

INJURIA SUBENDOCÁRDICA SIN EVIDENCIA DE ATEROSCLEROSIS RELACIONADA CON INFUSIÓN DE OBINUTUZUMAB

IGNACIO M. SANTARELLI¹, EDUARDO A. IBACETA ALANIZ², CONSTANZA P. CABO², BRUNO GUARINO²,
GREGORIO CORDINI³, SOFÍA I. FERNÁNDEZ¹, MARCELO J. MELERO¹

¹Departamento de Medicina, ²División de Cardiología, ³División de Hematología,
Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra CD20, empleado en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica. Los eventos cardiovasculares fatales han sido descritos, pero solo en pacientes con antecedentes cardiovasculares conocidos. Presentamos el caso de un hombre adulto con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que desarrolló injuria subendocárdica, sin evidencia de aterosclerosis coronaria, durante la primera infusión de obinutuzumab.

Palabras clave: obinutuzumab, injuria subendocárdica, reacción adversa, leucemia linfocítica crónica

Abstract *Subendocardial injury with no evidence of atherosclerosis associated with obinutuzumab infusion.* Obinutuzumab is a fully humanized monoclonal antibody against CD20 used in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Fatal cardiovascular events have been described, but only in patients with known cardiovascular records. We report the case of an adult male with a high-risk chronic lymphocytic leukemia who developed subendocardial injury, with no evidence of coronary atherosclerosis, during the first administration of obinutuzumab.

Key words: obinutuzumab, subendocardial injury, adverse reaction, chronic lymphocytic leukemia

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido contra el receptor CD20 presente en células B, aprobado por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada y refractaria. Usualmente es bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y la mielotoxicidad¹. Se han descrito eventos cardiovasculares fatales, pero solo en pacientes con antecedentes cardiovasculares conocidos².

Presentamos el caso de un hombre adulto con diagnóstico de LLC de alto riesgo que, poco después del inicio de su primera infusión de obinutuzumab, desarrolló angor y elevación de troponina, pero sin evidencia de lesiones ateroscleróticas coronarias, necrosis ni miocarditis.

Caso clínico

Varón de 67 años que fue internado en nuestro hospital para recibir de forma programada su primera infusión de obinutuzumab como parte del tratamiento de una LLC de alto riesgo, diagnosticada pocos meses antes a raíz de adenomegalias e hiperleucocitosis.

Dentro de sus antecedentes médicos se destacaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo (100 paquetes/año) y hepatitis B crónica que estaba siendo tratada con tenofovir. No tenía ningún antecedente cardiovascular conocido.

Al momento del ingreso estaba hemodinámicamente estable, y en el examen físico se constató palidez, hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. Los datos de laboratorio relevantes eran anemia (hemoglobina 7 g/dl), hiperleucocitosis (133 570 células/ μ l) y elevación de lactato deshidrogenasa (598 U/l). El electrocardiograma (ECG) obtenido antes del inicio de tratamiento era normal.

Luego de la administración de premedicación (paracetamol, hidrocortisona y difenhidramina) se inició la infusión de 100 mg de obinutuzumab a razón de 25 mg/h, regulada por bomba de infusión continua.

Transcurridos 30 minutos, el paciente se quejó de la aparición repentina de un dolor retroesternal opresivo, no irradiado, con una intensidad 9/10, asociado a sudoración profusa. Un nuevo ECG mostró rectificación global del segmento ST y negativización de ondas T en la cara inferolateral. Se detuvo la infusión y a los pocos minutos el dolor desapareció. La Figura 1 muestra el electrocardiograma inicial, el obtenido durante el dolor y el correspondiente a la remisión de los síntomas.

Recibido: 7-VII-2021

Aceptado: 26-VII-2021

Dirección postal: Ignacio M. Santarelli, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

e-mail: isantarelli@fmed.uba.ar

La troponina basal fue de 11 ng/l, y alcanzó un pico de 273 ng/l a las 3 horas. El ecocardiograma Doppler informó función sistólica del ventrículo izquierdo normal sin trastornos de la motilidad parietal global ni segmentaria. Se realizó una cineangiografía coronariografía que no demostró lesiones ateroscleróticas (Fig. 2). Una cardioponancia posterior fue negativa para necrosis o signos de miocarditis.

El tratamiento con obinutuzumab fue suspendido y reemplazado por ibrutinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, con lo que el paciente alcanzó la remisión completa de su enfermedad sin efectos adversos asociados. En controles posteriores a los 6 meses y al año, se encontraba asintomático y libre de enfermedad.

Discusión

Históricamente, el tratamiento de la LLC era principalmente paliativo. La introducción del anticuerpo monoclonal contra la proteína CD20 rituximab, combinado con fludarabina y ciclofosfamida (régimen DCR) o bendamustina (esquema BR), modificó el pronóstico e incrementó la supervivencia³.

