

Cómo tratar las reacciones adversas a la pegaspargasa de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda

Ibrahim Aldoss, Dan Douer

El objetivo de este informe con cinco estudios de casos de pacientes adultos con LLA tratados con regímenes de inspiración pediátrica a los que se ha incorporado la pegaspargasa es ilustrar el tratamiento de las reacciones adversas asociadas a la pegaspargasa y orientar sobre si continuar o no con el tratamiento y, en caso afirmativo, sobre cómo hacerlo.

ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.¹

LLA: leucemia linfoblástica aguda.
Blood. 2020;135:987–995

Índice

- ◆ **Racional del estudio**

- ◆ **Estudio de caso 1: reacción alérgica inducida por la pegaspargasa**

- ◆ **Estudio de caso 2: hepatotoxicidad inducida por la pegaspargasa**

- ◆ **Estudio de caso 3: trombosis inducida por la pegaspargasa**

- ◆ **Estudio de caso 4: pancreatitis inducida por la pegaspargasa**

- ◆ **Estudio de caso 5: hipertrigliceridemia inducida por la pegaspargasa**

- ◆ **Conclusiones clave de la publicación**

- ◆ **Referencias**

- ◆ **Ficha técnica de Oncaspar® (pegaspargasa)**

Racional del estudio

- ◆ La LLA en adultos se asocia a tasas de supervivencia inferiores en comparación con la LLA infantil, fundamentalmente debido al riesgo considerable de recaída de los adultos²⁻⁷
- ◆ Aunque el mayor riesgo de recaída de los adultos está relacionado con el desarrollo de LLA con factores genéticos desfavorables en este grupo de población,⁸ también se atribuye a los regímenes de quimioterapia inadecuados que se han usado tradicionalmente para tratar a pacientes adultos
- ◆ En varios estudios pediátricos se ha demostrado que añadir medicamentos con asparaginasa a regímenes pediátricos puede traducirse en tasas más elevadas de remisión y supervivencia en comparación con regímenes que no incluyen este tipo de tratamiento⁹⁻¹¹
- ◆ Es probable que los resultados observados en esos regímenes pediátricos conduzcan a que más pacientes adultos reciban múltiples dosis de pegaspargasa como parte de regímenes de base pediátrica
 - Sin embargo, los oncólogos que tratan a adultos pueden mostrarse reacios a usar pegaspargasa o tal vez interrumpen su administración de forma innecesaria debido a los efectos adversos asociados al fármaco; no obstante, la pegaspargasa se asocia a reacciones adversas muy singulares que en términos generales son no letales, tratables y reversibles
 - Como consecuencia de ello, no se aprovechará el beneficio clínico de múltiples dosis de pegaspargasa
- ◆ El objetivo de este estudio es formular recomendaciones para la detección temprana y el tratamiento de las reacciones adversas asociadas a la pegaspargasa y garantizar así la continuación del tratamiento, en la mayoría de los casos sin modificar la dosis, sin interrumpirlo innecesariamente antes de acabarlo y sin cambiar a otras formulaciones de asparaginasa

Estudio de caso 1: reacción alérgica inducida por la pegaspargasa (1 de 2)

- ◆ Mujer de 26 años diagnosticada de LLA de linfocitos B con 46,X,t(X;14)(p22;q32), translocación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y mutación de *NRAS*.
- ◆ Se la trató con el protocolo CALGB 10403* y llegó a RC con ERM persistentes tras la inducción
- ◆ Durante la fase de consolidación y tras la tercera dosis de pegaspargasa i. v., presentó hipotensión, hinchazón palpebral, dolor torácico y erupción urticarial
- ◆ Se detuvo la infusión intravenosa y la paciente recibió hidrocortisona, difenhidramina y líquidos i. v., tras lo cual los síntomas desaparecieron. Llegó a RC con negativo para ERM

A la paciente se le diagnosticó una reacción alérgica mediante MTF (actividad de la asparaginasa <0,1 UI/mL) el día 7 tras la administración de la dosis, y todas las dosis posteriores de pegaspargasa se sustituyeron por asparaginasa de *Erwinia*, que se toleró bien sin reacciones alérgicas.

La asparaginasa y la pegaspargasa son proteínas exógenas y, por lo tanto, presentan un riesgo asociado de hacer que se desarrollen anticuerpos contra la asparaginasa.

