



ARTÍCULO ESPECIAL

Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría

C. Moscardó Guilleme^a, R. Fernández Delgado^b, J. Sevilla Navarro^c,
I. Astigarraga Aguirre^d, S. Rives Solà^e, J. Sánchez de Toledo Codina^f,
J.L. Fuster Soler^g, L. Parra Ramirez^h, J. Molina Garicañoⁱ, B. González Martínez^j
y L. Madero López^{c,h,*}

^a Hospital General Universitario, Alicante, España

^b Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^c Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^d Hospital Universitario Cruces y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Baracaldo, España

^e Hospital San Joan de Deu, Barcelona, España

^f Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^g Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^h Hospital La Moraleja, Madrid, España

ⁱ Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

^j Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 4 de marzo de 2013; aceptado el 20 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Asparaginasa;
Asparaginasa de
Escherichia coli
nativa;
Asparaginasa de
Erwinia;
asparaginasa de
Escherichia coli
pegilada;
Leucemia
linfoblástica aguda;
Linfoma de Hodgkin

Resumen La L-asparaginasa (L-ASP) es una de las piedras angulares del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y del linfoma no Hodgkin. Es una enzima de origen bacteriano con capacidad de transformar la L-Asparagina en ácido aspártico; la depleción extracelular de este aminoácido inhibe la síntesis proteica en los linfoblastos induciendo su apoptosis. Numerosos estudios han demostrado que los tratamientos con L-ASP mejoran la supervivencia de estos pacientes, pero existen diferencias en las características de las 3 formulaciones disponibles en la actualidad. Este artículo revisa la dosificación, actividad y efectos secundarios de las 2 L-ASP derivadas de *Escherichia coli* (la nativa y la pegilada) y de la única derivada de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). A pesar de su indiscutible indicación en los últimos 50 años, siguen existiendo numerosos puntos de controversia, y su uso todavía sigue marcado por los efectos secundarios derivados de la inhibición de la síntesis proteica. La vida media corta de las formas nativas y la vía de administración intramuscular, la más utilizada hasta el momento, afecta la calidad de vida de estos pacientes por la frecuencia con la que han de acudir al centro hospitalario y las múltiples punciones que conlleva. Por ello, los estudios más recientes pretenden valorar otras alternativas como la formulación de vida media más larga (L-ASP pegilada) y la vía intravenosa, con resultados alentadores. Así, son necesarios más estudios para establecer cuál es la formulación y la vía de administración indicada en primera línea, la dosificación óptima y el manejo de los efectos adversos.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: luis.madero@salud.madrid.org, luismadero@telefonica.net (L. Madero López).

KEYWORDS

Asparaginase;
Escherichia coli
 Asparaginase;
Erwinia Asparaginase;
 Pegylated
 Asparaginase;
 Acute Lymphoblastic
 Leukemia;
 Hodgkin lymphoma

Update on L-asparaginase treatment in paediatrics

Abstract L-asparaginase (L-ASP) is one of the cornerstones of the treatment of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. It is an enzyme of bacterial origin capable of transforming L-asparagine to aspartic acid. The extracellular depletion of L-asparagine inhibits protein synthesis in lymphoblasts, inducing their apoptosis. Numerous studies have demonstrated that treatment with L-ASP improves survival of patients, but there are clear differences in the characteristics of the three currently available formulations. This article reviews the dosage, activity and side effects of the two L-ASP derived from *Escherichia coli* (native and pegylated), and the one derived from *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). Despite its indisputable indication over the past 50 years, there are still many points of contention, and its use is still marked by the side effects of the inhibition of protein synthesis. The short half-life of native forms, and the most frequently used parenteral administration by intramuscular injections, affects the quality of life of the patients. Therefore, recent studies claim to evaluate alternatives, such as the formulation of longer half-life pegylated L-ASP, and the use of intravenous formulations. There are encouraging results to date with both preparations. Still, further studies are needed to establish which should be the formulation and frontline indicated route of administration, optimal dosing, and management of adverse effects.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en niños. Su pronóstico ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas gracias al desarrollo de fármacos y protocolos terapéuticos más eficaces, pero a pesar de estos avances terapéuticos hay un fracaso del tratamiento en el 15-20% de los pacientes, en la mayoría de los casos por recaídas.

Una de las dificultades en el tratamiento del cáncer es que los quimioterápicos convencionales, a las dosis necesarias para destruir las células malignas, a menudo tienen una toxicidad inaceptable para las células no tumorales. Esto ha hecho que aumente la demanda de tratamientos antitumorales más específicos. Una de las características diferenciales de estas células malignas son las alteraciones metabólicas. En concreto muchos tumores presentan deficiencias en la síntesis de aminoácidos, precisando un *pool* extracelular para poder realizar la síntesis proteica. Esta es la base de una modalidad de tratamiento selectivo antitumoral, que consiste en la depleción sistémica de aminoácidos para provocar la apoptosis de las células tumorales, con una menor afectación de las células sanas. Dentro de este grupo se encuentra la L-asparaginasa (L-ASP), una enzima de origen bacteriano con capacidad de transformar la L-asparagina en ácido aspártico. Esta depleción extracelular de asparagina inhibe la síntesis proteica en los linfoblastos e induce la apoptosis de la población celular neoplásica. Aunque este citostático ha sido una de las mayores contribuciones al tratamiento de la LLA y el linfoma no-Hodgkin (LNH) en los últimos 50 años, su uso todavía está marcado por los efectos secundarios, ya que la depleción de este aminoácido se asocia también a una menor síntesis de otras proteínas como la albúmina, la insulina y otras que intervienen en el proceso de la coagulación y fibrinólisis, originando toxicidades como trombosis, pancreatitis o hiperglucemia. Además, por su origen bacteriano, tiene la desventaja de las reacciones inmunes (hipersensibilidad y formación

de anticuerpos), y la limitada distribución farmacocinética con una rápida eliminación de la circulación.

