

## Pseudohiponatremia secundaria a hipertrigliceridemia durante tratamiento de linfoma linfoblástico con corticoides y L-asparaginasa

### Pseudohiponatremia secondary to hypertriglyceridemia during the treatment of lymphoblastic lymphoma with corticoids and L-asparaginase

Isabel Folatre<sup>a</sup>, Mónica Kyonen<sup>b</sup>, Daniela Schnettler<sup>a</sup>, Mania Yilorm<sup>a</sup>,  
Paula Monzón<sup>a</sup>, Pilar Martínez<sup>a</sup>, Gustavo Cea<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hemato-Oncología Infantil. Universidad Austral de Chile. Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>b</sup>Químico Farmacéutico.

Recibido: 20 de septiembre de 2023; Aceptado: 31 de mayo de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los glucocorticoides (dexametasona y prednisona) y la asparaginasa son esenciales para el tratamiento exitoso de patologías hematológicas pediátricas, y pueden asociarse a hipertrigliceridemia. Esta complicación puede ser transitoria y benigna. Sin embargo, casos graves de hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos > 1.000 mg/dl) en general aumentan el riesgo de pancreatitis aguda y eventos tromboembólicos. La contribución relativa de los glucocorticoides frente a la L-asparaginasa (L-asp) en el desarrollo de hipertrigliceridemia durante la terapia de Leucemia Linfoblástica Aguda no está claro. El reporte de caso nos enseña que la sospecha de RAM hipertrigliceridemia debe ser pesquisada principalmente en los protocolos de tratamiento que presentan administración de L-asp y glucocorticoides.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Los hallazgos observados durante el protocolo de tratamiento del LNH Linfoblástico en un adolescente sin factor de riesgo permitieron dar continuidad al tratamiento con glucocorticoides y L-asp, acumulando un total de ciento ochenta y cuatro mil unidades internacionales de L-asp. Los protocolos de tratamiento para LNH Linfoblástico contemplan exámenes de laboratorio, por lo que es probable la detección precoz en la práctica clínica.

#### Resumen

L-asparaginasa (L-asp), es un medicamento antineoplásico usado en protocolos de tratamiento de Leucemias y Linfomas. Se han reportado alteraciones del metabolismo lipídico en 10-50% de los niños tratados con L-Asp. **Objetivo:** Comunicar una complicación inhabitual del metabolismo lipídico asociada al uso de L-Asp. **Caso Clínico:** Se describe el cuadro clínico de un adolescente quien durante el tratamiento por Linfoma No Hodgkin Linfoblástico (LNH) presentó pseudohiponatremia e hipertrigliceridemia, sospechándose una reacción adversa a medicamentos (RAM). Se evaluó esta sospecha de RAM según el algoritmo de causalidad modificado (Karch y Lasagna), resultando RAM

#### Palabras clave:

L-asparaginasa;  
Pseudohiponatremia;  
Hipertrigliceridemia;  
Linfoma no Hodgkin  
Linfoblástico;  
Algoritmo de  
Causalidad

“definitiva” para la asociación L-asp y corticoides. Recibió tratamiento con régimen hipograso y medicamentos modificadores de lípidos. No se suspendieron L-asp ni prednisona por término de la indicación, de acuerdo a protocolo. La hipertrigliceridemia se recuperó sin complicaciones luego de 14 días de tratamiento. **Conclusión:** Si bien la magnitud de la hipertrigliceridemia no resultó en una pancreatitis clínica, nos parece recomendable incluir entre los diagnósticos diferenciales la sospecha de RAM a L-asp y resaltar la necesidad de detectar estas complicaciones, conocer su pronóstico y manejo para no afectar el tratamiento de los pacientes.

