

Reacciones alérgicas por L-asparaginasa en niños con leucemia linfocítica aguda

L-asparaginase allergic reactions in children with lymphoblastic acute leukemia

Sergio Arturo Machín García^{1*}

Yainer Rubio Blanco¹

Alejandro González Otero¹

Andrea Menéndez Veitía¹

Mildrey Gil Agramonte¹

Francisco Valdés Cabrera¹

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Dr. Sergio Arturo Machín García. (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

La L-asparaginasa es un medicamento utilizado en distintas fases de todos los protocolos de tratamiento actuales de la leucemia linfocítica aguda (LLA). Se describen múltiples manifestaciones secundarias a la L asparaginasa entre las que las reacciones alérgicas son las más frecuente. Se estudiaron 144 niños con diagnóstico de LLA tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología, entre 1998 y el 2013. En 30 pacientes (21 %) se presentaron reacciones alérgicas, similar a lo descrito en la literatura. El 76,6 % de ellos habían recibido una dosis acumulativa menor de 80 000 UI (media de 48 757) y el mayor número de las reacciones alérgicas (86,7 %) se reportó entre las dosis 9 y 18 recibidas (media de 11 dosis). Se observó una mayor supervivencia en los enfermos que recibieron más dosis (19 - 26 dosis) ($p = 0.003$). La sobrevida libre de eventos fue también mayor en este grupo ($p= 0.357$).

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda; L-asparaginasa; reacción alérgica.

ABSTRACT

L-asparaginase is a medication used in different phases of all current treatment protocols for acute lymphoid leukemia. Multiple secondary manifestations to L- asparaginase are described, and allergic reactions are the most frequent. We studied 144 children with acute lymphoblastic leukemia treated at the Instituto de Hematología e Inmunología between 1998 and 2013. Thirty patients (21%) had allergic reactions, similar to what is described in literature; 76.6% of them had received a cumulative dose of less than 80 000 IU (average of 48 757); and the highest number of allergic reactions (86.7%) was reported between doses 9 and 18 received (mean of 11 doses). A greater global survival was observed in patients who received more doses (19 - 26 doses) ($p=0.003$). Event free survival was also higher in this group ($p= 0.357$).

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; L-asparaginase; allergic reaction

Recibido: 09/08/2018

Aceptado: 30/10/2018

INTRODUCCION

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un desorden maligno caracterizado por el crecimiento y proliferación clonal no controlada de células linfocíticas inmaduras de linaje B o T. Es la enfermedad oncológica más frecuente en la edad pediátrica. Se calcula que este padecimiento se presenta en alrededor del 25 % de todos los niños con cáncer, con una incidencia de 7 a 8 casos por 100 000 habitantes por año. ^(1,2)

En las últimas décadas, la LLA ha pasado de una enfermedad mortal a lograrse una supervivencia del 80 % o más. ^(3,4) El mejor conocimiento de la biología de la enfermedad ha permitido el establecimiento de factores pronósticos en cuanto aspecto clínico, citomorfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos, moleculares y de la respuesta al tratamiento, ⁽⁵⁻⁷⁾ lo que permite predecir la evolución de la enfermedad y la posibilidad de aplicar un tratamiento individualizado, en la mayoría de los casos.

Un medicamento utilizado en distintas fases de todos los protocolos de tratamiento actuales de la LLA, al que se le atribuye una gran importancia, es la L-asparaginasa, que fue introducida en la década de los sesenta del siglo pasado. ^(8,9) Este medicamento es una

enzima que cataliza la hidrólisis de la asparagina en ácido aspártico y amonio, de este modo reduce los niveles séricos de asparagina. Este aminoácido es esencial para los linfoblastos leucémicos, porque no existe o tienen muy bajos niveles de L asparagina sintetasa para sintetizarlo, por lo que se auxilian de la L asparagina contenida en el suero para su supervivencia, lo que los convierte en un blanco terapéutico específico para la L-asparaginasa.^(10,11)

L L-asparaginasa se obtiene de dos tipos de bacterias: *Escherichia coli* (nativa) y *Erwinia chrysanthemi*, también existe la presentación pegilada de la nativa.

