

# Optimización del uso de asparaginasa pegilada: guía institucional para la dosificación, el control y el tratamiento

Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY, Lee ST, Sausville EA, Zimrin AB, Duffy AP, Lawson J y Emadi A

A partir de una revisión de la bibliografía y la práctica actual, esta guía sobre normas de práctica fue elaborada y aplicada en el Centro Oncológico Integral Marlene and Stewart Greenebaum de la Universidad de Maryland para estandarizar la prevención, el control y el tratamiento de eventos adversos (EA) relacionados con la asparaginasa y optimizar los resultados terapéuticos sin comprometer la seguridad del paciente.

ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado como componente de la poliquimioterapia antineoplásica para casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños desde recién nacidos hasta los 18 años y en pacientes adultos<sup>1</sup>.

*J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(1):74–92.

**SERVIER**   
moved by you

  
**oncaspar**  
pegaspargasa  
polvo para solución inyectable y para perfusión

## Justificación

- ◆ Los regímenes a base de L-asparaginasa han sido el pilar del tratamiento de la LLA en niños desde la década de 1970.
- ◆ La incorporación de productos de asparaginasa, como la pegaspargasa, en tratamientos de inspiración pediátrica ha arrojado mejores resultados en adolescentes, adultos jóvenes y adultos (de 15 a 39 años de edad), con tasas de supervivencia sin enfermedad del 60% al 70%, en comparación con tratamientos para adultos como hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona)<sup>2</sup>.
  - El uso de tratamientos de inspiración pediátrica y, en consecuencia, el uso de asparaginasa han aumentado notablemente en la población adulta.
- ◆ Si bien el uso de asparaginasa brinda una ventaja de supervivencia en niños y en adultos, la asparaginasa y la pegaspargasa parecen causar más toxicidades en adultos que en niños. En pacientes adultos se observa:
  - Mayor incidencia de aumento de la concentración de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, pancreatitis, trombosis e hipofibrinogenemia
  - Menor incidencia de hipersensibilidad y hemorragia
- ◆ No obstante, hacen falta un consenso detallado sobre las mejores prácticas y una guía con base empírica para el control y tratamiento de toxicidades relacionadas con la asparaginasa.
- ◆ Un grupo de trabajo de médicos y especialistas en farmacia clínica oncológica del Centro Oncológico Integral Marlene and Stewart Greenebaum de la Universidad de Maryland elaboró y aplicó una guía de normas de práctica para prevenir y tratar los EA relacionados con la asparaginasa.

## Reacciones alérgicas

- ◆ La asparaginasa y la pegaspargasa son xenoproteínas y, por lo tanto, pueden presentar un riesgo inherente de hipersensibilidad, que abarca desde reacciones leves hasta anafilaxia.
- ◆ En adultos, se registra una incidencia de hipersensibilidad a la asparaginasa del 10% al 15%<sup>3,4</sup>.
- ◆ La exposición frecuente, la inmunocompetencia del paciente y el uso de corticoesteroides durante el tratamiento afectan en gran medida el riesgo de hipersensibilidad.

## Recomendaciones en caso de reacciones alérgicas<sup>5</sup>



Se prefiere la administración intravenosa (i.v.) a la intramuscular. Aumentar la duración de la infusión: 10% en la primera hora y 90% durante la segunda hora para reducir las reacciones de tipo alérgico.



Se administra premedicación con paracetamol 650 mg por vía oral, hidrocortisona 100 mg i.v. y difenhidramina 25 o 50 mg i.v. para minimizar las tasas de reacciones alérgicas y el cambio innecesario por asparaginasa Erwinia.



Es necesario medir los niveles de actividad de la asparaginasa para detectar la inactivación asintomática (7 días después de cada dosis de pegaspargasa).



Si se produce una reacción alérgica, interrumpir la infusión y administrar difenhidramina 50 mg i.v., hidrocortisona 100 mg i.v. y epinefrina 0,3 mg por vía subcutánea (SC) de acuerdo con un protocolo estandarizado para tratar la hipersensibilidad.



Interrumpir definitivamente la pegaspargasa y cambiar por asparaginasa Erwinia en caso de pacientes que presentan una reacción alérgica grave de grado  $\geq 3$  o si los niveles de actividad son  $< 0,1$  UI/mL.

