



ARTÍCULO ESPECIAL

Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría

C. Moscardó Guilleme^a, R. Fernández Delgado^b, J. Sevilla Navarro^c,
I. Astigarraga Aguirre^d, S. Rives Solà^e, J. Sánchez de Toledo Codina^f,
J.L. Fuster Soler^g, L. Parra Ramirez^h, J. Molina Garicañoⁱ, B. González Martínez^j
y L. Madero López^{c,h,*}

^a Hospital General Universitario, Alicante, España

^b Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^c Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^d Hospital Universitario Cruces y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Baracaldo, España

^e Hospital San Joan de Deu, Barcelona, España

^f Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^g Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^h Hospital La Moraleja, Madrid, España

ⁱ Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

^j Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 4 de marzo de 2013; aceptado el 20 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Asparaginasa;
Asparaginasa de
Escherichia coli
nativa;
Asparaginasa de
Erwinia;
asparaginasa de
Escherichia coli
pegilada;
Leucemia
linfoblástica aguda;
Linfoma de Hodgkin

Resumen La L-asparaginasa (L-ASP) es una de las piedras angulares del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y del linfoma no Hodgkin. Es una enzima de origen bacteriano con capacidad de transformar la L-Asparagina en ácido aspártico; la depleción extracelular de este aminoácido inhibe la síntesis proteica en los linfoblastos induciendo su apoptosis. Numerosos estudios han demostrado que los tratamientos con L-ASP mejoran la supervivencia de estos pacientes, pero existen diferencias en las características de las 3 formulaciones disponibles en la actualidad. Este artículo revisa la dosificación, actividad y efectos secundarios de las 2 L-ASP derivadas de *Escherichia coli* (la nativa y la pegilada) y de la única derivada de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). A pesar de su indiscutible indicación en los últimos 50 años, siguen existiendo numerosos puntos de controversia, y su uso todavía sigue marcado por los efectos secundarios derivados de la inhibición de la síntesis proteica. La vida media corta de las formas nativas y la vía de administración intramuscular, la más utilizada hasta el momento, afecta la calidad de vida de estos pacientes por la frecuencia con la que han de acudir al centro hospitalario y las múltiples punciones que conlleva. Por ello, los estudios más recientes pretenden valorar otras alternativas como la formulación de vida media más larga (L-ASP pegilada) y la vía intravenosa, con resultados alentadores. Aun así, son necesarios más estudios para establecer cuál es la formulación y la vía de administración indicada en primera línea, la dosificación óptima y el manejo de los efectos adversos.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: luis.madero@salud.madrid.org, luis.madero@telefonica.net (L. Madero López).

KEYWORDS

Asparaginase;
Escherichia coli
 Asparaginase;
Erwinia Asparaginase;
 Pegylated
 Asparaginase;
 Acute Lymphoblastic
 Leukemia;
 Hodgkin lymphoma

Update on L-asparaginase treatment in paediatrics

Abstract L-asparaginase (L-ASP) is one of the cornerstones of the treatment of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. It is an enzyme of bacterial origin capable of transforming L-asparagine to aspartic acid. The extracellular depletion of L-asparagine inhibits protein synthesis in lymphoblasts, inducing their apoptosis. Numerous studies have demonstrated that treatment with L-ASP improves survival of patients, but there are clear differences in the characteristics of the three currently available formulations. This article reviews the dosage, activity and side effects of the two L-ASP derived from *Escherichia coli* (native and pegylated), and the one derived from *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). Despite its indisputable indication over the past 50 years, there are still many points of contention, and its use is still marked by the side effects of the inhibition of protein synthesis. The short half-life of native forms, and the most frequently used parenteral administration by intramuscular injections, affects the quality of life of the patients. Therefore, recent studies claim to evaluate alternatives, such as the formulation of longer half-life pegylated L-ASP, and the use of intravenous formulations. There are encouraging results to date with both preparations. Still, further studies are needed to establish which should be the formulation and frontline indicated route of administration, optimal dosing, and management of adverse effects.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en niños. Su pronóstico ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas gracias al desarrollo de fármacos y protocolos terapéuticos más eficaces, pero a pesar de estos avances terapéuticos hay un fracaso del tratamiento en el 15-20% de los pacientes, en la mayoría de los casos por recaídas.

Una de las dificultades en el tratamiento del cáncer es que los quimioterápicos convencionales, a las dosis necesarias para destruir las células malignas, a menudo tienen una toxicidad inaceptable para las células no tumorales. Esto ha hecho que aumente la demanda de tratamientos antitumorales más específicos. Una de las características diferenciales de estas células malignas son las alteraciones metabólicas. En concreto muchos tumores presentan deficiencias en la síntesis de aminoácidos, precisando un *pool* extracelular para poder realizar la síntesis proteica. Esta es la base de una modalidad de tratamiento selectivo antitumoral, que consiste en la depleción sistémica de aminoácidos para provocar la apoptosis de las células tumorales, con una menor afectación de las células sanas. Dentro de este grupo se encuentra la L-asparaginasa (L-ASP), una enzima de origen bacteriano con capacidad de transformar la L-asparagina en ácido aspártico. Esta depleción extracelular de asparagina inhibe la síntesis proteica en los linfoblastos e induce la apoptosis de la población celular neoplásica. Aunque este citostático ha sido una de las mayores contribuciones al tratamiento de la LLA y el linfoma no-Hodgkin (LNH) en los últimos 50 años, su uso todavía está marcado por los efectos secundarios, ya que la depleción de este aminoácido se asocia también a una menor síntesis de otras proteínas como la albúmina, la insulina y otras que intervienen en el proceso de la coagulación y fibrinólisis, originando toxicidades como trombosis, pancreatitis o hiperglucemia. Además, por su origen bacteriano, tiene la desventaja de las reacciones inmunes (hipersensibilidad y formación

de anticuerpos), y la limitada distribución farmacocinética con una rápida eliminación de la circulación.

Numerosos estudios han demostrado que los tratamientos con L-ASP mejoran la supervivencia de pacientes con LLA y LNH, pero existen diferencias entre la dosificación, la actividad y los efectos secundarios de las formulaciones disponibles. En la actualidad se dispone de 3 preparaciones de L-ASP: 2 derivadas de *Escherichia coli* (*E. coli*), la nativa (*E. coli* ASP) y la pegilada (PEG-ASP); y una única de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia* ASP). La asparaginasa recombinante, la intraeritrocitaria y erwinasa pegilada son formulaciones todavía en investigación. En la mayoría de los protocolos internacionales las de primera elección son las de *E. coli*, quedando la de *Erwinia* en segunda o tercera línea en los casos de hipersensibilidad.

Formulaciones, formas de administración, dosificación y equivalencias**Formulaciones**

L-ASP se ha encontrado en bacterias como *E. coli*, *mycobacteria*, *bacillus* o *Erwinia*, entre otras, pero no todas tienen actividad anticancerosa. En la actualidad las de *E. coli* y *Erwinia chrysanthemi* y sus derivados son las únicas preparaciones disponibles para uso médico.

Asparaginasa de *E. coli* nativa

Es la formulación de primera línea en la mayoría de los protocolos. Existen varios preparados comerciales (Asparaginasa Medac®, Crasnitin®, Elspar®, Paronal®, Leunase® y Kidrolase®), pero la disponibilidad varía mucho entre los distintos países. En España la más utilizada es Kidrolase®. Su vida media es $1,28 \pm 0,35$ días (tabla 1), y aunque existen diferencias entre los distintos preparados, la dosis recomendada habitualmente es entre 5.000-10.000 UI/m² cada 48 h¹.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4141632>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4141632>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)