Es habitual que los pacientes desarrollen anticuerpos contra la asparaginasa y se produzcan hipersensibilidad o reacciones alérgicas, que pueden ir desde reacciones leves hasta la anafilaxia mortal. El porcentaje de reacciones alérgicas entre adultos tratados con pegaspargasa se sitúa entre el 7 % y el 22 %.¹²⁻¹⁵ Entre el 4 % y el 10 % de los pacientes presentan reacciones alérgicas de grado ≥ 3 .^{12,15,16}

Es posible que algunos pacientes desarrollen anticuerpos neutralizantes sin ninguna manifestación clínica, fenómeno que recibe el nombre de «inactivación silente» y se asocia a una reducción de los niveles de actividad de la asparaginasa. Es poco frecuente y se produce en un porcentaje <10 %.¹⁷⁻¹⁹

En otras circunstancias, tras la infusión intravenosa pueden producirse reacciones no alérgicas (no mediadas por anticuerpos) a la infusión que se manifiestan con síntomas clínicos muy parecidos a las reacciones de hipersensibilidad, de manera que resulta difícil distinguirlas de reacciones alérgicas leves.²⁰

A menos que se indique lo contrario, la pauta posológica recomendada para adultos de >21 años es 2000 U de pegaspargasa (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/m² de superficie corporal cada 14 días.¹

*Para ver todos los detalles sobre el protocolo CALGB 10403, véase Stock et al. 2019¹⁶

LLA: leucemia linfoblástica aguda; CALGB: grupo de investigación Cancer and Leukemia Group B; RC: remisión completa; UI: unidad internacional; i. v.: intravenoso; ERM: enfermedad residual mínima; NRAS: homólogo del oncogén del virus del neuroblastoma de RAS; MTF: monitorización terapéutica de fármacos.

Estudio de caso 1: reacción alérgica inducida por la pegaspargasa (2 de 2)

- ◆ Mujer de 26 años diagnosticada de LLA de linfocitos B con 46,X,t(X;14)(p22;q32), translocación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y mutación de *NRAS*.
- ◆ Se la trató con el protocolo CALGB 10403* y llegó a RC con ERM persistentes tras la inducción
- ◆ Durante la fase de consolidación y tras la tercera dosis de pegaspargasa i. v., presentó hipotensión, hinchazón palpebral, dolor torácico y erupción urticarial
- ◆ Se detuvo la infusión intravenosa y la paciente recibió hidrocortisona, difenhidramina y líquidos i. v., tras lo cual los síntomas desaparecieron. Llegó a RC con negativo para ERM

A la paciente se le diagnosticó una reacción alérgica mediante MTF (actividad de la asparaginasa <0,1 UI/mL) el día 7 tras la administración de la dosis, y todas las dosis posteriores de pegaspargasa se sustituyeron por asparaginasa de *Erwinia*, que se toleró bien sin reacciones alérgicas.

La eficacia de la asparaginasa depende de que se mantenga de manera adecuada y prolongada la reducción de la asparagina sérica. Las pautas posológicas inadecuadas de asparaginasa están correlacionadas con una evolución negativa de la leucemia,^{18,21} y el MTD tiene la máxima relevancia en el contexto de la hipersensibilidad.^{20,22}

Por lo tanto, es importante plantearse usar el MTD para distinguir las reacciones alérgicas de las relacionadas con la infusión intravenosa. Es posible que las reacciones a la infusión no afecten a la eliminación ni la actividad del fármaco, y tal vez pueda evitarse el cambio a la asparaginasa de *Erwinia*.

Se puede usar medicación previa para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque puede enmascarar una posible inactivación silente.¹⁷ El MTD también puede usarse para evitar el enmascaramiento de la inactivación silente y para garantizar que el cambio a la asparaginasa de *Erwinia* se reserva específicamente para casos claros de reacciones sintomáticas de hipersensibilidad, como la anafilaxia o la urticaria.

A menos que se indique lo contrario, la pauta posológica recomendada para adultos de >21 años es 2000 U de pegaspargasa (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/m² de superficie corporal cada 14 días.¹

*Para ver todos los detalles sobre el protocolo CALGB 10403, véase Stock et al. 2019¹⁶

LLA: leucemia linfoblástica aguda; CALGB: grupo de investigación Cancer and Leukemia Group B; RC: remisión completa; UI: unidad internacional; i. v.: intravenoso; ERM: enfermedad residual mínima; NRAS: homólogo del oncogén del virus del neuroblastoma de RAS; MTD: monitoreo terapéutico de droga.

