

WEBinar

MANEJO DE LOS EA DE LOS ITKs - LMC

L. Benito Parra

Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Getafe

ORGANIZA



Aspectos Generales

- ITKs en LMC → Imatinib (IM), Dasatinib (DA), Nilotinib (NI), Bosutinib (BO), Ponatinib (PO).
- 25% pacientes con LMC → cambio de ITK por intolerancia.
- EAs frecuentes ... leves ... duraderos ... ↓ calidad de vida.
- Pocos estudios sobre EAs de ITKs (no es objetivo principal de estudios) ... escaso conocimiento.
- *Factores que influyen en EAs* ... tipo ITK, dosis, posología, fase de la enfermedad, medicaciones concomitantes.
- Importante conocer forma de aparición de EAs para conocer cuándo ser más cauteloso ... Importante conocer y tratar comorbilidades previas o concurrentes ... predisponen a EAs por ITK.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española
de Farmacología Hospitalaria



fehf
Federación Española
de Hematología y Hematología



gedefo
Grupo de Estudio de Fármacos
Oncológicos de la SEFH



Aspectos Generales

- Detección precoz EAs ... crucial para manejo óptimo, no comprometer continuación tto.
- Importante educación paciente sobre EAs y forma presentación ... anticipación.

Sistema clasificación grados de severidad de EAs:

- **EA grado 1** → No cambio de ITK ni de dosis.
 - **EA grado 2** → Interrupción temporal y reanudar a igual dosis.
 - **EA grado 3** → Interrupción temporal y reanudar a dosis reducida.
 - **EA grado 4** → Interrupción definitiva del ITK y cambio a otro ITK.
- No recomendaciones dogmáticas.



EAs Vasculares (I)

- Enfermedad vascular isquémica arterial .. Oclusión arterial periférica (OAP), cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebral vascular (ACV).
- Más frecuentes con PO y NI ... relación con la dosis .. No riesgo significativo con IM, DA ni BO.

Oclusión arterial periférica (OAP).

- Incidencia no bien conocida .. PO > NI ... riesgo casi nulo con resto.
- Factores predisponentes: dosis ITK altas, factores riesgo CV previos.
- Aparición primeros 4 años de tto .. desde 4 meses a 5 años de tto.

Medidas preventivas → detección precoz.

- Índice de riesgo CV, índice tobillo-brazo, ecografía doppler, valores basales de glucosa, HbA1c, lípidos, creatinina ... monitorización de estos parámetros en el tiempo ... especialmente tto con PO y NI.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Vasculares (II)

Cardiopatía isquémica (CI) y Accidente Cerebro Vascular (ACV).

- Datos más escasos que OAP .. Incidencia similar entre IM, DA o NI (ITKs de primera línea).
- Dada patogénesis similar de OAP, CI y ACV ... mayor alerta con NI y PO por perfil de mayor toxicidad cardiovascular.

Elección ITK según factores de riesgo cardiovascular.

- No contraindicación de cualquier ITK si valoración comorbilidades.
- Enfermedad avanzada ... priorizar eficacia.
- Enfermedad en fase crónica ... IM o DA opciones preferidas si alto riesgo CV .. NI no recomendado.
- Si OAP previa (de cualquier grado) → PO no recomendable .. NI tampoco si OAP severa ... Si se opta por PO o NI → optimizar corrección de FR CV.



EAs Vasculares (III)

Tratamiento episodios vasculares arteriales isquémicos.

- Valorar ... factores de la enfermedad: respuesta tumoral, estado mutacional ... factores del proceso vascular: grado/severidad y evolución, antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- OAP en tto con PO o NI → tto médico/quirúrgico de OAP + cambio de ITK obligado si OAP severa-moderada, recomendable si leve.
- OAP en tto con IM, DA o BO → tto médico/quirúrgico de OAP sin cambio de ITK.
- CI o ACV en tto con ITK → tto óptimo médico/intervencionista de CI o ACV ... Considerar cambio de ITK a ITK alternativo si se considera agente causal .. más recomendable si tto con PO o NI, menos si tto con IM, DA o BO.



