

Fentanilo de acción rápida como coadyuvante para el control de efectos adversos por inmunoterapia. Caso clínico

V. Amezcua-Hernández, J. García y J. Valdivia

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España

Amezcua-Hernández V, García J y Valdivia J. Fentanilo de acción rápida como coadyuvante para el control de efectos adversos por inmunoterapia. Caso clínico. Rev Soc Esp Dolor 2017;24(6):309-312.

ABSTRACT

The scientific advance and the appearance of immunotherapy in oncology, requires to know both its results in the form of survival, and the toxicity that this contributes.

Pharmacological stimulation of the immune system can cause distortions in the regulation of the immune system and alter the process of immune tolerance, favoring the appearance of excessive autoimmune reactions against healthy organs.

Autoimmune colitis is an immunorelated event that usually courses with diarrhea. Although the treatment axis is corticoids, it is not always possible to control the adverse effect or the pain that, sometimes, these treatment cause. In our case, the use of fast-acting fentanyl for pain control was able to act as a coadjuvant to the immunosuppressive treatment, slowing the intestinal transit and, consequently, favoring the control of the colitis.

Key words: Immunotherapy, medical oncology, colitis, autoimmunity, diarrhea, immediate release fentanyl.

RESUMEN

El avance científico y la aparición de la inmunoterapia en la oncología obliga a conocer tanto sus resultados en forma de supervivencia como la toxicidad que esta aporta.

La estimulación farmacológica del sistema inmune puede

producir distorsiones en la regulación del mismo, alterando el proceso de autotolerancia inmune y favoreciendo la aparición de reacciones autoinmunitarias desmedidas contra órganos sanos.

La colitis autoinmune es un evento inmunorrelacionado que cursa habitualmente con diarrea. Pese a que el eje del tratamiento es el tratamiento corticoideo, no siempre se consigue controlar el efecto adverso ni el dolor que, en ocasiones, esta provoca. En nuestro caso, la utilización de fentanilo de acción rápida para control del dolor consiguió actuar colateralmente como coadyuvante al tratamiento inmunosupresor, enlenteciendo el tránsito intestinal y, por consiguiente, favoreciendo el control de la colitis.

Palabras clave: Inmunoterapia, oncología, colitis, autoinmunidad, diarrea, fentanilo liberación inmediata.

CASO

Mujer 64 años, administrativa en centro de salud, sin otros antecedentes epidemiológicos destacables. Acude a urgencias por cambio de coloración y dolor en un nevus que ella tenía previamente. Se solicita valoración especializada por dermatólogo de referencia, quien realiza dermoscopia. Es informada como “lesión asimétrica en dos ejes, con heterogenicidad cromática y algunas áreas exentas de pigmento. Se identifica en superficie una red de pigmento atípica con presencia de pseudópodos en extremo superoexterno. No presencia de velo azul y ulceración incipiente de la misma”. Se toma muestra de la misma por tener alta sospecha de melanoma, cuyo diagnóstico es confirmado en la anatomía patológica definitiva. Cabe destacar que el índice de Breslow

de esa lesión era de 5,4 mm, por lo que siguiendo el protocolo asistencial vigente, se solicitó PET-TC como parte del estudio de extensión.

El PET-TC detectó focos hipermetabólicos múltiples hepáticos con un SUV comprendido entre 9,27 y 14,6 altamente sugestivos de metástasis hepáticas, además de foco de localización humeral con SUV de 18,2 que, en imágenes de fusión, se corresponde a piel y tejido celular subcutáneo compatible con tumor primario. Además, podían observarse afectación ganglionar múltiple axilar ipsilateral y una lesión infracentrítrica pulmonar que, aunque no captaba FDG, en imágenes de TC era altamente sugestiva de metástasis.

Se trataba, por tanto, de un melanoma maligno cutáneo T4N2 (mac) M1c (viscerales), estadio IV. Se solicitó la determinación del estatus mutacional de BRAF V600E, informando el patólogo que este no estaba mutado. En consecuencia, y en la fecha de presentación del caso clínico, se optó por iniciar un régimen de inmunoterapia con ipilimumab (anti CTLA-4) a 3 mg/kg cada 3 semanas, recibiendo un total de 4 dosis, pues en esa fecha ya se sabía que su eficacia era superior al estándar (dacarbacina).

La tolerancia al fármaco fue aceptablemente buena. La paciente, durante las revisiones iniciales, únicamente presentó un rash cutáneo localizado que se mitigó con la ayuda de corticoides tópicos y astenia de grado 1. Entre el 3^{er} y 4^o ciclo, la paciente acude al servicio de urgencias por un cuadro de dolor abdominal de características cólicas, localizado en FID, acompañado de fiebre termometrada de 38,2 °C y de diarrea sanguinolenta, con una media de 5-6 deposiciones diarias.