Estudio de caso 2: hepatotoxicidad inducida por la pegaspargasa (1 de 2)

- ◆ Mujer hispana de 36 años con un índice de masa corporal de 30 a la que se le diagnosticó LLA de linfocitos B con mutación de *JAK2*
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo un régimen de base pediátrica y recibió 2000 UI/m² de pegaspargasa el día 15
- ◆ La bilirrubina total empezó a aumentar una semana después de la inducción del tratamiento, alcanzó su máximo 2 semanas más tarde con 22 mg/dL (toxicidad de grado 4) y se redujo espontáneamente para volver a grado 1 tras otras 2 semanas
- ◆ Logró RC con ERM persistente

El tratamiento se retrasó 2 semanas por la hiperbilirrubinemia de alto grado. La paciente pasó a recibir tratamiento de consolidación con una segunda y una tercera dosis de pegaspargasa. La hepatotoxicidad no reapareció y llegó a RC con negativo para ERM tras la consolidación.

La hepatotoxicidad es el efecto adverso más frecuente de la pegaspargasa en adultos; se manifiesta como hiperbilirrubinemia o elevación de las transaminasas. Se ha notificado hiperbilirrubinemia de alto grado (grados 3 o 4) en el caso de entre el 24 % y el 39 % de los adultos que han recibido tratamiento con regímenes pediátricos.^{12,13,15,16,23,24} La tasa de elevación de las transaminasas entre adultos es aún más alta: 93 % si se habla de cualquier grado y ~50 % si hablamos de una reacción de alto grado.^{15,16}

Aún se desconoce la causa de la hepatotoxicidad inducida por la pegaspargasa.²⁵ No obstante, esta reacción adversa es reversible, no suele asociarse a hepatopatía sintomática y rara vez desemboca en insuficiencia hepática; la hiperbilirrubinemia se presenta fundamentalmente durante la fase de inducción y la incidencia suele disminuir o no reaparecer en los ciclos posteriores.^{15,16,25}

De todos los pacientes que desarrollaron hiperbilirrubinemia y a los que volvió a exponerse a la pegaspargasa, el 18 % de ellos volvieron a presentar hiperbilirrubinemia de alto grado;^{25,26} sin embargo, aunque la larga duración de los episodios de hiperbilirrubinemia de alto grado puede retrasar los ciclos de tratamiento posteriores, aún no se ha estudiado en profundidad si ese hecho repercute negativamente en la evolución de los pacientes adultos.²³

Por otro lado, la elevación de las enzimas hepáticas afecta menos negativamente a los calendarios de tratamiento, porque una elevación de las transaminasas leve o moderada no requiere detener el tratamiento ni retrasar los ciclos.

Estudio de caso 2: hepatotoxicidad inducida por la pegaspargasa (2 de 2)

- ◆ Mujer hispana de 36 años con un índice de masa corporal de 30 a la que se le diagnosticó LLA de linfocitos B con mutación de *JAK2*
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo un régimen de base pediátrica y recibió 2000 UI/m² de pegaspargasa el día 15
- ◆ La bilirrubina total empezó a aumentar una semana después de la inducción del tratamiento, alcanzó su máximo 2 semanas más tarde con 22 mg/dL (toxicidad de grado 4) y se redujo espontáneamente para volver a grado 1 tras otras 2 semanas
- ◆ Logró RC con ERM persistente

El tratamiento se retrasó 2 semanas por la hiperbilirrubinemia de alto grado. La paciente pasó a recibir tratamiento de consolidación con una segunda y una tercera dosis de pegaspargasa.

La hepatotoxicidad no reapareció y llegó a RC con negativo para ERM tras la consolidación.

Como la hepatotoxicidad es más frecuente entre pacientes adultos, es posible que los oncólogos que tratan a adultos no administren las dosis posteriores de pegaspargasa. Hay que evitar esta práctica, porque puede poner en riesgo la eficacia del régimen terapéutico, sobre todo teniendo en cuenta que la hepatotoxicidad suele presentarse en los primeros compases de la fase de inducción.

No hay datos que respalden el cambio a asparaginasa de *Erwinia* en caso de hepatotoxicidad; por lo tanto, no se recomienda hacerlo y la norma debe ser continuar con la administración programada de pegaspargasa.

