009, mientras que, si se considera el seguimiento total, incluyendo recaídas, se observa una SG con reducción del riesgo de fallecer del 80% en pacientes que completan todo el tratamiento con ASP comparado con quienes no lo completan, HR 0,20 ($p = 0,0026$) (figura 2). Lo anterior orienta al beneficio que se puede obtener al mantener esta línea terapéutica hasta el final de los protocolos intensivos. No obstante, se debe considerar que en el grupo de pacientes que completan trata-

miento existe una mayor proporción de niños con RS que en el grupo que no lo completa (26% vs 8%, $p = 0,0242$), lo que podría favorecer la tendencia a una mayor sobrevida. Existen recomendaciones de expertos que proponen utilizar *Erwinia*-ASP, lo que permitiría contar con una tercera línea de tratamiento en los pacientes con RHS^{33,35}. Sin embargo, aún no se ha determinado cuál es la dosis mínima necesaria de ASP para que su discontinuación no incida sobre la SLE y SG, de manera de definir la necesidad de contar con esta alternativa terapéutica. Otro factor a considerar es que el precio de la PEG-ASP en Chile es 5-7 veces el de la L-ASP, por tanto, una mayor incidencia de RHS a L-ASP que obligue a cambiar a PEG-ASP como segunda línea, conlleva un aumento del costo total del tratamiento, enfatizando la importancia de realizar protocolos con baja incidencia y eficiente detección de RHS.

El número de reacciones varió en las distintas fases de los protocolos. Se ha visto que la concentración de anticuerpos anti-ASP fluctúa a lo largo de la terapia, pero al no contar con su medición en nuestros pacientes, no podemos saber si hubo correlación entre la incidencia de reacciones y la concentración de anticuerpos anti-ASP²⁹. En nuestro grupo se observó una mayor incidencia de RHS (figura 1) en los pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado ($p = 0,0208$), además de mayor riesgo de no completar tratamiento con ASP en los pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado ($p = 0,0001$). Esta asociación probablemente se explica por la mayor dosis y frecuencia de ASP a la que se ven expuestos estos niños en comparación con los del protocolo IB, lo que podría haber favorecido su sensibilización, haciendo menos factible completar el tratamiento, independiente de la formulación de ASP. Esto sugiere la relevancia de avanzar hacia protocolos que disminuyan el riesgo de RHS para no tener que discontinuar esta terapia precozmente.

Dentro del total de reacciones, en nuestro grupo se observó un porcentaje alto de anafilaxia grados 3 y 4 según CTCAE 5, para L-ASP 77% y 2%, y para PEG-ASP 65% y 11%, respectivamente ($p = 0,0615$). Aunque no pudimos medir anticuerpos anti-ASP, pensamos que corresponden a verdaderas RHS ya que todos los pacientes incluidos en estas categorías desarrollaron angioedema, disnea, desaturación y/o broncoespasmo. Browne E, *et al.*, en 492 pacientes del SJCRH encontraron 13% de RHS a PEG-ASP EV, de las cuales 71% fueron grado 3 por CTCAE, teniendo solo 1 paciente con RHS grado 4²¹. MacDonald T, *et al.*, en 128 niños observaron 14% de RHS a PEG-ASP EV usada en primera línea, de las cuales 28,6% fueron anafilaxias²². Un estudio del COG ($n = 84$) encontró 18% anafilaxias y otro estudio pequeño, 19%^{9,23}. En las series anteriores no se reportaron pacientes fallecidos. En nuestro grupo impresiona una tendencia a RHS clí-

nicamente más severas con el uso de PEG-ASP, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, salvo en disnea/desaturación.

Es posible que existan casos reportados como RHS grado 1-2 que pudieran ser reacciones tipo alérgicas relacionadas a la infusión o al ascenso del amonio plasmático, que puede generar síntomas como cefalea, náuseas, vómitos y letargia^{36,37}. El no disponer de medición de actividad de ASP podría llevarnos a obtener falsos positivos dentro de la detección de RHS. Kloos *et al.* en una serie pequeña no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas de las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos y otras, en un grupo de pacientes con reacciones grado 1-2 por CTCAE³⁸. Diferenciar las RHS verdaderas dentro de este grupo brindaría la oportunidad de tener menos casos de discontinuación de ASP y cambios innecesarios a terapia de segunda línea, considerando que representaron un 22% de los casos de nuestro grupo de pacientes. Un primer acercamiento podría ser medición de amonio plasmático en niños con este tipo de RHS.