EAs Vasculares (IV)

Estudio	N	ITK	CI	ACVA	OAP
<i>Larson et al</i> (Estudio ENESTnd)	279	Nilotinib 600	4 (1,4%)	12 (4,3%)	4 (1,4%)
	277	Nilotinib 800	18 (10,1%)	9 (3,2%)	9 (3,2%)
	280	Imatinib 400	6 (2,1%)	1 (0,4%)	0
<i>Labussiere-Wallet et al.</i> (único centro)	54	Nilotinib	1 (3,7%)	2 (3,7%)	4 (4,7%)
<i>Hochhaus et al.</i> (multicéntrico)	279	Nilotinib 600	11 (3,9%)	4 (1,4%)	7 (2,5%)
	277	Nilotinib 800	24 (8,7%)	9 (3,2%)	7 (2,5%)
	280	Imatinib 400	5 (1,8%)	1 (0,4%)	0
<i>Gilbert et al.</i> (único centro)	183	Nilotinib	9 (5%)	4 (2%)	7 (4%)
<i>Rea et al.</i> (único centro)	57	Nilotinib	3 (5%)	2 (4%)	8 (14%)
<i>Cortés et al.</i> (Estudio PACE)	449	Ponatinib	52 (12%)	37 (8%)	37 (8%)
<i>Cortés et al.</i> (Estudio DASISION)	259	Dasatinib	10 (3,9%)	2 (0,7%)	0

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh



fehf



gedefo

Grupo de Tratamiento Oncológico de la sefh



EAs Cardiológicos (I)

Función cardíaca.

- Grandes series pacientes LMC y GIST con ITKs → no ↑ incidencia *cardiomiopatía* ... Análisis retrospectivo 6 estudios con 2327 pacientes tto con IM (Hatfield et al) → 12 casos ICC (0,5%).
- PO → alarma ficha técnica .. 8% insuficiencia cardíaca.

Alteraciones del ritmo cardíaco.

- Todos los ITKs ***prolongación de intervalo QT*** .. inhibición subunidad hERG de canales de potasio .. sobre todo IM y NI (relación con dosis) ... baja incidencia de arritmias graves ... algunas muertes súbitas en ensayos clínicos con NI.
- IM → QT >480 ms en 0,7% pacientes, >500 ms en 0,4%.
- NI → QT >480 ms en 1,1% pacientes, >500 ms en 0,5%.
- BO y PO tiene bajo riesgo de prolongación de intervalo QT.



EAs Cardiológicos (II)

Prevención/Tratamiento Problemas Cardiológicos.

Monitorización función cardíaca.

- Ecocardiografía (poco útil) ... péptido natriurético cerebral (alto valor predictivo negativo).
- Obligada con PO ... recomendable con DA, NI y BO ... no necesario con IM.

Monitorización ECG.

- ECG basal.
- Corregir hipo-K⁺ e hipo-Mg⁺⁺ .. monitorizar electrolitos.
- Vigilar medicaciones concomitantes ... inhibidores potentes CYP3A4 ... fármacos que prolongan intervalo QT.
- Si síndrome QT largo ... evitar tratamiento con NI.



EAs Cardiológicos (III)

- Si QTc >440 ms o >30 ms QT basal → monitorización frecuente (semanal).
- Si QTc >500 ms o >50 ms QT basal → interrupción temporal de ITK ... monitorización semanal ... reanudación ITK cuando QTc <450 ms ... si tto con NI, a dosis más baja, y no reescalar.
- Si se desarrollan arritmias ... interrumpir ITK y consulta cardiológica ... si tto con NI, interrupción de forma permanente.

Otros problemas cardiovasculares.

Edema periférico.

- Retención de líquidos en pacientes en tto con ITK ... no asociado a disfunción cardíaca en mayoría de casos.

Hipertensión arterial.

- 9% de pacientes con PO, grave en 2% ... tto activo habitual.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Pulmonares (I)

Derrame pleural.

- Todos los ITKs utilizados en LMC pueden producir derrame pleural.
- Mayor riesgo y frecuencia con DA (14-39% casos, 1ª y 2ª línea) .. Menos casos con IM (dosis >400 mg/d), NI y BO (<5%).
- Derrame pleural con DA .. mayoría leves-moderados (4% grados 3-4), baja tasa discontinuación ... alta tasa de recurrencia (70%).
- Aparición más habitual primer año de tto ... puede tener aparición tardía a todo lo largo del tto.

