

INFORME PARA LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

RASBURICASA

Autor: Eva González-Haba Peña

Fecha: 29-10-2002

Servicio peticionario: Oncohematología infantil. Dra. Cantalejo.

Indicación para la que se solicita: Profilaxis y tratamiento de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Denominación común internacional: Rasburicasa.

Grupo terapéutico: V03AF. Todos los demás productos terapéuticos. Desintoxicantes de citostáticos.

Nombre comercial: Fasturtec®.

Presentaciones solicitadas: Fasturtec® 1,5 mg. vial.

Medicamento de la guía al que podría sustituir: alopurinol.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Se denomina **síndrome de lisis tumoral** al trastorno metabólico resultante de la liberación rápida y masiva de productos celulares e iones al torrente circulatorio, como consecuencia de la lisis celular asociada a tumores de elevado índice proliferativo y al tratamiento quimioterápico.

Entre las principales consecuencias de la destrucción celular se produce **hiperuricemia** que incrementa el riesgo de uropatía obstructiva e insuficiencia renal aguda, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. Pero, además, como consecuencia de la liberación de otros productos celulares y de iones al torrente sanguíneo, también puede producirse hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, los cuales pueden llegar a producir importantes trastornos cardiacos, tales como arritmias, síncope y muerte súbita, además de colaborar en el desarrollo de la insuficiencia renal aguda.

Hasta ahora la prevención del síndrome de lisis tumoral, en pacientes de riesgo conocido, se basa en la utilización de alopurinol, alcalinización de la orina e hidratación suficiente para mantener una diuresis superior a 3.000 mL /24 horas.

La Rasburicasa es una forma recombinante del enzima urato oxidasa que convierte el ácido úrico (catabolito final fisiológico del metabolismo de las bases púricas) a alantoína que es más fácilmente eliminada (es hidrosoluble) por vía renal⁽¹⁾.

La dosis recomendada de Fasturtec® (Rasburicasa) es de 0,20 mg/Kg/día administrado por vía intravenosa en 50 mL de suero fisiológico durante 30 minutos. La duración del tratamiento podrá variar entre 5 y 7 días⁽¹⁾.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Hasta la fecha sólo se ha realizado un ensayo clínico con rasburicasa en pacientes pediátricos con leucemia o linfoma y riesgo elevado de desarrollar un síndrome de lisis tumoral ⁽²⁾. Se aleatorizó una muestra de 52 niños para recibir 0,20 mg/Kg de rasburicasa por vía intravenosa durante 30 minutos, una vez al día, o 300 mg /m² (o 10 mg/Kg) de alopurinol por vía oral, dividido en tres dosis y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico (20-40 mEq por litro de fluido). Todos los pacientes recibieron hidratación (aproximadamente 3 L/m²/día). El tratamiento en ambos grupos se instauró 4 horas antes del inicio de la quimioterapia de inducción y se mantuvo entre 5 y 7 días. La variable principal del estudio fue el área bajo la curva de la concentración de ácido úrico plasmático desde el inicio del estudio hasta transcurridas 96 horas (AUC0-96).

En el análisis por intención de tratar, la media de AUC0-96 fue 128 ± 70 mg/dL.hora para el grupo de rasburicasa y 329 ± 129 mg/dL.hora para el grupo de alopurinol (p< 0,0001). Es decir, los pacientes tratados con rasburicasa mostraron una reducción de 2,6 veces en la exposición al ácido úrico en relación con los pacientes tratados con alopurinol.

La variable secundaria del estudio es el porcentaje de reducción de ácido úrico 4 horas después de la primera dosis del agente hipouricemiente previo al inicio de la quimioterapia de inducción. Los pacientes randomizados a rasburicasa alcanzaron un 86% de reducción versus 12% en los pacientes tratados con alopurinol (p<0,0001).

