

Leunase®

Solución Inyectable

L-asparaginasa

Eficacia en esquemas
de tratamiento para
Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)
y Linfomas no Hodgkin



sanfer®

El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

The problem of the relapses in children with acute lymphoblastic leukemia.

José Carlos Jaime-Pérez

La leucemia linfoblástica aguda de la infancia constituye la malignidad más frecuente en los pacientes menores de 16 años y su incidencia en México es de 2 a 4 casos por 100,000 por año.¹ Resulta interesante que la enfermedad tenga características variables de acuerdo con la región geográfica, raza, condiciones socioeconómicas y factores adicionales de la población que actúan como modificadores epigenéticos, lo anterior sobre un trasfondo conocido de mayor riesgo y difícil evolución en los niños de raza hispánica.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia constituye un gran logro de la Farmacología y la Hematología por igual, pues el progreso en la tasa de curación ha sido espectacular a partir del decenio de 1960 como resultado de la mejoría significativa en estos campos. Lo anterior ha conducido a que la leucemia linfoblástica aguda haya cambiado de ser una enfermedad uniformemente mortal a una con la mayor tasa de curación en Hemato-oncología, más notablemente en pacientes que viven en países altamente desarrollados, en los que la supervivencia a cinco años llega a 90%,² en contraste con menos de 70% en México.³

Aún con el considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver, sobre todo si se toma en cuenta que la clasificación de riesgo

Profesor. Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E González, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Recibido: octubre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. José Carlos Jaime Pérez
carjaime@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaime-Pérez JC. El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. Rev Hematol Mex. 2017 enero;18(1):1-3.

al diagnóstico está lejos de ser suficientemente precisa como para resultar confiable, dado que un considerable número de recaídas sucede en niños a los que se asignó un riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico; lo anterior constituye un problema heterogéneo y complejo, pues además de verse influidas por las características clínicas y de laboratorio iniciales, la respuesta al tratamiento y la eficiencia de su vigilancia por métodos contemporáneos –que incluyen la respuesta a esteroides a los ocho días de tratamiento, el análisis de la citomorfología de la médula ósea durante la terapia de inducción a la remisión para evaluar la persistencia de linfoblastos, así como la determinación de la enfermedad mínima residual y la búsqueda de células malignas en el líquido cefalorraquídeo por medio de citometría de flujo– carecen de la sensibilidad y especificidad óptimas para evaluar con certeza la recaída de la enfermedad cuando está no ha ocurrido clínicamente.

Una vez que tiene lugar una recaída de leucemia linfoblástica aguda, otros factores participan en distinto grado para determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como el sitio de la recaída (la que sucede en la médula ósea es más grave que la del sistema nervioso central), el tiempo de la recaída, ya sea muy temprana, temprana o tardía, periodos que tienen, además, definición variable según los distintos grupos de expertos; la respuesta a la reinducción a la remisión en la primera recaída, los tratamientos adicionales de los que se dispone en el centro hospitalario en particular, y la respuesta del paciente al evento de la recaída y su tratamiento, es decir, las características biológicas del clon leucémico y el estado inmunológico del paciente, que le confieran la posibilidad de eliminar los linfoblastos quimiorresistentes que dieron lugar a la recaída. La probabilidad de curación en niños con recaída de leucemia linfoblástica aguda es alrededor de 25%.⁴

Un comentario aparte merece la recaída aislada al sistema nervioso central, en la que se verifica mejor respuesta al tratamiento para lograr la remisión completa en esta localización, con mayor probabilidad de curación que cuando se trata de una recaída que afecte la médula ósea, sea aislada o combinada con otros sitios; al respecto, recientemente se reportó como marcador potencial la elevación del factor de necrosis tumoral alfa en el líquido cefalorraquídeo meses antes de la recaída en este sitio.⁵

La recaída de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, en suma, constituye el obstáculo más importante para la curación de esta enfermedad y aun en países industrializados ocurre con frecuencia de 15 a 20%, mientras que en otras regiones del mundo en desarrollo se observan porcentajes mayores a 30%. Por lo anterior se requiere no sólo una clasificación más precisa del riesgo de recaída, que incluya métodos moleculares y de citogenética complejos que identifiquen mejor y de manera más precisa el grupo de niños con mayor riesgo de recaer, en los que un tratamiento inicial más agresivo pudiera conferir un beneficio considerable. En la prevención de la recaída de leucemia linfoblástica aguda es de gran importancia migrar a esquemas de tratamiento contemporáneos que incorporan dosis mayores y más frecuentes de quimioterapia, acompañadas de una mejor terapia de soporte nutricional, de profilaxis infecciosa y de sangrado y de apego estricto al tratamiento en todas sus fases, no sólo en la de inducción a la remisión.

