

TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN ONCOLOGÍA

Clara Egea Hita R3 Medicina Interna

Índice

1. INTRODUCCIÓN

2. TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS

- Cutánea
- Gastrointestinal y hepática
- Cardiovascular
- Pulmonar
- Alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas

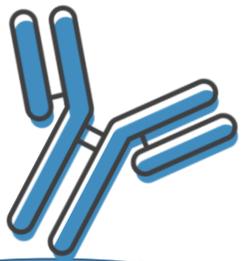
3. CONCLUSIONES

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción

- Amplio arsenal de fármacos con actividad antineoplásica.
- En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos, denominados agentes biológicos diana-específicos, fármacos antidiana o terapias dirigidas.
 - Reconocen las **características específicas** de las células tumorales
 - **Actúan directamente** sobre proteínas o mecanismos implicados en la **proliferación** y **crecimiento** de las células tumorales.
 - Son **más específicos** y generan **menos efectos secundarios** asociados con la quimioterapia.
 - Aún así, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanece en estudio.





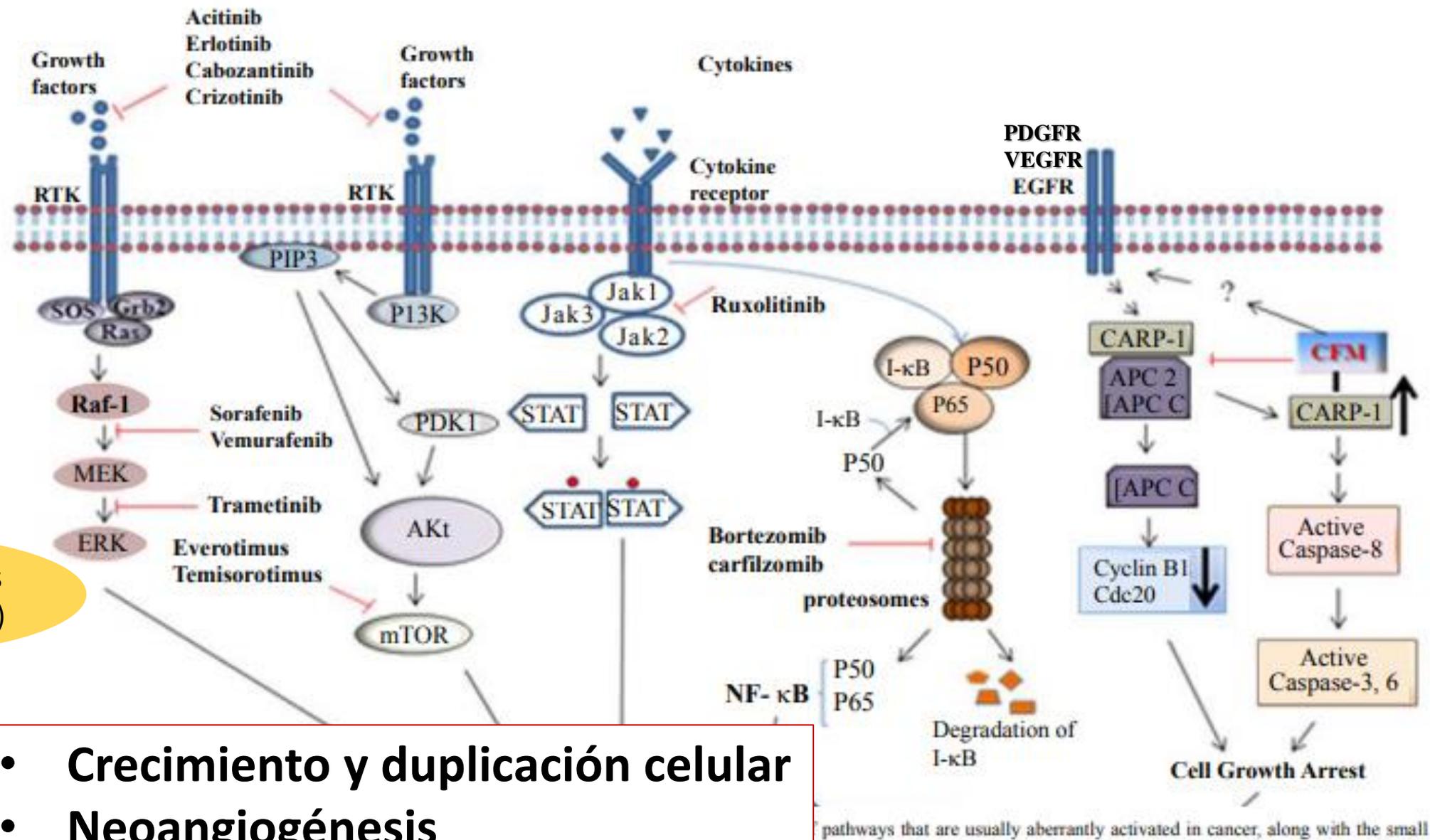
Anticuerpos monoclonales

-mab



Moléculas pequeñas (Inhibidores de kinasas)

-ib



- Crecimiento y duplicación celular
- Neoangiogénesis

pathways that are usually aberrantly activated in cancer, along with the small

Anticuerpo monoclonal

Monoclonal Ab	Target	Indicación
Bevacizumab	Anti VEGF	ADC pulmon, colorectal, mama, renal, ovario, cervix
Aflibercept	Multikinasa trap (VEGF y PlGF).	Colorectal
Ramucirumab	Anti VEGFR	Gástrico, colorectal, NSCLC
Cetuximab	Anti EGFR	Colorectal, CyC
Panitumumab	Anti EGFR	Colorectal
Necitumumab	Anti EGFR	Escamoso pulmón
Trastuzumab	Anti HER-2	Mama
Pertuzumab	Anti-HER-2	Mama

Inhibidor Tirosin Kinasa

TKIs	Target	Indicación
Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib	Inhibidores de la angiogénesis multikinasa	Renal, Renal, sarcomas, Renal, Hepatocarcinoma, Renal, GIST, NE
Crizotinib,	Inhibidor ALK/c-met/ROS1	NSCLC ALK+
Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	Inhibidor EGFR	NSCLC EGFR+
Nintedanib	Inhibidor de la angiogénesis multikinasa	ADC pulmón
Lapatinib	Inhibidor HER-2	Mama
Imatinib	Inhibidor multikinasa Abl	GIST, LMC
Regorafenib	Inhibidor de la angiogénesis multikinasa	Colorectal
Vemurafenib, Dabrafenib	Inhibidores BRAF	Melanoma
Trametinib	Inhibidor MEK	Melanoma
Carbozantinib, Vandetanib	Inhibidor de la angiogénesis multikinasa	Medular tiroides
Everolimus, Temsirolimus	Inhibidores mTOR	Renal, mama, NE Renal