CD20 es una proteína expresada en la superficie de las células B desde el estadio pre-B hasta que las células post-germinales se diferencian a células plasmáticas. Como CD20 no se libera ni internaliza en las células B normales, sirve como un blanco ideal para el tratamiento de malignidades de células B maduras como la LLC¹.

Los anticuerpos monoclonales pueden actuar por tres mecanismos: 1) citotoxicidad dependiente de anticuerpos,

2) citotoxicidad dependiente del complemento, y 3) muerte celular directa mediante inhibición de la proliferación y apoptosis¹. A su vez, los anticuerpos monoclonales contra CD20 se clasifican en dos grupos. Los del tipo I, como rituximab y ofatumumab, provocan la translocación y estabilización de CD20 en microdominios lipídicos (*rafts*, en inglés) de la membrana plasmática, e inducen una potente citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales del tipo II, como obinutuzumab, actúan mediante la muerte celular directa y citotoxicidad dependiente de anticuerpos⁴. La mayor capacidad de obinutuzumab para generar muerte celular, con menor activación del complemento, radica en el fragmento cristalizante (Fc) modificado mediante glicoingeniería⁵.

Freeman y col. demostraron que la primera infusión de obinutuzumab como tratamiento de LLC genera una rápida destrucción de células B circulantes que se asocia a un pico plasmático de citoquinas como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que probablemente explique sus efectos adversos⁶.

Las reacciones relacionadas a infusión (RRI) de fármacos son aquellas que aparecen durante la administración de una droga o agente biológico⁷. Los efectos adversos más frecuentes del obinutuzumab son neutropenia, trombocitopenia, infecciones y RRI. De hecho, en un estudio aleatorizado, las RRI fueron la principal razón de abandono del tratamiento⁸. Ha habido comunicaciones de

Fig. 1.— Electrocardiogramas. A: Al ingreso, con repolarización normal. B: Durante la infusión de obinutuzumab. Se observa aplanamiento de las ondas T e infradesnivel del segmento ST en cara inferolateral. C: Remisión de los cambios electrocardiográficos luego de la suspensión de la infusión con el paciente asintomático

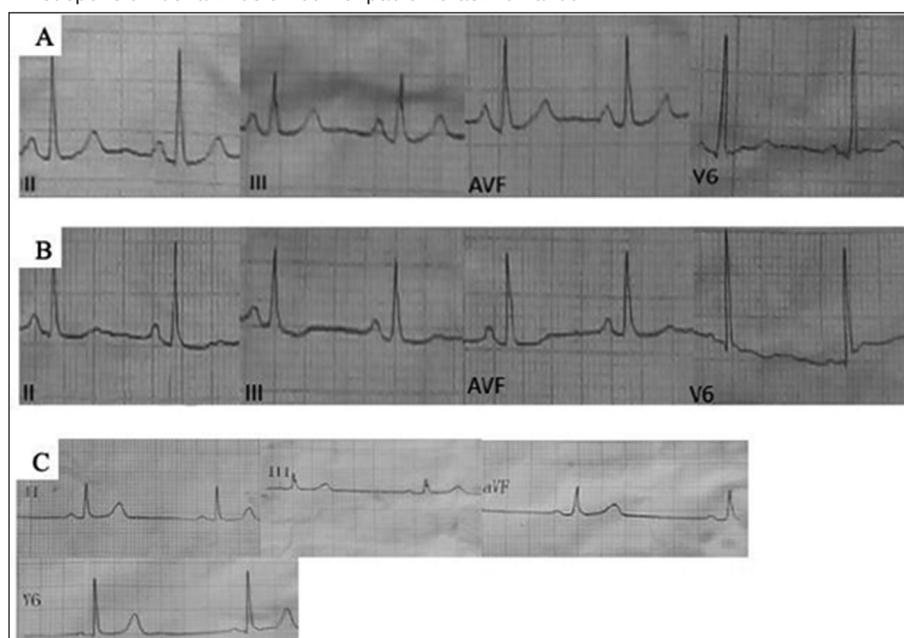
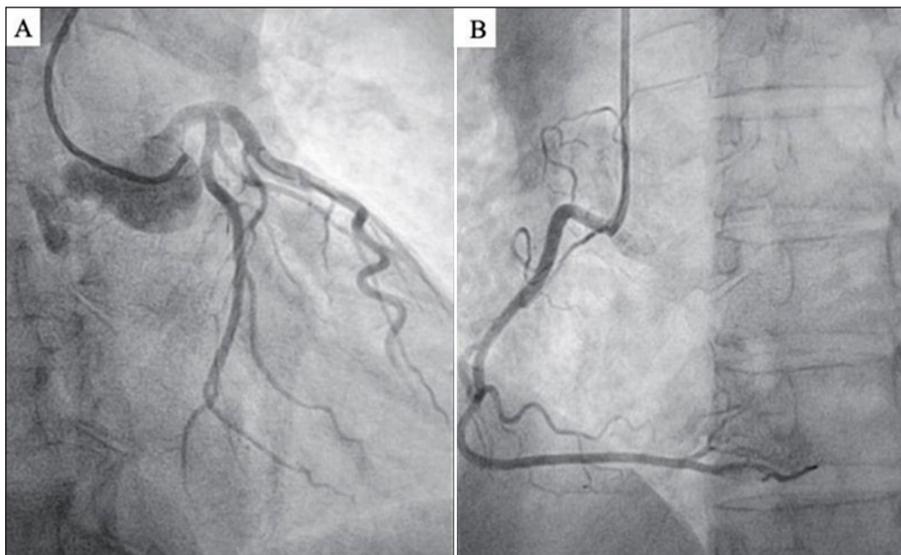


