

Tolerabilidad y toxicidad de **pegaspargasa** en adultos de 40 años o más con leucemia linfoblástica aguda

R. Daley, S. Rajeeve, C. Kabel, J. Pappacena, S. Stump, J. Lavery, M. Tallman, M. Geyer y J. Park

Leuk Lymphoma 2021; 62(1): 176-184

INTRODUCCIÓN

Las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SSC) y supervivencia global (SG) a largo plazo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) superan con creces las observadas en adultos con LLA. Si bien los resultados han mejorado sustancialmente en las últimas cuatro décadas entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA, la mejora es más limitada entre los adultos de mediana edad (40-59 años) y mayores (>60 años). Debido a los resultados desproporcionadamente desfavorables observados en adultos mayores con LLA, creció el interés por el uso de regímenes con asparaginasa de inspiración pediátrica en adultos con LLA.

La asparaginasa es una enzima específica del ciclo celular (fase G1) que hidroliza la L-asparagina en amoníaco y ácido L-aspártico, lo que provoca la depleción de la asparagina. Como los linfoblastos malignos de los pacientes con LLA carecen o tienen cantidades muy escasas de L-asparagina sintetasa, dependen de la asparagina exógena para sobrevivir. En consecuencia, la depleción de asparagina provoca la inhibición de la síntesis de proteínas y la posterior muerte de las células malignas. La pegaspargasa es una versión modificada de la asparaginasa en conjugación con polietilenglicol monometil. Esta puede ocasionar reacciones adversas ya conocidas, y los índices de toxicidad parecen incrementarse con la edad.

Para analizar la incidencia y la intensidad de la toxicidad derivada de la pegaspargasa en adultos mayores con LLA, se llevó a cabo una revisión retrospectiva de pacientes adultos ≥ 40 años que recibieron al menos una dosis de pegaspargasa.

Tolerabilidad y toxicidad de **pegaspargasa** en adultos de 40 años o más con leucemia linfoblástica aguda

R. Daley, S. Rajeeve, C. Kabel, J. Pappacena, S. Stump, J. Lavery, M. Tallman, M. Geyer y J. Park
Leuk Lymphoma 2021; 62(1): 176-184

MÉTODOS

Se trató de una revisión retrospectiva y unicéntrica de adultos con LLA de reciente diagnóstico o refractaria/en recidiva, que recibieron pegaspargasa entre marzo de 2008 y junio de 2018. Todos los pacientes tenían ≥ 40 años en el momento de la primera administración de pegaspargasa.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la tolerabilidad y la toxicidad de la pegaspargasa en pacientes adultos con LLA, basándose en la incidencia y la inten-

sidad de las reacciones adversas.

Los objetivos secundarios fueron determinar el número total de dosis de pegaspargasa administradas en comparación con el número de dosis previstas, definir los motivos de la suspensión de la pegaspargasa (si corresponde) y evaluar la relación entre las características de los pacientes y de la enfermedad con las reacciones adversas de grado 3/4.

RESULTADOS

Se identificaron 60 pacientes ≥ 40 años con LLA que recibieron al menos una dosis de pegaspargasa. La mediana de edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 53 años. Un total de 44 pacientes (73%) recibieron pegaspargasa como parte de un régimen para LLA de reciente diagnóstico, y 16 pacientes (27%) recibieron pegaspargasa con la enfermedad recidivante.

Entre las reacciones adversas identificadas con mayor frecuencia (todos los grados) en todos los pacientes

estudiados se cuentan la hipoalbuminemia (97%), la hiperglucemia (93%), la elevación de las transaminasas (85% elevación de AST, 82% elevación de ALT), la hipofibrinogenemia (72%), la hiperbilirrubinemia (58%) y la hipertrigliceridemia (53%).

La toxicidad derivada de la pegaspargasa, en todos los grados y según el tipo de régimen, se indica en la *Figura 1*, mientras que la toxicidad de grado 3/4 se indica en la *Figura 2*.