En caso de hiperbilirrubinemia de alto grado inducida por la pegaspargasa, se recomienda: dejar de administrar fármacos que se sepa que son hepatotóxicos; ajustar la dosis y el calendario de administración de la medicación simultánea y de la quimioterapia que se metabolizan en el hígado; posponer el siguiente ciclo de quimioterapia hasta que la hiperbilirrubinemia baje a grado 1 y la elevación de las transaminasas sea de grado ≤2, pero seguir con las dosis posteriores de pegaspargasa como estaban previstas; no dejar de administrar ni reducir la dosis de pegaspargasa ni cambiar a una formulación diferente para las dosis posteriores de asparaginasa.

Estudio de caso 3: trombosis inducida por la pegaspargasa (1 de 2)

- ◆ Mujer de 41 años diagnosticada de LLA de linfocitos T con una gran masa mediastínica
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo un régimen de base pediátrica y llegó a RC con negativo para ERM
- ◆ Al final de la fase de inducción, presentó un edema en el brazo derecho y mediante ecografía Doppler se confirmó la TVP
- ◆ Comenzó a recibir una dosis terapéutica de enoxaparina y transfusiones de plaquetas durante los períodos de trombocitopenia
- ◆ Se hizo una reposición de ATIII cuando el nivel de actividad era <50 % mientras la paciente recibía anticoagulantes

El tratamiento de la paciente 3 se retomó con todas las dosis programadas de pegaspargasa mientras seguía recibiendo enoxaparina. No se le diagnosticaron más TVP.

La asparaginasa y la pegaspargasa predisponen a los pacientes a sufrir trombosis, porque pueden reducir las concentraciones de anticoagulantes naturales como la proteína C, la proteína S, el plasminógeno y la ATIII.²⁷⁻²⁹

La tasa de trombosis que requiere tratamiento con anticoagulantes entre los adultos a los que se les administra pegaspargasa es de entre el 5 % y el 27 %, ^{12,13,15,16,23,30,31} pero entre los adultos tratados con L-asparaginasa se notificó una tasa de trombosis más alta, del 34 %.³²

La trombosis es predominantemente venosa, no arterial.¹⁵ Se produce con más frecuencia durante el ciclo de inducción,¹⁵ seguramente porque se da un estado de hipercoagulabilidad más intenso relacionado con la leucemia activa, la hospitalización prolongada y el uso excesivo de esteroides en ese ciclo.³³

El riesgo de TEV inducida por la asparaginasa aumenta con la edad, la obesidad, la presencia de una masa mediastínica en el momento del diagnóstico y un recuento bajo de leucocitos en el momento del diagnóstico.^{15,31,32}

Estudio de caso 3: trombosis inducida por la pegaspargasa (2 de 2)

- ◆ Mujer de 41 años diagnosticada de LLA de linfocitos T con una gran masa mediastínica
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo un régimen de base pediátrica y llegó a RC con negativo para ERM
- ◆ Al final de la fase de inducción, le salió un edema en el brazo derecho y mediante ecografía Doppler se confirmó la TVP
- ◆ Comenzó a recibir una dosis terapéutica de enoxaparina y transfusiones de plaquetas durante los periodos de trombocitopenia
- ◆ Se hizo una reposición de ATIII cuando el nivel de actividad era <50 % mientras la paciente recibía anticoagulantes

El tratamiento de la paciente 3 se retomó con todas las dosis programadas de pegaspargasa mientras seguía recibiendo enoxaparina. No se le diagnosticaron más TVP.

El tratamiento de la TEV (TVP y embolia pulmonar) inducida por la pegaspargasa es el mismo que el de la TEV general: hay que iniciar de inmediato la administración de heparina de bajo peso molecular y mantenerla todo el tratamiento con pegaspargasa y durante al menos 3 meses. En caso de TEV, pueden ser necesarias las transfusiones de plaquetas desde muy pronto para hacer posible la distribución de las dosis terapéuticas de anticoagulantes.

La heparina requiere una concentración adecuada de ATIII para funcionar, pero la reposición profiláctica de ATIII es cara y no hay unanimidad al respecto, porque los ensayos clínicos arrojan resultados dispares. Son necesarios ensayos prospectivos con más participantes para confirmar un beneficio que justifique el costo de la reposición de ATIII para prevenir la TEV.

Aunque sigue siendo una cuestión controvertida, los autores plantean la anticoagulación profiláctica con enoxaparina para los pacientes hospitalizados con un recuento plaquetario adecuado.

