



ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia y manejo de la diarrea como efecto adverso del uso de afatinib en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas: serie de casos y revisión de la literatura

Eduardo Téllez-Bernal^{a,*}, Carmen Aguilar-Jiménez^b, Luis Alfonso Adel-Álvarez^c, Juan Carlos Cruz-López^d, Iván Romarico González-Espinoza^b y Alma Mendoza-López^a

^a Especialidad en Oncología Médica, Unidad Médica Oncológica, Puebla, Pue., México

^b Especialidad en Oncología Médica, Hospital Ángeles, Puebla, Pue., México

^c Especialidad en Oncología Médica, Jefatura del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario, Puebla, Pue., México

^d Especialidad en Oncología Médica, Hospital ISSSTE, Puebla, Pue., México

PALABRAS CLAVE

EGFR; Inhibidor de tirosin cinasa; Afatinib; Diarrea; Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Efectos adversos; México.

Resumen

Introducción: Los inhibidores reversibles de tirosin cinasa (erlotinib y gefitinib) han mostrado beneficio en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); sin embargo, los pacientes desarrollarán resistencia. Afatinib es un bloqueador selectivo e irreversible de la familia ErbB, que inhibe el EGFR mutado y el EGFR con las mutaciones L858R y Del19, el cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de estos pacientes. La diarrea se presenta en 96% de los pacientes tratados con afatinib; su manejo evita reducciones de dosis y suspensiones del tratamiento.

Material y métodos: El objetivo de este trabajo es reportar la frecuencia de diarrea en pacientes mexicanos con CPCNP y mutaciones de EGFR, tratados con afatinib, bajo un protocolo de uso compasivo en la Unidad Médica Oncológica en Puebla, México, de diciembre de 2012 a febrero de 2014. Se revisaron los expedientes, se identificaron los casos que presentaron diarrea y su manejo. Se obtuvieron frecuencias y se realizó revisión de la literatura médica.

Resultados: La diarrea se presentó en 85% de los 7 pacientes incluidos. La mediana de tiempo de presentación fue de 9 días (0-44). Cien por ciento de los pacientes fueron tratados con loperamida y dieta astringente. Otros fármacos utilizados fueron codeína y morfina. No se registraron ajustes de dosis o suspensión del tratamiento, secundarios a diarrea.

Conclusiones: La diarrea es un efecto adverso común del tratamiento con afatinib. Su frecuencia en nuestra población fue similar a la reportada. La educación del paciente y su manejo oportuno son claves para el tratamiento óptimo con afatinib.

* Autor para correspondencia: Unidad Médica Oncológica. Blvd. Gustavo Díaz Ordaz N° 3906, Colonia Anzures, C.P. 72530, Puebla, Pue., México. Teléfono: (01 222) 2379880. Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (Eduardo Téllez-Bernal).

KEYWORDS

EGFR; Tyrosin kinase inhibitor; Afatinib; Diarrhea; Non-small cell lung cancer; Adverse effects; Mexico.

Frequency and management of diarrhea as an adverse effect of the afatinib use in Mexican patients with non-small cell lung cancer: case series and literature revision

Abstract

Background: Reversible inhibitors of tyrosine kinase (erlotinib and gefitinib) have shown benefit in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations; however, patients will develop resistance. Afatinib is a selective reversible ErbB family blocker, which inhibits mutated EGFR and EGFR with mutations L858R and Del19. It has proved efficacy in the treatment of the abovementioned patients. Diarrhea is present in 96% of the patients treated with afatinib; its management prevents doses reductions and treatment suspension.

Material and methods: The objective of this work is reporting diarrhea frequency in Mexican patients with NSCLC and EGFR mutations, treated with afatinib, under a compassionate use at Medical Unit in Puebla, Mexico between December 2012 and February 2014. Medical records were examined; cases with diarrhea and its treatment were presented. Frequencies were recorded. Literature revision was carried out.

Results: Seven patients were included. Diarrhea was present in 85% of them; the median was 9 days (0-44). The 100% was treated with loperamida and astringent diet. Other administered drugs were codeine and morphine. No doses adjustments or treatment suspension secondary to diarrhea were recorded.

