

Revisión

# BUENAS PRÁCTICAS EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA MPS TIPO I

Blanca Imelda Martínez Nuñez

Ex Jefa del Departamento de Hematología. II Cátedra de Clínica Médica. FCM-UNA. Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

24/03/17

**Fecha de aprobación**

17/04/17

**Palabras claves**

terapia de reemplazo enzimático, mucopolisacaridosis tipo I.

Las enfermedades lisosomales son producidas por la deficiente actividad de una enzima lisosomal. Con el advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para varias enfermedades lisosomales se logró una intervención terapéutica específica. En el caso de la MPS tipo I, en el 2003 tanto la FDA como la EMA aprobaron la TRE con laronidasa (Aldurazyme®-Genzyme Corporation). Dada la naturaleza proteica de esta enzima, para asegurar el éxito de esta terapia es necesario seguir estrictamente las pautas de almacenamiento, transporte, preparación y administración.

## GOOD PRACTICES IN ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MPS TYPE I

### ABSTRACT

**Keywords**

enzyme replacement therapy, mucopolysaccharidosis type I.

**Autor para correspondencia**

Correo electrónico: imeldanum@gmail.com (I. Martínez)

Lysosomal diseases are produced by the deficient activity of a lysosomal enzyme. With the advent of enzyme replacement therapy (ERT) for several lysosomal diseases, a specific therapeutic intervention was achieved. In the case of MPS type I, in 2003 both the FDA and the EMA approved the ERT with laronidasa (Aldurazyme®-Genzyme Corporation). Given the protein nature of this enzyme, to ensure the success of this therapy it is necessary to strictly follow the patterns of storage, transportation, preparation and administration.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales comprenden un grupo de enfermedades genéticas que se producen debido a una mutación monogénica en un gen que codifica una enzima lisosomal. Con la terapia de reemplazo enzimático se logró pasar del tratamiento sintomático a la intervención terapéutica específica.

En 1964, De Duve sugirió que las enfermedades lisosomales deberían ser tratadas mediante las terapias de reemplazo enzimático. Entre las enfermedades lisosomales, la Enfermedad de Gaucher pareció ser la mejor candidata. Brady en 1974 administró glucocere-

brosidasa placentaria a pacientes con enfermedad de Gaucher. Fue bien tolerado y la infusión de glucocerebrosidasa resultó en una significativa reducción en la cantidad de glucocerebrosidasa dentro de los eritrocitos y el hígado, posteriormente se realizaron varios intentos sin éxito, probablemente debido a un suministro inadecuado de la enzima<sup>1</sup>.

La primera TRE aprobada para el tratamiento de una MPS fue para la MPS tipo 1, luego fueron aprobadas TRE para las MPS tipo VI, MPS tipo II<sup>2</sup> y la más reciente MPS tipo IV<sup>3</sup>.

El trasplante de médula ósea (TMO) es el tratamiento estándar para los pacientes con MPS tipo I con fenotipo severo (Hurler), cuando el diagnóstico se realiza antes de los 2 años de vida<sup>4</sup>. En el año 1980 fue realizado el primer trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con éxito en un niño de un año de edad<sup>5</sup>. El TMO mejora la fascie tosca, la enfermedad cardíaca y la obstrucción de la vía aérea, también puede prevenir o disminuir las complicaciones neurológicas, sin embargo el efecto es más limitado en las manifestaciones óseas<sup>6</sup>.

En el año 2003 tanto FDA como EMA aprobaron la terapia de reemplazo enzimático con laronidasa (Aldurazyme<sup>®</sup>-Genzyme Corporation), es producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO) y aprobadas para utilización en el año 2003 por FDA y EMA<sup>7,8</sup>. Laronidasa demostró mejoría en la reducción de la hepatoesplenomegalia, complicaciones respiratorias, disminución de los glicosaminoglicanos en orina (GAGs urinarios), velocidad del crecimiento, mejoría en tanto de la rigidez articular como de las retracciones. Como no cruza la barrera hematoencefálica no está indicada para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad<sup>6</sup>.

## BUENAS PRÁCTICAS EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.

Cada vial de 5 ml de Aldurazyme<sup>®</sup> contiene 500 U de laronidasa, 1 ml contiene 100 U (0,58 mg). La unidad de actividad (U) se define como la hidrólisis de un micromol de sustrato por minuto<sup>8</sup>.

Debido a la naturaleza proteica de la enzima es muy importante tener en cuenta las recomendaciones para el correcto almacenamiento, traslado, preparación y administración de la terapia ya que alguna alteración de las recomendaciones podría desencadenar en la desnaturalización de la enzima y pérdida de eficacia.

