

GLUCARPIDASA

PRESENTACIONES HABITUALES

Vial 1.000 UI =2 mg de proteína

Sinónimos: carboxipeptidasa*

**Aunque habitualmente se emplean como sinónimos, carboxipeptidasa hace referencia a una familia general de enzimas mientras que glucarpidasa hace referencia al enzima carboxipeptidasa G2 obtenido de manera recombinante.*

INDICACIÓN TOXICOLÓGICA

Tratamiento de la intoxicación por altas dosis de metotrexato en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 28 días de vida).

La glucarpidasa es una enzima bacteriana recombinante con una alta afinidad por el metotrexato y los análogos del folato en los sistemas intravascular e intratecal, que hidroliza rápidamente el metotrexato a su metabolito inactivo DAMPA (ácido 2,4-diamino-N10-metilpteroico) y que reduce la concentración plasmática de metotrexato un 97%. Debido a su tamaño, la glucarpidasa no penetra en el interior de las células ni atraviesa la BHE, de tal manera que glucarpidasa no neutralizará ni el metotrexato ni el metotrexato poliglutamato del interior de las mismas.

El uso de la glucarpidasa debe valorarse de forma individualizada y quedará sujeto a los protocolos establecidos en cada centro. Su utilización debe ser considerada precozmente (antes de las 42h, contadas desde el inicio de la infusión) en caso de fallo renal producido por el MTX y la consecuente excreción retardada. La aparición de concentraciones plasmáticas inesperadamente altas de metotrexato, en un contexto de eliminación retardada de causa no renales también una indicación a considerar para su uso.

Como referencia, en varios protocolos del grupo de trabajo PETHEMA, se recomienda valorar su uso cuando la concentración de metotrexato sea tan elevada que su efecto no se pueda revertir solo con ácido fólico y establecen este umbral en concentraciones de metotrexato a las 36-42h del inicio de la infusión superiores a 100 µmol/L cuando el metotrexato se administró en perfusión continua de 24 horas. De forma orientativa se sugiere una valoración individual con concentraciones entre 10 y 100 µmol/L. Otras guías hablan de utilizar glucarpidasa con valores mayores de 10 µmol/L en la hora 42 cuando el metotrexato se administró en 3-24 horas. La interpretación de las concentraciones plasmáticas y del riesgo de intoxicación debe realizarse teniendo en cuenta el incremento de creatinina.

GLUCARPIDASA

POSOLOGÍA ADULTOS Y NIÑOS

50 UI/kg en inyección IV rápida en 5 minutos. Dosis única entre las 48 y 60 horas posteriores a la infusión de HDMTX. Se han descrito experiencias de utilización de dosis inferiores, con una dosis máxima de 2000 UI.

En sobredosis accidental de metotrexate intratecal se recomienda administrar una dosis única 2000 UI de glucarpidasa intratecal diluida en 12 ml de cloruro sódico 0,9% administrada en 5 minutos, tan pronto como sea posible (FFT) junto a folínico intravenoso. Es importante considerar que glucarpidasa no atraviesa la BHE.

REACCIONES ADVERSAS

Más del 10% de los pacientes desarrollan anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad.

Otros efectos adversos observados con menor frecuencia son: hipotensión, cefalea, náuseas, vómitos, parestesias y rash cutáneo.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Deberá administrarse a mujeres gestantes si existe una clara indicación de uso del antídoto.

Se desconoce si la glucarpidasa pasa a la leche materna. En caso de uso, deberá detenerse la lactancia materna.

OBSERVACIONES

Se debe dejar un intervalo de 2-4 horas entre la administración de glucarpidasa y la dosis de ácido folínico (antes y después) porque éste es también sustrato de la glucarpidasa.

Reconstituir el vial con 1-2 mL de SF o API. Una vez reconstituido administrar inmediatamente o conservar en nevera (2-8°C) hasta un máximo de 4 horas.