Conclusions: Diarrhea is a common adverse effect of afatinib treatment. Its frequency in our population was similar to the reported in literature. Educate the patient and timely treat diarrhea are key to accomplish for an optimal treatment with afatinib.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), un receptor de tirosin cinasa comúnmente sobreexpresado o aberrantemente activo en cánceres epiteliales, ha demostrado ser una estrategia exitosa en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

Los inhibidores reversibles de la tirosin cinasa de EGFR, como erlotinib y gefitinib, han demostrado beneficio en términos de respuesta y tiempo de la progresión en CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR; sin embargo, a la larga los pacientes tratados con estos agentes desarrollarán resistencia. Ésta ha provocado el desarrollo de nuevos inhibidores de tirosin cinasa del EGFR¹.

Afatinib es un bloqueador selectivo e irreversible de la familia ErbB. La actividad sostenida de este fármaco se debe a su unión covalente a residuos de cisteína específicos en el sitio de unión del ATP de la molécula blanco. A diferencia de otros agentes, afatinib tiene la capacidad de actuar sobre la forma fosforilada activa de los receptores de membrana de la familia ErbB. Estos mecanismos le permiten tener más potencia inhibitoria que erlotinib y gefitinib contra el EGFR no mutado y el EGFR con las mutaciones L858R y Del19. Además, afatinib tiene la capacidad de inhibir la tirosin cinasa con la mutación T790M *in vitro* y en modelos animales¹.

El programa LUX-Lung ha realizado una serie de estudios clínicos fase III que han comprobado la eficacia de afatinib en el tratamiento de primera y segunda línea de los pacientes con CPCNP con EGFR mutado²⁻⁴.

El EGFR es necesario para mantener la integridad de la mucosa y de la piel y para promover su reparación; por lo tanto, los efectos adversos más comúnmente asociados a los inhibidores de tirosin cinasa del EGFR son los gastrointestinales y cutáneos. La diarrea se presenta hasta en 96% de los pacientes tratados con afatinib y su manejo es importante para evitar reducciones de dosis o la suspensión del tratamiento⁵.

El objetivo de este estudio es reportar la frecuencia de diarrea en pacientes mexicanos con CPCNP y mutaciones de EGFR, tratados con afatinib, bajo un protocolo de uso compasivo llevado a cabo en la Unidad Médica Oncológica en el estado de Puebla, México. Además se realizará una revisión de la literatura médica sobre el manejo de este efecto adverso.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de pacientes con CPCNP, EGFR mutados, tratados con afatinib bajo un protocolo de uso compasivo en la Unidad Médica Oncológica en el estado de Puebla, entre diciembre de 2012 y febrero de 2014. Se recopilaron los datos de los efectos adversos presentados durante el tratamiento. Se identificaron los casos de los pacientes que presentaron diarrea y se clasificaron de acuerdo con los criterios de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁶. Se revisó el tratamiento y los ajustes de dosis secundarios a la severidad de la misma. Se obtuvieron frecuencias de los datos obtenidos.

Resultados

Siete pacientes fueron incluidos en el protocolo de uso compasivo con afatinib, todos ellos con el diagnóstico de CPCNP, EGFR mutado. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con quimioterapia, 5 de ellos habían recibido tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa de EGFR reversible (gefitinib 1, erlotinib 3, ambos 1).

Los efectos adversos grado 1 o 2 más frecuentes fueron dermatitis acneiforme y la astenia/adinamia, los cuales se presentaron en 100% de los pacientes. La diarrea se presentó en 85% de los pacientes. Otros efectos adversos fueron paroniquia (42%), pérdida de peso (42%), náusea (14%), hiporexia (42%), cefalea (14%), xerosis (42%) y dispepsia (28%). No se presentaron efectos adversos grado 3 o 4.

Se realizaron ajustes de dosis en 42% de los pacientes, en uno de ellos (14%) por pérdida de peso y en 2 más (28%) por paroniquia. No se registraron disminuciones de dosis secundarias a diarrea (en la tabla 1 se mencionan las características de los pacientes que presentaron diarrea).

La mediana de tiempo de presentación de la diarrea fue de 9 días (0-44). Cien por ciento de los pacientes fueron inicialmente tratados con loperamida y dieta astringente. Otros fármacos relacionados con mejoría de la diarrea fueron la codeína en un paciente y morfina en otro.