Numerosos estudios han demostrado que los tratamientos con L-ASP mejoran la supervivencia de pacientes con LLA y LNH, pero existen diferencias entre la dosificación, la actividad y los efectos secundarios de las formulaciones disponibles. En la actualidad se dispone de 3 preparaciones de L-ASP: 2 derivadas de *Escherichia coli* (*E. coli*), la nativa (*E. coli* ASP) y la pegilada (PEG-ASP); y una única de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). La asparaginasa recombinante, la intraeritrocitaria y *erwinia* pegilada son formulaciones todavía en investigación. En la mayoría de los protocolos internacionales las de primera elección son las de *E. coli*, quedando la de *Erwinia* en segunda o tercera línea en los casos de hipersensibilidad.

Formulaciones, formas de administración, dosificación y equivalencias**Formulaciones**

L-ASP se ha encontrado en bacterias como *E. coli*, *mycobacteria*, *bacillus* o *Erwinia*, entre otras, pero no todas tienen actividad anticancerosa. En la actualidad las de *E. coli* y *Erwinia chrysanthemi* y sus derivados son las únicas preparaciones disponibles para uso médico.

Asparaginasa de *E. coli* nativa

Es la formulación de primera línea en la mayoría de los protocolos. Existen varios preparados comerciales (Asparaginasa Medac®, Crasnitin®, Elspar®, Paronal®, Leunase® y Kidrolase®), pero la disponibilidad varía mucho entre los distintos países. En España la más utilizada es Kidrolase®. Su vida media es $1,28 \pm 0,35$ días (tabla 1), y aunque existen diferencias entre los distintos preparados, la dosis recomendada habitualmente es entre 5.000-10.000 UI/m² cada 48 h¹.

Tabla 1 Vida media L-ASP

| Producto | Asselin et al., 1993 | | Avramis et al., 2002 ⁴ |
|-------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | Vida media (días) | Días de depleción | Vida media |
| <i>E. coli</i> nativa | 1,28 | 14-23 | 1.1 |
| <i>E. coli</i> pegilada | 5,73 | 26-32 | 6.0 |
| <i>Erwinia</i> nativa | 0,65 | 7-15 | 18.5 |

Asselin BL et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993 Sep;11(9):1780-6.

Asparaginasa de *Erwinia*

La forma derivada de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase[®]) está indicada en España, al igual que en muchos otros países, como tratamiento de segunda o tercera línea en casos de hipersensibilidad a las formas derivadas de *E. coli*. Según los protocolos utilizados en nuestro país, en caso de reacción alérgica a *E. coli* nativa la formulación de segunda línea puede ser *Erwinia* ASP o PEG-ASP. En este último caso *Erwinia* ASP pasaría a tercera línea.

Su vida media es más corta que las de *E. coli* ($0,6 \pm 0,13$ días) (tabla 1), y por tanto son necesarias dosis más altas y más frecuentes para conseguir una depleción sérica completa de asparagina. Las dosis recomendadas son 20.000 UI/m², 3 veces/semana².

Asparaginasa de *E. coli* pegilada

Es una forma modificada de la enzima L-ASP obtenida mediante una conjugación en forma covalente con unidades de monometoxipolietilenglicol (PEG)³. El preparado comercial, Oncaspar[®], está disponible en la mayoría de los países, aunque en EE. UU. se ha aprobado como tratamiento de primera línea y en Europa como segunda o tercera en los casos de hipersensibilidad a las formas nativas de ASP.

El objetivo de esta preparación es por un lado disminuir la inmunogenicidad, y por otro reducir la frecuencia en la administración. Así, la incidencia de alergia y el desarrollo de anticuerpos es menor que con la nativa^{4,5} y su vida media es de $5,73 \pm 3,24$ días (tabla 1).

Las dosis recomendadas son 1.000-2.500 UI/m² cada una, o 2 semanas. La equivalencia de dosis entre las 3 formulaciones se describe en la tabla 2.

Nuevas formulaciones

Asparaginasa de *E. coli* recombinante. Con esta nueva formulación se pretende obtener la enzima L-ASP a partir de una levadura recombinante para conseguir un producto con menos impurezas. El objetivo es aumentar la actividad de la enzima y disminuir los efectos secundarios provocados por la respuesta inmune frente a derivados de origen bacteriano, como son las disponibles en la actualidad.

En un estudio fase 1 el producto ha demostrado una alta actividad plasmática de la enzima, con una adecuada depleción de asparagina¹. En otros estudios aleatorizados que comparan la recombinante con la nativa *E. coli* no se han encontrado diferencias en la farmacocinética, actividad de la enzima, depleción de asparagina, ni en la actividad antileucémica^{6,7}.

Asparaginasa encapsulada en glóbulos rojos. En esta formulación (GRASPA[®]) se utilizan los eritrocitos como vehículo biocompatible y biodegradable para la L-ASP. Se ha visto que los eritrocitos la protegen de los anticuerpos, aumentando su vida media y reduciendo su inmunogenicidad y efectos adversos. En el estudio GRASPALL 2005-01 fase I/II multicéntrico y aleatorizado, se concluyó que una dosis de 150 UI/kg de GRASPA[®] tenía resultados similares a 8 dosis de 10.000 UI/m² de ASP *E. coli* nativa, con mejor perfil de seguridad, ya que el número de reacciones alérgicas y coagulopatías fue menor y el resto de efectos secundarios similares⁸.

Eficacia

La L-ASP se considera uno de los principales elementos del tratamiento de la LLA y el LNH en niños, y su relación con una mayor tasa de respuesta se ha demostrando en numerosos estudios que se resumen en la tabla 3².