## Abstract

L-asparaginase (L-asp) is an antineoplastic drug used in Leukemia and Lymphoma treatment protocols. Alterations in lipid metabolism have been reported in 10-50% of children treated with L-Asp. **Objective:** To report an unusual complication of lipid metabolism associated with the use of L-Asp. **Clinical Case:** We describe the clinical picture of an adolescent who, during treatment for Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), presented pseudohyponatremia and hypertriglyceridemia, suspecting an adverse drug reaction (ADR). This suspicion was evaluated according to the modified causality algorithm (Karch and Lasagna), resulting in a “definitive” ADR for the L-asparaginase and corticosteroids association. He received treatment with a low-fat diet and lipid-modifying drugs; L-asparaginase and prednisone were not suspended since the protocol ended. Hypertriglyceridemia recovered without complications after 14 days of treatment. **Conclusion:** Although the magnitude of the hypertriglyceridemia did not result in clinical pancreatitis, it seems advisable to include ADR suspicion to L-asp among the differential diagnoses, to highlight the need to detect these complications, and to know their prognosis and management in order not to affect the treatment of the patients.

## Keywords:

L-asparaginase;  
Pseudohyponatremia;  
Hypertriglyceridemia;  
Lymphoblastic non-Hodgkin Lymphoma;  
Causality Algorithm

## Introducción

El cáncer infantil emerge como segunda causa de muerte al haberse controlado las enfermedades prevenibles. En Chile, desde 1985 el cáncer infantil es posicionado como la segunda causa de muerte en el grupo etario entre 1 y 14 años de edad. Es así como el grupo de Leucemias representa el 42,2% del total de las neoplasias infantiles, seguidas de las neoplasias del SNC y Linfomas con 17,0% y 8,8% respectivamente<sup>1</sup>.

El Hospital Base Valdivia (HBV) es un centro acreditado para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer infantil en la macrozona sur austral de Chile. Desde el año 2000 ha desarrollado Farmacovigilancia activa, siendo los pacientes hemato-oncológicos los que presentan con mayor frecuencia reacciones adversas a medicamentos antineoplásicos (39%)<sup>2</sup>.

El fármaco más reportado es L-asparaginasa (L-asp) (35%), tanto a nivel local como internacional (35 - 45%). Este es uno de los fármacos usados en algunos de los protocolos de tratamiento. Sin embargo, al igual que otros antineoplásicos no está exento de efectos adversos, entre los cuales se han informado reacciones de piel y anexos, hepatobiliares, vasculares y de la coagulación, gastrointestinales, metabólicos (especialmente hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), nutricionales y neurológicos<sup>3</sup>. La hipertrigliceridemia manifestada como pseudohiponatremia es una reacción adversa a medicamentos (RAM), infrecuente,

describiéndose en menos del 1% de las exposiciones a L-asp. *E. coli* y la pseudohiponatremia constituye un factor potencial que es necesario advertir, dado que si no se interpreta correctamente, pueden ocurrir intervenciones inapropiadas. Conocer el mecanismo por el cual L-asparaginasa induce la RAM, puede ayudar a orientar el tratamiento previniendo complicaciones severas y que requieren ser tratadas tan pronto como sea posible<sup>4</sup>. El objetivo de esta comunicación es reportar el caso clínico de un adolescente en tratamiento por Linfoma no Hodgkin Linfoblástico quien presentó hipertrigliceridemia presentada como pseudohiponatremia durante el tratamiento.

## Caso Clínico

Adolescente de 14 años, previamente sano, quien consultó en el Servicio de Atención Primaria de Urgencia (SAPU) de Osorno, por tos irritativa de predominio nocturno de once días de evolución. Se indicó tratamiento sintomático, evolucionando con disnea y ortopnea. Acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Base Osorno (HBO), observándose dificultad respiratoria severa, intolerancia al decúbito y dolor abdominal.

Ingresó a UCI pediátrica (UCIP), taquicárdico, hipertenso, polipneico saturando 96% con FiO2 35%; rosado, hidratado y bien perfundido, yugulares planas,

adenopatías supraclaviculares bilaterales pequeñas. El tórax sin retracción de partes blandas, mantenía posición genupectoral, tenía murmullo pulmonar disminuido en ambas bases, y la auscultación cardíaca tenía tonos apagados, sin soplo. El abdomen blando poco depresible y sensible en ambos hipocondrios, dudosas visceromegalias y extremidades sin lesiones. La radiografía de tórax mostró una masa mediastínica superior y atelectasia del lóbulo medio derecho asociado a derrame pleural ipsilateral. No se realizó TC de tórax con contraste por contraindicación anestésica, según se consignó en resumen de traslado desde HBO.