La OMS define como reacción adversa a medicamento (RAM) a una respuesta nociva y no intencionada, que se produce con la administración de la dosis de un medicamento habitualmente usada en la especie humana, para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función fisiológica. Existe una asociación causal entre la administración del fármaco y la ocurrencia del efecto indeseado.⁽¹²⁾ En la actualidad, se emplean diversos criterios de clasificación, según: mecanismo de producción, aplicación clínica – epidemiológica, gravedad, causalidad y frecuencia.

Para determinar la relación causal de sospechas de RAM, se han confeccionado varios algoritmos, uno de los más utilizados es el de Karch y Lasagna, que se basa en cinco elementos fundamentales: secuencia temporal, conocimiento previo del efecto indeseable, existencia de causas alternativas que puedan explicar la aparición del efecto indeseable, la respuesta del paciente al retirar el medicamento y respuesta del paciente al reexponer el medicamento.⁽¹²⁾ Según estas variables, se pueden clasificar las RAM de la siguiente manera:

- *Definitiva*: acontecimiento clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible clínicamente. Si es necesario se utiliza procedimiento de reexposición concluyente. Por este motivo, las RAM mortales no podrán ser incluidas en esta clasificación.
- *Probable*: la reacción se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento. Es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros fármacos o sustancias. Tras la retirada del fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.

- *Posible*: existe una secuencia temporal plausible, en relación con la administración del medicamento; pero los síntomas y signos presentados también pueden ser explicados por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- *Condicional*: acontecimiento clínico, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para hacer una evaluación apropiada.
- *Improbable*: se manifiesta con una secuencia temporal que no guarda relación con la administración del medicamento y, puede ser explicada de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

Se describen múltiples RAM definitivas secundarias a la L-asparaginasa, como son: la hipofibrinogenemia, la hipoalbuminemia, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la pancreatitis aguda, los eventos tromboticos y las reacciones alérgicas, estas últimas son las más frecuentes, con un amplio espectro clínico que van desde el *rash* cutáneo generalizado, el rubor en el sitio de inyección, la urticaria marcada, hasta el *shock* anafiláctico. ^(13,14) En la práctica clínica, una vez que aparecen reacciones de tipo alérgicas se suspende el medicamento, ya que una nueva exposición a la droga produce un cuadro clínico de mayor gravedad que el anterior, con peligro para la vida del paciente. Se describe una incidencia del 25 al 30 % de estas reacciones alérgicas. ⁽¹⁵⁾

El objetivo de esta investigación fue describir las características de las reacciones alérgicas secundarias al uso de la L-asparaginasa en pacientes con diagnóstico de LLA en el servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal de tipo retrospectivo. El universo estuvo conformado por 210 pacientes diagnosticados con LLA en el IHI entre enero del 1998 y diciembre del 2013. La muestra quedó constituida por 144 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: menores de 19 años con diagnóstico confirmado de LLA y que tuvieran toda la información requerida en las historias clínicas.

Dado el carácter retrospectivo del estudio no fue necesario el consentimiento de los pacientes para participar en la investigación. Se respetaron los criterios de confidencialidad y los datos obtenidos se emplearon para beneficio científico de interés institucional y de los pacientes.

Definiciones

Reacción alérgica: Según definición de la OMS y prospecto del medicamento

Intensidad de la reacción alérgica: Según la clasificación de RAM de la OMS.

- Ausente: no se presenta el evento adverso.
- Leve: evento adverso que es bien tolerado por el sujeto, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas. Puede ser un evento transitorio o puede ser un evento que no requiera tratamiento.
- Moderado: evento adverso que es lo suficientemente molesto como para impedir o interferir con las actividades cotidianas. Puede ser un evento que requiera tratamiento y ceda con este.
- Grave: evento adverso que impide la realización de las actividades cotidianas, puede ser un evento que requiera tratamiento y no ceda con este, o puede ser un evento que implique interrupción temporal del tratamiento.