Fig. 2.— Cinecoronariografía sin lesiones. A: Arteria coronaria izquierda y sus ramas. B: Arteria coronaria derecha dominante



infarto agudo de miocardio como RRI de rituximab, pero en pacientes con enfermedad coronaria preexistente. Los mecanismos propuestos fueron vasoconstricción coronaria, la generación de un ambiente protrombótico y proinflamatorio, e inestabilidad de placa causados por la liberación de citoquinas y endotelina 1 (ET-1)^{9, 10}.

Nuestro paciente era portador de algunas de las características propuestas por Freeman para predecir mayor riesgo de experimentar una RRI con obinutuzumab: esplenomegalia, leucocitosis y enfermedad pulmonar preexistente. El riesgo también es mayor cuando se cumplen: expresión de CD20 en células de LLC con inmunofenotipo CD19+CD5+, mayor expresión de CD16 en células NK CD56+, neutropenia y un genotipo de Fc γ R con mayor afinidad⁵.

Según las recomendaciones del estudio CLL11⁸, la primera dosis de obinutuzumab debe administrarse dividida en 2 días consecutivos: 100 mg el día 1, y 900 mg el día 2. Los restantes tratamientos se administran como dosis completa¹¹. La eficacia y seguridad de obinutuzumab como tratamiento de LLC también se demostró en estudios posteriores¹²⁻¹⁴.

Con la presentación clínica de nuestro paciente, consistente en angor, apoyada por la franca elevación de la troponina, hicimos el diagnóstico provisorio de infarto agudo de miocardio sin elevación del ST. La ulterior demostración mediante cinecoronariografía de arterias coronarias sanas nos llevaron a considerar la posibilidad de que la presentación se enmarcara en el concepto infarto

de miocardio con arterias coronarias sin lesiones obstructivas (MINOCA, por sus siglas en inglés)¹⁵. No obstante, por la ausencia de necrosis y de miocarditis, el cuadro clínico fue compatible con una injuria subendocárdica. Esto aconteció en un paciente con arterias coronarias sin lesiones demostrables por cineangiografía, y se relacionó temporalmente a la infusión de obinutuzumab.

El hecho de que los síntomas y los cambios electrocardiográficos se desencadenaran poco después del inicio de la administración del anticuerpo monoclonal, respaldado por la desaparición casi inmediata luego de su suspensión, nos llevaron a sospechar que el obinutuzumab podría haber sido el desencadenante. Si fuera el caso, y en la misma línea de pensamiento que en informes similares relacionado a rituximab, creemos que la liberación de citoquinas y ET-1 habrían tenido un papel fundamental.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Shah A. New developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of obinutuzumab. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1113-22.
2. U.S. Food & Drug Administration. GAZYVA® (Obinutuzumab) - Highlights of prescribing information. En: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125486s017s018lbl.pdf; consultado febrero 2021.
3. Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD, et al. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in

- the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial. *Blood* 2015; 125: 2779-85.
4. Salles G, Morschhauser F, Lamy T, et al. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood* 2012; 119: 5126-32.
 5. Freeman CL, Dixon M, Houghton R, et al. Role of CD20 expression and other pre-treatment risk factors in the development of infusion-related reactions in patients with CLL treated with obinutuzumab. *Leukemia* 2016; 30: 1763-6.
 6. Freeman CL, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Pattern of cytokine release in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with obinutuzumab and possible relationship with development of infusion related reactions (IRR). *Blood* 2014; 12: 4674.
 7. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a Single Tertiary Hospital. *Oncology* 2014; 86: 127-134.
 8. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-10.
 9. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-73.
 10. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 356-62.
 11. Hoy SM. Obinutuzumab: a review of its use in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2015; 75: 285-96.
 12. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278-91.
 13. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019; 380: 2225-36.
 14. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
 15. Cohen Arazi H, Iglesias R, Duronto E, et al. GRECO (Grupo de Estudio de Enfermedades Coronarias). Isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas: MINOCA-INOCA. Revisión para la toma de decisiones. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 253-70.