Se traslada grave a UCIP HBV, cursando con Síndrome de Compresión Mediastínica, con sospecha clínica de Linfoma no Hodgkin. Fue evaluado por los equipos de Hemato-Oncología infantil, Cirugía infantil, Cuidados Intensivo pediátrico, Imagenología, Radioterapia y ante el riesgo vital inmediato asociado al diagnóstico, se decidió ofrecer tratamiento citoreductor, con dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>/día y ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, además de profilaxis de síndrome de lisis tumoral (Alopurinol 10 mg/kg/día cada 8 horas), sobrehidratación (3.000 ml/m<sup>2</sup>) y tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

Fisiopatológicamente las masas mediastínicas compiten por un espacio con estructuras de significado vital. La presión intratorácica negativa, que es la suma de fuerzas anatómicas (incluyendo el tono de la musculatura intercostal) y fisiológica (respiración), tracciona efectivamente el tumor hacia adelante. La gravedad efectúa una fuerza opuesta, traccionando el tumor hacia posterior. En supino, si la presión intratorácica es menos negativa, la gravedad se vuelve dominante y tracciona el tumor hacia atrás sobre estructuras vulnerables, como el árbol traqueobronquial y el corazón derecho (aurícula derecha y arteria pulmonar).

La anestesia, bloqueo neuromuscular y ventilación a presión positiva, podrían ejercer efectos profundos en este balance tanto como el efecto neto de las presiones sobre el tumor, cuando el paciente asume diferentes posiciones. Lo anterior permite predecir los cambios efecto de anestesia y desarrollar estrategias para prevenir y revertir el colapso cardiorrespiratorio<sup>5</sup>.

El paciente evolucionó con síndrome de lisis tumoral a las 24 horas desde el ingreso, asociada a falla renal, con uricemia (14,6 mg/dl), LDH (2.177 U/L), perfil lipídico normal (colesterol total, en rango normal alto, colesterol HDL en límite normal inferior, triglicéridos 159 mg/dl), fibrinógeno 498 mg/dl y dímero D 1,61 ug/ml, fosfemia 8,8 mg/dL y creatininemia 0,82 mg/dL. Recibió rasburicasa para tratar el síndrome de lisis tumoral (0,2 mg/kg/día), suspendiendo alopurinol y continuando con la citorreducción con dexametasona a la mitad de la dosis inicial (3 mg/m<sup>2</sup> al día), sin ciclofosfamida.

Se realizó una evaluación nefrológica, que confirmó falla renal secundaria a síndrome de lisis tumoral, sin urgencia dialítica y tendencia a la hipertensión, con creatinina 1,54 mg/dL, fosfemia 11 mg/dL, sin hipernatremia. Continuó con hiperhidratación, diurético (furosemida) y antihipertensivo (amlodipino).

Desde el punto de vista respiratorio, presentó requerimiento de oxígeno, con FIO<sub>2</sub> 35% por mascarilla de Venturi, suspendiéndose este aporte al tercer día de ingreso. Evolucionó con episodios de agitación psicomotora, asociados al diagnóstico en proceso, que se trató de acuerdo al protocolo institucional de agitación psicomotora, con apoyos psicológico y psiquiátrico, con evolución satisfactoria.

Al tercer día de ingreso y tratamiento se realizó TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste, observándose un aumento del tamaño del timo, de aspecto homogéneo, probablemente en el contexto de proceso linfoproliferativo y hallazgos sugerentes de tromboembolismo pulmonar basal derecho. El angioTC de tórax mostró trombosis de la vena yugular izquierda, extenso derrame pleural bilateral asociado a fenómenos atelectásicos en ambas bases, con signos de nefropatía médica bilateral. Se indicó anticoagulación con enoxaparina (1 mg/kg dosis, cada 12 horas) por veinte días. Luego el angioTC de control mostró resolución de la trombosis.