Se realizó analítica de sangre, donde destacaba una hipertransaminasemia leve, leucocitosis de 12.763 con 88 % de neutrófilos y una PCR corregida de 34,16 mg/dl. Se realizó placa abdominal (Figura 1) que mostraba una dilatación de asas más localizada en íleon terminal con edema de pared y signo del revoque de passman positivo. Se realizó TC abdominal complementario, donde se objetivaron unas “asas ileales de grosor parietal aumentado, con captación estratificada, apreciándose hipodensidad de capa submucosa, en probable relación con afectación inflamatorio-infecciosa en esta localización. Asimismo, se aprecia ingurgitación de vasos mesentéricos en vecindad (Figura 2).

Se ingresó en planta de hospitalización con el diagnóstico de sospecha de colitis secundaria a anti CTLA-4 y se inició tratamiento con nutrición parenteral y prednisona a 1 mg/kg, además de la suspensión del fármaco hasta que se resoluciona el cuadro. Aun así, no cedía ni el dolor ni la diarrea. Una vez descartada la presencia de un proceso infeccioso a nivel intestinal (cultivos para *C. difficile*, *campilobacter*, *shigiella*, *salmonella*, rotavirus, virus Norwalk del adulto, todos negativos), se instauró tratamiento con antidiarreicos (loperamida) y, dado que la paciente deman-

daba de manera cada vez más frecuente rescates con cloruro mórfico subcutáneo, se inició también tratamiento con fentanilo transdérmico a dosis de 25 mg cada 72 horas.

Aunque analíticamente los reactantes de fase aguda (PCR y VCM) y la alta sospecha de colitis autoinmune (leucocitos en heces y caprotectina muy elevada con respecto a nivel basal) iban decreciendo, clínicamente la paciente no mejoraba. Persistía cuadro de diarrea, con un incremento de las deposiciones (hasta 6-7), refractarias a antidiarreicos. A los 10 días se decidió iniciar tratamiento con budesonida 10 mg con la esperanza de que mejorara el cuadro. Se reforzó la fluidoterapia, orientada a corregir el déficit hidroelectrolítico y trastornos del equilibrio ácido base que la diarrea le estaba ocasionando.

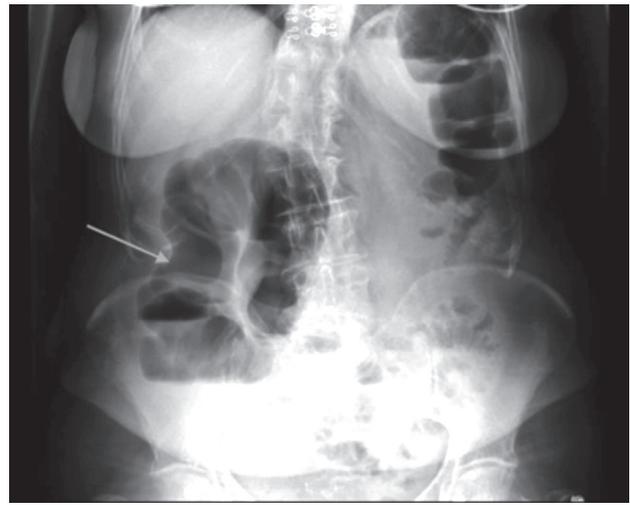


Fig. 1. Dilatación retrógrada de asas de intestino grueso consecuencia de una inflamación ileal.



Fig. 2. Asas ileales de grosor parietal aumentado consecuencia de ileítis secundaria a la administración de ipilimumab.

La paciente, pese a que era autónoma, presentaba crisis de dolor importantes (EVA basal 2; crisis de dolor EVA 8-9) cuando se tenía que levantar de la cama para ir al baño o en el momento de transición al sillón. Tenía dificultades de movilidad, secundarias a la poca ingesta calórica y al uso de corticoides a dosis inmunosupresoras con la consiguiente repercusión en el balance muscular y en la salud mineral ósea. Se solicitó valoración y tratamiento al servicio de rehabilitación pero, tras dos sesiones, se decidió postponer las mismas, pues al realizar valsalva se producían deposiciones diarreicas y la paciente, con las movilizaciones, tenía dolor abdominal. Todo ello generaba en la paciente una intensa angustia, pues veía mermada su calidad de vida de manera ostensible. De acuerdo a la lógica el tratamiento corticoideo debía continuar, pues el cuadro no estaba resuelto.

Haciendo una historia clínica minuciosa, orientada a interrogar a la paciente sobre aspectos cualitativos y cuantitativos, se catalogaron sus episodios como crisis claras de dolor irruptivo oncológico. Dado que la paciente estaba a dieta absoluta, presentaba ocasionalmente epigastralgias por el tratamiento corticoideo y, atendiendo a las preferencias de la misma, nos pareció, y le pareció, una buena vía de administración la intranasal. Era cómoda, fácil de enseñar a la paciente y podíamos tener cuantificado cuántos rescates precisaba la paciente diariamente. Elegimos por tanto fentanilo pectina intranasal de liberación rápida.

Con una única administración de 100 mcg, el dolor se calmaba pero llegaba a necesitar de 3 a 4 administraciones diarias. Se tituló al alza el fentanilo transdérmico que la paciente tenía como fármaco de base y se consiguió que solo se precisaran 1 o dos rescates en momentos muy puntuales.