La mayoría de las RHS fueron manejadas con antihistamínicos y corticoides, adicionando oxígeno en caso de dificultad respiratoria y desaturación. Aunque otros grupos también usan estos fármacos en el manejo, las guías clínicas recomiendan el uso de adrenalina IM como primera línea en las reacciones anafilácticas, que fue el caso del 77% de los niños^{9,39,40}. En nuestra serie sólo se usó adrenalina en 2 pacientes (tabla 3), con rápida respuesta clínica. Hubo pacientes con RHS prolongadas que pudieran haber disminuido su sintomatología más precozmente con el uso de adrenalina IM. En la figura 3 proponemos un algoritmo de manejo según gravedad de las RHS.

Al igual que lo reportado en otros estudios, la mayoría de las RHS a ASP se desarrollaron durante la infusión, lo que sugiere que son reacciones tipo 1 mediadas por IgE, teniendo en cuenta que también se han detectado anticuerpos IgM e IgG^{7,9,21}. Independiente del tiempo de administración, la mitad de las reacciones se presentaron en los primeros 15 a 20 minutos desde el inicio de la infusión, lo que coincide con lo observado por otros grupos y apoya la importancia de la monitorización clínica frecuente de los pacientes en este período y luego en forma seriada durante toda la infusión^{12,21}. Kloos *et al.*, demostraron que las reacciones no mediadas por anticuerpos se presentaban en forma más tardía³⁸.

Este estudio tiene limitaciones ya que incluye solo un hospital, que, si bien es centro nacional de referencia y derivación en oncología pediátrica, puede no ser completamente representativo. Por otro lado, es un estudio retrospectivo, por lo que el registro de datos podría ser incompleto. Para minimizar este punto, se

