



ASPARAGINASA: SU RELACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD

Correlation of Asparaginase Pharmacokinetics and Toxicity

Rob Pieters (Países Bajos)

Content Medicine ©2021

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

ASPARAGINASA: SU RELACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD

Correlation of Asparaginase Pharmacokinetics and Toxicity

Rob Pieters (Países Bajos)

Si hablamos de toxicidad a veces nos olvidamos de lo importante que es la asparaginasa para la actividad anti leucémica, y eso es algo que siempre se debe tener en cuenta para no reducir la dosis con tanta liviandad o programar reducciones. La duración del tratamiento, medida en número total de semanas, es más importante para la toxicidad que el nivel del fármaco en sí.

Hay múltiples estudios que avalan la eficacia de peg-asparaginasa para tratar LLA, tanto en niños¹ como en adultos. Por supuesto, existe una gran variabilidad interindividual, pero en general se trata de un fármaco eficaz.

Individualizar los tratamientos

Una duda frecuente en el tratamiento de la LLA es, si no se administra la dosis completa, ¿qué implicancia tiene en los resultados? Un estudio que publicado en 2004 muestra que la inactivación silenciosa de la peg-asparaginasa repercute en la tasa de sobrevida y la duración de la remisión de la enfermedad.² En el mismo los pacientes con LLA se distribuyeron en 4 grupos: el primer grupo (grupo A) fue el grupo de referencia, donde no hubo alergia clínica ni anticuerpos, y la tasa de recaída observada se definió como 1. El grupo B y el grupo C eran los pacientes que tenían alergia clínica, sin o con anticuerpos medidos, respectivamente. En estos pacientes, al presentar alergia a la peg-asparaginasa, la misma se reemplazó por erwinia, lo que permitió que obtuvieran el esquema completo de asparaginasa. Debido a esto, en el resultado final la tasa de recaída no se modificó. Sin embargo, hubo un grupo (grupo d) en el que los pacientes no presentaron alergia clínica, aunque sí tenían anticuerpos. De hecho, muchos de estos pacientes tenían inactivaciones silenciosas. Estos pacientes

por ende no recibieron el esquema completo de asparaginasa ya que la misma no fue reemplazada por erwinia, provocando que el índice de recaída se triplicara, lo que demuestra que si no se administra el programa completo de asparaginasa, se obtienen peores resultados.

Existen beneficios de individualizar los esquemas terapéuticos. En un estudio de Vrooman et al se compararon los resultados de tratamiento de pacientes que tenían una dosis individualizada vs dosis fija.³ En aquellos que presentaron una inactivación silenciosa, la peg-asparaginasa fue reemplazada por erwinia asparaginasa, obteniendo una mayor sobrevida a 5 años (82%), que en aquellos pacientes con una dosis fija e inactivación silenciosa (90%).

La incidencia de recaída basada en la discontinuación del tratamiento con asparaginasa en un estudio reciente de un grupo escandinavo muestra claramente que la tasa de recaída es mayor para los pacientes que habían interrumpido la asparaginasa frente a los que no lo habían hecho.⁴ La tasa de recaída fue un 60% mayor en los pacientes con interrupción del régimen de asparaginasa. Las causas más frecuentes de discontinuación fueron: hipersensibilidad (58%), pancreatitis (25%) y tromboembolismo (7%). Otro estudio muestra que la tasa de recaída fue del 10% en aquellos pacientes que completaron el esquema de asparaginasa, mientras que en aquellos pacientes que no pudieron completarlo, la tasa de recaída fue del 25%. Por tanto, existe una clara importancia de completar el programa de asparaginasa.⁵

Esto es importante para considerar que si hay presencia de toxicidad, no se debe detener el tratamiento sin evaluar otras opciones, ya que esto influirá en la sobrevida de los pacientes.

Farmacocinética según el tipo de preparación y edad

En varios estudios en población pediátrica con LLA, se vio que con peg-asparaginasa (2000 U/m² en 2 semanas) se alcanzan concentraciones del fármaco mucho más altas que con erwinia asparaginasa (20000 U/m² en 2-3 días). La depleción de la asparagina con ambos tipos de asparaginasa es generalmente muy buena. Los niveles de asparagina después de 14 días de peg-asparaginasa, e incluso a los 28 días, están por debajo del nivel de detección, mientras que con erwinia asparaginasa están por debajo o al límite de los niveles de detección. Por lo tanto, hay una depleción total de la asparagina con ambas asparaginasa, incluso si difieren en sus valores de concentración.

Si se compara la vía intramuscular versus la vía intravenosa, una vez más, no hay diferencia en toxicidad entre asparaginasa nativa de escherichia coli vs peg-asparaginasa.

Si se comparan los niveles de actividad del fármaco por edad en niños con LLA, se observa que después de la primera dosis, el nivel medio de actividad de la droga es más alto en los niños más pequeños (hasta los 9 años) que en el grupo de adolescentes, y esto también ocurre después de la segunda dosis. Por lo tanto, a mayor edad se verá menor actividad de asparaginasa en sangre.

