



## Monitorización de actividad de asparaginasa, una mejora en el manejo del paciente con leucemia linfoblástica aguda, experiencia de un centro<sup>☆</sup>

### Monitoring asparaginase activity to improve the management of patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience in one center

Sra. Editora:

La asparaginasa (ASP) es un citostático esencial en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, habiéndose demostrado mejor supervivencia libre de evento tras su introducción<sup>1,2</sup>. Esta enzima hidroliza la asparagina, aminoácido del que depende exógenamente el linfoblasto; su depleción hace que la célula leucémica entre en apoptosis<sup>1</sup>. Las 3 formulaciones más empleadas son las siguientes: las derivadas de *Escherichia coli*, bien nativa (nativa-ASP), bien pegilada (PEG-ASP) y la derivada de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinia-ASP)<sup>2</sup>.

Pese a los beneficios de la ASP, están descritos un 20-25% de efectos adversos significativos<sup>1</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad suponen uno de las más frecuentes (13-22%) y

se producen debido a la aparición de anticuerpos neutralizantes frente a la enzima, que disminuyen la actividad de asparaginasa (AA) y reducen su eficacia<sup>1-3</sup>. Existen 2 tipos de reacciones de hipersensibilidad, bien con clínica de alergia (13-15%), bien asintomática, conocida como inactivación silente (3-8%)<sup>3</sup>. En ambos casos se debe suspender la ASP derivada de *Escherichia coli* y cambiar a Erwinia-ASP.

Desde 2016, la guía de recomendación terapéutica LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 versión 2-2016 de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) emplea PEG-ASP desde la inducción en todas las ramas: 3 dosis en el grupo de riesgo estándar, 13 en el de riesgo intermedio (RI) y 11 en el de alto riesgo (AR)<sup>4</sup>.

El estudio de la AA permite, por tanto, identificar los inactivadores silentes y además diferenciar la reacción alérgica real de reacciones infusionales («seudoalergia») con clínica similar pero donde se mantienen buenos niveles de AA y por tanto se puede continuar con la PEG-ASP con premedicación y monitorización del paciente<sup>1</sup>.

Presentamos la experiencia en monitorización de AA en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con dicho protocolo en nuestro centro y el análisis de los casos de hipersensibilidad a la PEG-ASP.

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico realizado entre junio de 2016 y enero de 2022 en un hospital terciario. La AA se determina a los 7 o 14 días ( $\pm 1$  día) tras la administración de la PEG-ASP y a las 48 h en el caso de la administración de Erwinia-ASP. La AA se

**Tabla 1** Pacientes con reacción de hipersensibilidad a la asparaginasa, fase del protocolo donde se detecta y manejo terapéutico

ID	Riesgo	Tipo de reacción	Fase del protocolo	Determinación AA (UI/L)	Actitud y evolución
Varón 5,2 años	AR	Anafilaxia	AR-2 (4.ª dosis)	Inducción IA: 326 y 125 AR-1: 197 AR-2: < 5	Cambio Erwinia: 497 UI/L TPH VLE (6 a y 11 m del inicio)
Varón 5,7 años	AR	Inactivación silente	AR-2 (4.ª dosis)	Inducción IA: 244 y 483 AR-1: X AR-2: < 5 AR-3: < 5	Cambio Erwinia: 197 UI/L TPH VLE (3 a y 9 m del inicio)
Varón 4,5 años	RI	Anafilaxia	Inducción IA (2.ª dosis)	Inducción IA: 215 y < 5	Cambio a Erwinia: 260, 368, 240 UI/L. VLE (3 a y 3 m del inicio)
Mujer 5,6 años	RI	Anafilaxia	Segunda dosis mantenimiento (5.ª dosis)	Inducción IA: 285 y X Reinducción: X Mantenimiento: X, < 5	Cambio a Erwinia: 853, 1233, 1380 UI/L VLE (1 a y 2 m del inicio)
Mujer 12,6 años	AR	Inactivación silente	Inducción IA (2.ª dosis)	Inducción IA: 164 y < 5 AR-1: < 5	Cambio a Erwinia: 68, 168, 391, 350 UI/L VLE (9 m del inicio)

a: años; AA: actividad de asparaginasa; AR: alto riesgo; m: meses; RI: riesgo intermedio; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VLE: vive libre de enfermedad; X: no determinado.