Las concentraciones de MTX durante las 48h post-glucarpidasa, solo son fiables si se determinan mediante cromatografía, no mediante inmunoensayo que a día de hoy es el método mayormente utilizado en los hospitales. El inmunoensayo sobrestima el valor real del metotrexato, ya que mide el DAMPA como si fuera éste. A partir de las 48 -72 horas esta interferencia es mínima y los niveles obtenidos pueden servir de guía en la monitorización.

No es necesario el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática. No se aconseja la administración de dosis repetidas.

GLUCARPIDASA

Durante las 48 horas siguientes a la administración de glucarpidasa se debe mantener la misma dosis de ácido folínico que estaba recibiendo previamente el paciente, porque la glucarpidasa solo elimina el metotrexato circulante. El efecto catalítico de la glucarpidasa permanece durante 418 horas, y puede haber un rebrote en las concentraciones séricas del metotrexato a medida que la actividad de la glucarpidasa disminuye y el metotrexato se redistribuye de los tejidos a la circulación.

TRATAMIENTO PACIENTE DÍA

3500 UI = 4 viales

DISPONIBILIDAD HOSPITALES

- **Nivel A:** Valorar según se administren o no tratamientos con metotrexato a dosis altas.
- **Nivel B:** 4 viales

Estas recomendaciones hacen referencia a la disponibilidad teórica que sería recomendable para un centro según sus características de complejidad asistencial. Al tratarse de un medicamento de elevado coste podría valorarse la idoneidad de disponer de una dotación adecuada en uno a varios hospitales de referencia oncohematológica de cada comunidad autónoma.

Actualmente se trata de un medicamento comercializado en España.

Revisión realizada en colaboración con el grupo de trabajo GEDEFO de la SEFH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Voraxaze®. Ficha técnica del medicamento. CIMA. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Consultado el 25/03/2025.
2. Jesper Heldrup, Archie Bleyer, Laura Ramsey, Lauren Schaff, Brooke Bernhardt, Stefan Schwartz, Etienne Chatelut, Miriam Hwang, Carolina Ten, Martin Guscott, Scott Howard. New recommendations for reversal of high-dose methotrexate cytotoxicity with folinic acid. Review Cancer Chemother Pharmacol. 2025 Mar 13;95(1):41.
3. Thommy Svahn et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2017; 64: e26395.
4. Chan BS, Bosco AA, Buckley NA. Navigating methotrexate toxicity: Examining the therapeutic roles of folinic acid and glucarpidase. Br J Clin Pharmacol. 2025;91(3):628-635. doi:10.1111/bcp.16096

GLUCARPIDASA

5. Schaff LR, Carlow D, Schofield R, Wongchai V, Madzsar J, Hyde A, Reiner AS, Panageas KS, DeAngelis LM, Mellinghoff IK, Lobbous M, Nabors LB, Grommes C. Low-Dose Planned Glucarpidase Allows Safe Outpatient High-Dose Methotrexate Treatment for CNS Lymphoma. JCO Oncol Pract. 2024 Oct;20(10):1384-1390. doi: 10.1200/OP.24.00080.
6. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. Oncologist. 2018 Jan;23(1):52-61. doi:10.1634/theoncologist.2017-0243. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29079637; PMCID: PMC5759822.
7. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, Jayaprakash N, Ivy P, Castle V, Muraszko K, Moertel CL, Trueworthy R, Hermann RC, Moussa A, Hinton S, Reaman G, Poplack D, Adamson PC. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. J Natl Cancer Inst. 2004 Oct 20;96(20):1557-9. doi: 10.1093/jnci/djh270. PMID: 15494606.
8. Bradley AM, Buie LW, Kuykendal A, Voorhees PM. Successful use of intrathecal carboxypeptidase G2 for intrathecal methotrexate overdose: a case study and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Apr;13(2):166-70. doi: 10.1016/j.clml.2012.09.004. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23084403.