

Liposomas de citarabina en líquido cefalorraquídeo tras la administración del fármaco. A propósito de un caso

GALLEGO ÚBEDA M¹, TOVAR POZO M¹, JIMÉNEZ ROLANDO M², CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA¹

¹ Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria

² Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid (España)

Fecha de recepción: 10/03/2018 - Fecha de aceptación: 25/04/2018

RESUMEN

La citarabina liposomal se emplea por vía intratecal para el tratamiento y la profilaxis de linfomas en sistema nervioso central (SNC). Paciente mujer de 62 años diagnosticada de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B estadio IV con infiltración en SNC que inicia tratamiento con citarabina liposomal intratecal. Dos meses y medio después de la última administración del fármaco, en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) se objetivan unas imágenes redondeadas,

sin núcleo y de tamaño compatible con el de los leucocitos. La formulación de citarabina liposomal es similar en tamaño y apariencia a los glóbulos blancos sanguíneos, información fundamental a tener en cuenta a la hora de interpretar el resultado del análisis del LCR de pacientes tratados con el fármaco. Las vesículas de liposoma que albergan la citarabina permanecen tiempo en el LCR y se podrían confundir con leucocitos o con microorganismos dando lugar a una interpretación errónea del análisis.

Palabras clave: **Citarabina liposomal, leucocitos, líquido cefalorraquídeo, linfoma, sistema nerviosos central.**

Cytarabine liposomes detection in cerebrospinal fluid after the drug administration

SUMMARY

Liposomal cytarabine is used for the treatment (and prophylaxis) of central nervous system (CNS) involvement in patients with lymphomas. A 62-year-old female patient with diffuse large B-cell lymphoma stage

IV with CNS, infiltration receives intrathecal liposomal cytarabine. Two and a half months after the last administration of the drug, cerebrospinal fluid (CSF) analysis reveals rounded images, without nucleus and similar in size to leukocytes. The lipo-

somal cytarabine formulation is similar in size and physical features to white blood cells. Care should be taken by clinicians in the interpretation of CSF results of patients previously treated with the drug. The liposome vesicles that contained cytarabine could be observed in CSF as leukocytes or microorganisms and could assist clinicians on wrong decision-making.

Key Words: **Liposomal cytarabine, leukocytes, cerebrospinal fluid, lymphoma, central nervous system.**

INTRODUCCIÓN

Citarabina es un agente antineoplásico específico de la fase S del ciclo celular que actúa fundamentalmente a través de la inhibición de la síntesis de ADN.

La duración de la exposición de las células neoplásicas a sus concentraciones citotóxicas es un determinante importante de su eficacia¹.

Este fármaco se emplea por vía intratecal en el tratamiento y la profilaxis de leucemias y linfomas en sistema nervioso central (SNC).

Desde el año 2004 existe comercializada una formulación de citarabina liposomal (Depocyte®) que permite un espaciamiento de dosis del fármaco para el tratamiento de la infiltración en SNC.

Los liposomas son vesículas integradas por una bicapa de fosfolípidos y un compartimento acuoso central donde pueden

disolverse los medicamentos. Estas formulaciones son capaces de entrecruzar las membranas celulares y prolongar el tiempo de vida medio en plasma de los fármacos. Además, los liposomas permiten que la cantidad de fármaco administrada pueda ser reducida considerablemente y su toxicidad limitada².

En los pacientes con infiltración del SNC se realizan análisis periódicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) para conocer la infiltración meníngea de células leucémicas o linfomatosas así como la detección de recaídas tras el tratamiento³. La formulación de citarabina liposomal es similar en tamaño y apariencia a los glóbulos blancos sanguíneos. Es fundamental tener esta similitud en cuenta a la hora de interpretar el resultado del análisis del LCR de pacientes tratados con el fármaco⁴.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 62 años diagnosticada en noviembre 2016 de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B estadio IV con infiltración en SNC, hepática, cardiaca y uterina.

En noviembre 2016 inicia tratamiento con el esquema R-CHOEP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona) + terapia triple intratecal (citarabina + metotrexato + hidrocortisona) bisemanal que tras dos administraciones se cambia a citarabina liposomal 50 mg (Depocyte®) intratecal. La paciente recibe 4 administraciones de citarabina liposomal (inicio el 7/12/2016 y última dosis el 18/01/17), así como metotrexato a altas dosis (3 g/m²) tras el segundo ciclo de R-CHOEP. A partir del tercer ciclo se administra Depocyte el día +1 del ciclo. Aparece una complicación infecciosa que obliga a parar dos meses el tratamiento.

Durante el seguimiento de la paciente se llevan a cabo los controles rutinarios: hemogramas, gasometrías y análisis periódicos de LCR bioquímicos y citológicos.

Se reanuda el tratamiento con el cuarto ciclo, y en el análisis del LCR correspondiente al 30/03/2017 (dos meses y medio después de la última administración de Depocyte®) se objetivan unas imágenes redondeadas, sin núcleo y de tamaño similar al de los leucocitos. Tanto del examen en fresco en el laboratorio como el de anatomía patológica objetivaron las mismas imágenes.

