



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax

Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax

Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández,
Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc,
María Carmen Rosado-María

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias. España.

Autor para correspondencia

Carmen Carriles Fernández
UGC Farmacia. Hospital Universitario
Central de Asturias. Avenida Roma s/n.
33011 Oviedo, España.

Correo electrónico:
carrilesfer@gmail.com

Recibido el 19 de febrero de 2019;
aceptado el 17 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11230

Cómo citar este trabajo

Carriles-Fernández C, Ordóñez-Fernández L, Arias-Martínez A, Menárguez-Blanc R, Rosado-María MC. Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax. *Farm Hosp*. 2019;43(5):166-7.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad hematológica que consiste en la proliferación clonal de linfocitos B, maduros e inmunocompetentes. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la infiltración linfocítica y progresiva de la médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos, y entre las manifestaciones principales destacan astenia, síndrome anémico, plaquetopenia e infecciones. También son comunes los síntomas B (fiebre inexplicable > 38 °C, sudoración nocturna y pérdida de peso no justificada). Es la leucemia adulta con mayor incidencia en países occidentales, ya que supone el 20-40% de todas ellas. El 70% de los pacientes se diagnostica tras los 65 años y es más frecuente en varones¹.

Entre los tratamientos autorizados para la leucemia linfocítica crónica está el venetoclax, una molécula pequeña que actúa como inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2². Una de las reacciones adversas graves que produce es la anemia hemolítica autoinmune (AHA), una enfermedad rara que afecta a todas las edades. Su principal característica es la hemólisis de hematíes sensibilizados (recubiertos de autoanticuerpos) que son eliminados por el sistema macrófagico, especialmente en el bazo. La confirmación diagnóstica se basa en un resultado positivo de la prueba de Coombs³. Además de producirse por medicamentos, la AHA puede ser secundaria a una enfermedad sistémica, infecciones, inmunodeficiencias primarias u otras enfermedades autoinmunes^{3,4}.

La AHA se caracteriza por una disminución de las cifras de hemoglobina y clínica aguda, factores variables según cada paciente. El tratamiento inicial se basa en corticoterapia durante un periodo prolongado, por lo que muchos pacientes desarrollan resistencia y es necesario el empleo de una segunda línea con rituximab, esplenectomía o fármacos inmunosupresores³.

Descripción del caso

Paciente varón de 74 años de edad, diagnosticado en septiembre de 2010 de leucemia linfocítica crónica de tipo B estadio I según la clasificación Rai¹ (linfocitosis y adenopatías) y estadio B según la clasificación de Binet¹ (hemoglobina \geq 10 g/dl; plaquetas \geq 100.000 mm³/l y tres o más áreas linfáticas afectadas). Jubilado, activo en la vida rural y sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes médicos de interés presenta síndrome prostático.

El paciente recibió varias líneas de tratamiento: alemtuzumab, seis ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) e ibrutinib. Tras progresión a todas ellas, el paciente presentaba buen estado general (*performance status* según la Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG-PS] 0-1), y como cuarta línea de tratamiento se solicitó venetoclax a través de la aplicación de Situaciones Especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica autoinmune; Venetoclax,
Leucemia linfática crónica.

KEYWORDS

Autoimmune hemolytic anemia; Venetoclax;
Chronic lymphocytic leukemia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

La administración del fármaco requiere una escalada de dosis de 20 mg a 400 mg diarios en cinco semanas, una estrecha monitorización de los parámetros analíticos y la administración de medicación concomitante por alto riesgo de síndrome de lisis tumoral. El paciente inició el tratamiento en marzo de 2017 hospitalizado para prevenir el síndrome de lisis tumoral, administrándose elevada hidratación, alopurinol 100 mg/día y rasburicasa 0,2 mg/kg/día. Estas medidas ayudan a eliminar más rápidamente los metabolitos tóxicos como el ácido úrico, el potasio o el fósforo.

Tras la hospitalización, el paciente recibió el alta hospitalaria con la máxima dosis de venetoclax, destacando como evento adverso una neutropenia febril que se resolvió con suspensión temporal del fármaco y administración de filgrastim.