Dosis acumulada: dosis total expresada en unidades internacionales (UI) administradas hasta el momento del evento, muerte o fecha del corte.

Dosis administradas: número de dosis administradas hasta el momento del evento, muerte o fecha del corte.

Sobrevida global (SG): tiempo comprendido desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del corte del estudio o el fallecimiento.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE): tiempo comprendido desde la fecha de alcanzada la remisión completa hasta la fecha de recaída de la enfermedad, corte del estudio o fallecimiento.

Procesamiento estadístico

Para las variables cuantitativas se calcularon las medias y desviaciones estándar y para las variables cualitativas los números absolutos y los porcentajes. Se aplicaron la prueba de Chi Cuadrado para comparar porcentajes entre las variables cualitativas y la prueba de comparación de medias en muestras independientes con varianzas desconocidas (estadígrafo t-Student) para las variables cuantitativas.

Para la estimación de la SG y la SLE se empleó el método de Kaplan Meier. Para la comparación de las curvas de supervivencia entre los grupos se utilizó la prueba de log Rank.

El nivel de confianza de las estimaciones fue de 95 % ($p \leq 0.05$).

Para realizar y comparar la SG y SLE no se discriminó entre los protocolos y grupos de riesgos, los cuales pueden influir las probabilidades de supervivencia independientemente de la L-asparaginasa.

RESULTADOS

En el grupo de niños estudiados predominó el sexo masculino (55,6 %) y el color blanco de la piel (71,5 %).

En 30 pacientes (21 %) se presentaron reacciones alérgicas, 29 pacientes (96,7 %) tuvieron reacciones de tipo leve y solo un paciente presentó una reacción grave (3,3 %).

El 76,6 % de los pacientes que presentaron reacciones alérgicas, habían recibido una dosis acumulativa menor de 80 000 UI, con una media de 48 757; el mayor número de las reacciones alérgicas (86,7 %) se reportó entre las dosis 9 y 18 recibidas (media de 11 dosis). Solo en cuatro casos (13,3 %) la ocurrencia de la reacción se documentó antes de la dosis 8. Ningún paciente presentó reacción alérgica después de la dosis 19. (Fig.1)

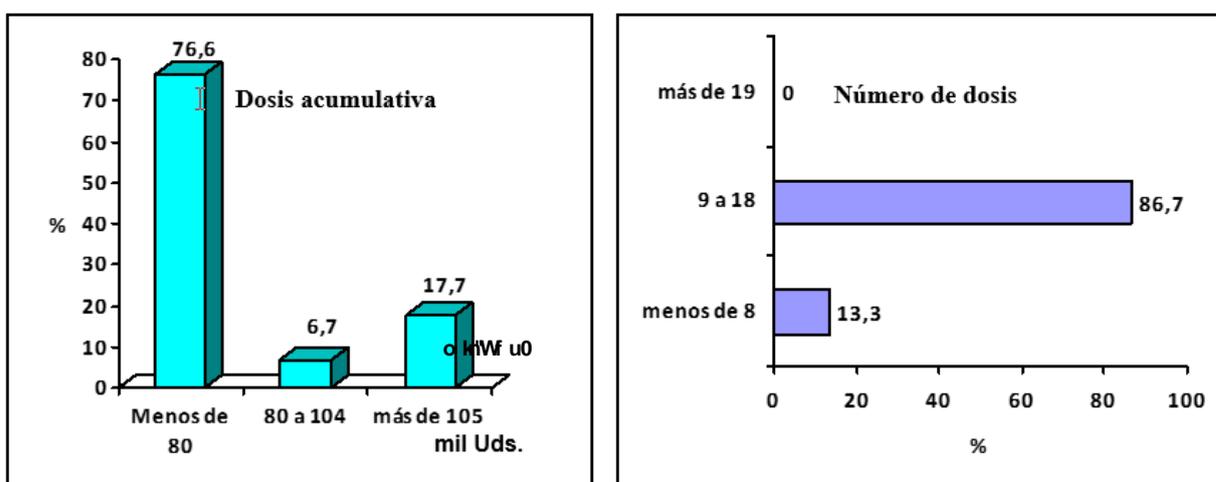


Fig. 1- Porcentajes de reacciones alérgicas según dosis acumulativas y número de dosis recibidas.

