



Diarrea grave por idelalisib

Grave diarrhea associated with idelalisib administration

Introducción

El idelalisib es el primer fármaco que inhibe la fosfatidilinositol 3 quinasa p110 delta (PI3Kdelta), la cual es hiperactiva en los tumores de células B, y es fundamental para multiplicar las vías de señalización que impulsan la proliferación, localización, retención y supervivencia de las células malignas en los tejidos linfoides y en la médula ósea^{1,2}.

Está indicado, en combinación con rituximab, en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que hayan recibido al menos un tratamiento previo o como primera línea en pacientes con la delección 17p o la mutación TP53, no candidatos a quimioinmunoterapia. También está indicado en el tratamiento como monoterapia en pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractarios a dos líneas previas¹.

Se administra por vía oral a dosis de 150 mg/12 horas. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son: exantema, pirexia, aumento de los triglicéridos, neumonitis, infecciones, neutropenia, diarrea/colitis y aumento de las transaminasas, siendo estos últimos los de mayor gravedad (grado 3 o más)^{1,3}.

Describimos el caso de un paciente en tratamiento con idelalisib que desarrolló episodios graves de diarrea/colitis en exposiciones sucesivas al fármaco.

Descripción del caso

Varón de 58 años diagnosticado de LLC tipo B y sin evidencia de progresión de la enfermedad que cinco años después presenta crecimiento y progresión de adenopatías inguinales, axiales y cervicales. Recibe 6 ciclos con el esquema rituximab (375 mg/m² IV de inicio, 500 mg/m² IV dosis sucesivas), fludarabina (25 mg/m² IV) y ciclofosfamida (250 mg/m² i.v.), alcanzando remisión parcial con persistencia de la enfermedad, presencia de cariotipo complejo y aparición de delección del gen p53. Por estas características inicia tratamiento con idelalisib (150 mg/12 horas v.o.) combinado con rituximab (dosis inicial de 375 mg/m² IV, dosis posteriores de 500 mg/m² IV).

A los tres meses de inicio del tratamiento ingresa por diarrea líquida de 4 días evolución, con 7-8 deposiciones al día, sin productos patológicos, acompañada de dolor abdominal mesogástrico continuo que cede parcialmente con la deposición, con febrícula pero sin náuseas ni vómitos. Los resultados de los coprocultivos y hemocultivos realizados son negativos. En la TAC abdominal se observan asas de colon ascendente de calibre aumentado, engrosamiento mural y realce de la pared compatible con el diagnóstico de colitis inflamatoria. Se suspende el tratamiento con idelalisib y se inicia sueroterapia y analgesia. Evoluciona con pico febril y deterioro general, por lo que se añade ciprofloxacino (400 mg/12 h IV), sustituyéndose posteriormente por piperacilina/tazobactam (4 g/6 h IV).

Como complicaciones derivadas del ingreso, el paciente desarrolla un neumotórax durante la canalización de una vía central y, durante dos días en UCI, presenta diarrea cuantiosa con alteraciones hidroelectrolíticas que requieren reposición volémica y electrolítica y aporte de nutrición parenteral.

A la semana de tratamiento antibiótico se origina alteración de la función renal y, debido al deterioro clínico a nivel digestivo, recibe corticoides (budesónida 9 mg/24 h VO que es sustituida por metilprednisolona 60 mg/24 h IV por persistencia de la diarrea) y rifaximina (200 mg/6 h VO). Tras siete días con corticoides sistémicos se observa una mejoría del dolor abdominal (llegando a desaparecer), con disminución del número y la cantidad de deposiciones y recuperación del estado general. En el momento del alta hospitalaria se mantiene prednisona (50 mg/24 h VO) hasta resolución completa de los síntomas.

A los dos meses del alta hospitalaria reanuda el tratamiento con idelalisib (100 mg/12 h VO) y dos meses después el paciente reingresa por un nuevo episodio de colitis, aunque más leve que el primero. Se suspende idelalisib definitivamente y se inicia sueroterapia de soporte. A las 24 h continúa con diarrea profusa (10 deposiciones líquidas diarias) y pico febril, por lo que se inicia



antibioterapia con levofloxacino (500 mg/24 h IV), que es sustituido por meropenem (1 g/8h IV). Los coprocultivos y hemocultivos fueron negativos. Después de una semana con tratamiento antibiótico se inicia terapia con corticoides sistémicos a 1 mg/kg/día, presentando mejoría del estado general, con disminución del número de deposiciones al cabo de una semana de tratamiento, por lo que es dado de alta hospitalaria con prednisona oral hasta resolución completa de los síntomas.

Discusión

EL idelalisib es un nuevo citostático oral que ha demostrado eficacia significativa en el tratamiento de la LLC y el LF refractario, así como un tolerable perfil de seguridad durante los ensayos clínicos.

Los efectos adversos más frecuentes documentados en los estudios pivotaes tras la administración de idelalisib son: pirexia (34,5%), neutropenia (27,3%), fatiga (25,5%) y náuseas (25,5%)⁵. En un 19,1% de los pacientes se dieron casos de diarrea, pero únicamente el 3,64% del total de sujetos analizados presentaron al menos un episodio de diarrea de grado III/IV⁵. Sin embargo, en la práctica clínica se han notificado un mayor número de casos de diarrea o colitis grave y/o fatal de tipo III/IV, hepatotoxicidad, neumonitis y perforación intestinal, lo que ha originado que la FDA haya advertido de su gravedad a través de un "black box warning" en la información del medicamento⁴.

