



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



CARTAS AL DIRECTOR

Posible toxicidad fulminante por ácido holotransretinoico en una paciente con leucemia promielocítica aguda

Possible fulminant toxicity by all-trans-retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia

Sr. Director:

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo de leucemia mieloide aguda (LMA) relativamente rara, cuya incidencia real todavía no está bien definida. El intervalo de edad donde predominan la mayoría de casos es entre 10–60 años, a diferencia de otros tipos de LMA donde la incidencia aumenta a partir de los 55 años¹.

Para esta patología, el tratamiento combinado con ácido holotransretinoico (ATRA, tretinoína, Vesanoid®, Roche) y quimioterapia, ha conseguido unos resultados de supervivencia superiores al 70%¹. El mecanismo de acción del ATRA para esta enfermedad, de momento no está bien establecido^{2,3}.

El tratamiento de inducción de un paciente de entre 20 y 70 años, recién diagnosticado de LPA, según la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia/Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas (FEHH/PETHEMA) que actualmente sigue el protocolo PETHEMA/HOVON LPA2005, consiste en ATRA administrado desde el día +1 por vía oral a dosis de 45 mg/m²/día dividido en dos tomas hasta la obtención de remisión completa o hasta un máximo de 90 días e idarubicina a dosis de 12 mg/m² los días +2, +4, +6 y +8 de tratamiento mediante infusión intravenosa. Además, se recomienda pautar dexametasona en bolus intravenoso 2,5 mg/m²/12 h del día +1 al +15 si la cifra de leucocitos al diagnóstico o durante las dos primeras semanas es superior a 5×10⁹/l, como prevención del síndrome del ATRA³.

Durante el tratamiento de inducción puede ser necesario la suspensión temporal de ATRA si se presenta hepatotoxicidad manifestada como un aumento de los niveles de bilirrubina sérica, transaminasas o fosfatasa alcalina cinco veces por encima de los valores normales^{2,3}. Se indica que en cuanto mejoren los síntomas y la condición clínica del paciente lo permita, se debe reintroducir el tratamiento con ATRA³.

El ATRA sufre metabolismo hepático a través del citocromo P450, motivo por el que se deben considerar las posibles interacciones con fármacos inductores e inhibidores de este enzima⁴.

Descripción del caso

Mujer de 33 años sin antecedentes patológicos de interés, que ingresa, remitida desde su centro de salud, por presentar anemia, trombopenia y aparición de hematomas espontáneos en las últimas semanas. La analítica realizada en el servicio de urgencias refleja: leucocitos 7,6×10⁹/l (4–11), hemoglobina 9,2 g/dl (12–17,5), plaquetas 14×10⁹/l (140–400) y bilirrubina total (BT) 0,7 mg/dl (0,2–1,4). Ingresa en el servicio de hematología donde es diagnosticada de LPA de riesgo intermedio (menos de 10×10⁹/l leucocitos; menos de 40×10⁹/l plaquetas)³. A partir de ese momento (día +1) se inicia el tratamiento de inducción siguiendo las recomendaciones FEHH/PETHEMA. Además empieza profilaxis antifúngica con posaconazol según las directrices de la National Comprehensive Cancer Network⁵. Tres días más tarde, comienza a realizar deposiciones líquidas (2–3 diarias) sin productos patológicos (ausencia de sangre, moco o pus). Sospechando que el posaconazol pueda ser el agente causal de las diarreas, que todavía no han cesado, el día +13 se retira este fármaco y se sustituye por fluconazol. En ese momento los niveles de BT son de 1,1 mg/dl. Dos días después la frecuencia de deposiciones diarreicas aumenta a 7–8 diarias y los niveles de BT son de 3,1 mg/dl y bilirrubina directa (BD) 1,9 mg/dl. Al día siguiente presenta cerca de 18 deposiciones diarreicas, un abdomen muy distendido e intenso dolor abdominal. Los niveles de BT son de 5,3 mg/dl y BD 4,3 mg/dl por lo que se decide suspender el ATRA por toxicidad gastrointestinal y hepática. El día +18 presenta gran distensión abdominal, escaso peristaltismo intestinal (solo dos deposiciones), niveles de BT 9,2 mg/dl y BD 8,5 mg/dl, dificultad respiratoria (aunque con radiografía de tórax y saturación de oxígeno normales) y acidosis metabólica por lo que se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Este mismo día se sustituye fluconazol por anfotericina B liposomal. Los siguientes días, se suceden con un empeoramiento clínico generalizado de la paciente, llegando el día +24 al pico máximo de niveles de BD 16,4 mg/dl y BT 17,4 mg/dl. Durante todo el ingreso hospitalario los niveles de transaminasas son normales. En un