En cuanto a la toxicidad, la diferencia entre la LLA pediátrica y adulta es que, en general, los pacientes

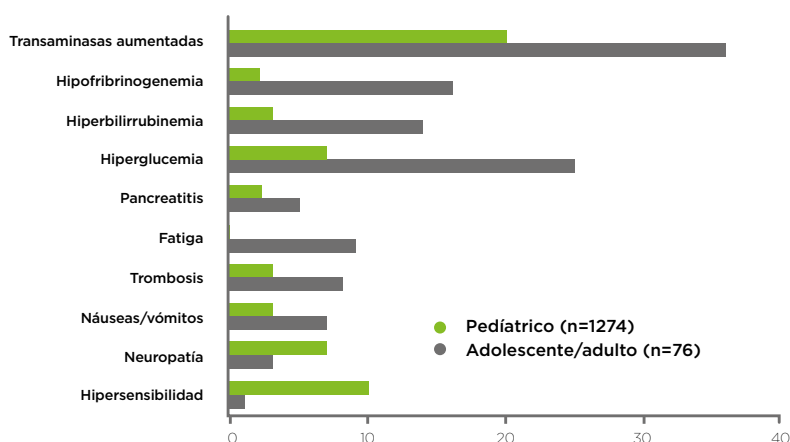
mayores presentan significativamente más toxicidad, incluyendo a casi todos los efectos adversos, excepto por la pancreatitis.⁶ Las toxicidades hepáticas, junto con los trastornos de la coagulación y trombosis, y la hiperglucemia, se observan con mayor frecuencia en adultos. Sin embargo, la neuropatía y la hipersensibilidad se observan con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos (Figura 1).

Neurotoxicidad y lípidos

La neurotoxicidad central es un efecto secundario poco común, por lo que solo se ve en algunos casos al usar peg-asparaginasa

Si se evalúan los niveles de triglicéridos, se observa que este es el efecto secundario más claro relacionado con la actividad de la asparaginasa.⁷ Los niveles de triglicéridos son más altos con la peg-asparaginasa que con la erwinia asparaginasa, porque la preparación de la peg-asparaginasa conduce a niveles más bajos de actividad de la asparagina. Entonces, ¿tiene relevancia esta hipertrigliceridemia? No hay una clara indicación para actuar y tomar medidas en la población pediátrica. Aun así, probablemente sería prudente indicar restricciones en la dieta, ya que un estudio demostró que existe una relación entre los triglicéridos y otras toxicidades. Siempre es difícil ver que existe una relación causal pero, por ejemplo, se puede ver que hay una mayor incidencia de osteonecrosis en pacientes con niveles elevados de triglicéridos. Lo mismo ocurre con la trombosis, que aunque su ocurrencia es superior al 10%, es mayor en aquellos pacientes con triglicéridos altos.

Figura 1. Toxicidades relacionadas a PEG-asparaginasa grado 3/4: Pediátricos (0 a 18a) vs. adolescentes/adultos (14 a 68a)



Cabe destacar que la incidencia de pancreatitis no está relacionada con los triglicéridos, debido a que a menudo se cree que este es el caso, pero no se ha visto relación en los estudios.

Tromboembolismo

A lo largo de distintos estudios donde se han evaluado más de 800 pacientes con trombosis, se puede observar una incidencia del 7,6% de tromboembolismo venoso sintomático, de los cuales casi la mitad (26/778) tenía una trombosis del seno venoso cerebral, que es un efecto secundario grave.⁸ Afortunadamente casi siempre se resolverá sin ninguna complicación residual, y se podrá reintroducir la asparaginasa con la protección de heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La incidencia de tromboembolismo es mucho menor en pacientes menores de 10 años, en comparación con pacientes mayores a 10 años. Es debido a esto que no se toman medidas profilácticas en niños, ya que se necesitaría usar HBPM a gran escala para prevenir un evento trombótico.

Utilizando enoxaparina de forma profiláctica la incidencia de trombosis es menor que sin su uso. Pero, por supuesto, estos números son relativamente altos si se comparan con los de pacientes más jóvenes.

Por lo tanto, la regla general es reexponer a los pacientes a asparaginasa después de que los síntomas hayan desaparecido bajo la protección de la HBPM, ya que la incidencia de una recurrencia de una trombosis del seno venoso cerebral es

extremadamente baja (inferior al 1%).