La atención a las áreas de mejoría señaladas requiere una considerable inversión del tiempo del médico y de los recursos financieros necesarios para intensificar la terapia, acompañados de esta misma mejoría en la infraestructura hospitalaria para el tratamiento de las complicaciones secundarias a una terapia de mayor intensidad.

REFERENCIAS

1. Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Bernaldez-Rios R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
2. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
3. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int* 2015;2015:576950.
4. Irving JA. Towards an understanding of the biology and targeted treatment of paediatric relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;172:655-666.
5. Jaime-Pérez JC, Gamboa-Alonso CM, Jiménez-Castillo RA, et al. TNF- α increases in the CSF of children with acute lymphoblastic leukemia before CNS relapse. *Blood Cells Mol Dis* 2017;63:27-31.

Leunase

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN AMPLIA (IPP-A)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LEUNASE®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

(L-Asparaginasa)

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Para solución inyectable.

El frasco con polvo contiene:

L-Asparaginasa 5,000 UI ó 10,000 UI

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Leucemia Aguda linfoblástica

Linfoma no Hodgkin

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Las células tumorales en la leucemia aguda y el linfoma maligno, requiere asparagina exógena como un nutriente esencial para su crecimiento.

LEUNASE® ha demostrado su eficacia para inactivar a la L-Asparaginasa en el plasma. La eficacia aparece relativamente cercana a la administración.

La L-Asparaginasa obtenida a partir de cultivos de *E.coli*, tiene 2-10% de actividad de glutaminasa intrínseca, lo cual puede causar depleción parcial de L-glutamina exógena.

Después de la administración de 200 UI/Kg de LEUNASE®, a L-Asparaginada desaparece muy lento del suero.

En caso de una administración consecutiva por cuatro días, los niveles sanguíneos aumentan gradualmente.

Los estudios de distribución de la L-Asparaginasa revelan que el nivel tisular es alto, y una pequeña cantidad es detectada en pulmón, riñón, hígado, corazón. No es excretado por la orina. La droga parece actuar principalmente en la sangre, linfa o fluidos tisulares.

6. CONTRAINDICACIONES

En los pacientes con pancreatitis o con antecedentes de pancreatitis, pudiera presentarse pancreatitis hemorrágica aguda después de la administración de L-asparaginasa.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Este producto deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y/o hematología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La experimentación animal ha demostrado que LEUNASE® es teratogénico.

No debe usarse en pacientes embarazadas o con probabilidad de embarazo ni durante el periodo de lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Durante la administración de LEUNASE®, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas:

1.- **Hepáticas:** perturbaciones de las funciones hepáticas (hiperamonemia, disminución del nivel del colesterol, hígado graso, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la TGO y TGP, fluctuación de la DHL, etc.).

2.- **Pancreáticas:** perturbación de las funciones pancreáticas (necrosis de los islotes de Langerhans).

3.- **Shock:** ocasionalmente puede aparecer shock, confusión, convulsiones, etc. Cuando se presentan estos síntomas debe suspenderse la administración del medicamento.

4.- **Renales:** perturbaciones de las funciones renales, (proteinuria, aumento del BUN, edema, etc.).

5.- **Sanguíneas:** disminución del nivel de fibrinógeno, de la relación A/G y de plaquetas, diátesis hemorrágicas. En estos casos de acuerdo con los síntomas han de tomarse medidas adecuadas, como suspensión del medicamento, etc.

6.- **Hipersensibilidad:** exantema, urticaria y otros síntomas de hipersensibilidad. Cuando aparecen estos síntomas debe suspenderse la medicación.

7.- **En el sistema nervioso:** ocasionalmente, pueden aparecer perturbaciones del sistema nervioso central, como inestabilidad psicológica, somnolencia, etc. En estos casos deberá suspenderse la administración del medicamento.

