



**Ciencia Latina**  
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,  
Volumen 8, Número 5.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i5](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5)

**PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS  
DURANTE EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA CON  
ASPARAGINASA EN PACIENTES MENORES DE  
18 AÑOS.**

**INCIDENCE OF ADVERSE REACTIONS DURING TREATMENT  
OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH  
ASPARAGINASE IN PATIENTS UNDER 18 YEARS OF AGE.**

**Yuri Patrick Ramírez Chacón**  
Hospital Antonio Lorena, Perú

**Yuri André Ramírez Paliza**  
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

## Prevalencia De Efectos Secundarios Durante El Tratamiento De Leucemia Linfoblástica Aguda Con Asparaginasa En Pacientes Menores De 18 Años.

Yuri Patrick Ramírez Chacón<sup>1</sup>

[yurirch@hotmail.com](mailto:yurirch@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4314-2036>

Hospital Antonio Lorena - Cirujano Oncólogo  
Perú

Yuri André Ramírez Paliza

[yurich12343@gmail.com](mailto:yurich12343@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9264-5644>

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Perú

### RESUMEN

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una de las enfermedades neoplásicas más recurrentes en infantes. Si bien es cierto se ha visto que la asparaginasa tiene un impacto positivo, aún no se ha documentado un nivel de dosis u horario de tratamiento universalmente aceptado, pero tampoco acerca de los efectos secundarios que puede generar la asparaginasa. Es por ello que este estudio tiene como objetivo determinar la presencia de efectos secundarios durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda con asparaginasa en pacientes menores de 18 años en el Hospital Antonio Lorena de Cusco, Perú. **Materiales y métodos:** Este es un estudio transversal con una muestra de 54 pacientes menores de 18 años con LLA tratados entre los años 2014 y 2021 en el hospital Antonio Lorena en Cusco, Perú. Se revisaron las historias clínicas de pacientes tratados en el servicio de oncología pediátrica y se registraron los datos pertinentes para realizar comparaciones y cuadros estadísticos. **Resultados:** Se encontraron diversos efectos secundarios luego de la administración de asparaginasa; siendo uno de los más recurrentes y de impacto el de la reacción de hipersensibilidad con una media de 11.7%. **Conclusiones:** Durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda mediante la quimioterapia, los pacientes pueden experimentar ciertos efectos secundarios debido a la administración de asparaginasa, los cuales pueden ser graves como las reacciones de hipersensibilidad.

**Palabras clave:** Asparaginasa; Leucemia Linfoblástica Aguda; Quimioterapia; Efectos Secundarios; Cáncer. (DeCS)

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [yurirch@hotmail.com](mailto:yurirch@hotmail.com)

# **Incidence Of Adverse Reactions During Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia With Asparaginase In Patients Under 18 Years Of Age.**

## **ABSTRACT**

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the infants' most recurrent neoplastic diseases. Although it is true that asparaginase has been seen to have a positive impact, a universally accepted dose level or treatment schedule has not yet been documented, nor have the side effects that asparaginase can generate. That is why this study aims to determine the presence of side effects during the treatment of acute lymphoblastic leukemia with asparaginase in patients under 18 years of age at the Antonio Lorena Hospital in Cusco, Peru. Material and methods: This is a cross-sectional study with a sample of 54 patients under 18 years of age with ALL treated between 2014 and 2021 at the Antonio Lorena Hospital in Cusco, Peru. The clinical histories of patients treated in the pediatric oncology service were reviewed and the pertinent data were recorded for comparisons and statistical tables. Results: Various side effects were found after the administration of asparaginase; hypersensitivity reaction being one of the most recurrent and impactful with an average of 11.7%. Conclusion: During the treatment of acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy, patients may experience certain side effects due to the administration of asparaginase, which may be serious, such as hypersensitivity reactions.