Se han observado dos tipos de diarrea en los ensayos clínicos con idelalisib. Un primer tipo de diarrea que tiende a ser autolimitada se produce en las primeras ocho semanas y es de intensidad leve a moderada (grado I a II) y responde a los fármacos antidiarreicos. El segundo tipo de diarrea tiende a producirse más tarde (incluso meses después), a veces con agravación rápida, y no responde o lo hace muy pobremente a la terapia empírica antibiótica y antidiarreica (fármacos antimotilidad), siendo la más característica del fármaco. La diarrea relacionada con el idelalisib puede ser súbita o gradual y suele ser una diarrea acuosa, sin calambres, sin restos de sangre ni moco y con cultivo negativo. Las colonoscopias realizadas a estos pacientes revelan una apariencia histológica del colon consistente con una colitis linfocítica⁴.

Los casos respondieron al tratamiento con budesónida y/o corticoides sistémicos (prednisona o en algunos casos prednisolona, 1 mg/kg). La resolución de la diarrea se acorta con el inicio del tratamiento con corticoides (1-2 semanas) comparado con solo la interrupción del idelalisib (aproximadamente 1 mes)^{3,4}.

En base a las recomendaciones de un panel de expertos sobre los efectos adversos relacionados con el idelalisib (Fig. 1), en casos graves (siete o más deposiciones al día) o que requieran una hospitalización por razón de la reacción adversa, se recomienda interrumpir la administración de idelalisib, monitorizar al paciente durante una

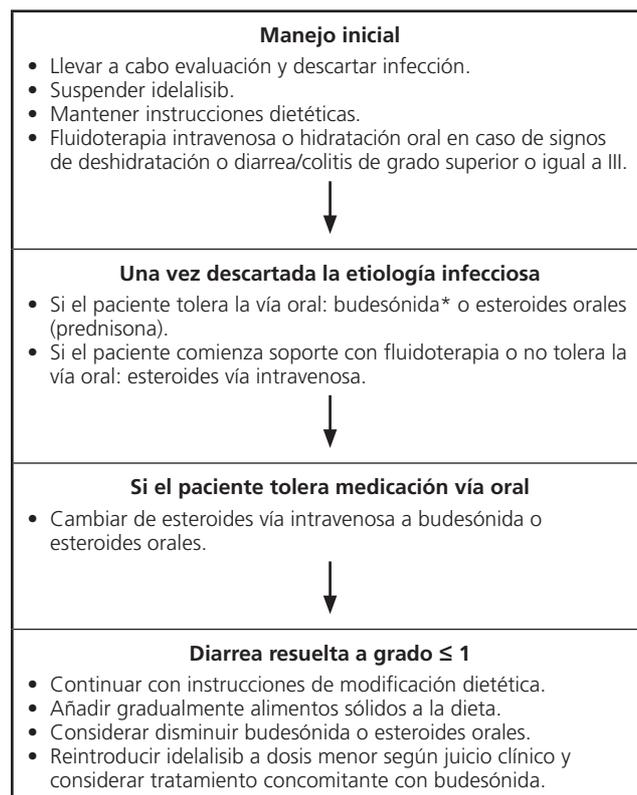


Figura 1. Algoritmo de manejo de diarrea grado II no resuelta y diarrea grado III/IV Traducido de Coutré et al.⁴ *Dosis recomendada: 3 cápsulas de 3 mg por vía oral una vez al día (total 9 mg).

semana hasta resolución del cuadro diarreico y reiniciar el tratamiento a una dosis inferior (100 mg/12 horas)⁴. En los casos más graves, o cuando este efecto adverso vuelve a aparecer al reintroducir el fármaco, se recomienda la suspensión definitiva del mismo. Se aconseja la realización de una colonoscopia en casos atípicos de diarrea sanguinolenta o en aquellos en los que el tratamiento de intervención no resuelva la diarrea⁴.

Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado⁶, la reacción adversa queda clasificada como definida, basándonos en la secuencia temporal, la mejoría tras la retirada del fármaco, la reaparición tras la reexposición al mismo y la no existencia de posibles causas alternativas. Esta reacción adversa fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia correspondiente.

En conclusión, describimos el caso de un paciente que sufrió una reacción adversa grave (diarrea grado III/IV) al idelalisib con reexposición que supuso la retirada final del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de relación económica.

Referencias

1. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica idelalisib [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 27/12/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf
2. Burger JA, Okkenhaug K. Haematological cancer: idelalisib-targeting PI3K δ in patients with B-cell malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Apr; 11(4): 184-6. PubMed PMID: 24642682.
3. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13; 370(11): 997-1007. PubMed PMID: 24450857.
4. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015 May 19:1-8. PubMed PMID: 25726955.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Zydelig. European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000 [consultado 27/12/2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
6. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

David Suárez del Olmo, Laura Corregidor Luna, Francisco José Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: suarezdelolmo@gmail.com
(David Suárez del Olmo).

Recibido el 8 de enero de 2016; aceptado el 7 de marzo de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10450