Figura 1. Toxicidad de la PEG-ASP según el régimen (todos los grados)

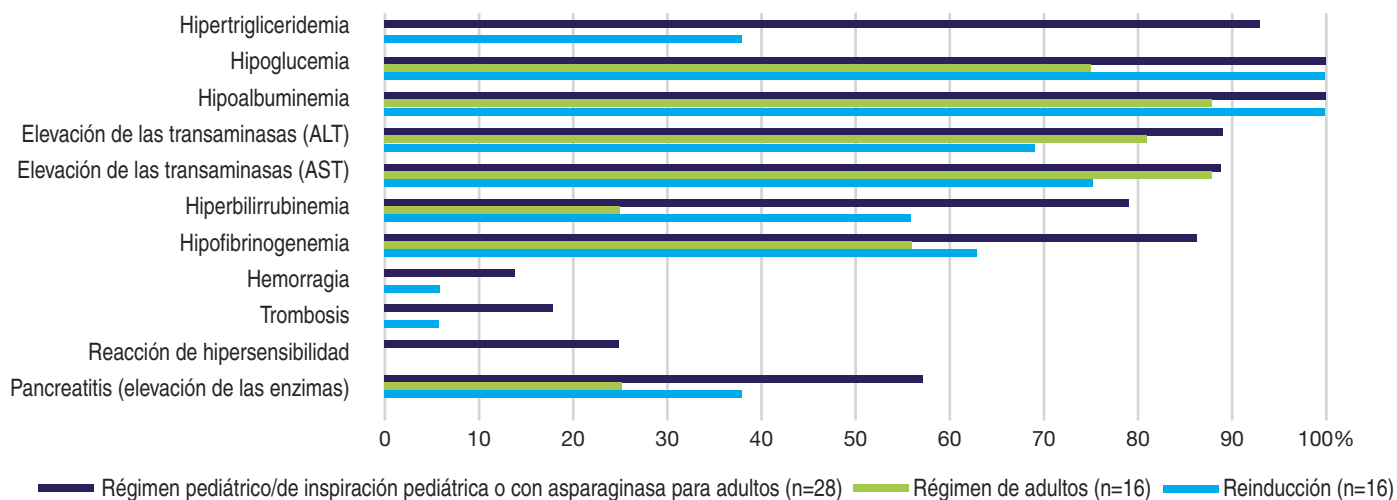
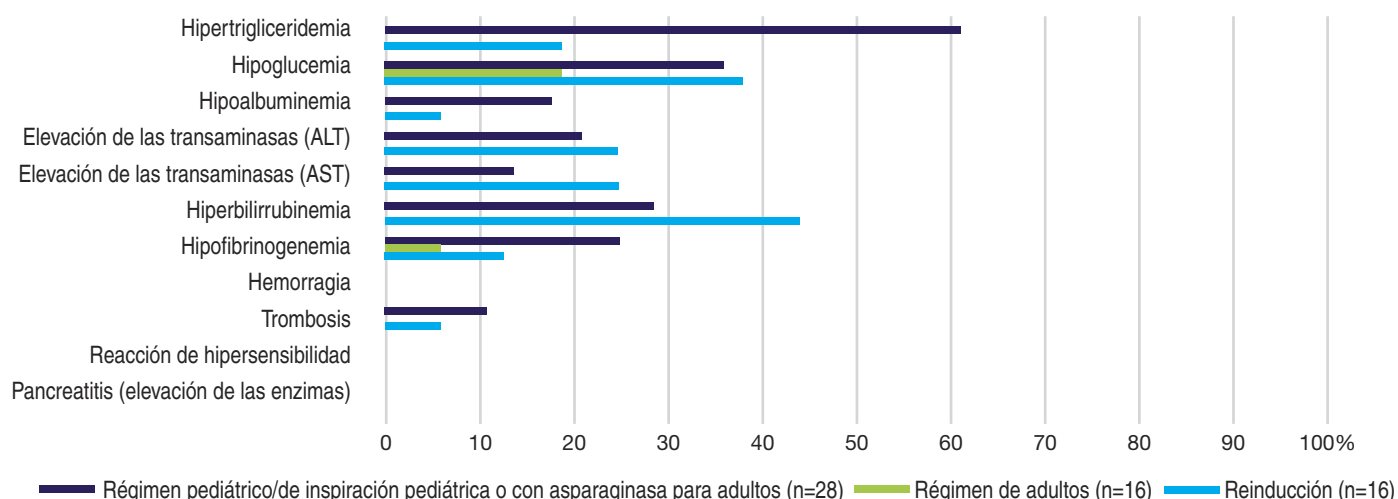