Cuando se analizó la SG según el número de dosis recibida se observó una mayor supervivencia en los enfermos que recibieron más dosis (19 – 26 dosis), con diferencia

estadística significativa ($p=0.003$) (Fig. 2). La SLE también fue mayor en este grupo, pero sin significación estadística ($p=0.357$) (Fig. 3).

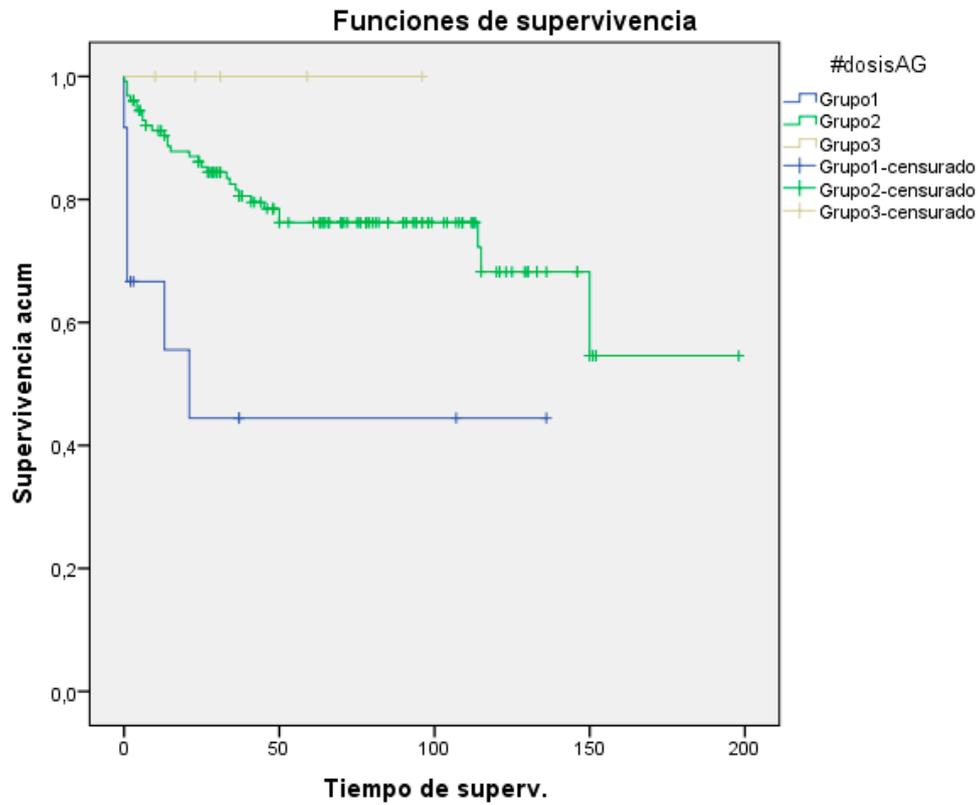


Fig. 2- Probabilidad de supervivencia global según el número de dosis de L-asparaginasa recibidas.