Estudio de caso 4: pancreatitis inducida por la pegaspargasa (1 de 2)

- ◆ Varón hispano de 22 años con LLA de linfocitos B y cariotipo normal
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo el régimen pediátrico CALGB 10403* y llegó a RC con negativo para ERM
- ◆ Mientras recibía el tratamiento de consolidación tras la segunda dosis de pegaspargasa, presentó pancreatitis sintomática
- ◆ Las herramientas de diagnóstico por imagen mostraron pancreatitis edematosa intersticial aguda y acumulación peripancreática de líquido sin signos de necrosis ni pseudoquiste
- ◆ Recibió tratamiento de apoyo y los síntomas desaparecieron

El tratamiento del paciente 4 se retomó posteriormente, pero ya no volvió a usarse la pegaspargasa. Al final inició el tratamiento de mantenimiento, pero sufrió una recaída aislada en el sistema nervioso central 6 meses después. Logró la remisión con poliquimioterapia y quimioterapia intratecal frecuente.

La pancreatitis sintomática es una reacción adversa frecuente que presentan entre el 5 % y el 14 % de los adultos tratados con pegaspargasa.^{12,13,15,16} Puede causar comorbilidades significativas a pacientes tratados con asparaginasa o pegaspargasa. La pancreatitis grave puede requerir respiración mecánica y es potencialmente mortal para el 8 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente.^{†34,35}

Se desconocen las características fisiopatológicas y los factores clínicos previstos de la pancreatitis inducida por la pegaspargasa.

La aparición de pancreatitis inducida por la pegaspargasa es una contraindicación clara para seguir con el tratamiento con pegaspargasa, porque la tasa de recidiva con dosis de reexposición es de entre el 46 % y el 63 %, y la mitad de los casos son graves.^{35,36}

A menos que se indique lo contrario, la pauta posológica recomendada para adultos de >21 años es 2000 U de pegaspargasa (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/m² de superficie corporal cada 14 días.¹

*Para ver todos los detalles sobre el protocolo CALGB 10403, véase Stock et al. 2019.¹⁶ †Obsérvese que estos datos proceden de los registros pediátricos de PAA. PAA: pancreatitis asociada a la asparaginasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; CALGB: grupo de investigación Cancer and Leukemia Group B; RC: remisión completa.

Estudio de caso 4: pancreatitis inducida por la pegaspargasa (2 de 2)

- ◆ Varón hispano de 22 años con LLA de linfocitos B y cariotipo normal
- ◆ Hizo la fase de inducción siguiendo el régimen pediátrico CALGB 10403* y llegó a RC con negativo para ERM
- ◆ Mientras recibía el tratamiento de consolidación tras la segunda dosis de pegaspargasa, presentó pancreatitis sintomática
- ◆ Las herramientas de diagnóstico por imagen mostraron pancreatitis edematosa intersticial aguda y acumulación peripancreática de líquido sin signos de necrosis ni pseudoquiste
- ◆ Recibió tratamiento de apoyo y los síntomas desaparecieron

El tratamiento del paciente 4 se retomó posteriormente, pero ya no volvió a usarse la pegaspargasa. Al final inició el tratamiento de mantenimiento, pero sufrió una recaída aislada en el sistema nervioso central 6 meses después. Logró la remisión con poliquimioterapia y quimioterapia intratecal frecuente.

Además, también se observa PAA con la asparaginasa de *Erwinia*³⁷ y no se debe cambiar el tratamiento a esta formulación de asparaginasa en el caso de los pacientes que desarrollan pancreatitis con la formulación pegilada.

Ante la presencia de pancreatitis inducida por la pegaspargasa, los pacientes se benefician de un diagnóstico temprano y de medidas de apoyo agresivas, como hidratación, control del dolor, alimentación por vía parenteral y tratamiento antibiótico. En los casos graves, los pacientes pueden necesitar una intervención quirúrgica.

La aparición de reacciones adversas a la pegaspargasa que desemboquen en la interrupción permanente del tratamiento debido al desarrollo de pancreatitis puede ser una cuestión problemática. Seguir un régimen de quimioterapia sin todas las dosis contempladas de asparaginasa para tratar a un paciente que ya no tolera la pegaspargasa se asocia a resultados inferiores.³⁸

Tal vez sea necesaria una evaluación caso por caso, porque los datos y las directrices de los que se dispone sobre esta cuestión son limitados.

A menos que se indique lo contrario, la pauta posológica recomendada para adultos de >21 años es 2000 U de pegaspargasa (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/m² de superficie corporal cada 14 días.¹

*Para ver todos los detalles sobre el protocolo CALGB 10403, véase Stock et al. 2019.¹⁶

PAA: pancreatitis asociada a la asparaginasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; CALGB: grupo de investigación Cancer and Leukemia Group B; RC: remisión completa.