El objetivo del tratamiento es conseguir la depleción de asparagina en suero. Aunque no se ha conseguido determinar el valor mínimo eficaz, sí que se conoce que niveles de ASP > 100 U/l en suero corresponden a una depleción de asparagina con niveles por debajo de los cuantificables⁷. La actividad de la L-ASP es dosis dependiente tanto en sangre como en LCR. Aunque penetra en el LCR, los niveles bajan rápidamente por la existencia de un rápido flujo hacia el plasma. Por lo tanto, para una adecuada depleción de asparagina en el LCR son necesarios niveles de L-ASP en sangre > 100 U/l o dosis de ASP *E. coli* nativa de al menos 5.000 UI/kg¹. Sin embargo, algún estudio sugiere que niveles de 50 U/l son suficientes para la depleción de asparagina tanto en suero como en LCR⁹.

Tabla 2 Equivalencia de dosis

| | Dosis | Frecuencia | Número dosis |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------|
| <i>E. coli</i> nativa | 5.000-10.000 UI/m ² | 48-72 h | 4 × 5.000 UI/m ² |
| <i>Erwinia</i> nativa | 10.000-20.000 UI/m ² | 48 h | 6 × 10.000 UI/m ² |
| <i>E. coli</i> pegilada | 1.000-1.250 UI/m ² | Semana | 1 × 2.500 UI/m ² |
| | 2.500 UI/m ² | Una o 2 semanas | |

Tabla 3 Asparaginasa en los diferentes protocolos actuales

| Protocolo | Ciclo | Riesgo | Primera línea | | | | Segunda línea | |
|------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| | | | Formulación | Dosis UI/m ² | Vía | Intervalo | Formulación | Dosis UI/m ² |
| SEHOP 2005 | IND | RE | <i>E. coli</i> nativa | 5.000 × 10 | Im | 48 h | <i>Erwinia</i> | + 50% |
| | | AR/MAR | | 10.000 × 10 | | 48 h | | |
| | INF | AR | | 10.000 × 10 | | 48 h | | |
| | MANT | AR | | 10.000 × 4 | | Mensual | PEG-ASP | 2.500/1.250 |
| PETHEMA BR 2001 RI 1996 AR 2005 | IND | Bloque A,B,C | MAR | 10.000 × 3/5 | | Mensual | | |
| | | IND | BR/RI | <i>E. coli</i> nativa | 10.000 × 9 | iv(1 h)/ im | 24 h 3/sem | <i>Erwinia</i> |
| | RI-CON | AR | | 10.000 × 9 | | 48 h | | |
| | | BR | | 10.000 × 6 | | 24 h 2/sem | | |
| | | RI | | 10.000 × 6 | | 24 h 2/sem | | |
| | MANT + REF | AR | | 20.000 × 2 | | Mensual | | |
| | | BR | | 20.000 × 5 | | Mensual | | |
| | | RI | | 20.000 × 7 | | Mensual | | |
| | | AR | | 20.000 × 6 | | Mensual | | |
| | St. Jude | IND | | <i>E. coli</i> nativa | 10.000 × 9 | im | 48 h | <i>Erwinia</i> |
| CONS | | BR | | 10.000 × 18 | | 48 h | | |
| BFM | | RE/AR | | 25.000 × 6 | | Semana | | |
| | | PEG-ASP | | 2.500 | iv (2 h)/ im | | <i>Erwinia</i> | 10.000-20.000 |
| DFCI | INF | RE/AR | <i>E. coli</i> nativa o | 25.000 × 30 | | Semana | <i>Erwinia</i> | 25.000 |
| | | PEG-ASP | | 2.500 × 30 | | Semana | | |

AR: alto riesgo; BFM: Berlin-Frankfurt-Munster; BR: bajo riesgo; CONS: consolidación; DFCI: Dana-Farber Cancer Institute; IND: inducción; INF: intensificación; MANT: mantenimiento; MANT + REF: mantenimiento con refuerzo; MAR: muy alto riesgo; PETHEMA: Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RI-CON: reinducción consolidación; SEHOP: Sociedad Española Hematología y Oncología Pediátricas.

Comparación entre tratamientos que incluyan o no L-asparaginasa

Existen pocos estudios aleatorizados que comparen esquemas de tratamiento con o sin L-ASP. Entre ellos la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) describió el aumento significativo de la supervivencia global (SG) y de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los pacientes tratados con dosis altas de L-ASP *E. coli* (25.000 UI/m²/semana × 20 semanas) frente a los pacientes no tratados con L-ASP (87,5% vs 78,7%; y 93,7% vs 88,6% respectivamente), así como un 40% menos de recaídas¹⁰.

Comparación entre tratamientos de diferente intensidad

Existen estudios que apoyan el beneficio de los tratamientos más intensivos, como los realizados por el Dana-Farber Cancer Institut (DFCI) con dosis altas de L-ASP durante el tratamiento de intensificación (nativa 25.000 UI/m² o pegilada 2.500 UI/m²/semana durante 30 semanas), con una SLE significativamente mayor que en estudios previos. Esta mejoría fue atribuida a la intensificación y prolongación del tratamiento con L-ASP, e incluso los pacientes que toleraban más de 25 dosis tenían mejor SLE que los que habían recibido 25

o menos¹¹. Este estudio apoya uno similar realizado previamente por Amylon et al. con resultados superponibles¹².

Sin embargo, no todos confirman este hecho y, en este sentido, cabe destacar 2 estudios. El de Rizzari et al., en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que recibieron dosis estándar (10.000 UI/m² × 4 dosis durante las reinducciones) o altas dosis (25.000 UI/m²/semana × 20 semanas durante la reinducción y continuación)¹³; y el de Schrey et al. que concluyen que dosis reducidas de L-ASP de *E. coli* nativa de 5.000 UI/m² durante el tratamiento de inducción consiguen niveles de la enzima de 100 U/l en más del 90% de los pacientes y, por tanto, es una estrategia a considerar en los diseños de protocolos futuros¹⁴.

Comparación entre formulaciones

Varios estudios han comparado la eficacia de las L-ASP nativas derivadas de *E. coli* y de *Erwinia* con diferencias en los resultados posiblemente debidas a unas dosis y frecuencia insuficientes en el caso de ASP de *Erwinia*^{2,15}.