Factores y situaciones predisponentes.

- Edad avanzada ... enfermedad pulmonar, cardíaca y/o HTA previas o concomitantes ... dosis total ... posología 2 veces/día ... fases avanzadas de la enfermedad ... DA en 2ª línea ... hipercolesterolemia.
- Vigilar aparición tos seca, disnea, dolor torácico → Rx tórax.



EAs Pulmonares (II)

Tratamiento del derrame pleural.

- Interrupción del ITK o reducción de dosis +/- esteroides y diuréticos.
- Derrames pleurales grados 3-4 → toracocentesis.
- Reversible tras discontinuación de DA (+/- tto médico) → reintroducción de DA a la misma dosis → si recurrencia → ↓ dosis de DA → si sucesivas recaídas → nuevas reducciones de dosis o cambio de ITK.
- Si derrame pleural inicial o recaída con sintomatología grave → cambio de ITK desde primer episodio con clínica de gravedad.
- Derrames pleurales con otros ITKs → BO en tto de 2ª línea → abordaje de manejo similar a derrame pleural por DA.



EAs Pulmonares (III)

Hipertensión arterial pulmonar.

- EA comunicado asociado al tto con DA ... Incidencia estimada: 0,45% de pacientes tratados con DA.
- Aparición tras tto duradero → tiempo mediano de aparición: 34 meses desde inicio de tto.
- EA grave → fallo hemodinámico con clínica de fracaso multiorgánico → algunos pacientes precisan fármacos vasoactivos y soporte de UCI.
- *Tratamiento* → Interrupción de DA → mejoría con recuperación hemodinámica incompleta → algunas muertes en el seguimiento.

Neumonitis.

- Cambios en parénquima pulmonar → descritos con IM y DA → mejoría con interrupción de ITK, tto con esteroides y cambio de ITK (a BO o NI).

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española
de Farmacología Hospitalaria



fefh
Federación Española
de Farmacología Hospitalaria



gedefo
Grupo de Estudio de Farmacología
de la sefh



EAs Hepáticos (I)

Elevación de transaminasas. Hiperbilirrubinemia.

- *Elevación GOT/GPT* de grado muy variable entre los distintos ITKs ... todos los grados entre 6-62% ... grado 3-4 entre 1-9% ... Aparición temprana, en primeras 2-8 semanas de tto .. mayor severidad de hepatotoxicidad con PO (alarma en ficha técnica) .. Descritos casos de hepatitis fulminante con fracaso hepático con IM, NI, BO y PO; y muerte tras fracaso hepático con IM y PO.
- *Hiperbilirrubinemia* → alteración más frecuente con NI.

<i>ITK</i>	<i>Elevación GOT/GPT (% casos)</i>		<i>Elevación Bilirrubina Total (% casos)</i>	
	<i>Todos los casos</i>	<i>Grados 3-4</i>	<i>Todos los casos</i>	<i>Grados 3-4</i>
Imatinib	6-12	3-6	10	<1
Dasatinib	50	<5%	-	-
Nilotinib	35-62	1-4	53-72	4-7
Bosutinib	20	4-9	-	-
Ponatinib	56	8	-	-

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Hepáticos (II)

Prevención.

- Evitar utilización concomitante con ITKs de inductores e inhibidores de la vía metabólica del citocromo P450, en su fracción CYP3A4 ... evitar administración concurrente de IM y paracetamol.

Tratamiento.

- Si toxicidad grado 2-3 → interrupción de ITK hasta <2 → reintroducir ITK a dosis más baja o cambiar de ITK.
- Si toxicidad grado 4 → interrupción de ITK y cambio de ITK obligado.
- Tras discontinuación de ITK, habitual recuperación pruebas hepáticas (6-8 semanas) ... algunos casos fracaso hepático y muerte.
- A veces, admon temprana de esteroides mejora recuperación.
- No evidencia de intolerancia cruzada respecto a hepatotoxicidad con ITKs ... NI o DA utilizados con seguridad tras hepatotoxicidad con IM.

ORGANIZA



**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**



EAs Metabólicos (I)

Metabolismo de la glucosa. Hiperglucemia.

- NI produce hiperglucemia en alto % pacientes con LMC ($\approx 20\%$, grado 3-4 en 5-12%) ... en 1ª y 2ª línea de fase crónica y en fase avanzada ... en diabéticos previos (cambio tto) y normoglucémicos (algunos se hacen diabéticos y precisan iniciar tto) ... pocas veces precisa interrupción de tto con NI.
- No hiperglucemia con otros ITKs ... DA produce hipoglucemia.

Prevención.

- Mayor control/monitorización glucemias/Hb glicosilada desde inicio tto con ITK (aparición hiperglucemia 2-3 semanas) ... ajuste tto antidiabético.

Tratamiento.

- Tto habitual de diabetes ... a pesar de hiperglucemias grado 3-4 con NI ... pocas complicaciones graves y pocos cambios tto de DM.

ORGANIZA



**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**



EAs Metabólicos (II)

Metabolismo de los Lípidos.

- NI se asocia con *hipercolesterolemia* leve-moderada con $\uparrow$ de lipoproteínas LDL ... posible asociación a casos con OAP ... por ello, si hipercolesterolemia persistente con NI $\rightarrow$ asociar estatina.
- Descrita *hipertrigliceridemia* leve-moderada con PO ... No claros efectos sobre metabolismo lipídico con IM, DA y BO.

Metabolismo del Fósforo y Calcio.

- *Hipofosfatemia* $\rightarrow$ descrita en primer lugar con IM (> a dosis altas) ... HipoP puede asociarse con *hipocalcemia* ... a largo plazo $\downarrow$ densidad ósea mineral.
- HipoP más frecuente con IM ... < con NI ... rara con DA.
- *Prevención y Tto* ... monitorizar niveles basales y en tto con ITK de P y Ca ... si hipoP o hipoCa sintomáticas, aportes de P, Ca y vitamina D.

ORGANIZA



sefh



**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**



EAs Hematológicos: Mielosupresión (I)

- Mielosupresión (MS) no es mielotoxicidad ... desequilibrio entre eliminación de clona leucémica y recuperación de hematopoyesis normal ... MS es expresión de eficacia terapéutica ... MS principal causa de interrupción/↓ dosis de ITK (riesgo infección, sangrado).
- *Incidencia MS* ... difícil estimar → ITK, dosis, fase de enfermedad, línea de tto ... gran variabilidad en incidencia y grado toxicidad (2-90%).
- MS Grados 3-4 → *Neutropenia* (10-34%) > *Trombocitopenia* (10-32%) > *Anemia* (3-19%).
- *Neutropenia* G3-4 → DA(140) > DA(100) > IM(400) > NI(600/800) > BO(500).
- *Trombocitopenia* G3-4 → DA(140) ↔ NI(600/800)
- *Anemia* G3-4 → DA(140) ↔ PO(45).
- Parece que DA tiene mayor toxicidad hematológica ... relación con dosis y posología.



EAs Hematológicas: Mielosupresión (II)

- MS, citopenias ... limitada a primeras semanas/meses de tto ... fase crónica inicial: citopenias primeras 4-6 semanas (trombopenia 1-2 semanas tras neutropenia) ... más frecuente citopenias G3-4 al inicio tto, ↓ conforme avanza tto, raras más allá 1 año de tto.

<i>Estudio</i>	<i>ITK</i>	<i>Neutropenia</i>		<i>Trombocitopenia</i>		<i>Anemia</i>	
		<i>Todos los grados</i>	<i>Grados 3-4 (%)</i>	<i>Todos los grados</i>	<i>Grados 3-4 (%)</i>	<i>Todos los grados</i>	<i>Grados 3-4 (%)</i>
ENESTnd	Nilotinib 600	43	12	48	10	38	3
	Imatinib 400	68	20	56	9	47	5
DASISION	Dasatinib 100	65	21	70	19	90	10
	Imatinib 400	52	20	62	10	84	7
BELA	Bosutinib 500	28	11	66	14	80	6
	Imatinib 400	54	24	62	14	84	7

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh



fefh



gedefo



EAs Hematológicos: Mielosupresión (III)

Prevención.