Se realizó PCR para virus y criptococco en LCR y también RM craneal para asegurar que el origen de las partículas no era infeccioso, siendo ambas pruebas negativas. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y se encontraron casos similares en los que las imágenes evidenciadas se correspondían con los liposomas de la citarabina administrada previamente.

Por otro lado, se pudo constatar que en la citometría de flujo del LCR realizada en el mes de enero (última dosis de citarabina liposomal) ya se objetivaban dichas imágenes.

DISCUSIÓN

Ante las imágenes “sospechosas” en LCR de nuestra paciente se llevaron a cabo pruebas complementarias confirmando, mediante PCR del LCR, cultivos y RM craneal, que el origen no era infeccioso. También se descartó afectación por linfomas a través de citometría de flujo del LCR.

Según datos recogidos en la ficha técnica del producto el diámetro medio de partícula de la citarabina liposomal es aproximadamente de 20 a 30 µm y no sólo posee un tamaño sino también una apariencia similar a los glóbulos blancos sanguíneos¹. Esta información, las características de las partículas encontradas (similares a leucocitos pero sin núcleo) junto con la ausencia de patología infecciosa y tumoral hizo pensar que las imágenes obtenidas en el LCR de la paciente podrían corresponderse con la citarabina liposomal.

Los datos farmacocinéticos de citarabina liposomal proporcionados por el fabricante muestran una semivida de eliminación comprendida entre 100 y 263 horas para un intervalo de dosis entre 12,5 mg y 75 mg (nuestra paciente estaba en tratamiento con la dosis de 50 mg). Teniendo en

cuenta estos datos y lo publicado en diversos casos clínicos donde la permanencia de estas partículas liposomales en LCR se objetivaba después de 30³ y 47 días⁵ de la administración del fármaco, las estructuras liposomales podrían permanecer un tiempo más o menos prolongado después de su administración en el LCR de estos pacientes³.

Destacar que en nuestra paciente las partículas (ya detectadas tras la primera administración de citarabina liposomal) parecen seguir presentes tres meses después de la última administración del fármaco, período mayor al encontrado tanto en nuestra revisión bibliográfica como en los datos proporcionados por el laboratorio fabricante.

Diversos autores ponen de manifiesto el desconocimiento sobre el contenido (fármaco cristalizado o colecciones de membranas ricas en triglicéridos con ausencia del fármaco) de estas vesículas halladas al cabo del tiempo⁶⁻⁹, si bien hay que tener en cuenta que aunque se tratase de citarabina esta probablemente no alcanzaría concentraciones citotóxicas¹⁰.

CONCLUSIÓN

Es importante conocer la vida media de la citarabina liposomal en LCR así como su apariencia similar a los glóbulos blancos a la hora de analizar LCR de pacientes tratados con este fármaco, de lo contrario las vesículas de liposoma que albergan la citarabina se podrían confundir con leucocitos o con microorganismos dando resultados erróneos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha Técnica de Depocyte [Internet]. [cited 2017 Dec 21]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01187001/FT_01187001.pdf.
2. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come. *Pharmacol Rev*. 2016 Jun;68(3):701-87.
3. González Vilanova MM, Blas Fraga C. Detección de liposomas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con linfoma no Hodgkin [Internet]. *PortalesMedicos.com*; 2016 [cited 2017 Dec 20]. Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/liposomas-liquido-cefalorraquideo-linfoma-no-hodgkin/>.
4. Sacristán Santos M, García Solaesa V, García Berrocal B, San Segundo Val I, Rivera Reigada ML, Moyano Maza JC, et al. Hallazgo de partículas liposomales de citarabina en líquido cefalorraquídeo. V Congreso Nacional del Laboratorio Clínico; 2011. p. 212.
5. Boyd K, Jenner M, Treleaven J, Kenny J, Rhoades E. Liposomal cytarabine in cerebrospinal fluid. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):679-679.
6. Mangraviti, D. and Genzen, J. R. (2010), Clinical laboratory identification of liposomal cytarabine in cerebrospinal fluid. *Am. J. Hematol.*, 85:459-460. doi:10.1002/ajh.21710.
7. Kim S, Turker MS, Chi EY, et al. Preparation of multivesicular liposomes. *Biochim Biophys Acta*. 1983;728:339-348.
8. Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery. *Prog Lipid Res*. 2002;41:392-406.
9. Ellena J, Le M, Cafiso DS, et al. Distribution of phospholipids and triglycerides in multivesicular lipid particles. *Drug Delivery*. 1999;6:97-106.
10. Kim S, Khatibi S, Howell SB, McCully C, Balis FM, and Poplack DG (1993b) Prolongation of drug exposure in cerebrospinal fluid by encapsulation into DepoFoam. *Cancer Res*. 53:1596-1598.