Avramis et al., en un estudio aleatorizado que compara la L-ASP *E. coli* nativa y pegilada, recomienda la forma

pegilada por su efecto más prolongado y la menor incidencia de anticuerpos silentes, con un perfil de eficacia y seguridad similar a la nativa. Además, el estudio farmacoeconómico muestra que el coste total de los pacientes con PEG-ASP, si se considera la reducción del número de dosis y visitas hospitalarias, es similar al de la nativa⁴.

Otros estudios aleatorizados conducidos por Moghabi et al.¹⁵ y Duval et al.¹⁶ demuestran que las formulaciones con vida media más corta, administradas a la misma dosis y frecuencia que las de vida media más larga, se relacionan con una peor SLE, aunque también con una menor toxicidad.

Un estudio de pacientes con recaída de LLA demuestra una mayor tasa de respuesta por PEG-ASP a dosis altas semanales que con *E. coli* nativa¹⁷.

Vías de administración

Las vías de administración disponibles en la actualidad son la intravenosa (iv) y la intramuscular (im), y sus diferencias estriban fundamentalmente en la biodisponibilidad y en los efectos secundarios (reacciones alérgicas)¹. Tradicionalmente la más utilizada ha sido la im por la preocupación de que la vía iv pudiera causar más reacciones alérgicas. Sin embargo, se debería tener en cuenta que la vía iv podría limitar la duración y gravedad de la reacción, ya que permite interrumpir la administración en el momento en que se inician los signos, mientras que con la vía im la reacción alérgica se mantiene hasta la degradación total de la dosis completa del fármaco¹⁸. Pero buscando la comodidad del paciente, cada vez se está estudiando más la posibilidad de cambiar a la vía iv.

El estudio de Pidaparti et al., en el que se compara el uso de PEG-ASP im frente a iv se describen con la vía im más reacciones locales, y más sistémicas con la iv, aunque no son más graves¹⁹. En otro estudio Rodríguez et al. comparan la administración de L-ASP nativa (*E. coli* y *Erwinia*) en infusión continua de 24-48 h frente a la vía im. Describen buena tolerancia de la iv, sin reacciones alérgicas graves, y más reacciones leves con la vía im que con la iv.¹⁸

El otro punto a considerar es la biodisponibilidad, que se puede valorar midiendo tanto la actividad de la enzima como la proporción de pacientes que no alcanzan una depleción completa de asparagina. Teóricamente la administración iv produce un pico plasmático más alto, mientras que con la im el pico se alcanza de forma más lenta por su efecto depot. En este sentido, hay estudios que describen una actividad media de la enzima mayor con la vía im que con la iv¹⁴. Sin embargo, otros estudios obtienen resultados diferentes, como el de Silverman, con la administración de PEG-ASP 2.500 UI/m² en infusión iv de una hora durante la fase de inducción, concluyendo que tanto la tolerancia como la actividad de la enzima son buenas, con niveles plasmáticos que se mantienen por encima de 100 U/l durante al menos 2 semanas¹¹. Otros estudios que comparan *Erwinia* iv e im, tampoco encuentran diferencias significativas ni en la actividad de la enzima ni en la depleción de asparagina^{9,20}.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la L-ASP están relacionados principalmente con reacciones inmunes, aunque también

Tabla 4 Efectos secundarios de L-ASP

| | |
|--------------------------------------|------|
| Reacciones inmediatas | 71% |
| Náuseas, vómitos | |
| Fiebre, escalofríos | |
| Reacciones hipersensibilidad | 13% |
| Urticaria | |
| Broncoespasmo | |
| Hipotensión | |
| Disminución síntesis proteica | 100% |
| <i>Albúmina</i> | |
| Hipoalbuminemia | |
| <i>Insulina</i> | |
| Hiperglucemia | |
| <i>Factores coagulación</i> | |
| Trombosis | |
| Hemorragia | |
| <i>Lipoproteínas</i> | |
| Hipertrigliceridemia | |
| Disfunción órganos | |
| <i>Sistema nervioso central</i> | 33% |
| Cefalea | |
| Desorientación | |
| Coma | |
| Convulsión | |
| Depresión | |
| <i>Páncreas</i> | 15% |
| Pancreatitis aguda/crónica | |
| <i>Hígado</i> | 97% |
| Hipertransaminasemia | |
| <i>Riñón</i> | 68% |
| Azoemia | |

destacan otros como coagulopatía, pancreatitis, disfunción hepática y cerebral (tabla 4)^{1,21}.

Hipersensibilidad

Es el efecto adverso descrito con mayor frecuencia, con una incidencia según diferentes estudios entre el 13-60%^{2,15,22}. Producida por anticuerpos específicos contra ASP generados por la exposición a proteínas bacterianas. Varían de localizadas a sistémicas con grados entre 1 y 5, siendo las más frecuentes las grado 1 y 2 (tabla 5)^{21,23}.

Se han descrito con mayor frecuencia y gravedad en aquellos pacientes que habían recibido previamente L-ASP, sobre todo después de la segunda o tercera dosis, incluso meses después de su administración^{2,24,25}. También se ha relacionado más con el uso de ASP *E. coli* nativa que con la forma pegilada y *Erwinia* ASP^{4,26}. En el Protocolo DFCL 91-01, PEG-ASP se asoció con una menor incidencia de reacciones de grado intermedio, y no presentó diferencias en la incidencia de las graves cuando se comparó con la forma nativa¹¹. Por otro lado, en el Protocolo CCG-1961 un 54% de los pacientes presentaron una reacción alérgica a PEG-ASP. Dado que todos ellos habían recibido previamente L-ASP nativa, los autores proponían utilizar PEG-ASP desde el inicio del tratamiento²⁷.

Tabla 5 Evaluación de reacciones locales y de hipersensibilidad

| Efectos adversos | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Grado 5 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
| Localizados lugar inyección | Eritema Picor Dolor | Dolor con inflamación o flebitis | Ulceración o necrosis. Precisa tratamiento quirúrgico | | |
| Reacción alérgica/hipersensibilidad | Eritema Sofoco Rash transitorio Febrícula 37,5 °C | Urticaria Disnea Fiebre > 37,5 °C ± broncoespasmo asintomático | Broncoespasmo sintomático. Edema/angioedema con o sin urticaria | Anafilaxia | Exitus |

Fuente: Cancer Therapy Evaluation Program's Common Terminology for Clinical Adverse Events²³.

El riesgo de hipersensibilidad se ha visto reducido cuando se ha combinado con corticoides (dexametasona/prednisona) o con otro tratamiento inmunosupresor²¹.

Para su manejo se recomiendan corticoides y adrenalina según el grado. Los casos de reacciones graves requieren interrumpir el tratamiento, o cambiar a otra formulación. Algunos autores proponen el uso concomitante con corticoides para prevenir reacciones alérgicas, por la inmunosupresión que producen²⁸.

Los anticuerpos anti-ASP no siempre producen clínica de hipersensibilidad, pero sí que pueden producir, en cambio, una rápida inactivación de ASP, y dar lugar a una reducción de su efecto antileucémico. Esto se conoce como «inactivación silente» y puede ocurrir hasta en un 30% de los pacientes^{2,22} (tabla 6). No todos los estudios coinciden en que el desarrollo de anticuerpos anti-ASP puedan provocar resistencia al tratamiento. Estas discrepancias sobre el factor pronóstico de estos anticuerpos se pueden explicar por la eficacia de los regímenes terapéuticos de forma global y el uso de formulaciones alternativas en los casos de reacciones alérgicas, que pueden mitigar el efecto adverso de la hipersensibilidad silente^{2,22}.

El desarrollo de anticuerpos frente a ASP *E. coli* nativa puede tener reacción cruzada con la pegilada, pero no con la de *Erwinia*²⁹. Esta posible reacción cruzada no es una contraindicación absoluta para el uso de PEG-ASP en pacientes que inicialmente han recibido la forma nativa y han presentado una reacción de hipersensibilidad.

La vía de administración determina los síntomas clínicos, con una mayor incidencia de reacciones cutáneas locales con la vía im que con la iv³⁰.

Según algunos estudios la incidencia entre los diferentes grupos de edades es similar³¹, mientras que otros sugieren que lactantes y niños pequeños desarrollan anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad con menos frecuencia que adolescentes y adultos²¹.

Coagulopatía

La coagulopatía es debida al efecto de la L-ASP sobre la síntesis proteica. Los datos encontrados con mayor frecuencia son la reducción de plasminógeno, fibrinógeno, antitrombina III y factores IX y X con prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa); aunque también se han descrito déficits de proteína C y S²⁸. Estos déficits de proteínas, tanto pro como antitrombóticas, incrementan el riesgo de sangrado así como el de trombosis, aunque las

complicaciones hemorrágicas son mucho menos frecuentes que las trombóticas³².

Los tromboembolismos (TE) son muy raros en la edad pediátrica, pero en estos pacientes aparecen por la confluencia de 3 factores, como son la enfermedad primaria (cáncer), los relacionados con el paciente (edad y trombofilia hereditaria) y los adquiridos (tratamiento con L-ASP y corticoides, colocación de catéteres venosos centrales o infecciones). Según los estudios se describen incidencias entre el 5 y 36%^{32,33}. Esta variación se debe a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, con divergencias en la definición de la enfermedad o en los métodos diagnósticos utilizados. Así, las incidencias más bajas corresponden a estudios retrospectivos que valoran únicamente a los pacientes sintomáticos³². Las más altas a los prospectivos que incluyen también a los pacientes clínicamente asintomáticos, pero con oclusiones radiológicas significativas, que son la gran mayoría³³. Algo similar ocurre en la descripción de las localizaciones de los TE, en los estudios retrospectivos que valoran los casos sintomáticos predominan las del SNC (> 50%)³², mientras que en los prospectivos, donde incluyen los asintomáticos, las trombosis venosas profundas (TVP) en miembros superiores (95%)³³.

Entre los factores relacionados con el paciente destacan la edad, con predominio en adolescentes y adultos³¹. No existe consenso en cuanto al riesgo trombótico asociado a factores trombofílicos hereditarios en estos pacientes. Existen diversos estudios que determinan los factores trombofílicos en los pacientes con trombosis y, mientras que unos los establecen como un factor de riesgo³⁴, otros no encuentran relación^{33,35}.

Dentro de los factores adquiridos se deben considerar el tratamiento, fundamentalmente L-ASP y corticoides. La mayoría de los eventos ocurren durante la fase de inducción, en la que la enfermedad está activa y el tratamiento es más intensivo, y se relacionan con L-ASP a dosis más bajas y durante periodos de tiempo más largos^{28,33}. Además, también se han descrito más eventos trombóticos durante la inducción en los pacientes que recibían prednisona frente a los que recibían dexametasona, y una reducción de los TE cuando se administraba prednisona y ASP separados, aunque esta disminución no alcanzó significación estadística³⁶. Una cuarta parte de los eventos sintomáticos son trombosis relacionadas con el catéter venoso central, lo que sugiere que se trate de un importante factor local³³.