Para asegurar el éxito de la terapia, es necesario seguir estos pasos:

**Almacenamiento:** Los viales de laronidasa deben ser almacenados en cadena de frío (2°-8°), en caso de ser transportada de un sitio a otro, debe mantenerse la cadena de frío.

**Posología:** la dosis recomendada de laronidasa es de 100 U/Kg una vez por semana, de por vida. No es necesario ajuste de dosis en la población pediátrica.

**Determinar el número de viales necesarios:** antes de cada infusión se debe pesar al paciente, 100U de laronidasa se corresponden con 1 ml (1 vial contiene 5 ml), se podría utilizar la siguiente fórmula: peso del paciente/5.

**Inspección de los viales:** la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente o de incolora a amarilla pálida.

**Preparación de la medicación:** la medicación debe ser preparada respetando las normas de asepsia. Antes de preparar la medicación los viales deben alcanzar la temperatura ambiente (30 minutos de tiempo aproximadamente, una vez retirado de la heladera).

### Volumen final al ser infundido (depende del peso del paciente):

≤ 20 kg: el volumen final será 100 ml.

> 20 kg: el volumen final será 250 ml.

Se debe aspirar lentamente el contenido del vial, sin agitarlo ya que esto podría desnaturalizar la enzima. Se debe retirar de la bolsa de suero fisiológico el volumen total de los viales a ser administrados, para no alterar la concentración final. La dilución de la enzima dentro de la bolsa de suero también debe hacerse con cuidado, lentamente, sin que se formen burbujas.

**Administración:** laronidasa se debe administrar mediante perfusión intravenosa. Si se tolera, la velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración se debe administrar en aproximadamente 3-4 horas.

**Filtros:** se recomienda utilización de filtro de 0,2 micras, de manera a retener los precipitados de enzimas que se puedan formar.

## REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN.

Son definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la infusión. Las infusiones de laronidasa generalmente son bien toleradas, sin embargo se pueden desarrollar reacciones asociadas a la infusión, que generalmente son leves y fáciles de manejar, sin embargo algunas pueden ser graves.

En un estudio clínico sobre seguridad y eficacia de laronidasa llevada a cabo por Clarke et al, se re-

portaron eventos adversos en al menos 10 % de los pacientes que fueron estudiados: rash (22 %) artralgia (20 %), cefalea (18 %), sofocos (16 %), reacciones en el sitio de inyección (13 %), artropatía (11 %). Reacciones asociadas a la infusión consideradas serias se reportaron en 2 pacientes, uno de ellos presentó dolor abdominal, fiebre, hipotensión y vómitos (todos el mismo día) luego de la infusión N° 121, condicionando hospitalización. Ambos eventos se resolvieron en dos días<sup>9</sup>.

**Premedicación:** el médico debe evaluar la necesidad de premedicación en cada paciente y su pauta. En el caso de laronidasa se recomienda premedicación con antipiréticos y/o antihistamínicos una hora antes del inicio de la perfusión. En caso de presentarse una reacción infusional considerada leve que persista a pesar de la administración de antipiréticos y antihistamínicos debe considerarse la utilización de corticoides antes de la TRE<sup>10</sup>.

## CONCLUSIÓN

El advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático para diversas enfermedades lisosomales, entre ellas la MPS tipo I ha logrado importantes avances en cuanto a resultados sobre la calidad de vida de los pacientes.

Entre los aspectos fundamentales para lograr el éxito de estas terapias se encuentra la correcta administración de estas enzimas, para ello es necesario contar con médicos y profesionales de enfermería entrenados capaces de seguir las normas de buenas prácticas de terapia de reemplazo enzimático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016 Oct 14;11:37-47
2. Kirkegaard T. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2013; 1(5):385-404.
3. Politei J, Schenone A, Guelbert N, Fainboim A, Szlago M. Enfermedad de Morquio (Mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):359-364-359.
4. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *The Journal of Pediatrics.* 2009; 55 (4) suppl 2.
5. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:4-12.

6. Bailey, L. "An Overview of Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases" *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing.* 2009;13(1) Manuscript 3.
7. United States Food and Drug Administration. Aldurazyme approval information. Available at, <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/larobio043003.htm>; 2003.
8. European Agency for the Evaluation of Medical Products. Aldurazyme approval information. Available at, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm>; 2003.
9. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123(1):229-240.
10. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MA, et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e IV: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 257-277.