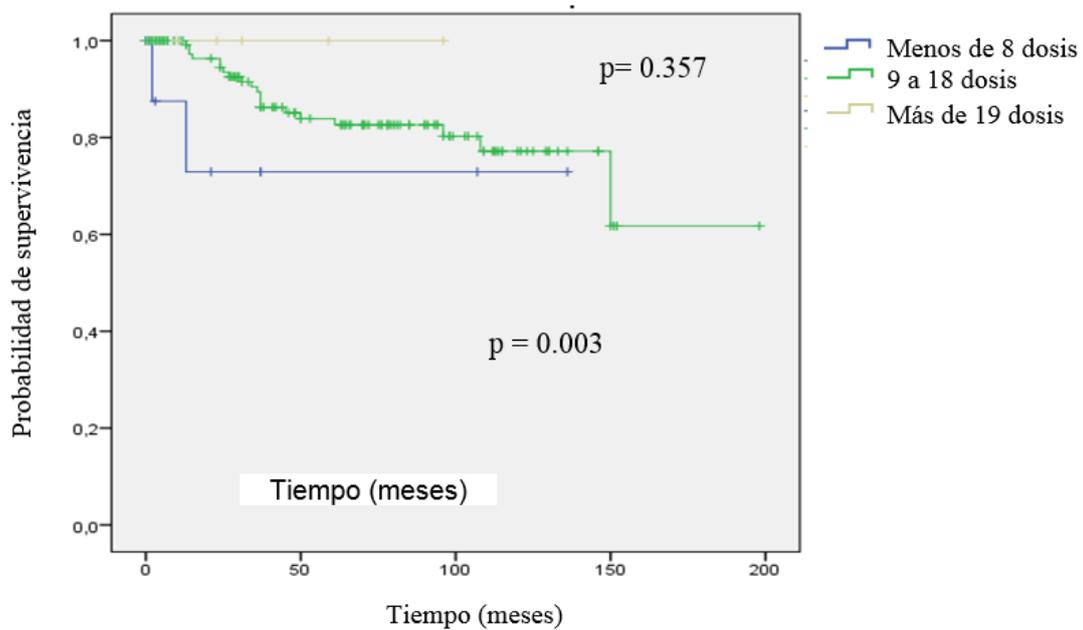


Fig. 3- Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el número de dosis de L-asparaginasa recibidas.

DISCUSIÓN

En este estudio predominó el sexo masculino, con una relación de 1.25:1 y el color de la piel blanca, elemento epidemiológico que se corresponde la distribución de la población de nuestro país y coincide con lo reportado en la literatura. ⁽¹⁶⁻²¹⁾

La frecuencia de las reacciones alérgicas a la L-asparaginasa (21 %) fue similar, aunque ligeramente inferior, a la descrita en la literatura. ⁽²²⁾ En este resultado pude influir el hecho de que en Cuba se utiliza mayoritariamente la vía intramuscular para la administración del medicamento, lo cual se relaciona con un menor efecto sensibilizador y por tanto una menor incidencia de eventos alérgicos, tal como se describe en otros estudios internacionales. ^(22,23)

El predominio de las reacciones ligeras, al clasificarlas según su gravedad, coincide con lo comunicado por otros autores. ⁽²²⁾ Estas constituyen la causa más frecuente de suspensión del fármaco debido al conocido riesgo de desarrollo de reacciones graves que pueden poner en peligro la vida en caso de continuarse la administración de las dosis subsiguientes de la droga. ⁽²³⁾

Resulta interesante en este estudio, que las dosis acumulativas por debajo de 80 000 UI son las que se asociaron con mayor frecuencia a reacciones alérgicas, lo cual difiere de lo reportado. El número de dosis administradas hasta el momento en que ocurre la reacción alérgica, se corresponde con lo descrito en otros estudios, y generalmente, se corresponde con el inicio de la fase de reinducción según el protocolo seguido, que se asocia con el incremento de la cantidad de UI del medicamento a administrar en cada dosis, ⁽²²⁾ lo cual puede sugerir un efecto dosis dependiente, que no se ha demostrado hasta ahora.

Estos datos son importantes en el manejo del paciente con LLA y hay que estar muy atentos a la mayor frecuencia de las reacciones alérgicas a la L-asparaginasa durante esta etapa del tratamiento.