1. Introducción

TOXICIDADES MÁS COMUNES

Alopecia

Náuseas y vómitos

Astenia

Anemia

Infecciones

Dermatitis, acné

Disminución del apetito y pérdida de peso

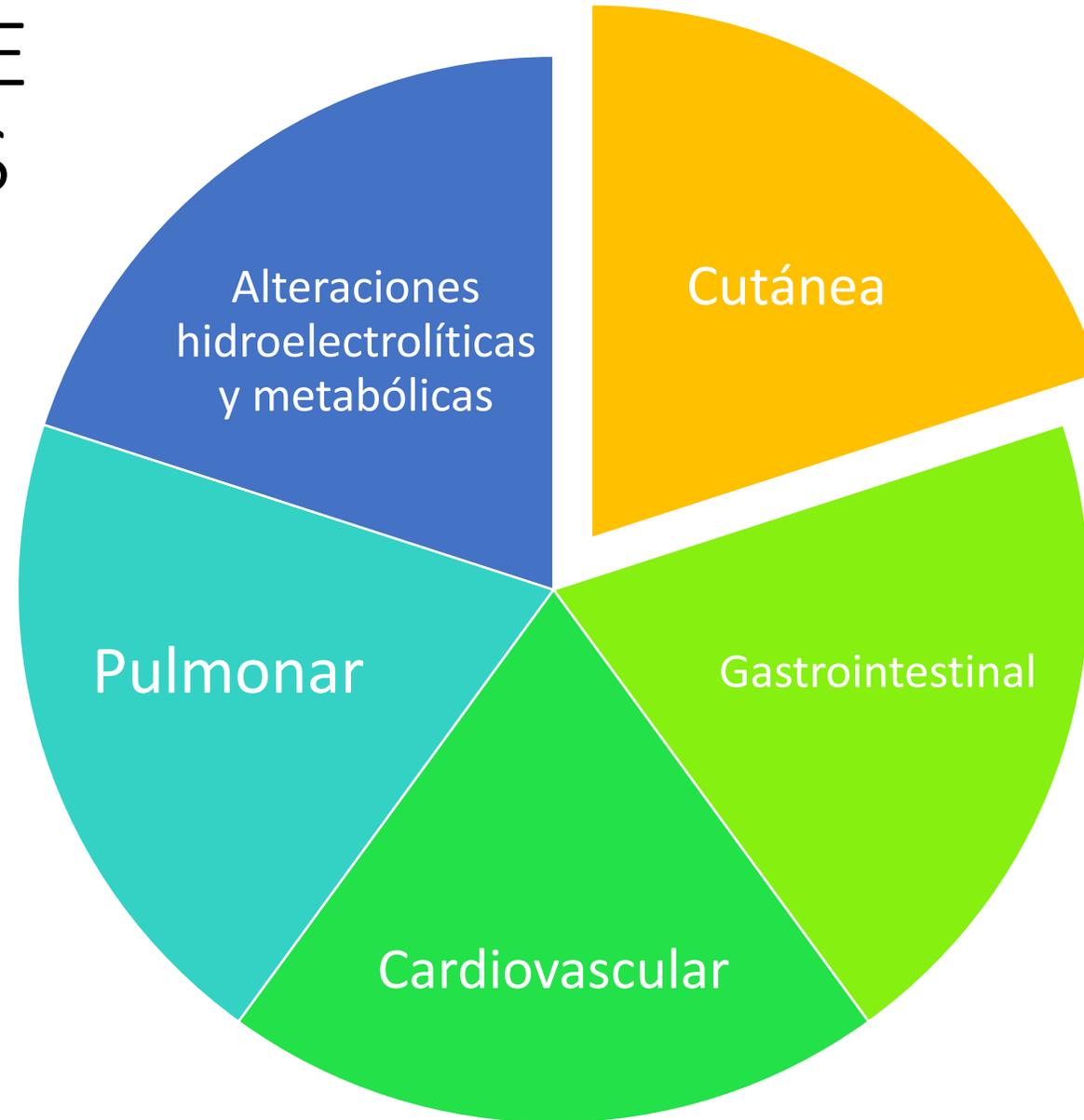
Mucositis

Sequedad de piel

TOXIDAD DE LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIANA

- Cutánea
- Gastrointestinal y hepática
- Cardiovascular
- Pulmonar
- Alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas

TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS



TOXICIDAD CUTÁNEA

- Manifestaciones locales o generalizadas en piel y anejos cutáneos.
- Gran **impacto** en la calidad de vida.
- Amplio abanico de toxicidades cutáneas, especialmente los ***inhibidores de la tirosin-kinasa***.
- Los efectos adversos **más frecuentemente documentados con los IEGFR**.
 - Ocurre en un 50-100% de los pacientes sometidos a tratamiento.
- Inhibición del EGFR ↑ sensibilidad de la piel frente a radiación UV → zonas fotoexpuestas o fotodañadas (cara, escote).
- **Marcador predictivo de la eficacia** de los ITK.



Erupciones acneiformes (85%)
Xerosis (12%-16%)
Paroniquia, cambios ungueales
Eccema, fisuras
Telangiectasias
Hiperpigmentación
Cambios en el cabello
Granuloma piógeno

Erupciones cutáneas acneiformes o Rash

- **Forma más común** de presentación de toxicidad dermatológica.
- **Inhibidores de EGFR**
 - Anticuerpos monoclonales (*Cetuximab*) e inhibidores de la tirosinkinasa (*Gefitinib* y *Erlotinib*).
- Erupción en zonas ricas en **glándulas sebáceas** (respetando palmas y plantas).
- ± lesiones hemorrágicas y costrosas.
- Dosis dependiente.
- Más severa, más frecuente y extensa con los anticuerpos monoclonales.
- Resolución en 4-6 semanas desde la aparición → sequedad cutánea.
- **Correlación** con la **eficacia** del tratamiento.

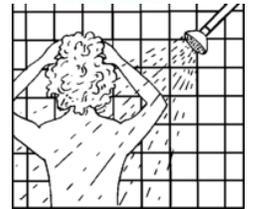


TRATAMIENTO

Grado de toxicidad (escala NCI-CTC V3)		Tratamiento
Grado 1	Afecta la cara Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> - Lavado con jabón antiséptico - Corticoides tópicos - Eritromicina tópica <p>→ Continuar el tratamiento a dosis habitual</p>
Grado 2	Área <50% SC Asocia prurito	<ul style="list-style-type: none"> - Antihistamínico (hidroxicina) - Doxiciclina 100 mg/24 horas o Minociclina 100 mg /24 h <p>→ Valorar a las dos semanas</p>
Grado 3	Cara + tórax, espalda o >50% SC o lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares descamativas	<ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina 100 mg/12 horas o Minociclina 100 mg /12 h - Considerar pulsos cortos de corticoides sistémicos (Metilprednisolona) - Considerar Isotretinoína en dosis bajas <p>→ Considerar suspender el medicamento (7-10 días) y en ese período usar corticoides tópicos y Tetraciclinas orales.</p>
Grado 4	Dermatitis exfoliativa generalizada ± úlceras	<p>→ Suspender el fármaco y trasladar a una unidad especializada.</p>

Recomendaciones para pacientes:

- ✓ Evitar el daño provocado por luz ultravioleta.
- ✓ Empleo de maquillaje corrector idealmente hipoalergénico, retirar maquillaje con lociones adecuadas.
- ✓ Protector solar (índice de protección máximo).
- ✓ Emolientes para la xerosis asociada.
- ✓ Para la higiene diaria de la piel se recomienda el uso de geles de ducha o baño basados en aceites o preparados de avena y emplear agua tibia.
- ✓ Se recomienda el uso de cremas hidratantes (sin alcohol) dos veces al día en toda la superficie corporal.
- ✓ Usar ropa de algodón holgadas u otros tejidos suaves.



Otras toxicidades cutáneas con inhibidores EGFR (*Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib, etc*)

- **Xerosis o sequedad cutánea (10%)**: edad avanzada, tratamiento previo con citotóxicos, eczema atópico.
- **Cambios ungueales (10-15%)**: evento tardío (>8 semanas de tratamiento). Crecimiento más lento, mayor fragilidad y tendencia a romperse. Paroniquia.



Otras toxicidades cutáneas con inhibidores EGFR (*Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib, etc*)

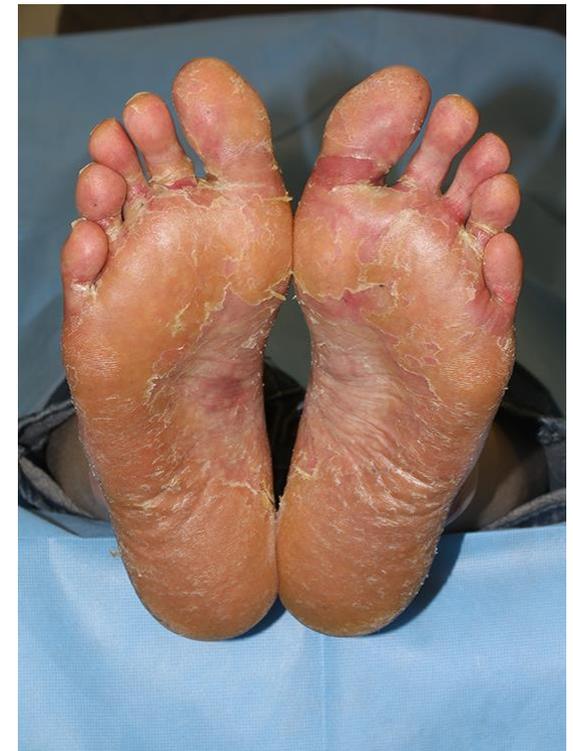
- **Tricomegalia, hipertrichosis facial**, crecimiento más lento del pelo del cuero cabelludo.
- **Telangiectasia e hiperpigmentación**: tras resolución de la erupción acneiforme.