**Keywords:** Asparaginase; Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Side effects; Cancer. (DeCS)

*Artículo recibido 10 septiembre 2023*

*Aceptado para publicación: 12 octubre 2023*



## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) o también conocida como leucemia linfocítica es un tipo de enfermedad neoplásica originada por un incremento exponencial de células precursoras de la línea linfoidea inmadura que se expanden y forman clones de células que se encuentran bloqueadas en su etapa de diferenciación (1). Comúnmente, la patología de LLA puede ser diagnosticada debido a sus síntomas iniciales, los cuales aparecen como consecuencia de un tipo de infiltración de los linfoblastos en la médula ósea del individuo, lo que ocasiona dolores óseos, trombopenia, anemia, entre otros (2). La LLA cuenta con un alto nivel de incidencia, especialmente en los primeros años de vida, entre 2 y 10 años (3). En Perú, se ha documentado que al menos el 25% de los casos reportados de cáncer en infantes menores de 15 años se trata de LLA; además que la LLA representaría el 40 % de las neoplasias en niños peruanos (4).

Por otro lado, gracias a los avances tecnológicos y médicos se ha podido alcanzar una mejoría en el pronóstico y esperanza de vida en aquellos niños diagnosticados con LLA, donde se destacan los nuevos fármacos, medicamentos y tratamientos especializados. Es por ello que los países desarrollados tienen un porcentaje de curación total en el 90% de los pacientes con LLA (2), una cifra bastante alentadora, pero que se debe seguir trabajando para que se alcance una tasa de curación total del 100%. Actualmente, se cuenta con distintos tipos de tratamientos para combatir la LLA: inmunoterapia, medicamentos de terapia dirigida, trasplantes de células madre, quimioterapia, y excepcionalmente en algunos casos se recurre a cirugía o radioterapia (5). En este estudio nos enfocaremos en el tratamiento de LLA mediante quimioterapia, pues es el método más recurrente y con más beneficios; específicamente en uno de los fármacos que se emplean durante este proceso que es la asparaginasa.

La asparaginasa (ASP) es un aminoácido, el cual puede ser sintetizado a partir del ácido aspártico en otras células sanas del organismo, o sino también puede obtenerse mediante ciertos alimentos (6). Adicionalmente, según El Instituto Nacional Del Cáncer: “es una enzima que se toma de la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*). Descompone el aminoácido asparagina y puede impedir la formación de las células tumorales que necesitan asparagina para crecer”(7). Actualmente, hay dos formas disponibles de administración de la ASP; la primera mediante la vía intravenosa (IV), la cual no es tan utilizada debido a las reacciones alérgicas que puede ocasionar; mientras que la segunda opción es por vía



intramuscular (IM), la cual es más empleada debido a su biodisponibilidad y efectos secundarios reducidos (8).

Está documentado de que todo el tratamiento de quimioterapia consiste de 3 fases: fase de remisión-inducción, consolidación y continuación (9). Sin embargo, también se ha documentado que el uso de asparaginasa puede ocasionar ciertos efectos secundarios. Lo más frecuente es que se presente casos de hipersensibilidad y reacciones inmediatas, como náuseas, fiebre, vómito; pero también hay casos en los que se documenta otras complicaciones como hipertensión arterial, artrosis, disfunción de órganos, disminución de síntesis proteica (8,10,11). Por otro lado, en casos muy graves puede llegar a ocurrir un shock anafiláctico, lo que ocasionaría daños colaterales.

No obstante, también existen ciertos aspectos acerca de la administración de asparaginasa en el tratamiento de LLA, en los cuales no se tiene algo estrictamente regulado; como por ejemplo que no existe un nivel de dosis u horario de tratamiento universalmente aceptado para todos los pacientes, pues los niveles de ASP varían ampliamente debido a la influencia de múltiples factores (6). Asimismo, en el ámbito local no se ha desarrollado un protocolo de tratamiento consensado del Ministerio de Salud, el cual pueda emplearse para cubrir las necesidades durante el tratamiento o que permita llegar a un resultado sobresaliente (12). En ese sentido tampoco se tiene completa certeza o consenso acerca de los efectos secundarios que probablemente ocurran durante el tratamiento de LLA, durante la administración de asparaginasa; motivo por el cual el presente estudio contribuirá con datos locales sobre la incidencia de los efectos secundarios durante el empleo de ASP en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 18 años.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Este es un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron las historias clínicas durante el periodo de los años 2014 al 2021, de los pacientes menores de 18 años que ingresaron al servicio de oncología pediátrica del Hospital Antonio Lorena del Cusco, los cuales fueron tratados por leucemia linfoblástica aguda. Este estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la declaración “Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology” (STROBE) (13).