Al cuarto día de ingreso y tratamiento, se realizó estudio diagnóstico y de extensión, que contempló entre otros, perfil bioquímico completo incluyendo perfil lipídico, hiperplasia granulopoyética de la médula ósea (mielograma), citometría de flujo (médula ósea) en la que no se observaron células con predominio clonal o inmunofenotipo neoplásico de estirpe hematológica, citometría de flujo en sangre periférica negativo para células neoplásicas, citológico de líquido pleural negativo para células neoplásicas, citometría de flujo de líquido pleural sin evidencia de neoplasia hematológica. Se presentó a comité oncológico pediátrico, destacando que no se pudo tomar biopsia del tumor dado que la masa mediastínica desapareció con el tratamiento citoreductor, asumiéndose el diagnóstico de Linfoma Linfoblástico por el cuadro clínico y la respuesta al tratamiento, según protocolo PINDA 0516. Este protocolo contempla en Inducción IA ocho dosis de L-asp *E. coli* de 10.000 UI/m<sup>2</sup>.

Habiendo recibido siete dosis de L-asp y con una dosis acumulativa de noventa mil unidades internacionales más glucocorticoide (prednisona), presentó cuadro de decaimiento, vómitos, dolor abdominal y deshidratación leve. Se sospechó de pancreatitis, que se descartó por valores de amilasa/lipasa, normales y pruebas hepáticas normales. En ese momento tenía electrolitograma plasmático con hiponatremia de 126 meq/l, hipertrigliceridemia de 1.115 mg/dL y colesterol

total de 435 mg/dL figura 1). Ante la persistencia de hiponatremia pese a tratamiento de reposición adecuado, fue evaluado por Nefrología infantil, destacando ausencia de alteraciones neurológicas, normotensión, resultados de osmolalidad plasmática 272 mOsm/kg y osmolalidad urinaria 510 mOsm/kg, ambos valores normales. Con hiponatremia e hipertrigliceridemia se planteó la sospecha de RAM de pseudohiponatremia secundaria a hipertrigliceridemia asociada a L-Asp.

Se evaluó por Gastroenterología y Endocrinología, indicándose dieta baja en azúcares refinados y rica en fibra, fibratos (ciprofibrato 100 mg oral al día) y omega 3 (4 g oral al día), hasta lograr valores de triglicéridos de 300 mg/dL. Dos semanas después los triglicéridos tuvieron un valor de 79 mg/dL. Se suspendieron ciprofibrato y omega3, indicándose uso profiláctico asociado a tratamiento con corticoides y L-asp. Se completaron doce dosis de L-asp con una dosis acumulada de ciento ochenta y cuatro mil unidades internacionales correspondiente al protocolo de inducción.

La sospecha de RAM se sometió a evaluación de causalidad, con el algoritmo de Karch y Lasagna modi-