Reacción hiperqueratósica mano-pie o síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

- **Inhibidores de la angiogénesis multikinasa** (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Regorafenib) se asocian con mayor frecuencia.

↓
Disestesias en palmas y plantas
Edema y eritema simétrico, intenso y bien delimitado.
↓
Descamación, ulceración, infección y pérdida de función.



Reacción hiperqueratósica mano-pie o síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

- Inicialmente en palmas de manos y pies → Puede llegar a superficie dorsal de extremidades, región inguinal y axilar, labios, incluso genitales.
- Aparece normalmente tras 2-3 ciclos de tratamiento.
- Tratamiento:
 - Emolientes y queratolíticos (urea, ácido salicílico).
 - Esteroides tópicos, anestésicos tópicos, AINEs.
 - Considerar interrumpir o disminuir dosis del fármaco.
 - Suele resolverse en 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento.
- Recomendaciones para pacientes: mantenerse en lugares frescos, remojar pies y manos con agua fría, no usar agua muy caliente para ducharse o lavarse las manos, o lavar platos, utilizar ropa ancha y calzado cómodo, no hacer ejercicios intensos, especialmente los días siguientes a la infusión, evitar el sol directo.

Otros efectos adversos cutáneos

Inhibidores de la angiogénesis multikinasa (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Regorafenib)

- Alopecia, cambios en el color del cabello.
- Erupción maculopapular, descamación y xerosis.
- Sorafenib: lesiones escamoproliferativas cutáneas, incluidos q

Inhibidores de la proteína de fusión BCR-ABL

(Imatinib, Dasatinib, Donatinib):

- Erupción maculopapular exantematoso.

Inhibidores de BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib)

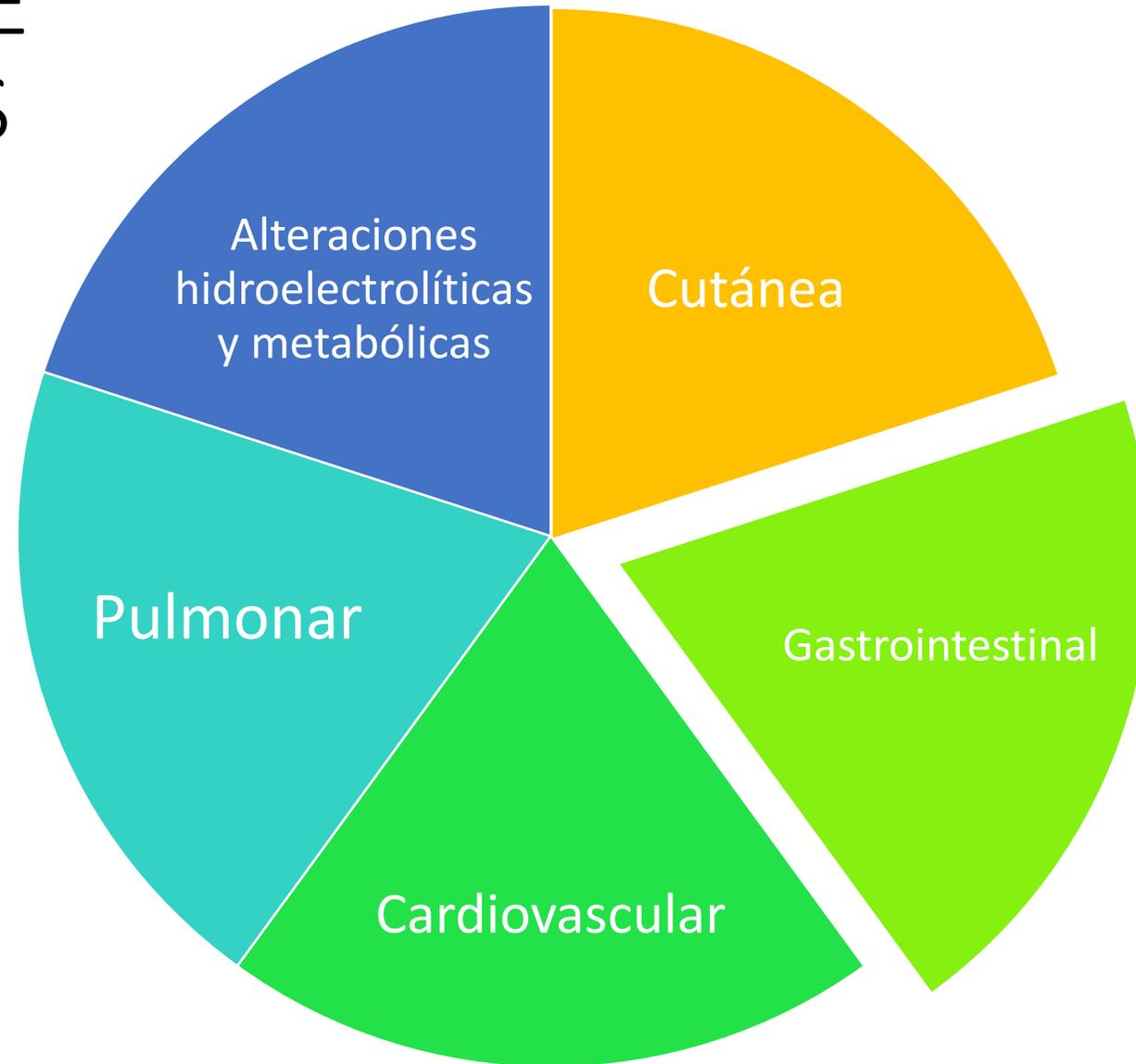
- Erupción maculopapular.
- Lesiones proliferativas queratinocíticas (carcinoma cutáneo de células escamosas y queratosis verrucosa).
- Alopecia, queratodermia palmoplantar, eritrodisestesia palmoplantar, queratosis actínica y granuloma piógeno.

Inhi
Binir



Carcinoma escamoso

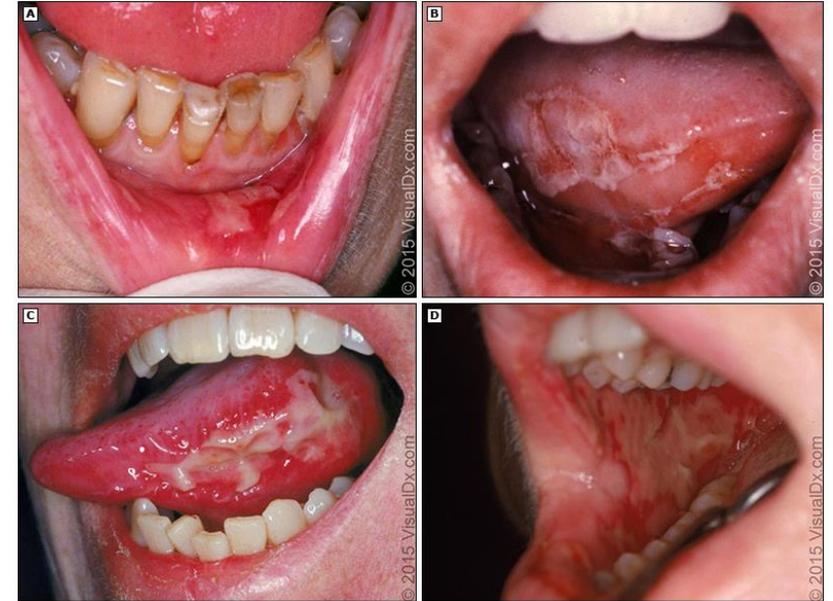
TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS



Mucositis

- Inflamación de la mucosa del tracto digestivo, desde la boca (estomatitis), esófago (esofagitis), intestino (enteritis), recto (proctitis) y mucosa genital hasta el ano.

- Factores de riesgo:
 - Quimioterapia
 - Boca mal cuidada
 - Patología dental
 - Radioterapia concomitante
 - Neutropenia



- Enrojecimiento y/o úlceras de mucosas.
- Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y pueden evolucionar a dolor severo (si aparecen grandes úlceras).
- Complicaciones infecciosas

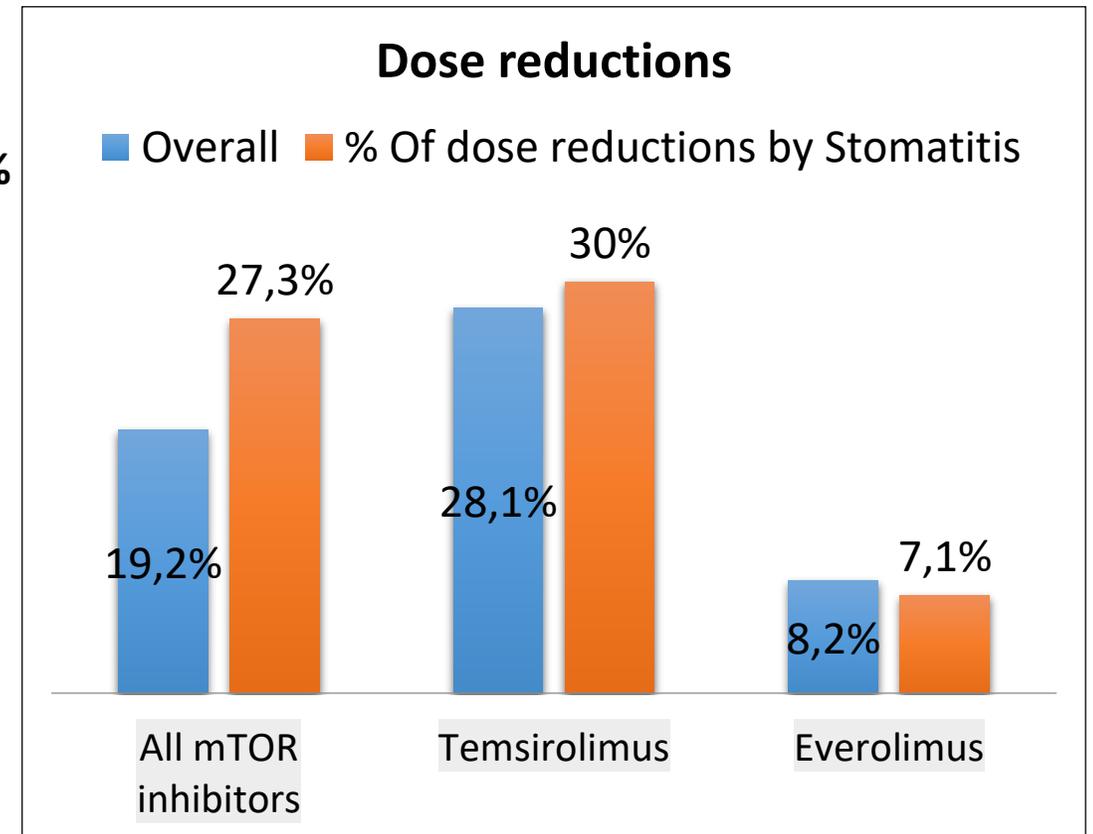
Mucositis

La gravedad de la mucositis viene dada por los criterios de toxicidad de NCI (National Cancer Institute):

Grado 0	No mucositis
Grado 1	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
Grado 2	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral
Grado 3	No es posible la ingesta oral
Grado 4	Requiere nutrición enteral o parenteral

Estomatitis

- Tiende a ser de menor gravedad que con los agentes citotóxicos convencionales.
- En un 30-40% de pacientes tratados con **antiangiogénicos inhibidores de la tirosina quinasa**.
 - Sunitinib, Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib
- Se han documentado tasas altas de estomatitis con Afatinib (inhibidor EGFR) y con erdafitinib (inhibidor FGFR) (**72%** y **56%** en todos los grados, respectivamente). La mayoría leves.
- **Hasta en el 70% de pacientes tratados con INHIBIDORES DE MTOR.**
 - Evento adverso más frecuente en general asociado con estos medicamentos (73%)
 - Cerca del 30% de las reducciones de dosis. Toxicidad limitante de dosis más frecuente (53%)
- **Aparición temprana:** 1ª semana de 1ª dosis.
- Dosis dependiente.



Estomatitis. Recomendaciones generales

- ✓ Higiene bucal adecuada:
 - ✓ Utilización de cepillo suave y realizar enjuagues orales con colutorios (solución salina 0.9%, bicarbonato sódico, evitar colutorios con alcohol).
- ✓ Previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia se debería realizar una revisión de la cavidad oral y de las piezas dentales, para detectar posibles alteraciones y disminuir sus complicaciones durante el tratamiento.
- ✓ Hidratación de los labios (aceite de oliva, cremas labiales).
- ✓ Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados o muy condimentados y calientes.
- ✓ Evitar verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas.
- ✓ Consuma una dieta líquida o semilíquida y aumente el consumo de líquidos.
- ✓ Tomar preferentemente alimentos blandos o triturados.
- ✓ Si el paciente tiene una ingesta escasa, valorar añadir alimentos proteicos (queso, clara de huevo, pollo) grasos (mantequilla, aceite, nata) e hidratos de carbono (miel, zumos).
- ✓ La crioterapia podría ser beneficiosa: masticar hielo unos minutos antes de la quimioterapia.
- ✓ Si utiliza prótesis dentaria, es aconsejable usarla solo durante las comidas.

Estomatitis. Tratamiento farmacológico

Analgésicos

- Enjuagues con lidocaína viscosa 2%, 5 mL según sea necesario, hasta 5 veces al día
- AINES tópicos: amlexanox 5%, en dolor moderado.
- Paracetamol si AINES no tolerados combinado con fentanilo de liberación rápida. En dolor severo, persistente, utilizar vía transdérmica o intranasal.

Esteroides tópicos en caso de ulceración

- Clobetasol gel 0,05% top 2 v/día
- Dexametasona 0.1 mg/mL sol 2 veces/día
- Predisona 5 mg / día (en úlceras muy sintomáticas)

Si sobreinfección fúngica:

- Nistatina enjuagues, Fluconazol o clotrimazol

G4: Si no hay mejoría, suspender tratamiento

Diarrea

- Complicación frecuente en pacientes que reciben quimioterapia.
- Puede producir tanto disminución de la calidad de vida del paciente como complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas

GRADO 1	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día
GRADO 2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna
GRADO 3	Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa
GRADO 4	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica

Diarrea

- Especialmente ***inhibidores de la tirosin-kinasa*** dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (**EGFR**) y al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (**HER2**) (*Lapatinib, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib*)
 - Consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal.
 - Toxicidad limitante de dosis
 - Se potencia con la asociación de otros fármacos quimioterápicos
- Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (Cetuximab): casos más leves.
- Otros: Pertuzumab, Inhibidores de mTOR.



Manejo y tratamiento

Según grado de severidad y presencia de factores de riesgo:

Fiebre
Vómitos
Neutropenia
Sangrado franco en la deposición
Dolor abdominal moderado/severo
Deshidratación



Diarrea leve, sin factores de riesgo

- Manejo ambulatorio, tratamiento farmacológico

Diarrea grave y/o factores de riesgo

- Ingreso hospitalario

Medidas farmacológicas:

Loperamida: 2 cápsulas juntas y posteriormente 1 cápsula cada 2-4 horas ó después de cada deposición, hasta que cedan las diarreas durante 12 horas.

Se puede asociar Fluorquinolona oral durante siete días (si persiste).

Octreotide: 100-150 mcg por vía subcutánea tres veces al día

Consejos para los pacientes:

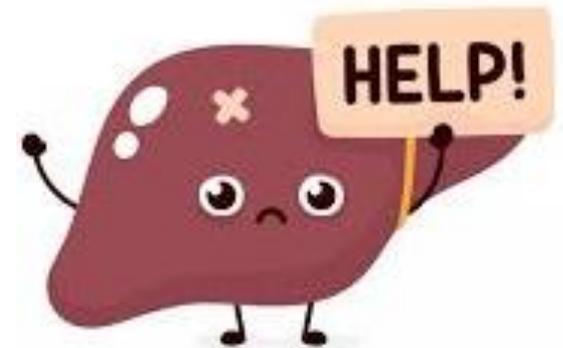
- ✓ Evitar alimentos con lactosa, cafeína, bebidas con gas, alimentos grasos, alimentos ricos en fibra.
- ✓ Ingerir abundantes líquidos (agua con azúcar y sal, Sueroral®).
- ✓ Dieta astringente, con manzana, plátano, arroz.



Hepatotoxicidad

- Los **antiangiogénicos** (tanto los inhibidores de la Tirosin-Kinasa del VEGFR como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF), pueden producir **elevación de cifras de transaminasas**, y a veces, **hepatotoxicidad limitante de dosis**.
- El mecanismo fisiopatológico no está totalmente estudiado.
- Casi siempre son hipertransaminasemias reversibles.
- Monitorización de la función hepática previa y durante el tratamiento.
- Ante cualquier **grado 3 o 4** de hipertransaminasemia → **Interrumpir el tratamiento**.
- Asociar corticoides (Prednisona o Metilprednisolona).

- Otros: Trastuzumab-Emtansina
 - **Elevación de las transaminasas** elevaciones en el 28% de los pacientes de los ensayos clínicos. Se notificaron elevaciones de AST y ALT de Grado 3 ó 4 en el 4,1 y el 2,8 % de los pacientes, respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento.



Perforación intestinal

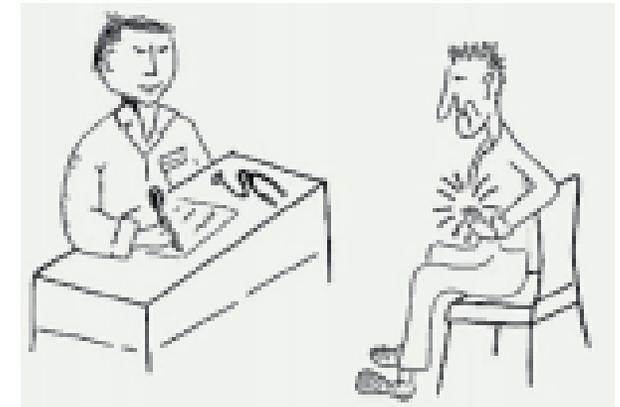
- Los ***inhibidores de la angiogénesis*** aumentan el riesgo de perforación intestinal (gástrica, intestino delgado o colon).
 - Se han descrito casos tanto con anticuerpos monoclonales anti-VEGF (*Bevacizumab*) como con ITK del VEGFR (*Sunitinib*, *Sorafenib*).
 - Tasas de perforación con el uso de Bevacizumab en torno al 2 % de los pacientes tratados
- Dolor abdominal agudo → imprescindible la exploración meticulosa y repetida del paciente con dolor abdominal en tratamiento con antiangiogénicos.

- Factores de riesgo:

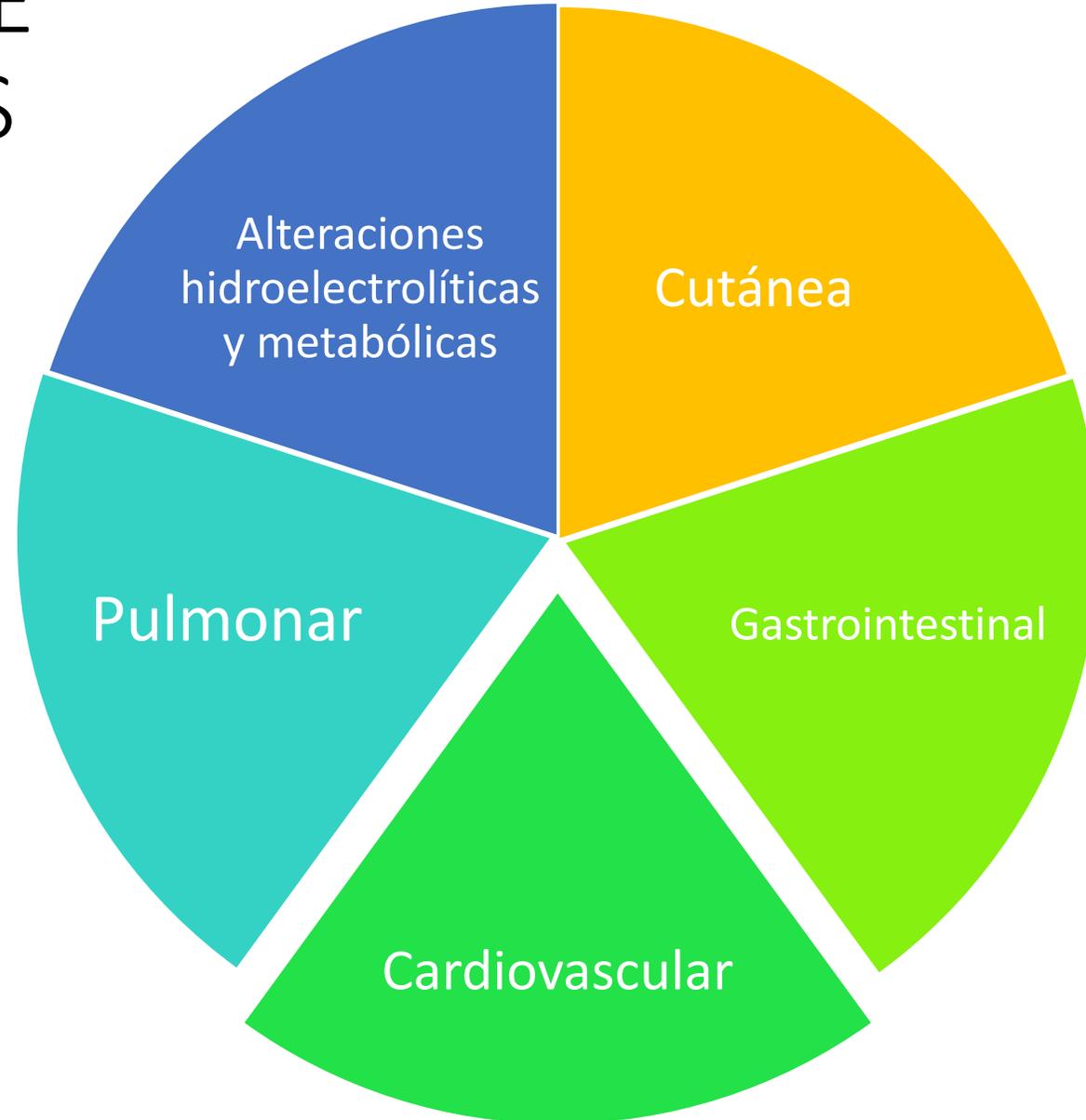
Uso de antiinflamatorios
Enfermedad inflamatoria crónica
Presencia de úlcera gastroduodenal
Cirugía abdominal reciente
Radioterapia abdominal previa
Cuadro oclusivo secundario a crecimiento tumoral



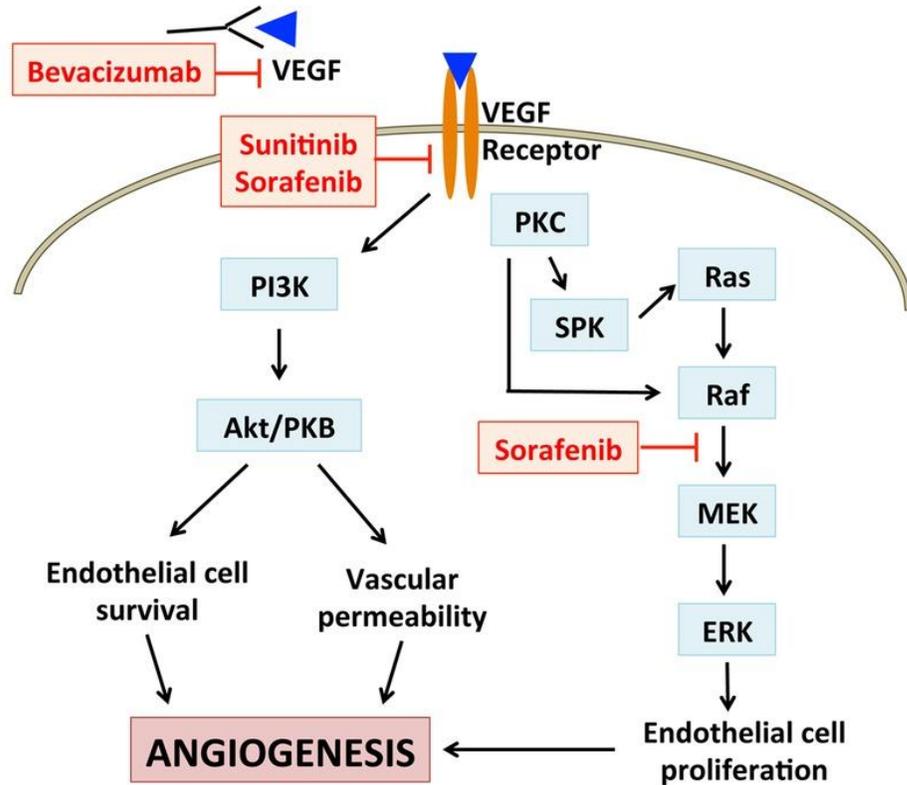
- **Interrumpir inmediatamente** el tratamiento
- Exploración física meticulosa
- **Dieta absoluta**, correcta **hidratación** y **analgesia**
- Valorar si hay **indicación quirúrgica**.



TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS



TOXICIDAD ASOCIADA A AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS



- Hipertensión arterial
- Proteinuria
- Enfermedad tromboembólica, isquemia miocárdica
- Hemorragia
- Disfunción ventricular izquierda

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- Efecto de clase de todos los **inhibidores de la angiogénesis**, tanto de los anticuerpos monoclonales como de los ITK.
- VEGF: regulación del tono vasomotor y mantenimiento de la tensión arterial.

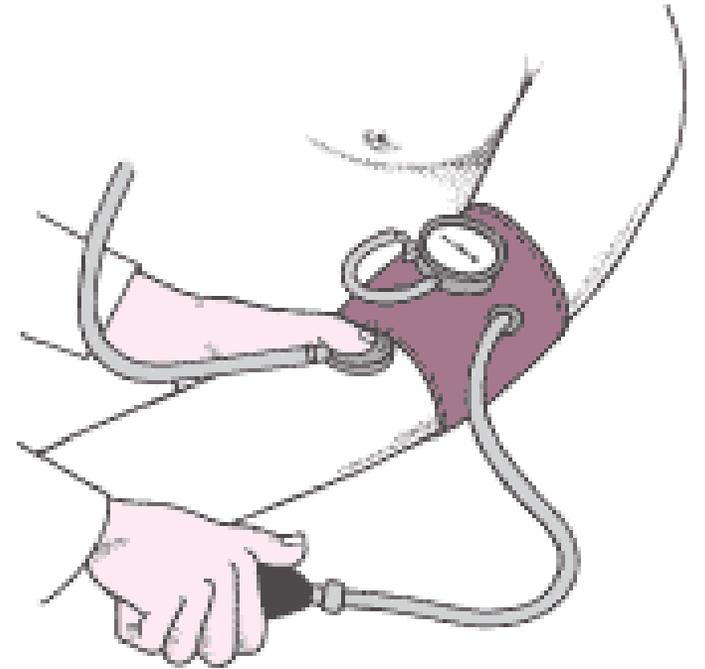
FARMACO	HTA cualquier grado	HTA G3-4
Bevacizumab	32% (26-36%)	11-16%
Sunitinib	30%	10,3%
Sorafenib	8-14%	4-5%
Pazopanib	40%	4%
Axitinib	58%	15%
Regorafenib	30.4%	7.6%

- Hipertensión grado 3: requiere de más de un fármaco antihipertensivo o tratamiento más intensificado que el que llevaba el paciente previamente, para la adecuada regulación de ésta.
- Hipertensión grado 4: situaciones amenazantes para la vida, como la crisis hipertensiva.

Hipertensión arterial

RECOMENDACIONES GENERALES

- Evaluar la **TA basal** antes de comenzar el tratamiento
- En caso de HTA basal el paciente debe estar **controlado** antes de iniciar el tratamiento
- Recomendar **ESTILO DE VIDA SALUDABLE**: ejercicio físico, controlar peso, evitar tabaco y alcohol, etc.
- **Informar** de la posibilidad de HTA durante el tratamiento y la necesidad de monitorizar durante el mismo
- Formar sobre signos y síntomas de HTA y medir con regularidad



TRATAMIENTO

- Drogas vasodilatadoras. Son de elección: **IECAs, ARA-II o antagonistas del Calcio.**
- Si con la utilización de dos fármacos antihipertensivos a dosis máximas **no es suficiente** para la normalización de cifras, o si la hipertensión se acompaña de signos y síntomas de **daño orgánico** → **INTERRUMPIR el tratamiento** con inhibidores de angiogénesis.

TOXICIDAD ASOCIADA A AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

PROTEINURIA

- Objetivar proteinuria asintomática en pacientes tratados con estos fármacos no es infrecuente, sobre todo asociado al uso de **Bevacizumab**.
- **Monitorización mensual** de proteinuria en orina de 24 horas
 - Aumento progresivo de la proteinuria → **Reducción** de la dosis de tratamiento.
 - Proteinuria en orina >2 g/24 horas → **Interrupción**.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CARDIOVASCULAR Y CEREBROVASCULAR

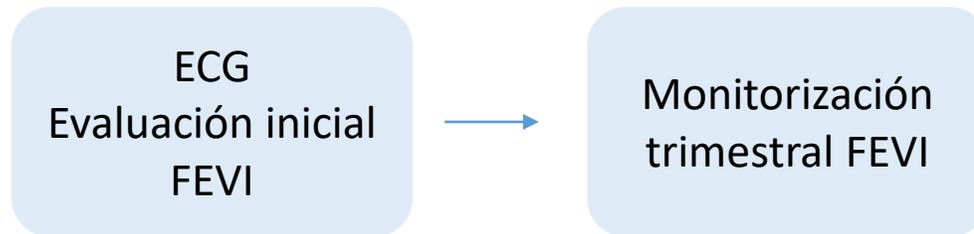
- Existe un **alta incidencia** de accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, angina e infartos de miocardio en pacientes en tratamiento con inhibidores de la angiogénesis, a menudo asociado a hipertensión y daño microvascular largamente mantenido en el tiempo.
- Factores de riesgo → Edad > 65 años, historia previa y daño endotelial.
- Ante la aparición de cualquier evento tromboembólico atribuible a un inhibidor de angiogénesis → **interrupción inmediata del tratamiento**.



TOXICIDAD ASOCIADA A AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

CARDIOTOXICIDAD

- La toxicidad cardiaca relevante clínicamente es muy poco frecuente en tratamiento con ITK, siendo la **disfunción ventricular izquierda** el principal efecto adverso.
 - ↓FEVI en 27% de los pacientes tratados con Sunitinib
 - Hasta en un 12% de los pacientes con CCRm tratados con Sunitinib (G3-4 en 1-2%).
- En el caso del tratamiento con Bevacizumab se ha objetivado un riesgo de Insuficiencia cardiaca congestiva grados 2-4 del 1.7%.