La SG significativamente mayor en los niños que recibieron mayor número de dosis puede deberse al hecho de que estos pacientes recibieron la mayoría o casi todas las dosis del medicamento programadas, según el protocolo utilizado. Ello podría justificar el aumento de la probabilidad de supervivencia en estos enfermos. Este grupo tuvo también una SLE mayor, aunque sin significación estadística. Resultados similares han sido reportados por otros investigadores. ⁽¹⁵⁾

Los resultados del presente estudio deben ser vistos con cautela porque en el análisis de las probabilidades de la SG y SLE no se tuvieron en cuenta los grupos de riesgo y los protocolos utilizados, aunque en el período del estudio todos los pacientes fueron tratados

con esquemas de tipo BFM y la mayoría de ellos con un único protocolo (ALL IC-2002), que tienen muy similares dosis (en número y unidades) de L-asparaginasa. No obstante, pudieran ser una demostración de la afectación que puede producir la suspensión de la L-asparaginasa en los resultados del tratamiento de la LLA en niños alérgicos y la necesidad de la disponibilidad de otras variantes de la droga en el país.

En resumen, la frecuencia de reacciones alérgicas a la L-asparaginasa en el IHI es similar a lo descrito en la literatura; en su mayoría ligeras. La SG y la SLE fueron mejores a mayor número de dosis administrada, no así en relación con la dosis acumulativa recibida, aunque en el análisis no se discriminó el protocolo de tratamiento recibido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larson RA. Acute Lymphoblastic Leukemia in: Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Lichtman MA, M Levi, Burns LJ, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York:McGraw-Hill Education;2016. p. 1505.
2. Snodgrass R, Nguyen LT, Guo M, Vaska M, Naugler C, Rashid-Kolvear F. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. BMC Res Notes. 2018 Feb 7;11(1):104. doi: 10.1186/s13104-018-3225-9.
3. Tai EW, Ward KC, Bonaventure A, Siegel DA, Coleman MP. Survival among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in the United States, by race and age, 2001 to 2009: Findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017 Dec;123(Suppl 24):5178-89.
4. Santiago R, Vairy S, Sinnett D, Krajcinovic M, Bittencourt H. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Expert Opin Pharmacother. 2017 Aug;18(11):1081-99.
5. Gutiérrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia in: Nathan and Oski's. Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: El SERVIER Saunders;2015. p. 1527.
6. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machin García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda infantil. Rev Cubana Hemato Inmuno Hemoter [revista en Internet]. 2016 [citado:04/02/2018];32(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/445>

7. Chiaretti S, Gianfelici V, O'Brien SM, Mullighan CG. Advances in the Genetics and Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e314-22.
8. Oettgen HF, Old LJ, Boyse EA, Campbell HA, Philips FS, Clarkson BD, et al. Inhibition of leukemias in man by L-asparaginase. Cancer Res. 1967 Dec;27(12):2619–31.
9. Hill JM, Roberts J, Loeb E, Khan A, MacLellan A, Hill RW. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. JAMA. 1967 Nov;202(9):882–8.
10. Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects: Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. J Exp Med 1963;118:99–120.
11. 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 Feb 1;109(3):896–904.
12. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa – efecto. En: El ensayo Clínico en España. Madrid: Científica Farmaindustria;2001. p. 161-90.
13. Ko RH, TL Jones, D Radvinsky, N Robison, PS Gaynon. Allergic Reactions and Anti-Asparaginase Antibodies in Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Report. Cancer. 2015 Dec;121(23): 4205-11
14. Cabral dos Santos A, Gerardin Poirot Land M, Peroni da Silva N, Oliveira Santos K, da Costa Lima-Dellamora E. Reactions related to asparaginase infusion in a 10-year retrospective cohort. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017;39(4):337-42.
15. Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, et al. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer. 2015 Mar;62(3):427-33.
16. Cuba en números: Lo que el Censo nos dejó. 16 abril 2014. [Citado 20/12/2017]; Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2014/04/16/cuba-en-numeros-lo-que-el-censo-nos-dejo/#.W4UbgKMg61s>.

- 17.Cernadas JR. Reactions to cytostatic agents in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;17(4):255-61.
- 18.Alrazzak M, Beaupin 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 Jan;38(1):e16-20.
- 19.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 Jan;64(1):81-8.
- 20.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 Mar/Apr;35(2):103-9.
- 21.Yen HJ, Chang WH, Liu HC, Yeh TC, Hung GY, Wu KH, et al. Outcomes Following Discontinuation of E. coli L-Asparaginase Upon Severe Allergic Reactions in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):665-70.