Figura 2. Toxicidad de la PEG-ASP según el régimen (grado 3/4)



Tres pacientes que recibieron regímenes pediátricos de primera línea sufrieron retrasos en el tratamiento desde la inducción inicial hasta el siguiente ciclo de quimioterapia a causa de hiperbilirrubinemia asociada a la pegaspargasa, pero **a ningún paciente se les redujeron las dosis debido a reacciones adversas**. Cabe señalar que 3 pacientes que recibieron pegaspargasa para la reinducción de la LLA refractaria/en recidiva fallecieron dentro los 30 días siguientes a su administración. Estos pacientes tenían 53, 63 y 80 años en el momento del tratamiento, y todos recibieron dosis reducidas de pegaspargasa (1000 unidades/m², 1000 unidades/m² y 500 unidades/m², respectivamente). **No se produjeron muertes debido a toxicidad derivada de la pegaspargasa.**

Se evaluó la asociación entre los factores relacionados con la enfermedad y el paciente, así como también las reacciones adversas de grado 3/4 derivadas de la pegaspargasa. Se observaron importantes diferencias en la hipertrigliceridemia, la hipofibrinogenemia y la hiperbilirrubinemia de grado 3/4 con respecto a las características iniciales.

El 63% de los pacientes (38 de 60) recibieron todas las dosis de pegaspargasa pautadas; entre las razones más frecuentes para la suspensión se observaron hipersensibilidad (12%), hiperbilirrubinemia/elevación de las transaminasas (8%) y trasplante hematopoyético en remisión completa (10%). Los pacientes más jóvenes (40-59 años) presentaron un riesgo significativamente mayor de hipertrigliceridemia ($p < 0,001$) que aquellos ≥ 60 años.

En esta revisión, se demostró que **la pegaspargasa puede incorporarse de forma segura al tratamiento de pacientes adultos ≥ 40 años con LLA**, con reacciones adversas controlables. Si bien las reacciones adversas de grado 1-4 relacionadas con la asparaginasa fueron frecuentes, la mayoría de dichas reacciones no obligaron a la suspensión del fármaco, y la mayoría de los pacientes (63%) completaron todas las dosis previstas de pegaspargasa.

Las incidencias de las reacciones adversas a la pegaspargasa observadas en este estudio son comparables a los hallazgos notificados previamente, pero **no se detectó mortalidad por inducción ni tampoco suspensiones del tratamiento debidas a reacciones adversas que no sean por hipersensibilidad.**

Las dosis de pegaspargasa identificadas en esta revisión oscilaron entre 500 unidades/m² y 2500 unidades/m². De los 20 pacientes ≥ 60 años al momento de la administración de pegaspargasa, 17 recibieron una dosis reducida (1000 unidades/m² en 15 pacientes, 500 unidades/m² en 2 pacientes), lo que permitió administrar un mayor número de dosis.

Las dosis de pegaspargasa identificadas en esta revisión oscilaron entre 500 unidades/m² y 2500 unidades/m². De los 20 pacientes ≥ 60 años al momento de la administración de pegaspargasa, 17 recibieron una dosis reducida (1000 unidades/m² en 15 pacientes, 500 unidades/m² en 2 pacientes), lo que permitió administrar un mayor número de dosis.

CONCLUSIÓN

Estos hallazgos indican que, si bien la hepatotoxicidad y otras reacciones adversas conocidas son frecuentes, con un seguimiento estrecho, la pegaspargasa puede incorporarse de forma segura al tratamiento de pacientes adultos con LLA ≥ 40 años de edad, tal vez con dosis más reducidas para los ≥ 60 años (por ejemplo, ≤ 1000 unidades/m²/dosis).

Se necesita una revisión multicéntrica más amplia, centrada en los intervalos de edad, las estrategias de dosificación, los niveles de actividad de la asparaginasa y la mortalidad, para evaluar mejor la edad máxima aceptable para la administración de pegaspargasa.

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



Acceda al prospecto ONCASPAR
escaneando el código QR.