Estudio de caso 5: hipertrigliceridemia inducida por la pegaspargasa (1 de 2)

- ◆ Mujer de 44 años diagnosticada de LLA de linfocitos B, con cariotipo normal con mutación de *MLL2*
- ◆ Hizo la fase de inducción con un régimen de base pediátrica, llegó a RC con negativo para ERM y recibió el tratamiento de consolidación
- ◆ En un análisis de sangre ordinario se observó hipertrigliceridemia (concentración máxima de triglicéridos de 3600 mg/dL; reacción adversa de grado 4)

La paciente 5 estaba asintomática, con concentraciones séricas de lipasa y amilasa normales, y sus niveles de triglicéridos se normalizaron en 3 semanas sin ninguna intervención. Las dosis de pegaspargasa que recibió después también se asociaron a hipertrigliceridemia asintomática que desapareció sin intervenir. No tuvo pancreatitis sintomática durante el tratamiento.

La hipertrigliceridemia es una anomalía frecuente en las pruebas de laboratorio cuando se recibe tratamiento con asparaginasa y pegaspargasa, pero desaparece enseguida y espontáneamente. Se observan concentraciones elevadas de triglicéridos en hasta ~50 % de los pacientes.¹⁵

La hipertrigliceridemia de alto grado inducida por la pegaspargasa puede presentarse tras el primer ciclo de inducción, pero es más habitual durante los ciclos de consolidación.^{15,16}

Según los autores, los pacientes adultos presentan una correlación directa entre el riesgo de hipertrigliceridemia de alto grado inducida por la pegaspargasa y el incremento del índice de masa corporal, pero esa asociación se invierte conforme aumenta la edad.¹⁵

Estudio de caso 5: hipertrigliceridemia inducida por la pegaspargasa (2 de 2)

- ◆ Mujer de 44 años diagnosticada de LLA de linfocitos B, con cariotipo normal con mutación de *MLL2*
- ◆ Hizo la fase de inducción con un régimen de base pediátrica, llegó a RC con negativo para ERM y recibió el tratamiento de consolidación
- ◆ En un análisis de sangre ordinario se observó hipertrigliceridemia (concentración máxima de triglicéridos de 3600 mg/dL; reacción adversa de grado 4)

La paciente 5 estaba asintomática, con concentraciones séricas de lipasa y amilasa normales, y sus niveles de triglicéridos se normalizaron en 3 semanas sin ninguna intervención. Las dosis de pegaspargasa que recibió después también se asociaron a hipertrigliceridemia asintomática que desapareció sin intervenir. No tuvo pancreatitis sintomática durante el tratamiento.

Como la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la pancreatitis y dado que los pacientes tratados con asparaginasa o pegaspargasa pueden presentar ambas reacciones adversas, los clínicos tal vez quieran tratar la hipertrigliceridemia para evitar la pancreatitis. Sin embargo, en varios estudios se ha demostrado que no existe relación directa entre la hipertrigliceridemia inducida por la pegaspargasa (grado o momento de aparición) y la pancreatitis sintomática.^{15,39,40}

Según la experiencia de los autores, la hipertrigliceridemia no suele requerir ninguna intervención médica y la aparición de esta reacción en cualquier grado no debe retrasar ni descartar la administración de las dosis posteriores de pegaspargasa.

Aunque no se han determinado los beneficios del gemfibrozilo, se puede ofrecer a pacientes con hipertrigliceridemia de alto grado.

Conclusiones clave de la publicación (1 de 2)

Reacción adversa	Abordaje y tratamiento	Prevención
Hipersensibilidad	Administrar corticosteroides y antihistamínicos Cambiar las dosis futuras de L-asparaginasa por asparaginasa de Erwinia	Medicación previa con hidrocortisona y antihistamínicos Infusión lenta durante 2 horas
Hiperbilirrubinemia	Ajustar otras medicaciones y retrasar el ciclo posterior hasta que la reacción baje a grado 1 Plantearse el tratamiento con L-carnitina y ursodiol	Evitar la medicación hepatotóxica o ajustar las dosis No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa ni reducir la dosis
Elevación de las transaminasas	Plantearse retrasar el tratamiento con grados 3 y 4 hasta que retroceda a grado 2 Plantearse el tratamiento con L-carnitina	Evitar la medicación hepatotóxica o ajustar las dosis No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa ni reducir la dosis
Pancreatitis	Diagnóstico y tratamiento tempranos Atención médica de apoyo Seguir evitando el tratamiento con asparaginasa en cualquiera de sus formas No intervenir con pancreatitis química si no hay signos clínicos o identificados mediante diagnóstico por imagen	Evitar la administración de pegaspargasa o cualquier otra formulación de la asparaginasa tras la pancreatitis sintomática asociada a la asparaginasa
Hipertrigliceridemia	Plantearse el uso de gemfibrozilo	No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa
Trombosis	La anticoagulación «no está clara» Mantener un recuento plaquetario adecuado mientras el paciente está recibiendo anticoagulantes	La reposición de ATIII ante niveles de actividad bajos todavía no es tratamiento de referencia La anticoagulación profiláctica es una cuestión controvertida No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa Evitar la reposición con crioprecipitado para corregir las anomalías analíticas si no hay sangrado sintomático
Hipofibrinogenemia	Reposición con crioprecipitado únicamente en caso de sangrado activo o antes de procedimientos	No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa
Hiperglucemia	Insulina y otras medicaciones antiglicémicas	No es una indicación para interrumpir la pegaspargasa

Tabla I. Tratamiento y prevención de las reacciones adversas a la pegaspargasa

A menos que se indique lo contrario, la pauta posológica recomendada para adultos de >21 años es 2000 U de pegaspargasa (equivalente a 2,67 mL de ONCASPAR)/m² de superficie corporal cada 14 días.¹

LLA: leucemia linfoblástica aguda; ATIII: antitrombina III.

Conclusiones clave de la publicación (2 de 2)

En varios estudios se ha demostrado que añadir medicamentos con asparaginasa, como la pegaspargasa, a regímenes de base pediátrica para tratar a pacientes adultos con LLA puede arrojar mejores resultados en comparación con los regímenes que no contienen esos componentes.

Aunque la pegaspargasa se asocia a reacciones adversas singulares, la mayoría son no letales, tratables y reversibles.

Informar exhaustivamente a los pacientes y hacerles un buen seguimiento son cuestiones fundamentales para la detección y tratamiento tempranos de las reacciones adversas asociadas a la pegaspargasa.

La detección y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas asociadas a la pegaspargasa puede contribuir a evitar que se abandone innecesariamente el tratamiento o se modifiquen sus dosis, y también puede mejorar la evolución de los pacientes.

Referencias

1. Ver prospecto aprobado Oncaspar. Abril 2021
2. Larson RA et al. *Blood*. 1998;92:1556–1564.
3. Dinmohamed AG et al. *Leukemia*. 2016;30:310–317.
4. McNeer JL et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26989.
5. Hunger SP et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:1663–1669.
6. Goldstone AH et al. *Blood*. 2008;111:1827–1833.
7. Kantarjian H et al. *Cancer*. 2004;101:2788–2801.
8. Moorman AV. *Blood Rev*. 2012;26:123–135.
9. Sallan SE et al. *Cancer Res*. 1983;43:5601–5607.
10. Nachman JB et al. *N Engl J Med*. 1998;338:1663–1671.
11. Amylon MD et al. *Leukemia*. 1999;13:335–342.
12. Douer D et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:905–911.
13. Rytting ME et al. *Cancer*. 2014;120:3660–3668.
14. DeAngelo DJ et al. *Blood*. 2015;126. Abstract 80.
15. Idoss I et al. *Eur J Haematol*. 2016;96:375–380.
16. Stock W et al. *Blood*. 2019;133:1548–1559.
17. Cooper SL et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27797.
18. Vrooman LM et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:1202–1210.
19. Tong WH et al. *Blood*. 2014;123:2026–2033.
20. Burke MJ et al. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:540–551.
21. Pession A et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7161–7167.
22. Van der Sluis IM et al. *Haematologica*. 2016;101:279–285.
23. Goekbuget N et al. *Blood*. 2010;116. Abstract 494.
24. Patel B et al. *Leukemia*. 2017;31:58–64.
25. Burke PW et al. *Leuk Res*. 2018;66:49–56.
26. Rausch CR et al. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:617–624.
27. Payne JH et al. *Br J Haematol*. 2007;138:430–445.
28. Truelove E et al. *Leukemia*. 2013;27:553–559.
29. Leone G et al. *Thromb Haemost*. 1993;69:012–015.
30. Grace RF et al. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:306–314.
31. Rank CU et al. *Blood*. 2018;131:2475–2484.
32. Grace RF et al. *Br J Haematol*. 2011;152:452–459.
33. Nowak-Gött U et al. *Thromb Res*. 2001;103:165–172.
34. Raja RA et al. *Br J Haematol*. 2014;165:126–133.
35. Wolthers BO et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:1238–1248.
36. Kearney SL et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:162–167.
37. Plourde PV et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1232–1238.
38. Gupta S et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl). Abstract 10005.
39. Persson L et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26559.
40. Raja RA et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:32–38.