Discusión

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diarrea se define como 3 o más evacuaciones líquidas en un periodo de 24 horas. Su graduación a través de la CTCAE (tabla 2), facilita su manejo de acuerdo con la severidad⁷.

La diarrea es un efecto secundario frecuente durante la administración de inhibidores de tirosin cinasa del EGFR. Su presencia afecta en forma importante la calidad de vida de los pacientes, ya que provoca desnutrición, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico y, si no es vigilada adecuadamente, puede causar insuficiencia renal aguda que puede poner en peligro la vida del paciente⁷.

Aunque el mecanismo fisiopatológico no es claro, una hipótesis es que la presencia de EGFR en las células de origen epitelial resulta en un exceso de secreción de cloro, lo cual deriva en una forma de diarrea secretora. Sin embargo, se piensa que el origen de la diarrea se debe a múltiples factores, como alteraciones de la motilidad intestinal, (poco tiempo de tránsito intestinal y una reducción en la absorción de agua), alteraciones en las criptas colónicas (lo cual afecta la absorción de agua en el colon), cambios en la micro flora intestinal y transporte alterado en el colon⁷.

Hemos visto que uno de los efectos adversos más frecuentes asociados a la terapia con afatinib es la diarrea, la cual se ha reportado hasta en 87%-96% de los pacientes. Sin embargo, sólo 6%-17% de ellos presentan diarrea grado ≥ 3 . La

Tabla 1 Características de los pacientes tratados con afatinib que presentaron diarrea

Paciente	Ajuste dosis por diarrea	Grado*	Tratamiento diarrea	Otras maniobras
1	No	1	Loperamida	Dieta, codeína
2	No	1	Loperamida	Dieta, ondansetrón
3	No	1	Loperamida	Dieta
4	No	1	Loperamida	Dieta, morfina
5	No	1	Loperamida	Dieta
6	No	1	Loperamida	Dieta

* De acuerdo con criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tabla 2 Criterios de clasificación de la severidad de la diarrea del *US National Cancer Institute*⁶

Grado CTCAE	Criterio/ efecto
1	Incremento de < 4 evacuaciones al día, sobre la basal
2	Incremento de 4 a 6 evacuaciones al día, sobre la basal, IV, líquidos, < 24 horas, hospitalización indicada, interfiere con ADL
3	Incremento de ≥ 7 evacuaciones al día, sobre la basal, incontinencia; IV, líquidos, < 24 horas, hospitalización indicada, interfiere con ADL
4	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (por ejemplo, síncope hemodinámico)
5	Muerte

ADL: actividades cotidianas; CTCAE: Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (por sus siglas en inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IV: intravenoso.

percepción general es que la frecuencia de diarrea es mayor en pacientes tratados con afatinib, que en los tratados con erlotinib o gefitinib¹. En la tabla 3 se comparan las frecuencias de diarrea en los principales estudios con uso de afatinib, erlotinib y gefitinib en CPCNP¹.

En un análisis conjunto, no publicado, de la seguridad de afatinib como monoterapia en estudios fase II y III en tumores sólidos, aproximadamente 83.3% de los pacientes tratados con dosis de 50 mg/día presentó diarrea de cualquier grado. Los eventos grado 3 fueron reportados en 17.9% de los pacientes y un total de 0.6% tuvo diarrea grado 4. No obstante, la diarrea fue manejada efectivamente y solamente 4.8% de ellos suspendió el medicamento por este evento adverso. En los pacientes tratados con una dosis inicial de 40 mg/día, la diarrea fue observada en 75.9%; 6.9% fueron grado 3 y sólo 0.5%, grado 4. Un total de 3.9% de los pacientes suspendió el tratamiento⁷.

En el estudio fase II LUX-Lung 2 del uso de afatinib en primera y segunda línea de pacientes con CPCNP y mutaciones del EGFR, la diarrea se reportó en 97% de los pacientes que recibió la dosis de 40 mg/día, y en 94% de los que tomaban 50 mg/día. No obstante, la diarrea grado 3 se presentó en 22% de estos últimos, en comparación con 7% de aquellos con la dosis de 40 mg/día, por lo que se realizó un ajuste de dosis inicial de afatinib, y quedó una dosis de inicio estándar de 40 mg/día⁸.