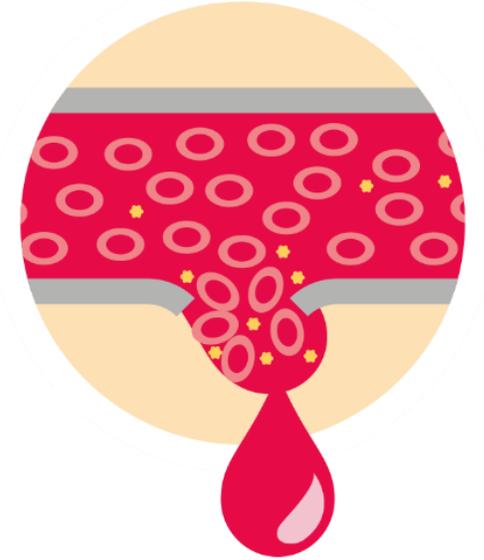
TRATAMIENTO

- IECAs y betabloqueantes.
- Diuréticos (furosemida).
- Evitar fármacos que prolonguen el intervalo QT (quinolonas, macrólidos, Ondansetrón, Haloperidol o Antidepresivos tricíclicos).

TOXICIDAD DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

HEMORRAGIA

- VEGF → mantenimiento de la integridad de los tejidos y la reparación de las heridas.
 - Inhibición → retraso en la cicatrización, complicaciones hemorrágicas, integridad tisular amenazada (mucositis).
- **Todos los agentes dirigidos a VEGF : ↑ riesgo de hemorragia.**
 - Habitualmente, hemorragia menor (grado 1) como epistaxis .
 - En ocasiones episodios hemorrágicos graves: hemoptisis (cáncer de pulmón de células escamosas), hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracerebral, epistaxis y hemorragia vaginal (riesgo de hemorragia mayor 2-3%).
 - Bevacizumab CI en carcinoma de pulmón de células escamosas y en cualquier paciente con hemoptisis (> 2.5 ml de sangre)
- Una vez resuelto el proceso agudo, es obligatoria la **interrupción del tratamiento.**



CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA AGENTES ANTI-HER2

TRASTUZUMAB

- Principal toxicidad de Trastuzumab.
- Reversible, idiosincrática y no se asocia a daño estructural.
- Se manifiesta en un 2,6-4,5 % de las pacientes tratadas en monoterapia, en un **27 % en las que se combina con antraciclinas** y en un 13 % combinado con paclitaxel.
- Descensos asintomáticos de la FEVI o sintomática como fallo cardíaco congestivo.
- Mayor riesgo de cardiotoxicidad a **mayor edad** y al **asociar Antraciclinas** (puede aparecer a largo plazo).

- Aparición de insuficiencia cardíaca congestiva → **interrumpir definitivamente** el tratamiento.
- **Interrumpir temporalmente** si ↓15 % de la FEVI basal o si FEVI < 50 %.
- Puede ser reiniciado a las 4-8 semanas si se comprueba que la FEVI retorna a límites normales y la disminución absoluta respecto a su nivel basal es menor al 15 %.

Valoración de la función cardíaca previo al inicio del tratamiento y seguimiento posterior.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

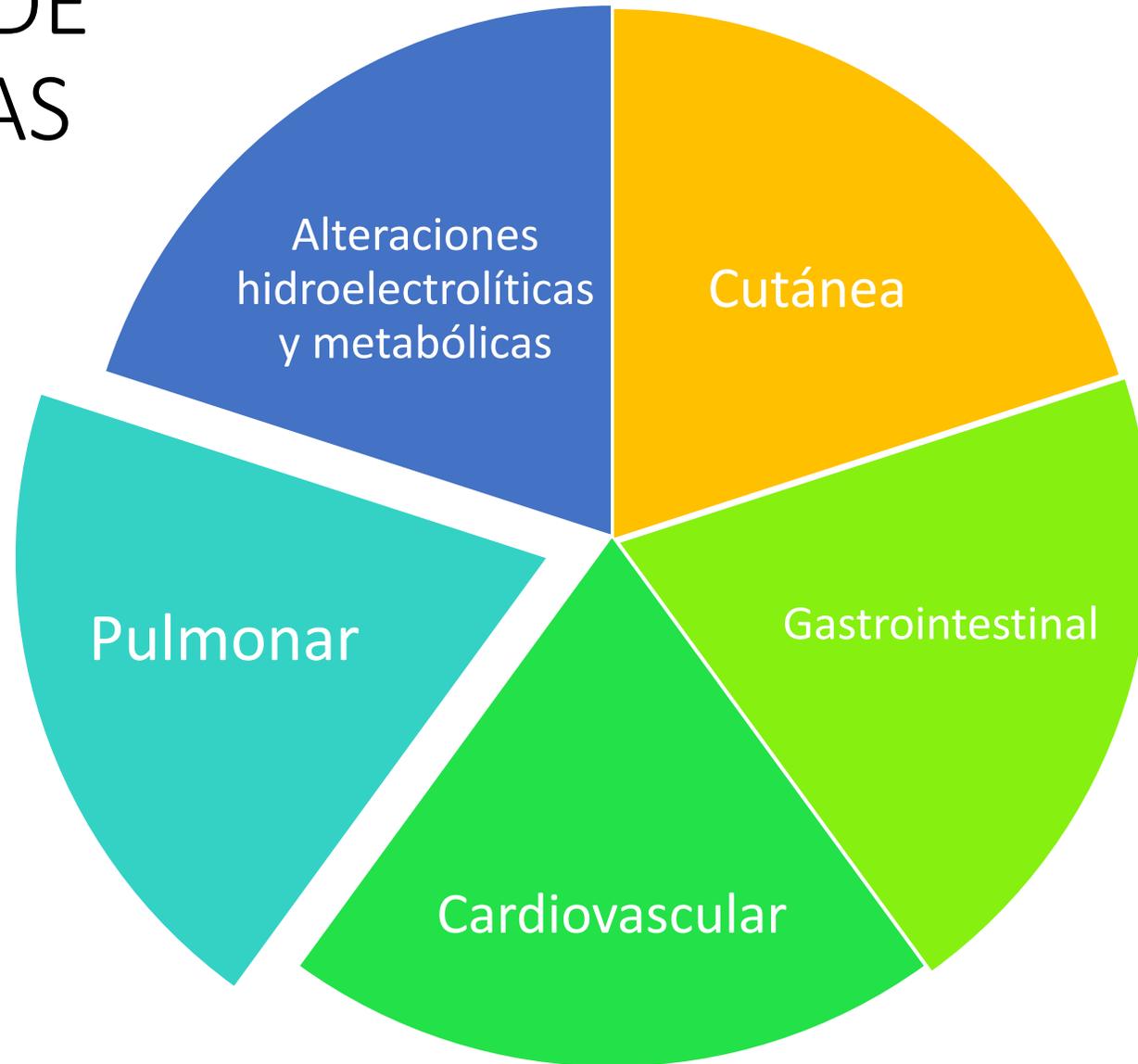
INHIBIDORES DE B-RAF (VEMURAFENIB)

- ↑ riesgo de arritmias ventriculares (Torsade de Pointes).
- No se recomienda el tratamiento con Vemurafenib:
 - Alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos.
 - Síndrome de QT largo
 - En tratamiento con fármacos que prolongan el intervalo QT.
- Antes de iniciar tratamiento con Vemurafenib, tras 1 mes y tras la modificación de la dosis → control ECG y electrolitos

INHIBIDORES ALK (CRIZOTINIB)



TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS



Toxicidad pulmonar

- **AGUDA: Neumonitis intersticiales inflamatorias**

- Tos, disnea, astenia, febrícula.
- Infiltrados alveolares.
- Frecuencia > si antecedentes de fibrosis pulmonar, historial de tabaquismo y/o radioterapia torácica previa.

mTOR inhibitors	Temsirolimus, Everolimus
HER 2 inhibitors	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib
EGFR inhibitors	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib
ALK inhibitors	Crizotinib, ceritinib, brigatinib

Los perfiles de toxicidad varían con los diferentes agentes.

Las toxicidades pulmonares son en general infrecuentes pero potencialmente mortales (Crizotinib, graves).