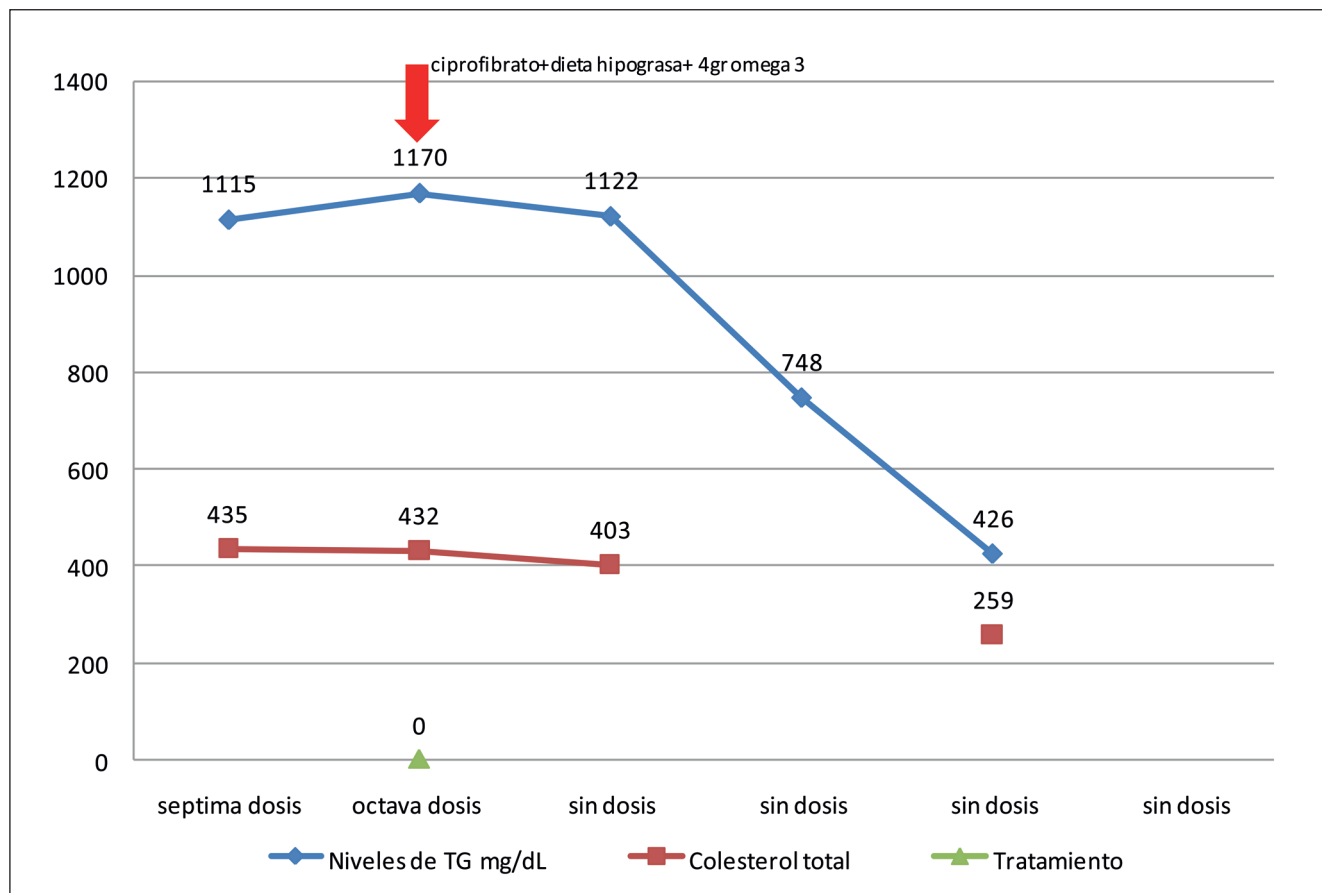
ficado por la OMS<sup>5</sup>, que resultó en RAM “Definitiva” para la asociación L-asp y Prednisona (anexo 1, disponible *versión online*).

## Discusión

Se define como hiponatremia, un nivel plasmático de sodio bajo 130 mEq/L asociado a hipoosmolaridad plasmática, que puede presentarse en un contexto de normo, hipo o hipervolemia. La presentación de síntomas neurológicos tales como crisis convulsivas, se asocia a natremia bajo 120 mEq/L y bajo 112 mEq/L, puede haber coma. A mayor velocidad de instalación de la hiponatremia, es mayor el compromiso neurológico<sup>6</sup>.

Normalmente el suero consiste en una fase acuosa (93%) y otra no acuosa (7%). El sodio se encuentra en la fase acuosa y en la fase no acuosa, glucosa, lípidos y proteínas. Cuando las proteínas séricas o lípidos aumentan, la fracción relativa del suero no acuoso aumenta<sup>6</sup>.

Ya que el sodio sérico habitualmente se mide por métodos indirectos selectivos para iones, requiere de



**Figura 1.** Relación entre los niveles de triglicéridos (TG) y la administración de L-asparaginasa (E.coli) durante la Inducción, Fase I/A para Linfoma Linfoblástico. Dosis acumulada a la RAM 105.000 UI (séptima dosis).

una dilución de la fase acuosa que se asume en 93%, falsamente pueden resultar bajos niveles de sodio sérico, dando origen a pseudohiponatremia. Existen fórmulas para corregir la fase acuosa disminuida por hipertrigliceridemia: Sodio corregido = Sodio sérico +  $0,2 \times \text{triglicéridos g/L}$ <sup>6</sup>.