En el caso de nuestros pacientes, 85% de ellos presentó diarrea grado 1, tal como se había reportado en la literatura, y en ninguno de ellos diarrea grado 3 o 4. Los ajustes de dosis no fueron necesarios en nuestra población.

La diarrea secundaria a afatinib usualmente ocurre de manera temprana. Alrededor del 50%-62% de los pacientes la presenta durante los primeros 7 días de tratamiento y 71% dentro de los primeros 14 días⁷. En nuestra serie de casos, la mediana de aparición fue muy cercana a lo ya reportado en la literatura (9 días); sin embargo, un paciente la presentó en el día 44 desde el inicio del tratamiento.

En cuanto al manejo de la diarrea, los pacientes deben ser advertidos acerca de su posible presencia desde que inicia el tratamiento con afatinib, y ser aconsejados acerca del uso de agentes antidiarréicos como la loperamida, en caso de que ésta se presente. Los pacientes deben tomar una cantidad adecuada de fluidos (8-10 vasos de líquidos claros) para balancear la pérdida por diarrea y seguir recomendaciones dietéticas estrictas¹.

El manejo de la diarrea dependerá del grado de severidad (figs. 1 y 2)⁷. En caso de diarrea grado 1 o 2, la loperamida debe iniciarse de inmediato (4 mg seguido de 2 mg después

de cada evacuación diarreica, hasta 16 mg totales durante un día), hasta que los movimientos intestinales cedan por 12 horas. En el caso de diarrea grado 2, se deberá evaluar reposición de electrolitos. Cuando se presenta diarrea grado 3, la hospitalización está indicada para reposición hídrica intravenosa agresiva y para cultivos fecales. Se deben considerar los antibióticos profilácticos si el paciente se encuentra neutropénico¹.

La loperamida es el estándar de tratamiento para la diarrea y es un derivado del haloperidol. Su principal acción antidiarréica se debe a que se adhiere al receptor opiáceo de la pared intestinal, con lo cual disminuye la liberación de mediadores químicos como acetilcolina y prostaglandinas, así como la peristalsis. También actúa sobre las fibras musculares circulares y longitudinales del intestino, inhibe la calmodulina, aumenta la absorción de agua y electrolitos a nivel de la luz intestinal, mejora el tono del esfínter anal, con lo que se reduce la urgencia y la incontinencia. Asimismo, prolonga el tiempo de tránsito intestinal, incrementa la viscosidad de las heces, disminuye el volumen fecal diario, así como la pérdida de fluidos y electrolitos⁹.

La morfina es un analgésico opioide que disminuye las ondas peristálticas propulsivas, además de que el tono de la musculatura intestinal puede aumentar hasta llegar al espasmo. La demora del paso del contenido causa desecación de las heces, lo que a su vez, retarda su avance a través del colon. El tono del esfínter anal y otros esfínteres aumenta marcadamente. El reflejo de la defecación disminuye debido a las acciones centrales de la droga, lo cual resulta en estreñimiento. Además, los opioides antagonizan la adenilciclasa, las prostaglandinas E1 y E2 en yeyuno, igualmente inhiben la acción de la prostaglandina E2, a través del AMPc, la cual estimula la transferencia de agua al lumen y aumenta el peristaltismo produciendo diarrea¹⁰⁻¹².

La codeína es un analgésico opioide de tipo agonista que actúa en los receptores específicos del sistema nervioso central responsables de la modulación del dolor. Impide la liberación de acetilcolina y prostaglandinas en el plexo mientérico de Auerbach, lo que da lugar a la inhibición del tránsito intestinal. Al aumentar el tiempo de contacto con la mucosa intestinal, favorece la absorción de agua y aumenta la consistencia de las heces¹¹.

Todos los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento con loperamida y recomendaciones dietéticas; sin embargo, 2 de ellos, que recibieron opioides y codeína para el tratamiento de síntomas independientes de la diarrea, lograron un beneficio adicional de dichos medicamentos.