## Hepatotoxicidad

- ◆ La hepatotoxicidad es el evento adverso más frecuente asociado con el uso de asparaginasa en adultos.
- ◆ La hepatotoxicidad por asparaginasa se manifiesta con mayor frecuencia como transaminitis y/o hiperbilirrubinemia.
- ◆ La hepatotoxicidad suele ser reversible y es poco frecuente que provoque insuficiencia hepática fulminante.

## Recomendaciones en caso de hepatotoxicidad<sup>5</sup>



Controlar la aspartato-aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la bilirrubina total y la bilirrubina directa al inicio y semanalmente durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa.



Los pacientes con hiperbilirrubinemia o transaminitis provocada por pegaspargasa pueden recibir pegaspargasa en ciclos subsiguientes del tratamiento si la bilirrubina/AST/ALT vuelven al rango normal y si el beneficio clínico potencial supera al riesgo.



Si la bilirrubina directa es  $>3$  mg/dL o las pruebas de la función hepática son  $>3\times$  el límite superior de la normalidad (LSN), administrar complejo de vitamina B (un comprimido) por vía oral dos veces por día y L-carnitina 50 mg/kg/día por vía intravenosa en seis dosis separadas.



No se recomienda L-carnitina oral para el tratamiento inicial de la hepatotoxicidad salvo que el paciente no tolere la carga de líquido de la administración intravenosa. La dosis de L-carnitina puede aumentarse a 100 mg/kg/día por vía intravenosa si el paciente tolera la carga de líquido.

## Pancreatitis

- ◆ La pancreatitis asociada con asparaginasa es la causa más frecuente de finalización del tratamiento con asparaginasas.
- ◆ La incidencia de pancreatitis de grado  $\geq 3$  en niños y adolescentes se ubica entre el 2% y el 18%, mientras que se estima que el riesgo de pancreatitis de grado  $\geq 2$  es del 13% en la población adulta<sup>6,7</sup>.
  - Hay evidencia de que el riesgo de recidiva tras la reexposición al fármaco es elevado en los niños.
- ◆ Los datos sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda provocada por asparaginasa son escasos y el estado inmunodeprimido de estos pacientes puede limitar las opciones terapéuticas, por lo cual solo se recomienda una estrategia de seguimiento.

## Recomendaciones en caso de pancreatitis<sup>5</sup>



Controlar la amilasa y la lipasa al inicio y 2 a 3 días tras la administración de pegaspargasa, y luego semanalmente durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa.



Interrumpir definitivamente la pegaspargasa en pacientes que presentan pancreatitis clínica (por ej., vómitos o dolor abdominal grave) con elevación de la amilasa/lipasa  $>3\times$  LSN durante  $>3$  días y/o presentan un pseudoquiste pancreático. A estos pacientes no debería administrárseles ningún otro producto con asparaginasa.

# Trombosis

- ◆ Se notifican con mayor frecuencia complicaciones trombóticas que hemorragia: la asparaginasa tiene un efecto más profundo en la síntesis de antitrombina en comparación con otros factores de la coagulación.
- ◆ La incidencia registrada de complicaciones trombóticas es del 6% al 34%<sup>8-10</sup> en adultos en tratamiento con asparaginasa y la edad es un factor pronóstico de una mayor incidencia de tromboembolia venosa.
- ◆ El tratamiento con asparaginasa puede provocar deficiencia adquirida de antitrombina, por lo cual es de suma importancia la reposición de antitrombina en la trombosis aguda.

## Recomendaciones para la tromboprofilaxis y el tratamiento de la trombosis<sup>5</sup>



### Tratamiento preventivo

- ◆ Administrar enoxaparina a todos los pacientes durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa: enoxaparina 40 mg SC por día en pacientes de <80 kg; enoxaparina 60 mg SC por día en pacientes de  $\geq 80$  kg\*.



### Control

- ◆ Controlar la concentración de antitrombina III al inicio y dos veces por semana durante al menos 4 semanas tras cada dosis de pegaspargasa o hasta que se normalicen dos niveles consecutivos a  $>50\%$ <sup>†</sup>.



