

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

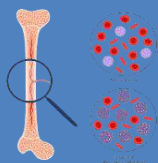
N° 08-2025

Información para profesionales de la salud

Asparaginasa (ASP)



Utilizada en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), generalmente administrada con un glucocorticoide y vincristina (1)



Mecanismo de acción

Depleta la asparagina plasmática, con la consecuente apoptosis de las células leucémicas que dependen de este aminoácido para su supervivencia (2)



Frecuencia de Reacciones de Hipersensibilidad (RH) según el tipo de Asparaginasa



E. Coli nativa

10 – 30%



Pegilada

3 – 24%



Erwinia

3 – 7%

La frecuencia de RH varía según el tipo de asparaginasa y representa una **causa importante de suspensión del tratamiento** (3)

El CRI-EsSalud ha recibido **90 sospechas de reacciones adversas a ASP** (80% nativa, 10% Erwinia, 9% Pegilada); el 77% fueron por RH. Esta información proviene de las notificaciones de farmacovigilancia, que permiten caracterizar los casos reportados y orientar la identificación de posibles patrones clínicos.

Mecanismo de Hipersensibilidad



Producto biológico

Altamente inmunogénica

Formación de anticuerpos IgG e IgE contra ASP

Reacciones de Hipersensibilidad

Tipos de RH

Clínica

Urticaria, fiebre, anafilaxia, etc.
(puede requerir suspensión según criterio clínico)

Sub clínica

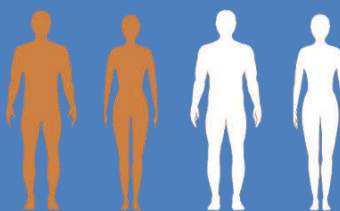
Sin síntomas
(se puede manifestar como fracaso terapéutico)

Reacción cruzada

Pacientes alérgicos a asparaginasa derivadas de *E. coli* pueden reaccionar a la PEG (4).

Factores de Riesgo (5)

- Antecedentes alérgicos o atopia
- Interrupciones prolongadas entre dosis (≥ 52 semanas aumenta el riesgo)
- Vía IV: puede causar reacciones más rápidas
- Alta intensidad o inconsistencia en la dosificación
- Duración de exposición ≥ 15 días
- Exposiciones repetidas o cambio de formulación
- Origen del fármaco (*E. coli* > *Erwinia* o PEG-asparaginasa)
- Estado inmunológico (pacientes inmunocompetentes \rightarrow más riesgo)
- Factores genéticos relacionados con la respuesta inmune



Incidencia de hipersensibilidad

Estudio en 110 niños con LLA tratados con asparaginasa (6)

- ✓ 55% presentó RH con L-ASP.
- ✓ 44% volvió a tener RH con PEG-ASP.
- ✓ 77% fueron **reacciones anafilácticas**.
- ✓ 25% debió suspender definitivamente la ASP.

- ✓ No presentar RH **redujo el riesgo de recaída** (HR 0,29).
- ✓ **Completar ASP mejoró la sobrevida global** (HR 0,20).

RECOMENDACIONES

Verificar la velocidad de infusión del producto farmacéutico recomendada en la ficha técnica, a fin de prevenir las **reacciones de infusión**, puede variar de una marca a otra.

Realizar un **diagnóstico diferencial** para distinguir las **reacciones de hipersensibilidad** de las **reacciones de infusión** (leves y transitorias), evitando así la suspensión o cambio injustificado del medicamento.

Identificar factores de riesgo asociados al **paciente** (antecedentes alérgicos, atopia) y al **medicamento** (intervalos prolongados, cambios de formulación) para reducir la aparición de reacciones de hipersensibilidad.



Recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud** (CRI-EsSalud) a través del link <https://apps.essalud.gob.pe/sram/#/sram> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.

1. Leucemia linfoblástica aguda - UpToDate Internet. Consultado 17 de noviembre de 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=leucemia%20linfoblástica%20aguda&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=false

2. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 de septiembre de 2016;27(9):69-82.

3. Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. Future Oncol Lond Engl. marzo de 2022;18(10):1285-99.

4. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de L-asparaginasa y L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú 2017.

5. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. Future Oncol Lond Engl. diciembre de 2014;10(16):2615-27.

6. Ovalle B, P. Azócar M, M. Nicklas D, C. Villarroel C, M. Morales V, J. Ovalle B, P. et al. Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda. Andes Pediatr. abril de 2021;32(2):182-92.

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

Información para profesionales de la salud

N° 08-2025

Asparaginasa y reacciones de hipersensibilidad

La **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** es una de las enfermedades neoplásicas más comunes dentro de la población pediátrica, afecta a la médula ósea, aumentando de manera desproporcionada los glóbulos blancos. A nivel mundial se estima entre 1 - 5 casos por 100.000 habitantes (1).

El abordaje terapéutico de primera línea consta de una terapia combinada constituida típicamente con un **glucocorticoide, vincristina y asparaginasa**, cuyo objetivo es lograr la inducción de la remisión (2).

La asparaginasa es un agente esencial en el tratamiento de la LLA. Actúa mediante la depleción de la asparagina plasmática, aminoácido indispensable para la síntesis proteica de las células leucémicas. Esta privación conduce a la inhibición de la síntesis proteica y a la apoptosis de dichas células (1-3).

Si bien su inclusión en la terapia tiene evidencia de ser efectiva para el tratamiento de LLA, tiene un potencial tóxico sustancial. **Su perfil incluye un espectro de reacciones alérgicas**, las más frecuentes son las reacciones adversas de hipersensibilidad (RH) su espectro va desde **eritemas hasta la anafilaxia sistémica** (1). El porcentaje de aparición de RH varía de acuerdo al tipo de asparaginasa, del 10 - 30% de los pacientes desarrollan RH asociadas a asparaginasa derivada E. coli nativa, 3 - 24% con asparaginasa pegilada y un 3 - 7% con erwinia. Las RH son una de las principales causas de suspensión de tratamiento (4).

Las RH también advierten sobre la formación de anticuerpos contra asparaginasa poniendo en riesgo la efectividad terapéutica, y por tanto, la remisión de la enfermedad. Un estudio observacional retrospectivo en 110 niños con LLA encontró que más del 50% de los pacientes expuestos a L-ASP desarrollaron RH. Tras el cambio a PEG-ASP, el 44% presentó nuevas reacciones y el 25% tuvo que suspender definitivamente el tratamiento con ASP. Además, observaron que los pacientes que completaron exitosamente el tratamiento con asparaginasa presentaron una mayor supervivencia global (HR 0,20; IC 95 %: 0,07-0,57; p = 0,0026) (5).

Complementariamente, las reacciones de infusión también son de relevancia durante el tratamiento, que usualmente están mediadas por liberación directa de citocinas o histamina, o la activación directa del sistema del complemento y suelen presentarse desde el inicio de la exposición. Además, también puede existir aumento brusco de los niveles séricos de amoníaco como subproducto de la degradación de la asparagina, lo que puede ocasionar náuseas, vómitos, cefalea, mareo, letargo y exantema, generalmente leves y transitorios (6).

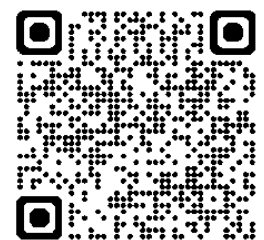


RECOMENDACIONES

Verificar la velocidad de infusión del producto farmacéutico recomendada en la ficha técnica, a fin de prevenir las **reacciones de infusión**, puede variar de una marca a otra.

Realizar un diagnóstico diferencial para distinguir las **reacciones de hipersensibilidad** de las **reacciones de infusión** (leves y transitorias), evitando así la suspensión o cambio injustificado del medicamento.

Identificar factores de riesgo asociados al **paciente** (antecedentes alérgicos, atopia) y al **medicamento** (intervalos prolongados, cambios de formulación) para reducir la aparición de reacciones de hipersensibilidad.



Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud** (CRI-EsSalud) a través del **link** <https://apps.essalud.gob.pe/sram/#/sram> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.

1. leucemia linfoblástica aguda - UpToDate [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=leucemia%20linfoblástica%20aguda%20&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=false
2. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 de septiembre de 2016;27:v69-82.
3. Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2 de abril de 2016;57(4):748-57.
4. Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. Future Oncol Lond Engl. marzo de 2022;18(10):1285-99.
5. Ovalle B. P, Azócar M. M, Nicklas D. C, Villarreal C. M, Morales V. J, Ovalle B. P, et al. Reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda. Andes Pediatr. abril de 2021;92(2):182-92.