En abril de 2018, el paciente acudió al hospital por disnea de mínimos esfuerzos, taquipnea y astenia que le impedía desarrollar sus actividades diarias. Se mostraba tendente al sueño y con elevada fatiga, sin edemas ni oliguria. Resultados analíticos de interés: hemoglobina 5,7 g/dl, hematocrito 17,4%, volumen corpuscular medio 123,4 fl, leucocitos $4,08 \times 10^3/\text{mm}^3$ y neutrófilos $0,97 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Inicialmente se pautaron dos concentrados de hemafíes, observándose un empeoramiento de las cifras de hemoglobina. Se solicitó frotis de sangre periférica y se realizó el test de Coombs, que fue positivo para AHAI.

Se inició protocolo de tratamiento para AHAI con corticoides (metilprednisolona 1.000 mg/24 h) por vía intravenosa y evitando las transfusiones para impedir nuevas hemólisis. Se suspendió el tratamiento con venetoclax por relacionarse como causa de la AHAI.

Tras varios días de tratamiento con corticoides sin mejoría en las cifras de hemoglobina, se inició rituximab intravenoso como segunda línea, según pauta habitual de 375 mg/m² semanal durante cuatro semanas. Las cifras de hemoglobina remontaron hasta 9 g/d, permitiendo el alta hospitalaria y control ambulatorio. Se notificó la reacción adversa a venetoclax al Centro de Farmacovigilancia Autonómico.

Discusión

Venetoclax es un medicamento relativamente nuevo y la evidencia científica disponible en cuanto a su seguridad es escasa. Aunque en la ficha

técnica² no se recoge como reacción adversa la AHAI, sí se ha notificado en estudios como el publicado en 2016 por Stilgenbauer *et al.*⁵. Además, en el informe de posicionamiento de la AEMPS se refleja que un 4,4% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de venetoclax experimentaron esta reacción⁶. En la base de datos de reacciones adversas a nivel europeo, EudraVigilance, existen siete notificaciones de AHAI relacionadas con venetoclax (enero de 2019).

No se conoce bien el mecanismo por el cual venetoclax puede producir AHAI, aunque se han descrito dos vías principales: por la alteración de antígenos de los glóbulos rojos que producen anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con antígenos inalterados, y por asociación del fármaco con estructuras del glóbulo rojo que generan un antígeno que desencadena la reacción inmune⁷. Resulta paradójico que venetoclax se utilice para tratar la AHAI cuando es una reacción adversa conocida del mismo, tal y como se recoge en el estudio publicado por Lacerda *et al.*⁸.

La reacción adversa parece estar relacionada con el uso de venetoclax, aunque no se puede descartar que sea secundaria a la patología de base del paciente. Es frecuente observar el desarrollo de citopenias autoinmunes secundarias en la leucemia linfocítica crónica, especialmente AHAI (10-15%) y trombocitopenia (2-15%)⁹.

La retirada del fármaco y la instauración del tratamiento consiguieron una mejoría en las cifras de hemoglobina del paciente, así como su estabilidad clínica. Por este motivo, la AHAI se relacionó principalmente con el venetoclax. Se aplicó el algoritmo de imputabilidad Naranjo¹⁰ y se notificó la reacción adversa como probable. Este caso refleja la posibilidad de desarrollar AHAI con el venetoclax y la importancia de la notificación de reacciones adversas en fármacos nuevos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. 2008. *Blood* 111:5446.
2. European Medicines Agency. Ficha Técnica de Venetoclax (Venclyxto®) [consultado 30/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_es.pdf
3. Anemia hemolítica autoinmune. Orphanet Urgencias 2017 [consultado 30/01/2019]. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/AnemiaHemoliticaAutoinmune_ES_es_EMG_ORPHA98375.pdf
4. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014; 30:66.
5. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):768-778.
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto) en leucemia linfocítica crónica [consultado 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>
7. Schrier SL. Hemolytic anemia due to drugs and toxins. Uptodate, revisión de abril de 2019 [consultado 07/05/2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/bvgcsalud.a17.csinet.es/contents/hemolytic-anemia-due-to-drugs-and-toxins?search=anemia%20hemol%C3%ADtica%20inducida%20por%20f%C3%A1rmacos&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_rank=1#H253178517
8. Lacerda MP, Guedes NR, Yamakawa PE, Pereira AD, Fonseca ARBMD, Chauffaille MLF *et al.* Treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia with del (17p). *Ann Hematol.* 2017;96(9):1577-1578.
9. Sang M, Parikh SA. Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):29-38.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.