Tabla 3 Perfil toxicológico en estudios fase III de afatinib, erlotinib y gefitinib

LUX-Lung 1 (Afatinib 50 mg)	LUX-Lung 3 (Afatinib 40 mg)	LUX-Lung 6 (Afatinib 40 mg)	EURTAC (Erlotinib 150 mg)	IPASS (Gefitinib 250 mg)
Diarrea				
Todos Grado 3 87% 17%	Todos Grado 3 96% 15%	Todos Grado 3 90% 6%	Todos Grado 3 57% 5%	Todos Grado 3 47% 4%

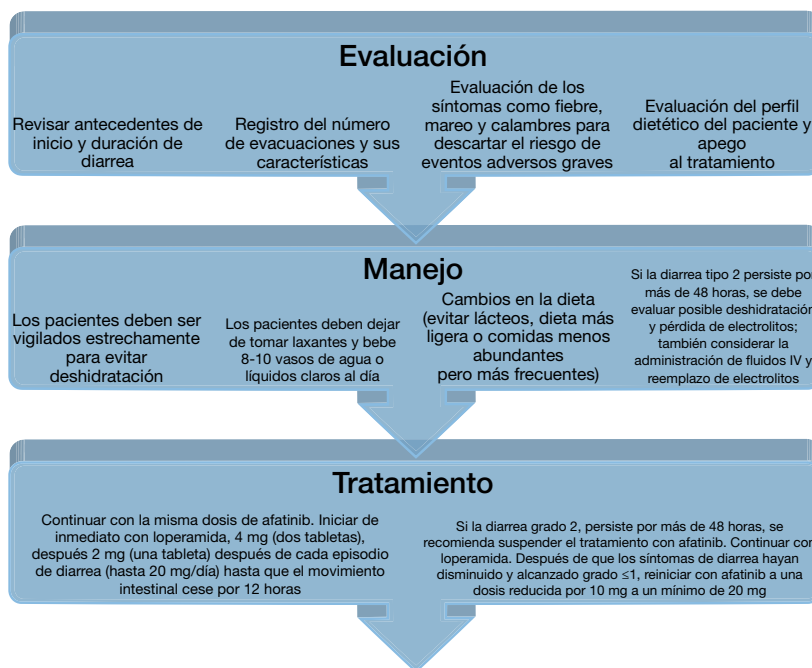


Figura 1 Algoritmo para el tratamiento de diarrea grados 1 o 2 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) asociados con la terapia de afatinib⁶.



Figura 2 Algoritmo para el tratamiento de diarrea grados 3 o 4 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) asociados con la terapia de afatinib⁶.

Conclusiones

La diarrea es uno de los efectos adversos más comúnmente asociados al uso de afatinib. Su frecuencia en nuestra población es similar a la ya reportada en estudios internacionales.

Su presencia puede asociarse a disminución de las dosis del medicamento, complicaciones que terminen en hospitalizaciones, disminución de la calidad de vida e incluso suspensión del tratamiento. De modo que la educación adecuada de los pacientes y el manejo de la misma son de suma

importancia. La loperamida, una dieta adecuada y algunos otros medicamentos como la codeína y la morfina -los cuales no están aprobados para el control de este efecto adverso-, son de utilidad para optimizar el uso del afatinib en pacientes con CPCNP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. D'Arcanegelo M, Hirsch F. Clinical and comparative utility of afatinib in non-small cell lung cancer. *Biologics* 2014;8:183-192.
2. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a Phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-538.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-3334.
4. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-222.
5. Hirsh V. Managing treatment related adverse events associated with EGFR tyrosinekinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2011;18(3):126.
6. Consultado en septiembre de 2014. www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae4.pdf
7. Chih-Hsin YJ, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):729-736.
8. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a Phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:539-548.
9. College of Pharmacy, Washington State University Spokane. Loperamide: a pharmacological review. *Baker Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(Suppl. 3):S11-8.
10. Chen W, Chung HH, Cheng JT. Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid μ 2-receptors *World J Gastroenterol* 2012;18(12):1391-1396.
11. Schiller LR, Davis GR, Santa Ana CA, et al. Studies of the Mechanism of the Antidiarrheal Effect of Codeine. *J Clin Invest* 1982;70(5):999-1008.
12. Beubler E, Lembeck F. Inhibition by morphine of prostaglandin E1-stimulated secretion and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate formation in the rat jejunum *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1980;68(3):513-518.