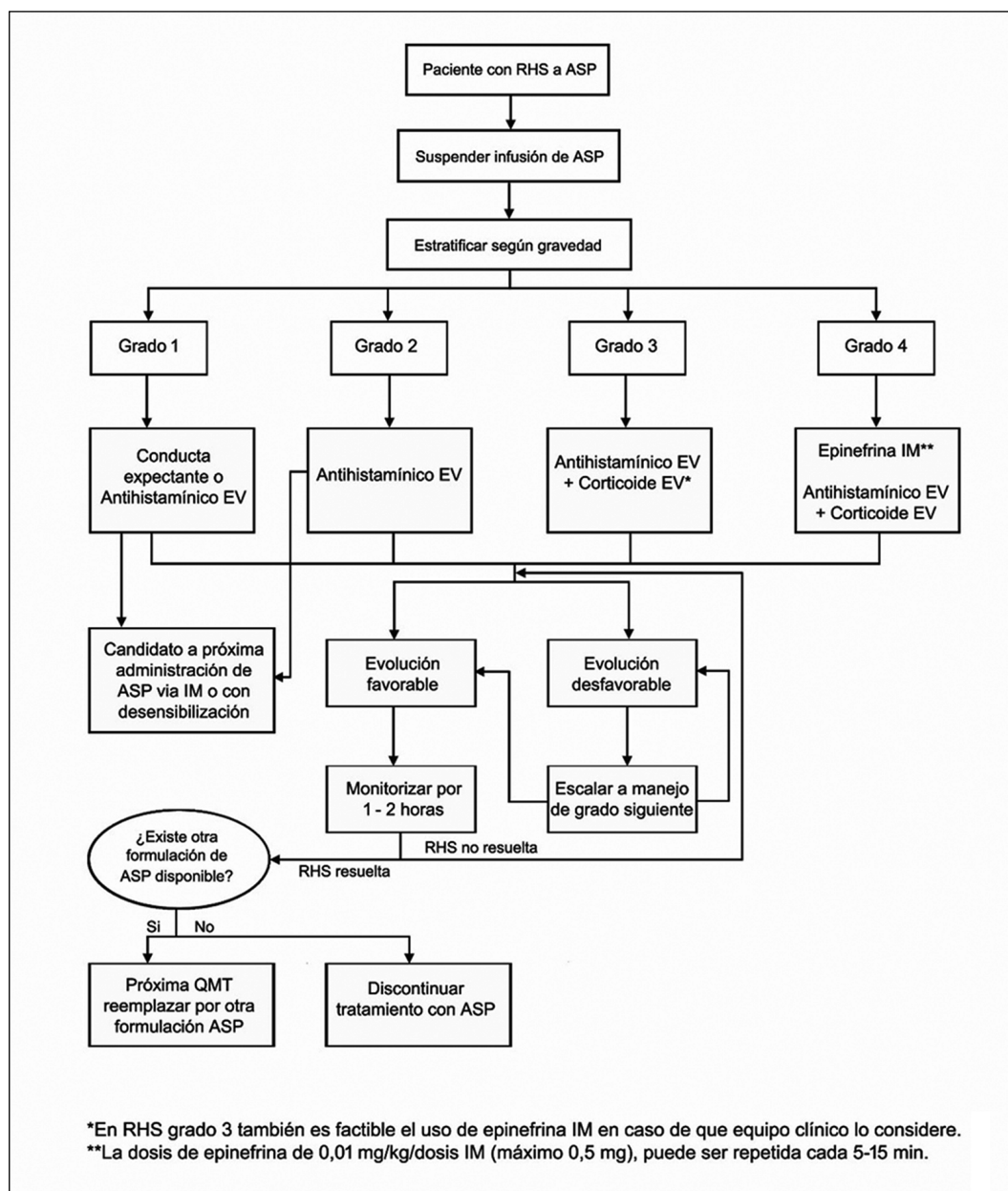


Figura 3. Algoritmo de manejo de RSH a ASP según gravedad de acuerdo a CTCAE v5.0 modificado. RSH: reacción de hipersensibilidad, ASP: asparaginsasa, EV: endovenoso, IM: intramuscular.

revisaron y compararon los registros médicos, de enfermería y de farmacia, con el fin de obtener datos lo más fidedignos posibles. Por último, no se midió la presencia de anticuerpos anti-ASP ni la actividad de ASP, ya que ambas evaluaciones aún no están disponibles en nuestro país.

Podría resultar atractivo realizar un estudio prospectivo multicéntrico en el que se realice medición de la actividad de ASP y determinación de títulos de anticuerpos anti-ASP, que permitiera diagnosticar inactivaciones silentes y detectar reacciones no mediadas por anticuerpos, aportando elementos objetivos para la toma de decisiones de cambio a terapias de segunda

o tercera línea o definitivamente suspensión de tratamientos.

En conclusión, con este estudio se logró determinar la incidencia de RSH a ASP que llevan a discontinuar el tratamiento, tanto para la LLA recién diagnosticada como para la LLA recaída. Es fundamental la detección y el manejo activo de las RSH dada la alta proporción de anafilaxias encontradas. La mantención del tratamiento con ASP durante la quimioterapia intensiva sugiere un mejor pronóstico en los pacientes con LLA, mostrando la importancia de un adecuado paso de una formulación a otra. Son necesarios más estudios para determinar las dosis y esquema óptimos que permitan

elaborar protocolos con la menor incidencia de RHS y la mayor efectividad terapéutica posible.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo de oncología, enfermería y farmacia del HLCM, por su constante dedicación y trabajo.