<sup>☆</sup> Presentación previa en el XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, celebrado en Badajoz del 26 al 28 de mayo de 2022.

determinó en muestras de plasma EDTA mediante un método de cuantificación de actividad enzimática que utiliza ácido L-aspartato β-hidroximato como sustrato y cuantifica la hidroxilamina producida por reacción con 8-hidroxiquinolina y detección de la indoxina formada mediante absorbancia a 690 nm<sup>5</sup>.

Se define inactivación silente como una AA tras PEG-ASP < 100 UI/L en el día 7 ± 1; < 20 UI/L en el día 14 ± 1 o AA tras Erwinia-PEG < 20 UI/L a las 48 h de su administración<sup>2</sup>. En todos los casos se realiza confirmación con una segunda determinación<sup>6</sup>. Los resultados se expresan en porcentajes y medianas (p25; p75).

Se incluyen 24 pacientes (12 varones), con una mediana edad de 6,7 años (4; 12,7), 4,2% (n = 1) en el grupo de riesgo estándar; 66,7% (n = 16) en el RI y 29,2% (n = 7) en el AR. El 50% de los pacientes ha terminado el tratamiento a fecha de fin de estudio.

Se ha realizado un total de 125 mediciones de AA. La mediana de los niveles es de 401 U/L (225; 562,3). El porcentaje de determinaciones de AA respecto al total de las que podrían haberse hecho por paciente oscila entre 30 y 100%, mediana de mediciones 62% (54; 77).

En total 5 pacientes han sufrido reacción de hipersensibilidad: 3 de ellos (12,5%) como reacción alérgica en grado de anafilaxia (confirmados niveles de AA < 5 UI/L tras dicho evento) y 2 pacientes (8,3%), ambos de AR, como inactivación silente. En los 5 pacientes (20,8%) se cambió a Erwinia-ASP, bien tolerada y sin inactivación posterior (tabla 1). No se ha producido ninguna reacción pseudoalérgica. En 2 pacientes de RI se obtienen niveles indetectables de AA tras la reinducción, sin embargo, mantienen niveles normales tras las dosis del mantenimiento, descartándose una inactivación silente.

La monitorización de la AA no está implementada en la clínica habitual en la mayoría de los centros, sin embargo su determinación está recomendada por los expertos<sup>6</sup> y debería realizarse tras cada administración de ASP independientemente de si hay o no clínica de hipersensibilidad. La medición de AA ha permitido detectar a 2 pacientes de AR con inactivación silente optimizando así el tratamiento con Erwinia-ASP previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Igualmente, ha permitido confirmar la verdadera hipersensibilidad en los 3 casos con clínica anafiláctica, evitando cambios innecesarios de tratamiento. Pese al escaso tamaño muestral, los porcentajes observados de alergia (12,5%) e inactivación (8,3%) son similares a los descritos en la literatura<sup>3</sup>. Estos resultados apoyan la importancia de implementar la monitorización de AA en el manejo habitual de la leucemia linfoblástica aguda.

## Bibliografía

1. Bender C, Maese L, Carter-Febres M, Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients

with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* 2021;11:25–40.

- Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, Te Loo DMWM, Bierings MB, van den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;123:2026–33.
- Lynggaard LS, Rank CU, Hansen SN, Højfeldt SG, Henriksen LT, Jarvis KB, et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: A NOPHO ALL2008 study. *Blood Adv.* 2022;6:138–47.
- Badell Serra I, Días de Heredia Rubio C, Dapena Díaz JL, Lassaletta Atienza Á, Rives Solà S. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de nuevo diagnóstico para niños mayores de 1 año y menores de 19 años. Enmienda Versión 2.0 Sehop/Pethema [acceso: Mar 2020]. Disponible en: <http://www.fundacionpethema.es>
- Janvers C, Vieira Pinheiro JP, Hempel G, Wuerthwein G, Boos J. Analytical validation of a microplate reader-based method for the therapeutic drug monitoring of L-asparaginase in human serum. *Anal Biochem.* 2002;309:117–26.
- Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016;101:279–85.

Marina García Morin<sup>a,b,c</sup>, Paula Melero Guardia<sup>a,\*</sup>, Eduardo J. Bardón-Cancho<sup>a,b,c</sup>, Edgar Zapico Muñiz<sup>d</sup> y Elena Cela<sup>a,b,c,e</sup>

<sup>a</sup> Sección de Hematología y Oncología Pediátricas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Instituto Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>d</sup> Servei de Bioquímica, Lab Sant Pau. Diagnòstic Biològic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>e</sup> Instituto Nacional de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [paulamelero28@gmail.com](mailto:paulamelero28@gmail.com) (P. Melero Guardia).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.007>

1695-4033/ © 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).