En el manejo de los TE se debe tener muy en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo del tratamiento,

Tabla 6 Incidencia de anticuerpos inducidos por los 3 principales tipos de ASP. 2

| Tipo ASP | Dosis | Tratamiento concomitante corticoides | Pacientes Ac positivos | Citación |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <i>E. coli</i> nativa | 10.000 UI/m ² im 3/sem × 9 dosis (I) + 9 dosis (RI) | Prednisolona | 35,5% | Woo, 2000 ²⁶ |
| | 6.000 UI/m ² im 3/sem × 9 dosis (I) + 6 dosis (IF) | Prednisolona/dexametasona | 26-42% | Avramis, 2002 ⁴ |
| PEG | 2.500 UI/m ² im × 4 dosis (I) + 1 dosis (IF) | Dexametasona | 11% | Hawkins, 2004 ² |
| | 2.500 UI/m ² im × 1 dosis (I) + 1 dosis (IF) | Prednisolona/dexametasona | 2-11% | Avramis, 2002 ⁴ |
| <i>Erwinia</i> | 10.000 UI/m ² im 3/sem × 9 dosis (I/RI) | - | 33% | Wang, 2003 ² |
| | 30.000 UI/m ² im/iv 2/sem × 10 dosis (I) + 4 dosis (RI) | Prednisolona | 21% | Albertsen, 2002 ²⁴ |
| | 30.000 UI/m ² im/iv 5/sem × 10 dosis (I) + 4 dosis 2/sem (RI) | Prednisolona/dexametasona | 8-10% | Albertsen, 2002 ²⁴ |

I: inducción; IF: intensificación; RI: reinducción; Sem: semana.

Fuente: Pieters et al.,²

ya que ser conservador puede conducir a la extensión del trombo, y un tratamiento agresivo a complicaciones hemorrágicas por la toxicidad del tratamiento quimioterápico concomitante. En los casos en los que se prescriba la anticoagulación, la trombopenia no debe suponer una contraindicación, ya que se puede controlar con transfusiones de concentrado de plaquetas manteniendo un nivel plasmático superior a 50.000.

Cuando el TE es agudo y sintomático, y está asociado a un CVC, el manejo depende de la necesidad de mantener la vía central. Si es necesario mantener una vía central, lo aconsejable es retirar el catéter afectado, después de algunos días de anticoagulación, y colocar otro cambiando la localización. El tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) se debe considerar en los casos de TE importantes y en los que se deba conservar la vía central³⁷.

Las recomendaciones para los TE en el SNC incluyen tratamiento anticoagulante con HBPM sin estar consensuado el uso concomitante de concentrado de antitrombina III (AT III). Estos pacientes podrían continuar con el tratamiento con L-ASP con profilaxis secundaria anticoagulante con o sin concentrado AT III³⁷.

La hipofibrinogenemia es una complicación frecuente que debe manejarse con cautela. En la actualidad no está claro si se deben monitorizar los niveles de fibrinógeno. La administración de crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno también es discutida. Mientras algunos autores aconsejan su administración sistemática cuando sus niveles sean bajos, otros solo la consideran cuando haya sangrado, por el riesgo de trombosis que conlleva²⁸.

En las tablas 7 y 8 se resumen la presentación clínica, diagnóstica y manejo de los TE.

Pancreatitis

Se han descrito casos de pancreatitis en un 2-18% de los pacientes tratados. La incidencia es tan variable por las

diferencias en los criterios diagnósticos^{28,38}. En la tabla 9 se detalla la clasificación teniendo en cuenta los síntomas (dolor abdominal, náuseas, vómitos), determinación de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) y hallazgos radiológicos (edema, necrosis, pseudoquistes). Los estudios que describen incidencias más bajas solo han incluido los grados 3-5⁴, mientras que las incidencias más altas corresponden a la valoración de todos los grados (1-5)³⁹. La mayoría de los casos son grados bajos con sintomatología leve y discreta elevación de enzimas que se resuelven con tratamiento sintomático²⁸. Ocurre después de una media de 12 días (2-39) tras L-ASP *E. coli* nativa y 26 días (1-71) tras PEG-ASP³⁹. Se describe con mayor frecuencia en adolescentes que en niños más pequeños. Se ha observado con las 3 formulaciones, aunque la menos relacionada con esta complicación es la de *Erwinia*, y la descrita con más frecuencia es PEG-ASP^{28,39}. Suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento y puede ser recurrente si se continúa el tratamiento con L-ASP tras un primer episodio, lo que sugiere una predisposición genética.

El tratamiento se basa inicialmente en medidas de soporte y seguimiento de posibles complicaciones. Con tratamientos como el octeótrido, un análogo sintético de la somatostatina, o la infusión continua arterial local de un inhibidor de la proteasa existe menos experiencia, y han sido utilizados ocasionalmente en niños con pancreatitis graves con resultados alentadores³⁹⁻⁴¹. En cuanto a si se debe continuar el tratamiento con L-ASP, la mayoría de los autores recomienda reintroducirla, ya que en los casos en los que se ha interrumpido la SLE ha sido menor. Para evitar las recurrencias se aconseja que el paciente esté clínicamente asintomático un mínimo de 48h, con valores de amilasa y lipasa plasmáticos y estudios de imagen normales y, según algunos autores, se debería cambiar la formulación de L-ASP^{28,39}. Si el paciente presentara un segundo episodio de pancreatitis aguda se aconseja suspender definitivamente la administración de L-ASP. Como secuelas a largo plazo se han descrito pancreatitis crónica y diabetes mellitus insulino-dependientes³⁹.