Por otro lado, se tomaron en cuenta ciertos criterios de selección para formar parte de la muestra del estudio. Empezando por 3 criterios de inclusión: Pacientes menores de 18 años tratados de leucemia



linfoblástica aguda; pacientes que ingresaron y se trataron en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Antonio Lorena en Cusco entre los años 2014 y 2021; pacientes que hayan sido tratados con quimioterapia y se les haya administrado asparaginasa. Asimismo, se consideraron 3 criterios de exclusión: Pacientes que hayan reingresado al servicio de oncología pediátrica, luego de haberse recuperado; Pacientes a los que se les tuvo que discontinuar el tratamiento; pacientes que hayan sido referidos a otros centros de tratamiento o hayan sido contra referidos.

El marco muestral y unidad de análisis de este estudio estará conformado por aquellos pacientes menores de 18 años que cumplan con los criterios de selección. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia y para realizar el cálculo del tamaño muestral, se tomó como referencia un estudio vinculado a la aparición de efectos secundarios en niños con LLA por el uso de asparaginasa. En dicho estudio se buscaba la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda en el cual se obtuvo una proporción de 32-30% (14). En base al valor de 30 % de proporción esperada en dicho artículo, se calculó un tamaño muestral de 54 pacientes con LLA para el presente estudio; teniendo en consideración un nivel de confianza de 90%, un margen de error de estimación de 10%.

La información de cada uno de los participantes fue trasladada a un documento Excel, el cual no contaba con datos personales y se procedió a codificar las respuestas para identificarlas mediante un código, asegurando el anonimato de los participantes. Asimismo, solamente los investigadores tuvieron acceso a la base de datos del Excel, asegurando la confidencialidad de los participantes.

## **RESULTADOS**

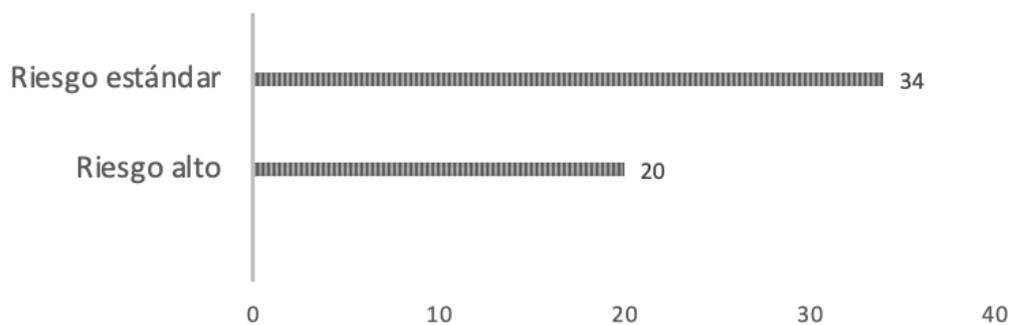
Se pudieron registrar un total de 54 pacientes menores de 18 años, que fueron tratado de LLA. En el estudio de la muestra se evidenció una mayoría porcentual de pacientes masculinos, pues estos representaban el 59,26% del total. Para el estudio se consideró pertinente segmentar a los individuos en intervalos de edades para poder obtener una mayor precisión y detallar ciertas consideraciones; del mismo modo, cabe destacar que el grupo etario con mayor presencia en el estudio fue aquel que comprendía entre las edades de 7 a 11 años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes evaluados con leucemia linfoblástica aguda. Hospital Antonio Lorena, Cusco, Perú.

Variables demográficas		N (54)	%
Sexo	Femenino	22	40,74
	Masculino	32	59,26
Intervalo de edades	2 - 6 años	17	31,48
	7 - 11 años	22	40,74
	12 - 17 años	15	27,78