broncoaspirado mientras permanece en UCI, se aísla *Enterobacter cloacae* multiresistente. Si bien, en todo momento los hemocultivos y coprocultivos resultan negativos. Finalmente, la paciente entra en fracaso multiorgánico con sospecha de shock séptico refractario y fallece el día+25 del inicio del tratamiento de inducción. No se concede la necropsia.

Discusión

La toxicidad hepática y gastrointestinal por ATRA está bien descrita. Según el grupo FEHH/PETHEMA la toxicidad hepática puede cursar con una elevación de bilirrubina hasta en un 16% de pacientes y suele presentarse de forma precoz (días o semanas)³. Distintos artículos sostienen la presencia de toxicidad hepática en pacientes tratados con ATRA aunque esta suele ser de carácter moderado^{2,6}. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, aunque se presenta mayoritariamente en forma de náuseas y vómitos (51%) y dolor abdominal (superior a 25%)³ también puede manifestarse como diarreas (23%) y distensión abdominal (11%)². Se aplicó el algoritmo de causalidad de Naranjo para valorar la asociación entre la administración de ATRA y la aparición de toxicidad hepática y gastrointestinal siendo el resultado obtenido de *posible*. Esta reacción adversa se comunicó al centro de farmacovigilancia de nuestra comunidad autónoma.

El síndrome del ATRA, que puede aparecer hasta en un 25% de los pacientes, se debe sospechar cuando aparece uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, fiebre inexplicable, ganancia de peso, edemas periféricos, hipotensión, fallo renal agudo, insuficiencia cardíaca congestiva y especialmente por infiltrados pulmonares intersticiales y derrame pleural o pericárdico¹. Puesto que la paciente no presentó ninguno de estos síntomas y que por protocolo FEHH/PETHEMA recibió profilaxis con dexametasona intravenosa, no pensamos que dicho síndrome sea el causante de la muerte de la paciente.

Finalmente, recomendamos considerar la posible interacción entre ATRA y los inhibidores del citocromo P450 como son los antifúngicos azoles. Al metabolizarse el ATRA por el CYP3A4 y CYP2C9 y considerando que fluconazol inhibe ambos citocromos y posaconazol inhibe el CYP3A4, pensamos que esta interacción podría aumentar la toxicidad de ATRA por una disminución de su metabolismo^{7,8}. La ficha técnica indica que «no se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad

de la tretinoína⁴». No obstante en Micromedex aparece que la interacción con fluconazol podría aumentar el riesgo de sufrir toxicidad por ATRA de forma rápida, probable y con una gravedad moderada. Por ello, se deberían monitorizar los signos y síntomas de toxicidad por ATRA y reducir la dosis si estos se presentan².

Bibliografía

1. Sanz M, Grimwade D, Tallman M, Lowenberg B, Fenaux P, Estey E, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009 Feb;113(9):1875–91.
2. Micromedex Healthcare Series [database on the Internet] [Citado noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
3. Subirà M, Batlle M, Besses R, Rodríguez L, Urbano-Ispizúa A. *Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas*. 4ª edición FEHH/PETHEMA; Octubre 2007.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Vesanoid® cápsulas blandas 10 mg [Actualizado Agosto 2009]. [Citado noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es>.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer related infections.(V.2.2009). [Citado noviembre de 2009]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
6. Fenaux P, Wang Z, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;313:101–28.
7. Vanier K, Mattiussi A, Johnston D. Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(5):403–4.
8. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel J, Beretz L, Ubeaud-Sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):779–92.

P. Mas Morey^{a,*}, M. Nigorra Caro^a, A. Cladera Serra^b y J. Nicolás Picó^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Son Llàtzer, Illes Balears, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Son Llàtzer, Illes Balears, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmas1@hsl.es (P. Mas Morey).

doi: 10.1016/j.farma.2010.03.004