En un estudio de cohortes⁽³⁾ con 131 pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma con alto riesgo de complicaciones o hiperuricemia antes del inicio de quimioterapia, se midieron las concentraciones plasmáticas; la media fue de 5,7 mg/dL antes de la administración de la rasburicasa y descendieron a 0,5 mg/dL en las 4 horas posteriores a la primera dosis (antes del inicio de la quimioterapia) (p>0,0001). Se midieron las concentraciones séricas de creatinina en el grupo de pacientes con hiperuricemia (n=65) y sin hiperuricemia (n=66) al inicio del tratamiento y transcurridas

24 horas. Los niveles descendieron significativamente en ambos grupos, pero los más beneficiados fueron los pacientes hiperuricémicos.

SEGURIDAD

Los principales efectos adversos de rasburicasa son: fiebre (6,8%), vómitos (1,4%), náuseas (1,7%), diarrea (0,9%), cefalea (0,9%), reacciones alérgicas (0,6%), broncoespasmo y otras reacciones anafilactoides (en algunos pacientes se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa que ha conducido a prohibir la reutilización del tratamiento).

Rasburicasa está contraindicada en pacientes con déficit de G-6-P-DH, ya que la digestión enzimática del ácido úrico en alantoína produce peróxido de hidrógeno, por lo que se ha observado anemia hemolítica en estos pacientes⁽¹⁾.

El alopurinol utilizado en estas mismas condiciones tampoco se caracteriza por una especial toxicidad. Puede ocasionar cuadros de hipersensibilidad, aunque la mayoría de ellos son moderados (erupciones cutáneas, prurito y leucopenia transitoria)⁽⁴⁾.

ÁREA ECONÓMICA

| Medicamento | Dosis | Coste tratamiento/Kg/día | Coste (PVL+4% IVA) de tratamiento completo/Kg |
|--------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Fasturtec 1,5 mg. viales | 0,20 g/Kg/día | 8,3 € | 50 € (6 días) |
| Alopurinol 300 mg. comp | 100 mg/Kg/día | 0,04 € | 0,4 € (10 días) |

CONCLUSIONES

Rasburicasa se ha mostrado más eficaz que alopurinol en cuanto al porcentaje de reducción de la concentración plasmática de ácido úrico. Además, rasburicasa produce una disminución de la hiperuricemia preexistente, por lo que no es necesario retrasar en exceso el inicio de la quimioterapia (en contraste con lo que ocurre con alopurinol). No obstante, sería deseable la realización de estudios comparativos de rasburicasa con alopurinol, para determinar si una mayor reducción y más rápida de la concentración de ácido úrico se traduce en un descenso significativo de las complicaciones metabólicas debidas al síndrome de lisis tumoral o en una menor necesidad de hemodiálisis debido a insuficiencia renal.

RECOMENDACIÓN

Rasburicasa se muestra como una nueva alternativa para el tratamiento de la hiperuricemia asociada al síndrome de lisis tumoral con un coste muy elevado que aconseja establecer medidas de control de su uso delimitándolo exclusivamente a los pacientes con leucemias agudas o linfomas no Hodgkin de elevada carga tumoral en los que el nivel de ácido úrico está elevado previo al inicio de la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fasturtec. Ficha técnica. Laboratorio Sanofi-Synthelabo. 2001.
2. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998-3003.
3. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697-704.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. www.portalfarma.com. Madrid; 2002.

**HOJA DE PRESCRIPCIÓN ESPECIAL DEL MEDICAMENTO:
RASBURICASA.**Nombre del paciente:N^a historia:..... Médico:

Servicio: Cama: Fecha:

Peso: Kg Dosis: 0,20 mg/Kg/día.....

Fasturtec® (Rasburicasa) es de administrado por vía intravenosa en 50 mL de suero fisiológico durante 30 minutos.

Diagnóstico:Leucemia linfoide aguda N^o leucocitos /mm³:

Linfomas no Hodking con elevada carga tumoral

Otras leucemias o linfomas con elevada carga tumoral.....

Concentración de ácido úrico previo al inicio de la quimioterapia: mg/dL

Nota: Para monitorizar el ácido úrico en los pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento con rasburicasa, deberá seguirse el siguiente procedimiento de manipulación de las muestras, para evitar la degradación *ex vivo*. El ácido úrico debe analizarse en plasma. La sangre debe recogerse en tubos prerrefrigerados que contengan heparina como anticoagulante. Las muestras han de sumergirse en un baño de hielo y procesarse lo antes posible.