En el paciente destacó al trigésimo sexto día de inducción, un sodio sérico de 126 mEq/L que no se correlacionó con su estado de conciencia, estado general, falta de corrección con la administración de suero fisiológico, osmolalidad plasmática normal (272 mOsm/kg), hipertrigliceridemia de 1.170 g/L sospechándose pseudohiponatremia secundaria a hipertrigliceridemia. La natremia corregida del paciente fue: sodio corregido =  $126 \text{ mEq/L} + 0,2 \times 1.170 \text{ g/L} = 147 \text{ mEq/L}$ .

La evaluación de causalidad de la sospecha de RAM según el algoritmo Karch y Lasagna modificado, basado en un sistema de puntajes asignados a los criterios de evaluación<sup>5</sup>, se realizó para cada uno de los fármacos asociados con la RAM. En este caso, prednisona y L-asp, observándose que para ambos fármacos hubo una cronología temporal compatible entre la administración y la RAM. La pseudohiponatremia comenzó al cuadragésimo día desde el inicio de corticoides y al décimo noveno día desde el inicio de L-asp.

El mecanismo potencial a través del cual los glucocorticoides y L-asparaginasa conducen a la hipertrigliceridemia no se encuentra completamente dilucidado. Sin embargo, la causa probable ha sido planteada en estudios observacionales. Los glucocorticoides aumentan la síntesis de triglicéridos, provocando la movilización de ácidos grasos y activa la lipoproteína lipasa, enzima necesaria para la hidrólisis de los triglicéridos. Por el contrario, la L-asp inhibe la lipoproteína lipasa, por disminución global de la síntesis de proteínas hepáticas. Esta enzima es responsable de la hidrólisis de triglicéridos a partir de lipoproteínas. La administración concomitante de L-asp y glucocorticoides tiene la capacidad de inducir altos niveles de quilomicrones y mejorar la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad a la vez que disminuye el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Por lo tanto, cuando los glucocorticoides y la L-asp se administran juntos, se produce rápidamente elevaciones transitorias en los niveles de triglicéridos, siendo descritas con mayor frecuencia cuando los pacientes reciben altas dosis de L-asp y glucocorticoides<sup>7</sup>.

Resulta interesante en este caso la dosis acumulativa de L-asparaginasa (ciento cinco mil unidades internacionales) al momento que se presenta la hipertrigliceridemia, lo cual puede sugerir un efecto dosis dependiente, que no se ha descrito hasta ahora comparado con otros efectos adversos frecuentemente descritos para L-asp, como las alérgicas en las que asociaron el número de dosis recibidas hasta la presentación de la

RAM dermatológica, bajo ochenta mil unidades internacionales con el inicio de la fase de reinducción según protocolo de la leucemia linfática aguda<sup>8,11</sup>. Otros estudios refieren una falta de linealidad entre la dosis acumulada (ciento treinta y cinco mil unidades internacionales por metro cuadrado) y la presentación de complicaciones pancreáticas asociadas a L-asp. Sin embargo, es probable que con la primera dosis intensa que reciben el primer mes de tratamiento (45.000 UI/m<sup>2</sup>/mes) y la duración prolongada del tratamiento estarían relacionadas con un aumento de la incidencia de pancreatitis<sup>9</sup>.

En una comparación aleatoria de *E. coli* L-asparaginasa nativa versus asparaginasa pegilada (PEG-asparaginasa), la hipertrigliceridemia grado 4, definida bajo los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI):  $> 1.000 \text{ mg/dL}$ ; fue del 8% versus 4% con PEG-asparaginasa<sup>10,11</sup>.