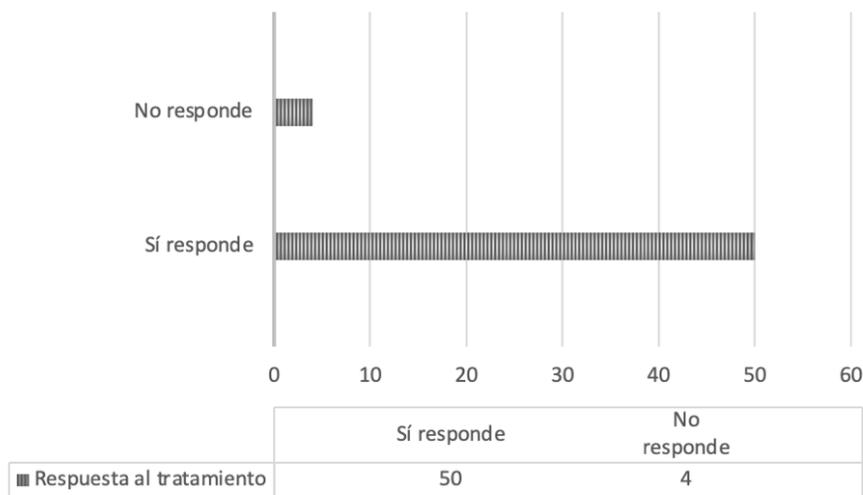
De la misma manera, en el estudio se fue consciente que el grupo de riesgo en el que se encuentra un paciente puede llegar a afectar la efectividad durante el tratamiento, es por ello que en la (Figura 1) se detalla la representatividad de pacientes que se encontraban en cada grupo: riesgo estándar o riesgo alto.

**Figura 1.** Grupo de riesgo de los pacientes involucrados en el estudio.



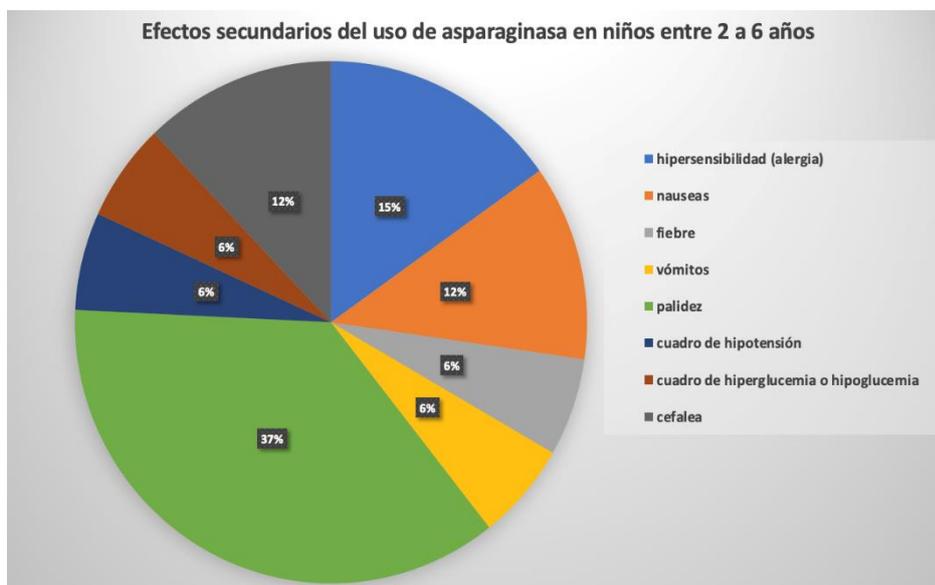
Por otro lado, gracias a la información que se pudo recopilar de las historias clínicas, se evaluó la efectividad de la asparaginasa y si los pacientes involucrados respondían correctamente al tratamiento. Lamentablemente, no se pudo ver una tasa de efectividad del 100%, pero sí se vio que una cantidad sustancial de los 54 pacientes menores de 18 años involucrados respondieron al tratamiento, pues solo 4 del total no respondieron como se esperaba (Figura 2).

**Figura 2.** Cantidad de pacientes menores de 18 años que respondieron al tratamiento de LLA en el que se les administró ASP.

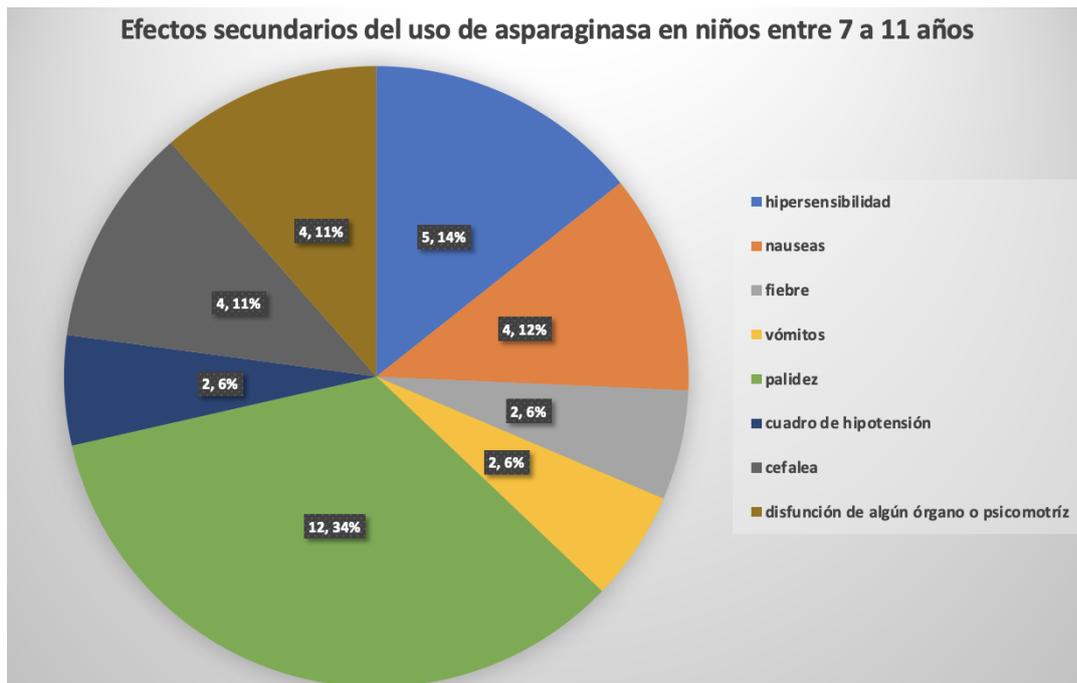


En cuanto refiere a los efectos secundarios que se pueden presentar durante el tratamiento de LLA, mediante quimioterapia, específicamente luego de administrar ASP se vio que dependiendo de cada intervalo de edad se presentaba una distinta frecuencia en la aparición de efectos secundarios. En el caso de los pacientes entre 2 a 6 años de edad se muestran los porcentajes respectivos a cada efecto secundario que se presentaron (Figura 3). Asimismo, se compararon los efectos secundarios encontrados en los otros intervalos de edad: 7 a 11 años (Figura 4) y 12 a 17 años (Figura 5) , para poder ver la representatividad porcentual de cada uno.

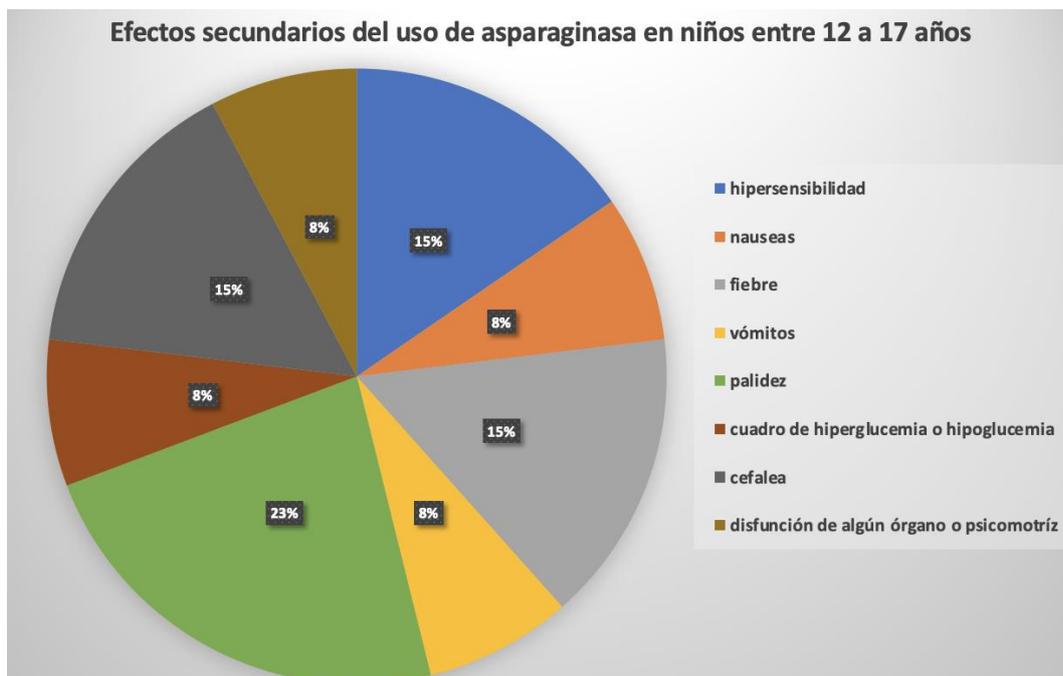
**Figura 3.** Efectos secundarios del uso de asparaginasa en niños entre 2 a 6 años de edad.



**Figura 4.** Efectos secundarios del uso de asparaginasa en niños entre 7 a 11 años de edad.



**Figura 5.** Efectos secundarios del uso de asparaginasa en niños entre 12 a 17 años de edad.



En los tres intervalos de edad que fueron evaluados, se vio que uno de los efectos secundarios más prevalentes y de mayor impacto fue la hipersensibilidad, la cual cuenta con una media de 11.7%.

## DISCUSIÓN

El tamaño muestral usado en este estudio es bastante significativo con un total de 54 pacientes, cifra que es bastante similar a la de otros estudios, tales como “Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes

con leucemia linfoblástica aguda“y “Side Effects of Vincristine and L-Asparaginase in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Mexican Pediatric Hospital“ (10, 15). Asimismo, como se mencionó en la parte de resultados, se tomó en cuenta y registraron los datos acerca de los grupos de riesgo a los que pertenecen los pacientes involucrados, pues este es un dato significativo que se tomó en cuenta en un estudio en el que se evaluaba la seguridad, eficacia y utilidad clínica de la asparaginasa (16).

Por otro lado, el valor de efectividad que se obtuvo en este estudio acerca de la efectividad que tiene el uso de ASP durante el tratamiento de LLA en menores de 18 años, el cual representa un 92,59%, no es igual al que se obtuvo en otro estudio, donde se menciona que alrededor del 98 % de los pacientes de 1 a 18 años con LLA recién diagnosticada alcanzan la remisión (17). Esto puede deberse a que nuestro estudio es no probabilístico y se contó con un margen de error del 10%

Para poder llevar a cabo este estudio y corroborar que los efectos secundarios registrados correspondían específicamente a los que produjo las ASP, se revisó en las historias clínicas de los pacientes el tipo de protocolo que se empleó en cada caso particular y con esta información, se recurrió a un estudio multicéntrico sobre el monitoreo de asparaginasa y otra sobre las guías prácticas en el manejo de la leucemia linfoblástica aguda (18,19).

Como se pudo observar en los resultados obtenidos en distintos intervalos de edades, se obtuvieron varias reacciones secundarias luego de la administración de asparaginasa que también se evidenciaron en otros estudios, previamente realizados (8,20). Dentro de este conglomerado de efectos secundarios, se pudo evidenciar náuseas, vómitos, fiebre, palidez, cefalea y algunos casos de hipotensión. Cabe destacar que sin importar el intervalo de edad que se evalúe, en todos los casos se presenta como uno de los efectos secundario más comunes el de la hipersensibilidad (el segundo más frecuente luego de la reacción inmediata de palidez), esto concuerda con otros estudios (11,21,22). En otro se menciona que las reacciones alérgicas pueden ir entre 20 a 40%, lo que también se ve reflejado en lo que se encontró sobre los efectos secundarios del uso de asparaginasa en niños entre 2 a 6 años y 12 a 17 años de edad (23). Otro de los resultados destacables y que coincide con la literatura actual, es la hiperglucemia de efecto adverso en niños entre 2 a 6 años de edad, pues el valor que se encontró fue del 6%; mientras que



en un estudio donde se evaluaba la hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa se halló un 6.74% (24).