### Pacientes internados con estado clínico inestable: Usar heparina no fraccionada

- ◆ Objetivo de tiempo de tromboplastina parcial (TTP) de 1,5x a 2x LSN para trombosis venosa profunda de extremidad superior o asociada al catéter.
- ◆ Objetivo de TTP de 2x a 3x LSN en todas las otras trombosis si el N° de plaquetas es  $\geq 30$  K/ $\mu$ L<sup>‡</sup>.



### Pacientes con estado clínico estable (incluidos ambulatorios): Usar heparina de bajo peso molecular

- ◆ Enoxaparina 1 mg/kg SC dos veces por día si el N° de plaquetas es  $>50$  K/ $\mu$ L.
- ◆ Enoxaparina 0,5 mg/kg SC dos veces por día si el N° de plaquetas es 30–50 K/ $\mu$ L.

\*Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: no estar ya en tratamiento anticoagulante; N° de plaquetas  $\geq 30$  K/ $\mu$ L; ausencia de hemorragia significativa; depuración de creatinina  $\geq 30$  mL/min.

<sup>†</sup>Reponer antitrombina III cuando la concentración sea  $\leq 50\%$ ; dosis de antitrombina III = [(80% – % concentración actual de antitrombina III)  $\times$  peso corporal en kg]/1,4.

<sup>‡</sup>Si el N° de plaquetas es  $<30$  K/ $\mu$ L, el riesgo de hemorragia versus el beneficio de la anticoagulación se determina a criterio del médico tratante.

## Hemorragia

- ◆ La coagulopatía provocada por asparaginasa se presenta con incidencia y gravedad variables. Entre las manifestaciones clínicas predominantes de la coagulopatía se encuentra la hemorragia grave.
  - Se cree que la hemorragia se produce por una baja concentración de fibrinógeno, que es crucial para la formación de coágulos y la adecuada hemostasia. El mecanismo de disminución de fibrinógeno es incierto y puede deberse a una menor producción de fibrinógeno o bien a una excesiva actividad fibrinolítica.
- ◆ La incidencia de hemorragia de cualquier grado en personas tratadas con asparaginasa, incluida la hemorragia en el sistema nervioso central y la periferia, es de entre el 2% y el 12%<sup>6,8,11</sup>.

## Recomendaciones en caso de hemorragia<sup>5</sup>



Controlar la concentración de fibrinógeno al inicio y tres veces por semana durante al menos 4 semanas tras la primera dosis de pegaspargasa, y hasta tres veces por semana según la necesidad durante al menos 4 semanas tras cada dosis posterior.

Si el fibrinógeno es  $<80$  mg/dL, restablecer la concentración con 1 unidad de crioprecipitado y verificar la adecuada reposición midiendo el nivel de fibrinógeno post-reposición dentro de las 24 horas.

Si el fibrinógeno se encuentra en 80–150 mg/dL y el tiempo de trombina es  $>1,5 \times$  LSN, aumentar el fibrinógeno con 1 unidad de crioprecipitado.



Suspender las dosis siguientes de pegaspargasa si se produce hemorragia de grado  $\geq 2$  junto con hipofibrinogenemia hasta que la toxicidad disminuya a un grado  $\leq 1$  de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

### Referencias bibliográficas:

1. ONCASPAR (pegaspargasa) Prospecto actualizado Octubre 2020.
2. Curran E & Stock W. *Blood*. 2015;125:3702–3710.
3. Stock W et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:2237–2253.
4. Patel B et al. *Leukemia*. 2017;31:58–64.
5. Bade NA et al. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):74–92.
6. Aldoss I et al. *Eur J Haematol*. 2016;96:375–380.
7. Kearney SL et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:162–167.
8. Grace RF et al. *Br J Haematol*. 2011;152:452–459.
9. De Stefano V et al. *Thromb Haemost*. 2015;113:247–261;11.
10. Caruso V et al. *Blood*. 2006;108:2216–2222.
11. Hoelzer D et al *Blood*. 1984;64:38–47.

NUEVA FÓRMULA LIOFILIZADA

# ONCASPAR® (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

## La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR® brinda a los pacientes la oportunidad de alcanzar remisión completa como componente esencial del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las etapas de inducción y consolidación.



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

  
**oncaspar**  
pegaspargasa  
*polvo para solución inyectable y para perfusión*

Para acceder al prospecto:

