

CIRUGÍA DE URGENCIA EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Dr. Julio Talaván Serna¹ / Dr. Vicente Conesa Marín¹ / Dr. Fernando Murciano García¹ / Dra. Concepción Rubio Jiménez¹ / Dr. Luis Belmonte Bayo¹ / Dra. Sandra Rodríguez Martínez²

¹ F.E.A especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Médico residente en la especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria. Servicio de Urgencias. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

Se describe el manejo perioperatorio de un paciente de 67 años con leucemia linfática crónica (LLC) en tratamiento con ibrutinib y dabigatrán, intervenido de urgencia por estallido traumático del ojo. Conviene realizar una completa anamnesis para conocer la evolución de la enfermedad hematológica, contando con analítica reciente con bioquímica, hemograma y coagulación. La valoración del riesgo de sangrado de la cirugía y la optimización de la hemostasia con transfusión de plaquetas puede ser necesaria.

PALABRAS CLAVE

ibrutinib, cirugía, leucemia, hemostasia, sangrado

EMERGENCY SURGERY IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA TREATED WITH IBRUTINIB. CASE REPORT

ABSTRACT

The perioperative management of a 67-year-old patient with CLL treated with ibrutinib and dabigatran who underwent emergency surgery for traumatic eye burst is described below. It is recommended to carry out a complete anamnesis to know the evolution of the haematological disease, with recent laboratory tests with biochemistry, blood count and coagulation. Assessment of bleeding risk from surgery and optimization of hemostasis with platelet transfusion may be necessary.

KEYWORDS

ibrutinib, surgery, leukaemia, haemostasis, bleeding

INTRODUCCIÓN

El ibrutinib es un fármaco utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas¹ como la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma de células del manto y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Actúa inhibiendo de forma irreversible la tirosina de Bruton (BTK) que interviene en las vías de señalización antigénica y maduración de los linfocitos B y se halla implicada en la patogenia de varias neoplasias linfoides de células B¹⁻⁴. Se metaboliza en el hígado y requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática. La eliminación renal es mínima, inferior al 10 % de la dosis administrada.

Entre los efectos secundarios de este fármaco se encuentran las arritmias, infecciones, reactivaciones virales, citopenias, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, accidentes cerebrovasculares, tumores, erupciones cutáneas, trastornos digestivos, oculares y neurológicos, hipertensión y el incremento del sangrado por alteración en los procesos de señalización plaquetar, inhibiendo la GP1b y la GPVI en la adhesión y agregación por el factor de von Willebrandt y el colágeno⁴. Además puede inducir trombopenia^{1,2}. No obstante, gran parte de los mecanismos por los cuales el ibrutinib incrementa el riesgo de sangrado no son bien conocidos y el riesgo de hemorragia es difícil de precisar al existir una enorme variabilidad interindividual en la respuesta ante dicho fármaco⁴, sin que existan factores predictores.

Además, el ibrutinib se asocia a un incremento del riesgo de arritmias auriculares subsidiarias de tratamiento anticoagulante. Todo ello supone una complicación añadida en los pacientes tratados con dicho fármaco y que van a ser sometidos a cirugía¹, existiendo escasos estudios sobre el manejo perioperatorio en cirugía urgente ante el potencial incremento del riesgo de sangrado.

INFORME DEL CASO CLÍNICO

Varón de 67 años de edad sin alergias conocidas, con antecedentes previos de litiasis renal, trombosis venosa profunda complicada con un tromboembolismo pulmonar y LLC tipo

B de 8 años de evolución en seguimiento por hematología. En tratamiento con dabigatrán (75 mg/ 12 h) a consecuencia del evento trombotico y con ibrutinib (420 mg/ 24 h) en el contexto de la LLC, aunque previamente recibió tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) con recidiva posterior de su enfermedad hematológica. La última dosis de ibrutinib y dabigatrán había sido 10 horas antes de su llegada a urgencias. Destaca como antecedentes quirúrgicos una resección transuretral de próstata y una cirugía de hernia inguinal izquierda. Ingresó por urgencias tras traumatismo de alta energía en la órbita con estallido y sangrado del globo ocular izquierdo. Se decide realizar cirugía urgente para revisión de la herida y valorar la realización de evisceración o enucleación del globo ocular según los hallazgos intraoperatorios.

En la analítica destaca una discreta leucocitosis (11,95 mm³) a expensas de linfocitos (60,2%) en el contexto de su LLC, y una cifra de TTPA ratio discretamente alargada (1,41). Los restantes valores de bioquímica, hemograma y hemostasia son normales. El electrocardiograma muestra un ritmo sinusal a 70 latidos/minuto, con aplanamiento de las ondas T en V4-V6, y AVF, sin otras incidencias.

Debido al tratamiento con dabigatrán y al riesgo de sangrado activo previsto durante la cirugía por los daños en la arteria y vena oftálmica se decide, previa consulta con hematología, revertir su acción con la administración endovenosa de idarucizumab (2,5 g), y se pauta transfusión con 1 pool de plaquetas debido a los antecedentes de tratamiento con ibrutinib.