Hepatotoxicidad

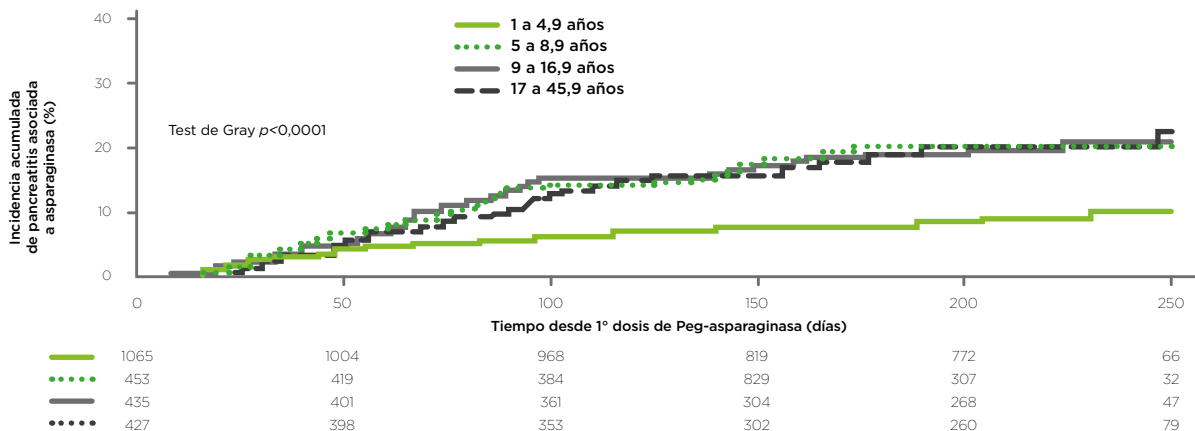
En pacientes menores de 18 años, las transaminasas aumentan ligeramente. En la fase de inducción suele haber un aumento de la bilirrubina, y esto se debe a la medicación concomitante que se usa durante este período. En la fase de intensificación, el número de pacientes con bilirrubina alta es muy bajo en los menores de 18 años. En cuanto a la glucemia, no hay un aumento clínicamente relevante.

A nivel estadístico, los niveles de asparaginasa están relacionados con los niveles de bilirrubina ($p=0,004$) y transaminasas ($p<0,001$), siendo estadísticamente significativo pero probablemente no muy relevante clínicamente.

Pancreatitis

Quizás el efecto secundario más importante. La incidencia global de pancreatitis en pacientes menores de 18 años es de alrededor del 10%, comenzando con 4% en la inducción y alcanzando un 12 % hacia el final del esquema de asparaginasa.⁹ Nuevamente existe una relación entre la edad y la pancreatitis: los niños muy pequeños, menores de 5 años de edad tienen una incidencia muy baja, alcanzando solo la mitad de la incidencia de los pacientes mayores a 5 años, hasta los 45 años. En el grupo menor a 5 años de edad, la incidencia fue la misma para todos, siendo aproximadamente del 10% (Figura 2).

Figura 2. Incidencia acumulada de primer episodio de pancreatitis asociada a peg-asparaginasa por grupo de edad y pacientes en riesgo



Fuente: Adaptado de NOPHO ALL2008.

Los criterios diagnósticos para la pancreatitis asociada a asparaginasa se establecieron en un consenso publicado en 2017.¹⁰ En este se estableció para el diagnóstico de pancreatitis la presencia de dos de los siguientes criterios: dolor abdominal significativo, elevación de las enzimas pancreáticas (especialmente lipasa) e imagen compatible con pancreatitis asociada a asparaginasa (se prefiere la tomografía computada a la ecografía).

Entonces, ante el diagnóstico de una pancreatitis, la pregunta siempre es si puede volver a exponer al paciente a la asparaginasa, lo cual es crucial debido a su relación con una mayor sobrevida. En la práctica se ha observado que de los pacientes reexpuestos a asparaginasa, la mitad de ellos no presentó una segunda pancreatitis. Es claro que sería importante predecir qué pacientes tendrán una segunda pancreatitis, pero no hay parámetros que permitan hacerlo. Entonces, en la práctica, en los pacientes que ya han tenido una pancreatitis relacionada con la peg-asparaginasa, se realiza una segunda exposición, pero utilizando una asparaginasa de acción corta. Esto es así porque si hay una segunda pancreatitis, la asparaginasa circulará en la sangre durante varios días en lugar de varias semanas.

En cuanto a la prevalencia de las complicaciones existentes de la pancreatitis, después de 8 años de estudio, se observó que el dolor abdominal se resolvió en casi todos los pacientes. Sin embargo, la terapia con insulina todavía era necesaria en la mayoría de los pacientes que tuvieron la necesidad de usarla (alrededor del 5%).

Bibliografía

1. Appel IM, Kazemier KM, Boos J, *et al.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia*. 2008;22(9):1665-79.
2. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, *et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(4):217-26.
3. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, *et al.* Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1202-10.
4. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, *et al.* Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373-82.
5. Gupta S, Wang C, Raetz EA, *et al.* Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1897-05.
6. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia [published correction appears in *Drugs*. 2019 May 17;:]. *Drugs*. 2019;79(7):767-77.
7. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, *et al.* A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(13):2026-2033.
8. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, *et al.* Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):234-41.
9. Rank CU, Wolthers BO, Grell K, *et al.* Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):145-54.
10. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1238-48.

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.



INDUCCIÓN >

CONSOLIDACIÓN >

MÁS ALLÁ >

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
Poivo para solución inyectable y para perfusión



Acceda al prospecto ONCASPAR
escaneando el código QR.