- **TARDÍA: Fibrosis pulmonar**



Ejemplo de toxicidad pulmonar relacionada con **Erlotinib**. Imagen axial de una tomografía computarizada de tórax en un paciente que recibe erlotinib que muestra infiltrados reticulares bilaterales difusos, que se resolvieron después de suspender el fármaco.



Neumonitis intersticial inespecífica. Opacidades difusas en vidrio deslustrado, en paciente en tratamiento con **Everolimus**.

- Diagnóstico diferencial:

- Infecciones, ICC, TEP, etc.
- Lesión pulmonar inducida por radiación
- Progresión de enfermedad

- Diagnóstico de sospecha:

- Poco después del **inicio** del tratamiento
- **Falta una explicación alternativa** para el compromiso respiratorio
- La neumonitis se **resuelve** poco después de la suspensión del presunto agente y / o después del tratamiento con glucocorticoides



Manejo

	Grado 1	Grado 2a	Grado 2b	Grado 3	Grado 4
Neumonitis	Asintomático, Hallazgo radiológico	Sintomático, tos leve a moderada	Sintomático Tos severa, disnea	Síntomas severos que interfieren con las actividades de la vida diaria (ADL) o requiere oxígeno	Amenazante para la vida

No ajuste de dosis

Seguimiento clínico y con TACAR cada 8 sem.

Tos estable: no ajuste de dosis

Empeoramiento de la tos: considerar reducir dosis temporalmente

Seguimiento clínico cada 4 sem.

Seguimiento con TACAR cada 6-8 sem.

Reducción de dosis.
Considerar corticoides
0.75 – 1 mg/kg de prednisona si no mejoría.

Si mejora a Grado ≤ 1 , reescalada de dosis

Monitorizar hasta mejoría, clínicamente cada 2-3 sem y TACAR cada 4 sem.

Suspender medicación

Hospitalización

Descartar progresión y/o infección

Corticoides 2 mg/kg de prednisona
Antibioterapia empírica

Si mejor a Grado ≤ 1 , considerar reintroducir a dosis reducidas

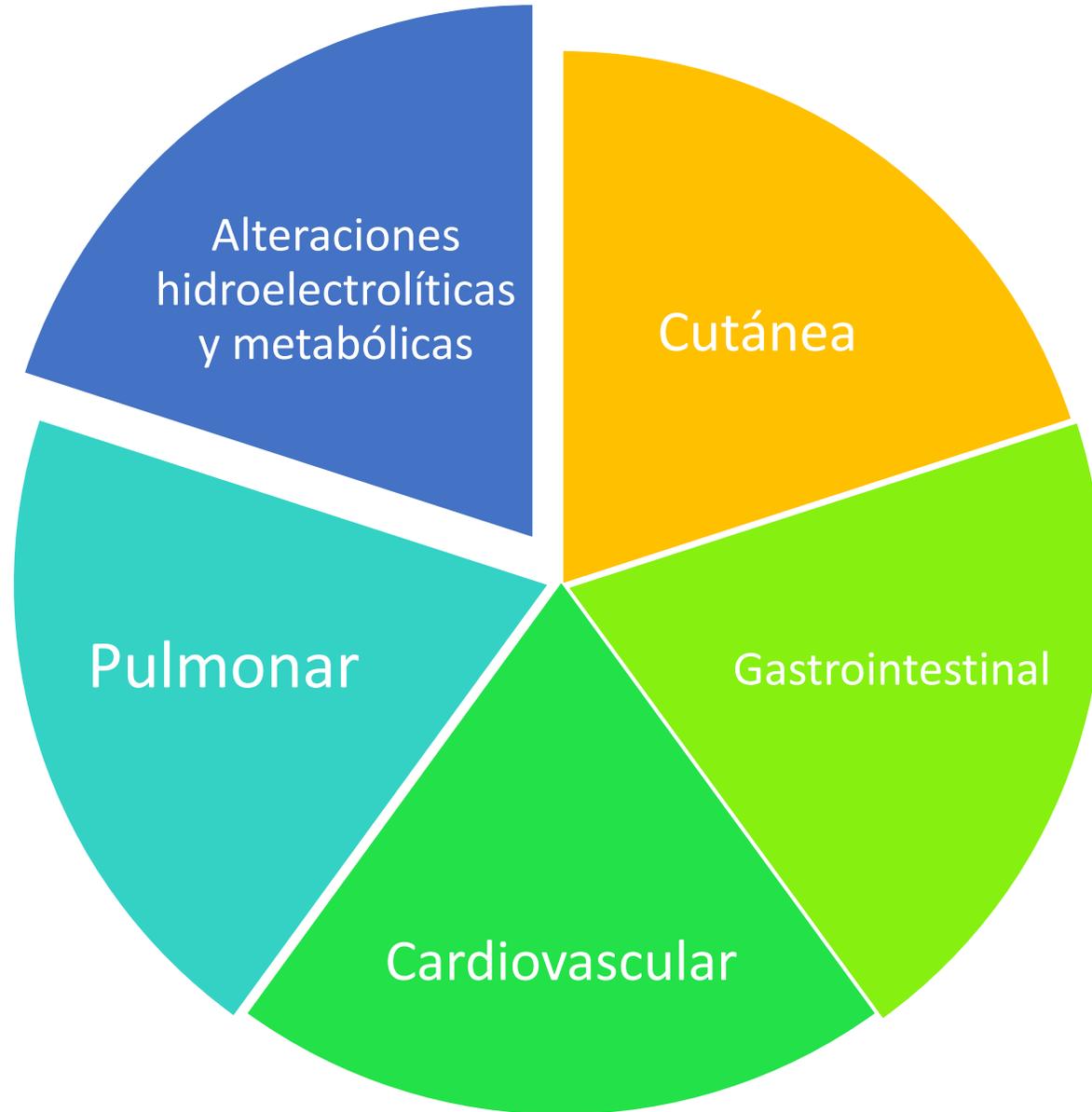
Retirada definitiva del medicamento

Hospitalización

Descartar progresión y/o infección

Corticoides
Antibioterapia empírica

TOXICIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS



ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS Y DEL METABOLISMO



- **EDEMAS:** superficiales, generalmente periorbitarios, en hasta el 50% de los pacientes tratados con *Imatinib*.
- **HIPOTIROIDISMO:** secundario al tratamiento con *Sunitinib*.
 - Niveles alterados de TSH en 62 % de los pacientes, y un 36 % de hipotiroidismo primario y persistente.
- **HIPOMAGNESEMIA:** frecuente con los *mAbs IEGFR*.
 - En el 22 % de los pacientes tratados con *Cetuximab* y en el 39 % de los pacientes tratados con *Panitumumab* (4% grado 3-4).
- **HIPERGLUCEMIA e HIPERLIPEMIA:** *Inhibidores de mTOR* (*Temsirolimus, Everolimus*).

Conclusiones

- Los **terapias dirigidas** engloban un conjunto de fármacos cuyos mecanismos de acción son **más específicos** y generan **menos efectos secundarios**.
- Aún así, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos **aún permanece en estudio**.
- La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un **aspecto muy importante**, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la **calidad de vida** de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias.



Bibliografía

- Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Boletín terapéutico andaluz. Año 2020; 35(3). Disponible en <http://dx.doi.org/10.11119/BTA2020-35-03>.
- Blasco, A. Caballero, C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Guía actualizada de tratamientos. Sociedad Española de Oncología Médica. Diciembre 2019. Disponible en <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
- Mario E. Lacouture, MD, Katherine T Steele, MD. Eventos adversos cutáneos de la terapia dirigida molecularmente y otros agentes biológicos utilizados para la terapia del cáncer. UpToDate.
- Toni K Choueiri, MD, Guru Sonpavde, MD. Toxicidad de agentes antiangiogénicos dirigidos molecularmente: efectos cardiovasculares. UpToDate.
- Fabien Maldonado, MD, Andrew H Limper, MD, Amanda S Cass, farmacéutica, BCPS. Toxicidad pulmonar asociada con la terapia antineoplásica: agentes dirigidos a nivel molecular. UpToDate.

¡GRACIAS!