Tabla 7 Presentación clínica y diagnóstico de tromboembolismo

| Localización | Clínica | Incidencia |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Catéter venoso central (CVC) | Mal funcionamiento | 5% (sintomático) 29-37% asintomático |
| Sistema nervioso central | Inflamación, eritema, dolor Cambio coloración del miembro afectado Circulación colateral Cefalea Edema facial Cefalea Vómitos Déficits visuales Déficits neurológicos Convulsiones Somnolencia | 2,9% |
| Cardiaco | Mal funcionamiento CVC | 2% sintomático 5% asintomático |
| Sistema venoso profundo | Insuficiencia cardiaca Sepsis Edema, dolor, eritema o cambio de coloración del miembro afectado | 5-10% sintomático |
| Tromboembolismo pulmonar | Dificultad respiratoria Dolor torácico Hipoxia Cianosis Síncope Neumonía | 2% sintomático |

Fuente: Zalewska-Szewczyk et al.²⁹**Tabla 8** Estrategias en el manejo de tromboembolismos

| Tromboembolismo | Manejo | Anticoagulación | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Asociado a CVC | Agudo y sintomático | Retirar CVC Colocar otro si es necesario mantener una vía central permanente | Desde 3-5 días antes HBPM |
| SNC | Asintomático (diagnóstico radiológico) Puede continuar L-ASP con anticoagulación profiláctica | Comprobar permeabilidad Si no contraindicación (hemorragia SNC 3-6 meses) | HBPM si no contraindicaciones |
| Cardiaco | Valorar cirugía | 6 meses | |

Fuente: Earl²⁸.**Tabla 9** Criterios diagnósticos para los efectos adversos pancreáticos (CTCAE v3.0)

| | Síntomas | Elevación enzimas | Radiología | Tratamiento |
|---------|--------------------------|-------------------|------------|----------------------------|
| Grado 1 | No | > 1,5 VN ± | Sí | No |
| Grado 2 | Sí | > 1,5 VN | Sí | Médico |
| Grado 3 | Sí | > 1,5 VN | Sí | Drenaje percutáneo Cirugía |
| Grado 4 | Amenazantes para la vida | > 1,5 VN | Sí | |
| Grado 5 | | Exitus | | |

VN: valor normal.

Fuente: Knoderer et al.³⁹

Hiper glucemia

Producida por la disminución en la síntesis proteica, en este caso de insulina. Es más frecuente en adolescentes, obesos, y cuando se administra conjuntamente con corticoides. Se recomienda insulina en los casos graves, sin interrumpir el tratamiento previsto con L-ASP²⁸.

Hepatotoxicidad

En la mayoría de los casos 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 *Erwinia* ASP. Es importante descartar alteraciones hepáticas secundarias a otras causas como la propia enfermedad primaria (LLA/LNH) o una hepatitis infecciosa. Se recomienda seguimiento de la función hepática antes, durante y después de la administración de L-ASP. En caso de toxicidad hepática con grados 3-4 de la clasificación *World Health Organization* (WHO) se debe valorar ajustar las dosis de quimioterapia concomitante como vincristina o antraciclinas²⁸.

Discusión

La inclusión de L-ASP en los protocolos de tratamiento de LLA es beneficiosa para la curación, pero el debate se encuentra en la formulación, dosificación, vía de administración óptima y manejo de los efectos secundarios.

Tanto las formulaciones L-ASP *E. coli* nativa como PEG-ASP se plantean como tratamiento de primera línea en los Protocolos de LLA pediátricos, y la L-ASP *Erwinia* como alternativa en los casos de hipersensibilidad. Algunos estudios, comparando su uso en primera línea, se decantan por la formulación pegilada, por la reducción en la frecuencia de administración y la menor inmunogenicidad, con un coste similar a la nativa en el estudio farmacoeconómico global^{4,15,17}.

Existe menos consenso en cuanto a la dosificación, existiendo tanto estudios que demuestran el beneficio de tratamientos intensivos con altas dosis y frecuencia¹⁰⁻¹², como los que defienden que no hay diferencias significativas entre dosis estándar y altas^{13,14}.

La vía de administración puede influir en la biodisponibilidad y en la toxicidad del fármaco. Tradicionalmente la más utilizada ha sido la im porque se ha asumido que así la actividad media de la enzima era mayor, y que causaba menos reacciones alérgicas. Pero cada vez se realizan más estudios con L-ASP iv, buscando mejorar la calidad de vida de estos pacientes, que han demostrado que no hay diferencias significativas ni en la tolerancia ni en la actividad de la enzima, y que las reacciones alérgicas no son más graves^{9,11,20}.

Para monitorizar la actividad de la enzima se recomienda la determinación de los niveles de L-ASP séricos, por las dificultades técnicas para medir los niveles de asparagina. En cuanto a los valores, unos estudios defienden que niveles de ASP > 100 U/l corresponden a una depleción de asparagina con niveles por debajo de los cuantificables⁷, y otros incluso sugieren que niveles de 50 U/l son suficientes para la depleción tanto en suero como en LCR⁹.

La hipersensibilidad es el efecto secundario más frecuente, que limita en muchos casos el uso de este fármaco.

Por ello se está planteando utilizar PEG-ASP desde el tratamiento de inducción, ya que es la menos inmunogénica y las reacciones graves con esta formulación las han presentado pacientes que inicialmente habían recibido L-ASP nativa²⁷. También se plantea el beneficio del uso concomitante con corticoides u otro inmunosupresor para prevenir reacciones alérgicas²⁸.

Aunque la mayoría de autores no recomienda el estudio de anticuerpos silentes anti-ASP porque no siempre causan la inactivación de la enzima², Willer et al. plantean un algoritmo terapéutico tras una reacción alérgica, basado en el nivel de estos anticuerpos⁴².

La coagulopatía es el segundo efecto adverso en frecuencia, y su manejo también es controvertido. Pocos son los estudios que describen la trombofilia hereditaria como un factor de riesgo³². La mayoría no relacionan los factores protrombóticos congénitos con un mayor riesgo de trombosis, y es el anticoagulante antifosfolípido el factor asociado a más riesgo de coagulopatía, pero sin alcanzar la significación estadística³³. En cuanto a su relación con los corticoides, se han descrito más eventos trombóticos en los pacientes que recibían prednisona frente a los que recibían dexametasona, y una reducción de los TE cuando se administraba prednisona y ASP separados, aunque sin alcanzar la significación estadística³⁶. El manejo de los accidentes TE en el SNC constituye el tercer punto de controversia. En concreto, se discute la posible indicación de profilaxis primaria en las fases iniciales del tratamiento en pacientes de riesgo. Esto implicaría la identificación de dichos pacientes con *screening* de factores protrombóticos, tratamiento sustitutivo si está indicado, y posibilidad de continuar el tratamiento con L-ASP tras un episodio de TE asociando profilaxis secundaria anticoagulante. Por último, la hipofibrinogenemia es una complicación frecuente que debe manejarse con cautela, y en la actualidad no hay datos concluyentes que justifiquen la monitorización sistemática de los niveles de fibrinógeno o el empleo indiscriminado de crioprecipitado en caso de hipofibrinogenemia debido al riesgo asociado de trombosis²⁸.

A pesar de que la asociación entre la administración de L-ASP y pancreatitis se describió hace más de 3 décadas, sigue siendo complicado identificar a los pacientes de riesgo. La aparición de esta complicación parece obedecer a una predisposición individual sin una causa aclarada. Dado que la L-ASP se considera un elemento esencial en el tratamiento de la LLA y que muchos de los episodios de pancreatitis no son graves, parece recomendable reanudar el tratamiento empleando formulaciones alternativas de L-ASP tras la recuperación clínica, analítica y radiológica del episodio^{28,39}. Estudios recientes proponen en los casos graves tratamiento con octeótrido, o con un inhibidor de proteasa en infusión continua arterial local. Aunque la experiencia es escasa, y son necesarios más estudios, los resultados son alentadores³⁹⁻⁴¹.

Con este artículo pretendemos recopilar la información disponible en la actualidad en la literatura para garantizar el uso óptimo de la L-ASP. A pesar de que la eficacia de este fármaco ha sido ampliamente demostrada, siguen existiendo puntos controvertidos en su manejo y es complicado en la actualidad establecer determinadas recomendaciones. Serán necesarios más estudios para establecer cuál es la formulación y la vía de administración indicada de

primera línea, la dosificación (posible beneficio de tratamientos intensivos frente al estándar) y el manejo de los efectos adversos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Van den Berg H. Asparaginase revisited. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:168-78.
- Pieters R, Hunger P, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-Asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011;117:238-49.
- Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1977-84.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, 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;99:1986-94.
- Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, Woodward C, Vrooman LM, Neuberg DS, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:1351-3.
- Pieters R, Appel I, Kuehnel HJ, Tetzlaff-Fohr I, Pichlmeier U, van der Vaart I. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase 2 clinical trial. *Blood*. 2008;112:4832-8.
- Appel IM, Kazemier KM, Boos J, Tetzlaff-Fohr I, Pichlmeier U, van der Vaart I, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia*. 2008;22:1665-79.
- Domenech C, Thomas X, Chabaud S, Baruchel A, Gueyffier F, Mazingue F, et al. L-asparaginase loaded red blood cells in refractory or relapsing acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: results of the GRASPALL 2005-01 randomized trial. *Br J Haematol*. 2011;153:58-65.
- Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Conter V, Chiesa R, Colombini A, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. *Erwinia C. or E. coli* L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol*. 2000;11:189-93.
- Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, 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;23:7161-7.
- Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97:1211-8.
- Amlyon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, 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;13:335-42.
- Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M, Conter V, Testi A, Barisoni E, et al. Effect of protracted high-dose L-asparaginase given as a second exposure in a Berlin-Frankfurt-Munster-based treatment: results of the randomized 9102 intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia study—a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol*. 2001;19:1297-303.
- Schrey D, Borghorst S, Lavers-Kaminsky C, Hempel G, Gerss J, Möricke A, et al. Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 Protocol between 2000 and 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:952-8.
- 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.
- Duval M, Suciú S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, et al. Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. 2002;99:2734-9.
- Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96:1709-15.
- Rodríguez T, Baumgarten E, Fongler R, Soumpasis D, Henze G. Long-term infusion of L-asparaginase an alternative to intramuscular injection? *Klin Padiatr*. 1995;207:207-10.
- Pidaparti M, Bostrom B. Comparison of allergic reactions to pegasparaginase given intravenously versus intramuscularly. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:436-9.
- Albertsen BK, Schroder H, Jakobsen P, Müller HJ, Carlsen NT, Schmiegelow K. Monitoring of *Erwinia* asparaginase therapy in childhood ALL in the Nordic countries. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:433-7.
- Avramis VI, Tiwari PN. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Nanomedicine*. 2006;1:241-54.
- Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather 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;26:217-26.
- 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>
- Albertsen BK, Schroder H, Jakobsen P, Avramis VI, Müller HJ, Schmiegelow K, et al. Antibody formation during intravenous and intramuscular therapy with *Erwinia* asparaginase. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:310-6.
- Albertsen BK, Schroder H, Ingerslev J, Jakobsen P, Avramis VI, Müller HJ, et al. Comparison of intramuscular therapy with *Erwinia* asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. *Br J Haematol*. 2001;115:983-90.
- Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1525-32.
- Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111:2548-55.
- Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clini Adv Hematol Oncol*. 2009;7:600-6.
- Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against

- different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med.* 2009;9:113–6.
30. Nesbit M, Chard R, Evans A, Karon M, Hammond GD. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1979;1:9–13.
 31. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberger D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol.* 2007;25:813–9.
 32. Caruso V, Iacoviello L, di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1,752 pediatric patients. *Blood.* 2006;108:2216–22.
 33. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: Results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 2003;97:508–16.
 34. Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood.* 1999;93:1595–9.
 35. Mauz-Korholz C, Junker R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost.* 2000;83:840–3.
 36. Nowak-Gottl U, Ahike E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood.* 2003;101:2529–33.
 37. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;138:430–5.
 38. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:162–7.
 39. Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:634–9.
 40. Morimoto A, Imamura T, Ishii R, Nakabayashi Y, Nakatani T, Sakagami J, et al. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. *Cancer.* 2008;113:1362–9.
 41. Wu S, Chen A, Peng C, Wu KH. Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:824–5.
 42. Willer A, Gerß J, Thorsten König, Franke D, Kühnel HJ, Henze G, 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;118:5774–82.