Se reiniciaron las sesiones de rehabilitación programadas, instruyendo a la paciente para que utilizara también el fentanilo intranasal para controlar el dolor irruptivo procedimental, observando un progreso claro en la movilidad articular con disminución de la anquilosis y aumento del tono y la fuerza muscular conforme pasaban los días.

Como aspecto particular que nos llamó la atención, en nuestra paciente observamos un enlentecimiento del tránsito intestinal coincidente en el tiempo con la utilización de fentanilo de liberación rápida intranasal. Llegaron a conseguirse reducir las deposiciones de manera paulatina hasta 1 diaria de escasa cuantía. Ello producía una mejora lógica de su estado general y de su calidad de vida. La paciente se administraba una dosis adicional de fentanilo intranasal al mediodía, no ya por dolor, sino por quedar exenta de deposiciones durante la tarde y autogenerarse una sensación de seguridad. Sabía que no iba a tener diarrea.

El cuadro se resolvió clínica y radiológicamente en torno a los 33 días de ingreso, sin acentuaciones del dolor significativas.

Se consiguió dar el alta a la paciente y citarla para seguimiento y tratamiento ambulatorio por su patología de base.

DISCUSIÓN

La diarrea acuosa está frecuentemente asociada con la terapia anti CTLA-4 en un 27-54 % de los casos. Los síntomas suelen ocurrir a los pocos días o incluso a las semanas de iniciar la terapia. Tanto la colitis difusa aguda como la colitis crónica son los hallazgos más comunes en la endoscopia (8-22 %). Es mandatorio despistar las causas infecciosas que pueden causar la diarrea. La mayoría de los casos pueden manejarse con discontinuación de antiCTLA4 y terapia conservadora. Aquellos con toxicidad persistente grado 2 o toxicidad grado 3-4 en forma de diarrea deben ser sometidos a una evaluación endoscópica y requieren terapia con corticosteroides. Los casos resistentes a corticoides pueden responder a terapia antiTNF alfa, como el infliximab. La cirugía solo está reservada cuando la terapia médica falla o hay perforación intestinal.

El estreñimiento secundario a opioides es un efecto adverso bastante frecuente (1/10-1/100), descrito en las fichas técnicas. Los opioides de liberación inmediata aprobados para el dolor irruptivo también tienen estreñimiento, pues es una reacción adversa catalogada como específica de grupo. En nuestro caso, el fentanilo de liberación inmediata consiguió controlar la diarrea en un plazo muy corto de tiempo. Asimismo permitió la continuación del tratamiento rehabilitador, dotó de mayor autonomía a nuestra paciente y evitó de manera indirecta una acentuación de los desequilibrios del medio interno que produce la diarrea.

Actualmente vivimos en una era donde los tratamientos inmunoterápicos están demostrando en ensayos clínicos una eficacia sin parangón con tratamientos anteriores. No obstante, hay que tener claro que no están exentos de toxicidad. La diarrea es frecuente y la colitis –aunque en menor medida– puede aparecer también. El hecho de que el control de la misma con tratamiento inmunosupresor que contrarreste su mecanismo de acción no sea efectivo, hace que haya que explorar nuevas vías que colaboren de manera sinérgica con el tratamiento estándar. Por nuestra experiencia, y aprovechando el oportuno efecto secundario del enlentecimiento del tránsito intestinal del fentanilo, podemos concluir que puede ser una herramienta que ayude al control de estos pacientes.

Aunque no aparezcan como tratamiento disponible en las guías de control de la diarrea, convendría explorar si en casos seleccionados pueden ser de utilidad.

No obstante, somos conscientes de que la experiencia personal de un caso no es motivo suficiente para cambiar la práctica clínica, aunque sí que puede ser un aporte de luz que desemboque posteriormente en ensayos clínicos sometidos al método científico y aclaren el árido terreno

que es el manejo de efectos secundarios de la inmunoterapia refractarios al tratamiento convencional.

CONCLUSIÓN

Enlentecer el tránsito intestinal con opiáceos de acción rápida puede contribuir de manera sinérgica con el tratamiento corticoideo o inmunosupresor intravenoso al control de la diarrea, del dolor y del desequilibrio hidroelectrolítico que producen los nuevos fármacos inmunoterapéuticos.

De momento no están incluidos en las guías de práctica clínica habitual para el manejo de efectos adversos inmunorelacionados. Esta circunstancia puede ser una oportunidad para realizar un ensayo clínico con mayor número de pacientes, que esclarezca cuál es su verdadero papel en el control de complicaciones refractarias a los tratamientos sugeridos en su ficha técnica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Gupta A, de Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(4):406-17. DOI: 10.1111/apt.13281.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363(13):1290.
3. Lyseng-Williamson KA. Fentanyl pectin nasal spray. In breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs* 2011;25(6):511-22. DOI: 10.2165/11207470-000000000-00000.
4. Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, Gatti A, Lerzo GL, Revnic J, et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2012;20(3):565-73. DOI: 10.1007/s00520-011-1124-x.
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
6. World Gastroenterology Organisation. Practice Guideline. Common GI Symptoms. 2012.