Parson et al.<sup>12</sup> determinaron en un estudio observacional prospectivo anomalías lipídicas asociadas a L-asp con una incidencia de hipertrigliceridemia del 67% tras treinta semanas de tratamiento con L-asp, sin detectar asociación entre hipertrigliceridemia y toxicidad aguda por L-asp, en particular pancreatitis. Esta observación sugiere que las modificaciones de la terapia con L-asp no son necesarias en el contexto de la hipertrigliceridemia, con dos advertencias importantes: si el valor de los triglicéridos es  $< 1.000 \text{ mg/dL}$ , mantener L-Asp; Si es  $> 1.000 \text{ mg/dL}$ , (CTCAE) suspender y reanudar una vez normalizados los niveles de triglicéridos, siendo imperativo un estrecho seguimiento de los signos y síntomas clínicos<sup>12</sup>.

Un estudio caso-control con 37 pacientes con LLA, mostró hiperlipidemia en el 27% de los casos luego de la cuarta a sexta dosis de L-asp. En casos severos los niveles disminuyeron a menos de  $1.000 \text{ mg/dL}$  luego de 10 días de suspensión del fármaco, pero volvieron a elevarse luego de reiniciarlo<sup>13</sup>.

En el caso clínico presentado no se retiraron los medicamentos sospechosos (L-asparaginasa/glucocorticoides) y la hipertrigliceridemia mejoró a los catorce días, con normalización del valor de triglicéridos mediante tratamiento sintomático dieta, fibratos (ciprofibrato) y omega3. Aún no está claro el rol de la discontinuación del tratamiento con L-asp, al presentarse la RAM, ya que es reversible, transitoria y puede prevenirse con dieta hipograsa, omega3 y en caso necesario, adición de fibratos<sup>14,15</sup>.

La evolución de la RAM en este caso, tanto la hiponatremia como la hipertrigliceridemia fueron transitorias porque se normalizan los valores de triglicéridos, mediante dieta, fibratos, omega3 y prednisona y L-asp se suspenden por término de la indicación, según protocolo PINDA.

En cuanto a los corticoides aparecen como un factor contribuyente a la RAM<sup>16</sup>. En este caso, no se encontraron otras causas alternativas que explicaran la asociación causal entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad basal u otra condición patológica (diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia familiar).

La causalidad fue asignada para cada uno de los fármacos sospechosos L-asp y glucocorticoides como RAM definitiva (+8), ya que existe una medida de laboratorio que la valida<sup>5</sup>.

La literatura sobre el perfil de efectos adversos de L-asp nativa proviene principalmente de la población pediátrica, con pocos casos reportados en adultos. Si bien debe tenerse en cuenta que la toxicidad difiere entre niños y adultos: en los primeros, la hipersensibilidad es el efecto adverso grave más frecuente, y en adultos, efectos adversos hepáticos, pancreáticos y trombóticos. La prevención de complicaciones es una parte importante de la gestión. Pacientes con factores de alto riesgo tales como obesidad o diabetes deben ser evaluados cuidadosamente por la aparición de hipertrigliceridemia. La reexposición con L-asp ha demostrado ser bien tolerado, pero esta decisión debe tomarse caso a caso y cuando los triglicéridos se hayan normalizado<sup>17,18</sup>.

Para garantizar un tratamiento óptimo, es necesario estar preparados para realizar los ajustes necesarios en el tratamiento minimizando la cantidad de efectos adversos a largo plazo posiblemente mediante regímenes de tratamiento personalizados. En este reporte no hubo medición de los niveles de asparaginasa, por lo que esto puede ser un componente clave para guiar las decisiones de tratamiento para pacientes que emplean diferentes formulaciones disponibles de L-asp<sup>19,20</sup> (tabla 1).

## Conclusiones

La pseudohiponatremia secundaria a hipertrigliceridemia por L-asparaginasa es una RAM subdiagnosticada, dosis dependiente, definitiva, benigna y transitoria que debe plantearse en el diagnóstico diferencial especialmente cuando se encuentra asociada a glucocorticoides. Su detección temprana puede prevenir complicaciones tales como estados de hipercoagulabilidad y pancreatitis. Su conocimiento sobre el pronóstico y manejo permite mantener la continuidad del tratamiento y la sobrevida de los pacientes.