No obstante, durante la realización del estudio se encontraron ciertas limitaciones que pudieron afectar los resultados. El primero de ellos es que se puede presentar un sesgo de selección debido a que este estudio solo considera a pacientes menores de 18 años tratados de LLA de un único hospital. Sin embargo, el hospital Antonio Lorena es un hospital de referencia y el servicio de oncología pediátrica es el principal que atiende a la población objetivo para este estudio. Asimismo, es posible que debido a los criterios de exclusión planteados se pudo ver afectado la representatividad de la muestra.

En conclusión, los autores afirman que durante el tratamiento de LLA con quimioterapia en paciente menores de 18 años, se utilizan ciertos fármacos, como la ASP que puede ocasionar efectos secundarios de importancia y que pueden afectar en la recuperación clínica del paciente. El efecto secundario más común registrado fue el de reacciones de hipersensibilidad, la cual, si se trata de una reacción leve, no ocasionaría grandes consecuencias para el paciente. Sin embargo, si esta reacción de hipersensibilidad llega a ser de mayor escala como un shock anafiláctico, el tratamiento podría verse discontinuado. Se recomienda que se sigan llevando a cabo más investigaciones en el tema y que se tenga una cultura de conciencia frente a los efectos adversos que ocasionan los fármacos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza Cedeño MC, Pozo Ramírez CC. PREVALENCIA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS: ANÁLISIS CITOGENÉTICO Y VALOR PRONÓSTICO. 2021 Aug 11 [cited 2022 Jun 22]; Available from: <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/3157>
2. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016 Jun;7(2):62–71.
3. Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil en Perú: Comité Clínico de Leucemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru-8>
4. López AGM, Frías VL, López MH, García IC, Alonso PIN, Atienza AL. Temas de Formación Continuada. :97.



5. Tratamiento de la leucemia en niños [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/tratamiento.html>
6. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015 Aug 3;56(8):2273–80.
7. Definición de asparaginasa - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/asparaginasa>
8. Moscardó Guilleme C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Astigarraga Aguirre I, Rives Solà S, Sánchez de Toledo Codina J, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Nov 1;79(5):329.e1-329.e11.
9. Andrade AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 Aug 24;8:95–100.
10. Kyonen L M, Folatre B I, Zolezzi R P, Badilla M V, Marín H F. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista médica de Chile*. 2006 Dec;134(12):1530–4.
11. Battistel AP, Rocha BS da, Santos MTD, Daudt LE, Michalowski MB. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Mar;43(1):9–14.
12. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan Salvador: 2017- 2021) (R.M. N° 383-2017/MINSA) [Internet]. [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280846-plan-nacional-para-la-atencion-integral-de-la-leucemia-linfatica-aguda-en-pacientes-de1-a-21-anos-plan-salvador-2017-2021-r-m-n-383-2017-minsa>
13. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31–4.



14. Alrazzak M, Beupin LK, Kinyoun P, Barth M. The Incidence of Hypersensitivity Reactions to Pegylated Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A City-wide Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jan;38(1):e16-20.
15. Ortiz MI, Rivera-Roldán S, Escamilla-Acosta MA, Romo-Hernández G, Ponce-Monter HA, Escárcega-’Angeles R. Side Effects of Vincristine and L-Asparaginase in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Mexican Pediatric Hospital. 2013 May 31 [cited 2022 Aug 8];2013. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=33436>
16. Koprivnikar J, McCloskey J, Faderl S. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther*. 2017 Mar 6;10:1413–22.
17. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - NCI [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
18. Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Ther Adv Hematol*. 2020 Feb 3;11:2040620720903531.
19. Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, Gerss J, Mörücke A, et al. Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 1;54(7):952–8.
20. De la Cruz Llamocca S, Ayón Rojas R del C. Reacciones adversas a L-Asparaginasa en pacientes pediátricos hospitalizados en los servicios de Oncología y Hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2015-2018. Universidad Nacional Mayor de San Marcos [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 9]; Available from: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16803>
21. 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 pediátrica*. 2021 Apr;92(2):182–92.



22. Hijya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016 Apr 2;57(4):748–57.
23. Ballón Cossío D. L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2014;53(1):24–8.
24. Palma R P, Folatre B I, Kyonen L M, Cea S G, Yilorm B M, Martínez D P. Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa. *Revista chilena de pediatría*. 2013 Jul;84(4):387–95.

