

CASO CLÍNICO

Infeción pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib

Polymicrobial lung infection associated with idelalisib administration

Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias. España.

Autor para correspondencia

Adrián Rodríguez Ferreras
Avda. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.

Correo electrónico:
adrianrf7@gmail.com

DOI: 10.7399/fh.10866

Introducción

Idelalisib es un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ , cuya señalización es hiperactiva en muchas leucemias y linfomas de células B^{1,2}.

Se han documentado infecciones graves y mortales con idelalisib asociadas a *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y Citomegalovirus (CMV). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en base a las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo ha establecido recomendaciones de uso tras realizarse la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo del fármaco (Nota informativa AEMPS (7/2016)). Es preciso administrar profilaxis contra NPJ durante el tratamiento con idelalisib, manteniéndola 2-6 meses tras la interrupción del mismo, además de realizar regularmente una valoración clínica y analítica de infección por CMV, especialmente en pacientes con serología positiva o con antecedentes de infección. Los pacientes con viremia deben ser estrechamente monitorizados, debiéndose valorar la suspensión del tratamiento en caso de aparición de sintomatología clínica y mientras no se resuelva la infección^{3,4}.

Descripción del caso

Se describe el caso de un paciente varón de 68 años diagnosticado de leucemia linfática crónica (LLC) estadio B de Binet (Zap-, CD38+, deleción 13q y TP53-). El paciente recibió, durante 7 años, tratamientos secuenciales con rituximab-fludarabina-ciclofosfamida, rituximab-bendamustina y rituximab-clorambucilo. Ante la tercera progresión y dado que mantenía buen estado general, se inició cuarta línea con idelalisib-rituximab. Se descartó ibrutinib debido al riesgo de eventos adversos cardiovasculares al presentar el paciente una arritmia de base en tratamiento con digoxina⁵.

Los controles microbiológicos previos al inicio del tratamiento, siguiendo las recomendaciones de la AEMPS, resultaron negativos (CMV indetectable, linfocitos 136.000/ μ L y neutrófilos 8.100/ μ L). Se instauró profilaxis con cotrimoxazol. El rituximab fue suspendido tras un único ciclo por hiperleucocitosis (linfocitos 379.000/ μ L). Continuó idelalisib en monoterapia con respuesta subóptima: disminución de adenopatías con incremento progresivo del recuento linfocitario. No se realizaron controles periódicos de carga viral por CMV para verificar que la serología continuaba siendo negativa.

Tres meses tras iniciar idelalisib, el paciente experimentó cuadro febril de 40 °C (linfocitos 498.000/ μ L, neutrófilos 28.000/ μ L, procalcitonina 4,37 ng/mL), pautándose tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico con aparente resolución del proceso. No se valoró una posible infección por CMV en este caso. Quince días después ingresó por infección respiratoria de vías bajas con compromiso respiratorio y deterioro general importante. Inició tratamiento con levofloxacino (500 mg/12h IV), asociando ganciclovir (5 mg/kg/12 h) a las 48 horas ante sospecha de infección por CMV, suspendiéndose idelalisib. Dada la tórpida evolución, el paciente pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitorización estrecha y soporte ventilatorio mecánico. En los lavados nasales y broncoalveolares se documentaron, además de CMV (254.132 copias), NPJ y *Aspergillus niger*. En este contexto, se amplió el espectro de tratamiento con pentamidina (4 mg/kg/24 h) y voriconazol (200 mg/12 h).

Una vez controlado el cuadro crítico (mejoría de lesiones pulmonares y disminución de copias de CMV, <500) el paciente fue trasladado a la unidad de hospitalización con mantenimiento de respiración asistida, instaurándose tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (5 mg/kg/día) 15 días más y pentamidina (4 mg/kg/24 h) 21 días más.

Tras 36 días de ingreso, el paciente fue dado de alta con recomendación de mantenimiento de fisioterapia respiratoria y soporte nutricional,

PALABRAS CLAVE

Idelalisib; Infección pulmonar; Leucemia linfática crónica; Citomegalovirus; Seguridad; Hematología.

KEYWORDS

Idelalisib; Lung infection; Chronic lymphocytic leukemia; Cytomegalovirus; Safety; Hematology.



además de tratamiento con cotrimoxazol 3 días a la semana, voriconazol 200 mg/12h y valganciclovir 450 mg/12 h. No se indicó ningún tratamiento activo para la LLC; actualmente la enfermedad se encuentra en progresión ganglionar.

Discusión

La incidencia de efectos adversos de tipo infeccioso asociados al tratamiento con idelalisib está ampliamente descrita en la literatura, requiriendo la suspensión del fármaco en varios de los casos recogidos^{6,7}. Además, resultados de ensayos clínicos interrumpidos indican un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con idelalisib debido a infecciones graves por NPJ y CMV⁸, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) advirtió de su gravedad a través de un *black box warning*⁹.

En este caso, se cumplieron las recomendaciones sobre valoración inicial de infección por CMV y profilaxis con cotrimoxazol. Sin embargo, esta vigilancia no se mantuvo en el tiempo, obviándose las directrices sobre continua monitorización clínica y analítica requeridas. El paciente desarrolló una infección respiratoria con serio compromiso vital, identificándose los siguientes microorganismos: NPJ, CMV y *Aspergillus niger*. La gravedad del cuadro motivó la suspensión definitiva del tratamiento con idelalisib. El primer episodio febril fue catalogado como neumonía adquirida en la

comunidad de tipo bacteriano, sin plantear la posibilidad de otro origen, aun tratándose de un paciente hematológico de larga evolución y en tratamiento con idelalisib. La sospecha y posterior identificación de la etiología de la infección respiratoria se produjo 15 días tras el primer episodio febril y en su segunda visita al hospital. El retraso en el inicio de un tratamiento dirigido supuso el agravamiento del cuadro y el posterior ingreso en UCI.

La formación y experiencia en el manejo de los medicamentos y la iatrogenia derivada de los mismos es clave en un Servicio de Urgencias Hospitalarias. Considerando el creciente número y variedad de nuevos principios activos, sumado a la complejidad cada vez mayor de los pacientes atendidos, se hace cada vez más necesaria la participación activa de los farmacéuticos hospitalarios en estos Servicios.

En estas situaciones, y ante la falta de alternativas terapéuticas, es importante realizar una exhaustiva valoración del balance beneficio-riesgo de los tratamientos oncohematológicos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en leucemia linfocítica crónica. [Consultado 8/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTidelalisibzydelig-LLC.pdf>
2. European Medicines Agency. Ficha técnica idelalisib (Zydelig®). [Consultado 8/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Idelalisib (Zydelig®): conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio riesgo. [Consultado 10/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NH-MUH_FV_14-idelalisib.pdf
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 Lymphom*. 2015;56(10):2779-86. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022770
5. Brown JR, Maslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805. DOI: 10.3324/haematol.2017.171041
6. de Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017;102(10):1629-39. DOI:10.3324/haematol.2017.164103
7. Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood*. 2016;128(3):331-6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702761
8. Barr PM, Saylor GB, Spurgeon SE, Cheson BD, Greenwald DR, O'Brien SM, et al. Phase 2 study of idelalisib and entospletinib: pneumonitis limits combination therapy in relapsed refractory CLL and NHL. *Blood*. 2016;127(20):2411-5. DOI: 10.1182/blood-2015-12-683516
9. Abou Zahr A, Bose P, Keating MJ. Pharmacotherapy of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(9):857-73. DOI: 10.1080/14656566.2017.1324420