Referencias

- Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(2):62-71.
- Vigilancia Epidemiológica de Cáncer: Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (RENCI) Quinquenio 2007-2011. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud. Disponible en: <http://www.fnh.cl/wp-content/uploads/2017/06/resultados-renci-2007-2011-finales-depto-epidemiologia-minsal-2016.pdf>, última visita 4-08-2019.
- Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2273-80.
- Moscardó C, Fernández R, Sevilla J, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(5): 329.e1-329.e11.
- Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748-57.
- Andrade AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:95-100.
- Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, et al. PEG-Asparaginase Allergy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):427-33.
- Liu C, Kawedia JD, Cheng C, et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26(11):2303-9.
- Alrazzak M, Beupin LK, Kinyoun P, Barth M. The Incidence of Hypersensitivity Reactions to Pegylated Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A City-wide Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(1):e16-e20.
- Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, 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):217-26.
- Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Practice* 2016; 22(1):161-4.
- Woods D, Winchester K, Towerman A, et al. From the Children's Oncology Group: Evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(6):387-96.
- Campbell M, Castillo L, Riccheri C, et al. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. LLA IC-BFM 2009: Un estudio randomizado del Grupo de Estudio Internacional BFM para el manejo de la Leucemia Aguda Linfoblástica, no B, del niño. Versión PINDA Ministerio de Salud de Chile.
- Tordecilla J, Becker A, Kaban P, Campbell M, Salgado C, Palma J. Protocolo Recaída Leucemia Linfoblástica Aguda 04.13. PINDA. Ministerio de Salud de Chile.
- Cabral A, Poirot MG, Peroni N, Oliveira K, Da Costa E. Reactions related to asparaginase infusion in a 10-year retrospective cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39(4):337-42.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. NIH National Cancer Institute. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf Última visita 5-02-2020.
- Kyonen M, Folate I, Zolezzi P, Badilla V, Marín F. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Chile* 2006;134(12):1530-4.
- Chen SH, Pei D, Yang W, et al. Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(2):191-96.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99(6):1986-94.
- Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(2):199-205.
- Browne EK, Moore C, Sykes A, Lu Z, Jeha S, Mandrell BN. Clinical Characteristics of Intravenous PEG-Asparaginase Hypersensitivity Reactions in Patients Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2018;35(2):103-9.
- MacDonald T, Kulkarni K, Bernstein M, Fernández CV. Allergic Reactions With Intravenous Compared With Intramuscular Pegaspargase in Children

- With High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-based Study From the Maritimes, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(5):341-4.
23. Rodríguez V, Kairalla J, Salzer WL, et al. A Pilot Study of Intensified PEG-Asparaginase in High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL08P1. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(6):409-17.
 24. Fernandez CA, Smith C, Yang W, et al. HLA-DRB1*07:01 is associated with a higher risk of asparaginase allergies. *Blood* 2014;124(8):1266-76.
 25. Ben Tanfous M, Sharif-Askari B, Ceppi F, et al. Polymorphisms of Asparaginase Pathway and Asparaginase-Related Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):329-34.
 26. Fernández CA, Smith C, Yang W, et al. Genome-wide analysis links NFATC2 with asparaginase hypersensitivity. *Blood* 2015;126(1):69-75.
 27. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):81-8.
 28. Willer A, Gerss J, König T, et al. Anti-*Escherichia coli* asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated *E. coli* asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood*. 2011;118(22):5774-82.
 29. Henriksen LT, Gottschalk S, Schmiegelow K, et al. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol-Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26686.
 30. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, 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):1202-10.
 31. Tong WH, Pieters R, Kaspers G, et al. A prospective study on drug monitoring of PEG asparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(13):2026-33.
 32. Strullu M, Corradini N, Audrain M, et al. Silent hypersensitivity to *Escherichia coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010;51(8):1464-72.
 33. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016;101(3):279-85.
 34. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
 35. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117(2):238-49.
 36. Heitink-Pollé KM, Prinsen BH, de Koening TJ, van Hasselt PM, Bierings MB. High Incidence of Symptomatic Hyperammonemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Pegylated Asparaginase. *JIMD Rep* 2013;7:103-8.
 37. Jörck C, Kiess W, Weigel JF, Mütze U, Bierbach U, Beblo S. Transient Hyperammonemia Due to L-Asparaginase Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(1):3-9.
 38. Kloos R, Pieters R, Escherich G, van der Sluis IM. Allergic-like reactions to asparaginase: Atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(11):1928-34.
 39. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37(4):629-41.
 40. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics* 2017;139(3):e20164006.