**Tabla 1. Recomendaciones sobre el manejo de la hipertrigliceridemia por L-asp *E. coli*<sup>19</sup>**

- ▶ Considerar un nivel basal de triglicéridos: previo inicio de uso del fármaco y antes de recibir cualquier formulación de L-asp debe ser considerado en la práctica clínica.
- ▶ Valores elevados de triglicéridos Grado 4 ; > 1.000 mg/dL: sospechar y buscar cuando se encuentre cursando entre la sexta y octava dosis de L-asp o con dosis acumuladas (noventa mil unidades internacionales ): puede mantener L-asp y evaluar funciones hepática y pancreática.
- ▶ Intervenciones tales como administración de fibratos, omega 3 reducen la hipertrigliceridemia asociada a L-asp.
- ▶ En caso de hipertrigliceridemia con factores de riesgo, evaluar ajustes o suspensión de L- asparaginasa.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado:** Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Dra. Lily Quiroz, nefróloga infantil, la revisión del manuscrito.

## Referencias

- Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Primer Informe del Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (menores de 15 años), RENCI. Quinquenio 2007-2011. Chile 2018. Disponible en: <http://epi.minsal.cl>.
- Campbell M. Desarrollo de la Oncología Pediátrica en Chile. *Rev Ped Elec*. 2005;2(2):1-4.
- Hijiya N, Van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Linfoma*. 2016;57;4:748-57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098. PMID: 26457414
- BC Cancer Agency Cancer Drug Manual© Monograph Asparaginase (acceso 27 de noviembre 2023). Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>
- Karch F, Lasagna L. Toward the Operational Identification of Adverse Drug Reaction. *En Clin Pharmacol and Ther*. 1997;21:247-54.
- Hinson A, Newbern D, Linardic CM. Asparaginase-Induced Hypertriglyceridemia Presenting as Pseudohyponatremia during Leukemia Treatment. *Case Rep Pediatr*. 2014:e635740. Published 2014 Oct 27. doi: 10.1155/2014/635740. PMID: 25405049
- Finch ER, Smith CA, Yang W, et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28040. doi: 10.1002/pbc.28040. PMID: 31612640
- Cohen H, et al. Treatment of L- Asparaginase-Associated Lipid Abnormalities in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:703-706. doi: 10.1002/pbc.22305. PMID: 20063421.
- Chen CB, Chang HH, Chou SW, et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with L-asparaginase dose intensity. *Pediatr Res*. 2022;92:459-65. doi: 10.1038/s41390-021-01796-w. PMID: 34718353.
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (acceso 2 de noviembre 2022). Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40). 6 14, 2010.
- Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, et al. L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021;10(19):4419. doi: 10.3390/jcm10194419. PMID: 34640436.
- Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997;89(6):1886-95. PMID: 9058708.
- Nesheli HM, Tamaddoni A, Nesheli MM, et al. L-asparaginase induced hyperlipidaemia in acute lymphoblastic leukaemia. *JPMA*. 2013;63(3):324-6. PMID: 23914630.
- Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2685-94. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.023. PMID: 25087182.
- Mayerhofer C, Speckmann C, Kapp F, et al. Lipid Apheresis to Manage Severe Hypertriglyceridemia during Induction Therapy in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(6):530-8. doi: 10.1080/08880018.2020.1756999. PMID: 32374222.
- Persson L, Harila-Saari A, Hed Myrberg I, et al. Hypertriglyceridemia during asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with antithrombin activity in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10):e26559. Published 2017 Apr 25. doi: 10.1002/pbc.26559. PMID: 28440015.
- Lau KM, Saunders IM, Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193-9. doi: 10.1177/1078155219833438. PMID: 30823860.
- Lashkari HP, Lancaster D, Atra A, et al. Symptomatic severe hypertriglyceridaemia with asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma: is rechallenging safe? *Int J Hematol*. 2011;94(6):571-5. doi: 10.1007/s12185-011-0966-9. PMID: 22057510.
- Stock W, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:2237-53. doi: 10.3109/10428194.2011.596963. PMID: 21827361.
- Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, et al. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715-24. doi: 10.1200/JCO.19.02292. PMID: 31922920.