Se realiza una anestesia general intravenosa (TIVA) de 2,5 h de duración con 1 mg de midazolam, 0,1 mg de fentanilo, 200 mg de propofol y 80 mg de rocuronio. La intubación orotraqueal se lleva a cabo con un tubo anillado del nº 7. El mantenimiento anestésico se efectúa con perfusión continua de remifentanilo y propofol. A destacar en la cirugía la revisión de la cavidad orbitaria y la evisceración del globo ocular. Se aprecia un sangrado leve, controlable mediante una cuidadosa hemostasia con medidas locales, evitando dañar el paquete vascular del ojo. Tras la cirugía sin incidencias se procede a revertir el bloqueo neuromuscular con sugammadex

Notas Clínicas

(200 mg) y se extuba al paciente, pasando posteriormente a la unidad de recuperación postanestésica (URPA) para ser trasladado a planta de hospitalización, de donde es dado alta a su domicilio a las 48 h sin complicaciones con la reintroducción de su medicación habitual.

DISCUSIÓN

Existen escasos estudios sobre el conocimiento de médicos y pacientes respecto al riesgo de sangrado asociado al ibrutinib¹. Los acontecimientos hemorrágicos del ibrutinib son de diversa índole⁴, incluyendo cuadros de sangrado digestivo, hematomas subdurales y hematuria. Sin embargo la incidencia, factores de riesgo y naturaleza de esos episodios hemorrágicos no han sido correctamente identificados debido a la heterogeneidad de los estudios realizados y a la ausencia de criterios estandarizados para definir la cuantía del sangrado⁴, habiéndose descrito un mayor riesgo de hemorragias leves en los pacientes que toman ibrutinib sin observarse un incremento en las hemorragias graves respecto a los no tratados con este fármaco⁴. El porcentaje de hemorragias en los pacientes tratados con ibrutinib se ha caracterizado como leve en más de la mitad de los casos, con 4-8% de hemorragias graves y <1 % de hemorragias fatales¹. No obstante, existe una gran variabilidad en el riesgo de sangrado asociado al ibrutinib que se justifica por las diferencias en la dosificación, la concomitancia de otros tratamientos anticoagulantes o antiagregantes, la severidad de la trombopenia, enfermedades de base y posiblemente también por las diferencias individuales en la función plaquetar¹; todo ello dificulta el hallazgo de un predictor fiable del riesgo de sangrado.

Como se ha comentado anteriormente, el ibrutinib se asocia a un incremento de arritmias subsidiarias de tratamiento con fármacos anticoagulantes; además las discrasias sanguíneas se asocian con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. El tratamiento concomitante con ibrutinib y antagonistas de la vitamina K no está recomendado, pero se admite su uso con

heparinas, anticoagulantes orales directos y generalmente, también de antiagregantes (AINES, ácido acetil salicílico o clopidogrel) en pacientes con alto riesgo de trombosis¹. Siempre se debe considerar el riesgo/beneficio de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario en los pacientes tratados con ibrutinib, pues se incrementa el riesgo de sangrado¹.

En caso de intervención quirúrgica, se aconseja suspender el ibrutinib 7 días antes de la cirugía si esta tiene un elevado riesgo de sangrado o 3 días si el riesgo de sangrado es bajo y puede ser controlado con métodos locales⁵. Se recomienda reiniciarlo 1-3 días después de la intervención si no se han presentado complicaciones. En caso de cirugía urgente, donde no ha podido realizarse la suspensión del fármaco, la transfusión de plaquetas hasta lograr un umbral del 50% de plaquetas frescas consigue corregir la hemostasia, según estudios *in vitro*¹. Conviene valorar el riesgo de sangrado de la propia intervención, el tiempo transcurrido desde la última dosis de ibrutinib, la comorbilidad del enfermo y los tratamientos asociados, particularmente si el paciente toma anticoagulantes o antiagregantes.

En nuestro caso, ante el potencial riesgo de complicaciones hemorrágicas sobre el área ocular y la dificultad para efectuar una adecuada hemostasia en caso de daños sobre el paquete vascular del ojo, unido al tratamiento con dabigatrán e ibrutinib, se decidió no demorar la cirugía y optimizar la función plaquetar comprometida por el tratamiento con ibrutinib mediante la transfusión de un pool de plaquetas y la administración de idarucizumab para revertir los efectos anticoagulantes del dabigatrán. A las 48 h de la cirugía el paciente reintrodujo el tratamiento con ibrutinib y el dabigatrán, sin incidencias destacables.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Notas Clínicas

BIBLIOGRAFÍA

1. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(5): 835-47.
2. Seiter K, Stiefel MF, Barrientos J, Shaikh A, Ahmed N, Baskind P, Liu D. Successful treatment of ibrutinib-associated central nervous system hemorrhage with platelet transfusion support. *Stem Cell Investig.* 2016; 3: 27.
3. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jdrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Zhang L, Baher L, Cheng M, Lee D, Beaupre DM, Rule S. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015; 126(6): 739-45.
4. Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis *Blood Adv.* 2017; 9(12): 772-8. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001883
5. Lebas D, Preta LH, Leguern A, Modiano P, Wiart T. Haemorrhagic complications following ibrutinib intake after dermatological surgery. *Ann Dermatol Venereol.* 2020; 147(11): 775-9.