8.- **Digestivo:** pueden aparecer náuseas, eructos, vómitos y anorexia.

9.- **Cerebrales:** se ha informado que el uso de LEUNASE®, puede producir perturbaciones orgánicas del cerebro, que abarcan una gran extensión del mismo y son potencialmente mortales.

10.- **Otros:** se puede presentar cefalea, dolor de vasos sanguíneos y malestar general. Además de 2 a 5 horas después de la inyección puede presentarse fiebre, que desaparece espontáneamente.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

LEUNASE® puede ser administrado conjuntamente con otros antineoplásicos frecuentemente utilizados en los esquemas de tratamiento farmacológico habituales en casos de leucemia aguda linfoblástica y linfoma no Hodgkin.

No deberá administrarse LEUNASE® en pacientes con tendencia al abuso del alcohol.

LEUNASE® no interactúa con los alimentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la administración de LEUNASE® y dependiendo de la aparición o no de reacciones adversas, pueden presentarse las anomalías señaladas en el apartado de reacciones secundarias y adversas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, efecto sobre la fertilidad: La inyección intraperitoneal de 2,500 U.I./Kg/día durante cuatro días a ratones suizos recién nacidos causó un pequeño aumento de adenomas pulmonares, mientras que la leucemia linfocítica no aumentó.

La experimentación animal ha demostrado que LEUNASE® es teratogénico.

A concentraciones de 152 a 909 U.I. por placa, la L-Asparaginasa no fue mutagénica en la prueba de mutágenos microbianos de Ames con o sin actividad metabólica.

No hay estudios adecuados acerca de los efectos de la Asparaginasa sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Precaución en la administración

1.- Antes de la administración, se recomienda realizar una prueba cutánea de sensibilidad, inyectándose subcutáneamente 1 mL de agua destilada que contenga de 1 a 10 UI de L-Asparaginasa y observar al paciente alrededor de 30 minutos, para confirmar que no ocurra ninguna anomalía. Si aparecen signos anormales, deberá suspenderse la aplicación.

2.- LEUNASE® debe usarse inmediatamente después de haber sido reconstituido.

Adulto: 50 a 200 UI/kg de peso corporal al día.

Pediatría (niños y neonatos): 50 a 200 UI/kg de peso corporal al día.

Geriatría: 50 a 100 UI/kg de peso corporal al día.

En todos los casos, la administración de LEUNASE® podrá realizarse por vía intramuscular o por goteo intravenoso (venoclisis).

La dosis deberá ajustarse a la edad y estado general del paciente.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

LEUNASE® solución inyectable puede disolverse en solución fisiológica o en agua destilada inyectable.

Disuélvase el contenido del frasco ampula en 2 a 5 mL de solución fisiológica o agua destilada inyectable, agítese hasta obtener una solución transparente y aplíquese por vía intramuscular o intravenosa, bajo estricta vigilancia.

Hecha la mezcla adminístrese de inmediato.

En caso de que no utilice el total de la mezcla así preparada, deberá desecharse el sobrante.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso sobredosis, se deben aplicar las medidas terapéuticas de soporte correspondiente y mantener al paciente bajo observación.

15. PRESENTACIONES

Caja con 1 ó 5 frascos. Contenido 5,000 UI ó 10 000 UI de L-Asparaginasa.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Conservarse en refrigeración (2°C-8°C). No se congele.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica

No se use en el embarazo y la lactancia

Este medicamento deberá ser administrado por médicos especialistas en oncología y/o hematología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica

Hecha la mezcla adminístrese de inmediato y deseche el sobrante No se deje al alcance de los niños.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y ucfarmacovigilancia@sanfer.com.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Japón por:

Kyowa Hakkō Kirin Co., Ltd. Fuji Plant

1188, Shimotogan, Nagaizumi-cho,

Sunto-gun, Shizuoka, Japón

Para y Condicionado en México por:

Dinafarma, S.A. de C.V.

Circuito Nemesio Diez Riega No. 10,

Parque Industrial El Cerrillo II,

C.P. 52000, Lerma, México.

Distribuido por:

Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.

Homona No. 2-A,

Col. San Andrés Atoto, C.P. 53500,

Naucaipan de Juárez, México

Sanfer®

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 158M88 SSA IV

sanfer®

www.sanfer.com.mx