

**Tratamiento antineoplásico en hematología:
mucho que aprender, mucho que recordar⁴
Madrid, 23-24 de octubre de 2014**

Toxicidad de los agentes antineoplásicos

JM Ribera

ICO-Hospital Germans Trias i Pujol
Institut de Recerca Josep Carreras,
Badalona

Estructura de la presentación

- Toxicidad por grupos farmacológicos
- Principales toxicidades a largo plazo
- Conocimiento/notificación de la toxicidad

Quimioterapia convencional

Fármaco	Indicación	Toxicidad
Agentes alquilantes		
Clorambucilo	LLC, LNH, PV	Mielotoxicidad, toxicidad digestiva
Ciclofosfamida, ifosfamida	Neoplasias linfoides, TPH	Mielotoxicidad, cistitis hemorrágica, cardiotoxicidad, SNC
BCNU, CCNU	Linfomas, TPH	Mielotoxicidad, pulmonar
Melfalan	MM, TASPE	Mielotoxicidad, toxicidad digestiva, neumonitis
Busulfano	TPH	Mielotoxicidad, convulsiones, hepatotoxicidad (SOS), neumopatía intersticial
Thiotepa	TPH, Linfomas SNC, MM	Mielotoxicidad,
DTIC	LH	Mielotoxicidad, gastrointestinal

Quimioterapia convencional (cont)

Antimetabolitos		
Análogos de las purinas		
Mercaptopurina	LAL, LAM	Mielotoxicidad (aumenta [25-33%] con alopurinol), toxicidad hepática
Tioguanina	LAM, LAL	Mielotoxicidad, toxicidad hepática,
2-Clorodesoxiadenosina (Cladribina)	TL, LLC, LNH	Mielotoxicidad, eritema, inmunodepresión
Fludarabina	LLC, TPH, LAM, LAL	Mielotoxicidad, inmunodepresión, AHAI, SMD/LAMs?
Clofarabina	LAL, LAM	Mielodepresión, toxicidad GI, cutánea y hepática (SOS si TPH previo), capillary-leak syndrome
Nelarabina	LAL-T, LL-T	Mielodepresión, toxicidad neurológica (SNC y periférico), Toxicidad GI, hepática

Quimioterapia convencional (cont)

Fármaco	Indicación	Toxicidad
Antimetabolitos		
Análogos de las pirimidinas		
Citarabina	LAM, LAL, SMD, LNH	Mielotoxicidad, toxicidad neurológica, conjuntivitis química, pulmonar, mucositis, hepática
Gemcitabina	LNH	Mielotoxicidad, SHU
Azacitidina	LAM, SMD	Mielotoxicidad
Decitabina	LAM, SMD	Mielotoxicidad
Antifólicos		
Metotrexato	LAL, LNH	Mucositis, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neumonitis
Otros antimetabolitos		
Hidroxiurea	LMC, NMPC, drepanocitosis	Mielotoxicidad, toxicidad cutánea (hiperpigmentación, úlceras)

Quimioterapia convencional (cont)

Fármaco	Indicación	Toxicidad
Inhibidores de topoisomerasa II		
Etopósido	LAM, LAL	Mielodepresión, toxicidad digestiva, cardíaca, hipersensibilidad, LAMs
Derivados antraciclínicos (daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona)	LAM, LAL, linfomas	Cardiotoxicidad, mielodepresión, digestiva, hepática, LAMs
Agentes antimicrotúbulo		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina)	LAL, linfomas	Neurotoxicidad (sensitiva, motora, autonómica), hepatotoxicidad
Antibióticos antitumorales		
Bleomicina	LH, LNH	Pulmonar, cutánea, hipersensibilidad

Quimioterapia convencional

Análogos del platino		
CDDP, carboplatino, oxaliplatino	Linfomas, TAPH	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, mielodepresión, toxicidad digestiva
Otros quimioterápicos		
Asparaginasa	LAL	Hipersensibilidad, hepatotoxicidad, hiperglucemia, pancreatitis, trombosis y coagulopatía

Otros fármacos

Fármaco	Indicación	Toxicidad
Inhibidores del proteasoma		
Bortezomib	MM, LNH	Neuropatía periférica, mielotoxicidad, gastrointestinal, hipotensión ortostática
Carfilzomib	MM	Reacciones infusionales, mielotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, HTA
Agentes diferenciadores		
ATRA	LPA	Cutánea, síndrome de diferenciación (retención hídrica, fiebre, infiltrados pulmonares, derrame pleural), neurológica (incluye pseudotumor <i>cerebri</i>), metabólica (dislipemia)
As2O3	LPA	Síndrome de diferenciación, cardíaca (trastornos del ritmo, alargamiento intervalo QT)
Bexaroteno	Linfoma T cutáneo	Cutánea, hepática, retención hídrica, dislipemia, hipotiroidismo, leucopenia

Otros fármacos

Agente	Indicación	Toxicidad
Agentes inmunomoduladores		
Talidomida	MM	Neurotoxicidad (central y periférica), trombosis venosa, cutánea, digestiva
Lenalidomida	MM, LLC, SMD	Hematológica, cutánea, trombosis venosa, neurotoxicidad
Pomalidomida	MM	Hematológica, trombosis venosa, neurotoxicidad, toxicidad digestiva
Agentes epigenéticos (inhibidores HDAC)		
Vorinostat	Linfoma T cutáneo, SMD, LAM	Astenia, toxicidad digestiva, espasmos musculares, alargamiento QT, trombosis venosa
Panobinostat	Linfoma T cutáneo, LH, SMD, LAM, MM	Mielodepresión, diarrea

Inhibidores de tiorosincinasa

Agente	Indicación	Toxicidad
Imatinib	LLC, LAL Ph+, SMD/SMP PDGFR+, SHE/LEC FIP1L1-PDGFR α .	Mielotoxicidad, retención hídrica, astenia, toxicidad digestiva y hepatobiliar, toxicidad cutánea, ostoemuscular
Nilotinib	LMC	Mielotoxicidad, rash cutáneo, hepatobiliar, cardiaca (alargamiento QT), vascular periférica, hipercolesterolemia, hiperglucemia
Dasatinib	LMC, LALPh+	Mielotoxicidad, derrames serosos, hipertensión pulmonar, retención hídrica, astenia, toxicidad digestiva ,toxicidad cutánea, osteomuscular, cardiaca (alargamiento QT)
Bosutinib	LMC	Mielotoxicidad, toxicidad gastrointestinal (diarrea), retención hídrica, hepatotoxicidad, rash, HTA
Ponatinib	LMC r/i a Nilotinob o dasatinib. Mutación T315I	Mielodepresión, oclusión vascular (arterial y venosa), gastrointestinal, pancreática y hepatobiliar
Ruxolitinib	OMF, PV	Trombocitopenia, anemia, cefalea, hipercolesterolemia, HTA, reactivación infecciones

Otros inhibidores de cinasas

Agente	Indicación	Toxicidad
Inhibidores del receptor de células B		
Ibrutinib	LLC, LCM	Hematológica, digestiva, cutánea, osteoarticular, edema periférico.
Idelalisib	LLC, rFL, SLL	Hepática, diarrea, neumonitis, anafilaxia
Inhibidores de Bcl-2		
ABT-199	LLC, LNH	SLT, trombocitopenia
Navitoclax	LLC, LNH	Mielotoxicidad
Inhibidores de m-TOR		
Everolimus	LNH, MW	Mielotoxicidad, astenia, estomatitis, diarrea, pulmonar

Anticuerpos monoclonales

Agente	Indicación	Toxicidad
Anti CD20		
Rituximab Ofatumumab Obinutuzumab	LNH, LCL, citopenias autoinmunes	Reacciones infusionales, síndrome de liberación de citocinas, LMP, neutropenia diferida, reactivación VHB, rash cutáneo
Ibritumomab (⁹⁰ Y)	LNH	Mielodepresión
Anti CD19		
Blinatumomab	LAL, LNH?	Neurotoxicidad, síndrome de liberación de citocinas
Anti CD22		
Epratuzumab	LAL, LNH	Reacciones infusionales, infecciones
Inotuzumab ozogamicina	LAL	Hepatotoxicidad, SOS
Anti CD52		
Alemtuzumab	LLC	Infecciones (esp. víricas)

Monoclonal antibodies (cont'd)

Anti CD30		
Brentuximab vedotin	LH, LACG	Astenia, fiebre, diarrea, neutropenia, neuropatía periférica
Anti CD33		
Gemtuzumab ozogamicina	LAM	Reacción infusional, mielodepresión, hepatotoxicidad (SOS)
CART		
CTL019 y otros	LAL, LLC, LNH	Síndrome de liberación de citocinas, hipogammaglobulinemia, toxicidad neurológica

Principales toxicidades a largo plazo

Cardiovascular

Miocardopatía tóxica: antraciclinas, CFM

Trombosis: inhibidores de tirosínkinasa (arterial), vvcclMID (venosa)

Neurológica

SNC: leucoencefalopatía (MTX), LMP

SNP: neuropatía periférica: alcaloides de la vinca, inhibidores del proteasoma

Pulmonar:

Fibrosis (bleomicina, metotrexato, CFM)

Hematológica

Aplasia medular: busulfan

SMD y LAM secundarias: agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II, ¿análogos de las purinas?, ¿IMID?

Toxicidad quimioterapia. Conocimiento. Notificación

- Consultar ficha técnica del fármaco
- Disponer de sistemas (electrónicos) de alerta durante la prescripción
- Conocer dictámenes de comisión farmacoterapéutica (hospital, autonómica)
- Contacto fluido con Servicio de Farmacia

Ayuda en prescripción

Modificación de dosis

Asesoría en situación de fuera ficha técnica o uso compasivo

- Disponer de mecanismo de conocimiento de notificación de alertas
- Comunicar los efectos adversos

Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Revistas biomédicas

Sistemas de las agencias evaluadoras

Sistemas del laboratorio farmacéutico

Requisitos mínimos para comunicar efecto adverso en revistas biomédicas

- Búsqueda bibliográfica minuciosa (incluir descriptores y periodo de búsqueda).
- Utilizar en lo posible escala validadas de grados de toxicidad (p.ej: CTCAE del NCI)
- Especificar si el caso se ha notificado a los sistemas de Farmacovigilancia
- Aplicar un algoritmo de causalidad