Ficha técnica

COMPOSICION: cada vial de Oncaspar® contiene 3.750 unidades (U) de pegaspargasa, conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de Escherichia coli con monometoxipoliethylenglicol. Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/ml). INDICACION: Oncaspar® está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos. POSOLOGIA Y ADMINISTRACION: Oncaspar® debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Oncaspar® se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos. Premedicación recomendada: Premedique a los pacientes con paracetamol, un antihistamínico H1 (p. ej., difenhidramina) y un antihistamínico H2 (p. ej., famotidina) de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión. Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad: La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) ≥ 0,6 m² y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar®)/m² de superficie corporal cada 14 días. Los niños con una superficie corporal < 0,6 m² deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar®)/kg de peso cada 14 días. Adultos > 21 años de edad: A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/m² de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar®)/m² de superficie corporal cada 14 días. El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa. Forma de administración: Oncaspar® se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV). Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar® se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección. La perfusión de Oncaspar® normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución diluida de glucosa al 5 %. La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar®. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición. Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN). Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican a continuación. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes: neutropenia febril, pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica, peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada, apetito disminuido, hiperglucemia, sarpullido, embolia**. Frecuentes: anemia, coagulopatía, vómitos, estomatitis, ascitis, hepatotoxicidad, hígado graso, infecciones, sepsis, tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dolor en las extremidades crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope, hipoxia, trombosis***. Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea, pseudoquiste pancreático, parotiditis*, osteonecrosis, necrólisis epidérmica tóxica*, pirexia, urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, hiperamonemia, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, somnolencia, temblor*, estado de confusión, insuficiencia renal aguda*, accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior, shock anafiláctico. Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica, necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginasas de la misma clase

** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11001

*** Trombosis del SNC

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Oncaspar® a un paciente, con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto. Anticuerpos contra la asparaginasa: los anticuerpos anti-asparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa. Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. Hipersensibilidad: durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea. Premedique a los pacientes de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar. Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores. Efectos pancreáticos: se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar®. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal. Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar®; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar®. Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar® con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre. Coagulopatía: en pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con episodios graves de trombosis. En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado. Osteonecrosis: en presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas. Se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes. Efectos hepáticos: el tratamiento combinado con Oncaspar® y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave. Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar® combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática. Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con Lasparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar® en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis. Efectos en el sistema nervioso central: el tratamiento combinado con Oncaspar® puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior). El tratamiento con Oncaspar® puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar® se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato. Mielosupresión: la pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar® podría aumentar el riesgo de contraer infecciones. La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente. Hiperamonemia: la asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones. Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración. Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco. Método anticonceptivo: se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar® y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar®. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable. Contenido de sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". PRECAUCIONES: Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres: Tanto hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar®. Debido a que no se puede descartar una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en una situación clínica como esta. Las mujeres en edad fértil deben utilizar otro método que no sean los anticonceptivos orales. Embarazo: Hay datos limitados sobre el uso de la L-asparaginasa y no hay datos sobre el uso de Oncaspar® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con pegaspargasa en animales pero los estudios con L-asparaginasa realizados en animales han mostrado su capacidad teratógena. Por tanto, y debido a sus propiedades farmacológicas, no debe utilizarse Oncaspar® durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con pegaspargasa. Lactancia: Se desconoce si la pegaspargasa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas, no se pueden descartar riesgos para los recién nacidos/lactantes. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Oncaspar® y no se debe retomar hasta que haya finalizado el tratamiento. Fertilidad: No se han realizado estudios sobre el efecto de pegaspargasa sobre la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Oncaspar® tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. PRESENTACIONES: Cada envase contiene 1 vial. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Elaborado en Lyophilization Services of New England INC. 25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, EEUU. Acondicionado en Exelead, Inc.6925 Guion Road – Indianápolis - Indiana 46268. EE. UU. Representante e Importador: SERVIER ARGENTINA S.A., Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.758. Última revisión: Febrero 2023