- Monitorización hemograma ... semanal primeras 4-6 semanas ... cada 2 semanas hasta 3^{er} mes ... después de 3^{er} mes, cada 3 meses ... controles más frecuentes en enfermedad avanzada.

Manejo/Tratamiento.

- Equilibrar riesgos y beneficios según agresividad de LMC ... fase crónica y fases avanzadas.

Fase crónica.

- Si citopenias G3-4 → interrupción del ITK y reanudación tras recuperación ... si recurrencia (según duración episodio previo) → reinicio a ↓ dosis y reescalada posterior ... si nuevas recurrencias de citopenias G3-4 → considerar cambio a ITK alternativo ... posibilidad alta de citopenias severas con nuevo ITK.



EAs Hematológicas: Mielosupresión (IV)

Fases avanzadas.

- Conveniencia de mantener intensidad de dosis alta a pesar de MS grave ... citopenias persistentes y graves posible relación con enfermedad, no con ITK ... estudio de MO → hipocelularidad vs persistencia de leucemia → interrupción ITK vs continuación ITK.

Factores de crecimiento.

- G-CSF si neutropenia → mejora neutropenia y ↓ riesgo de infección ...
EPO si anemia → mejora Hb.

Neutropenia febril.

- Interrupción ITK +/- G-CSF → resolución cuadro → reanudar mismo ITK a ↓ dosis o cambio de ITK.

Prevención y manejo/tratamiento del sangrado.

- DA induce disfunción plaquetaria, NI y PO menos ... precaución con tto antiagregante con DA y PO ... IM ↑ niveles séricos Sintrom^R.



EAs Hematológicos: Mielosupresión (V)

• Manejo y Tratamiento de las Citopenias.

<i>ITK/Dosis día</i>	<i>Toxicidad Hematológica</i>	<i>Ajuste dosis neutropenia y trombocitopenia</i>
Imatinib 400	Neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	(1) Interrumpir imatinib hasta $N >1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas $>75 \times 10^9/l \rightarrow$ reanudar a dosis inicial. (2) Recurrencia: repetir paso 1 y reanudar a dosis $\downarrow$ de 300 mg diarios.
Imatinib 600	Neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	(1) Valorar si neutropenia se relaciona con leucemia (estudio de médula ósea). (2) Si no relación con leucemia, reducir imatinib a 400 mg diarios. (3) Si citopenia persiste >2 semanas, reducir a 300 mg diarios. (4) Si citopenia persiste >4 semanas y sigue sin relación con leucemia, interrumpir imatinib hasta $N \geq 1 \times 10^9/l$ y PQ $\geq 20 \times 10^9/l$, y reanudar a 300 mg diarios.
Nilotinib 600/800	Neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	(1) Interrumpir nilotinib hasta $N >1.0 \times 10^9/l$ y PQ $>50 \times 10^9/l \rightarrow$ reanudar a la dosis inicial. (2) Si recuentos hematológicos persisten bajos durante >2 semanas, reanudar a 400 mg diarios.
Dasatinib 100	Neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	(1) Interrumpir dasatinib hasta $N >1.0 \times 10^9/l$ y PQ $>50 \times 10^9/l \rightarrow$ reanudar a la dosis inicial. (2) Si PQ $<25 \times 10^9/l$ y/o recurrencia de $N <0.5 \times 10^9/l$, repetir paso 1 y reanudar dasatinib a dosis reducida de 80 mg/día en caso de segundo episodio. Si tercer episodio, reducir a 50 mg/día (en pacientes de nuevo diagnóstico) o discontinuar dasatinib (en pacientes resistentes o intolerantes a tratamiento previo que incluyó imatinib).

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española
de Hematología y Hematología Clínica



fefh
Federación Española
de Hematología



gedefo
Grupo de Estudio de Neoplasias
Hematológicas de la SEH



EAs Hematológicas: Mielosupresión (VI)

• Manejo y Tratamiento de las Citopenias.

ITK/Dosis día	Toxicidad Hematológica	Ajuste dosis neutropenia y trombocitopenia
Dasatinib 140	Neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/l$	(1) Valorar si neutropenia se relaciona con leucemia (estudio MO). (2) Si no relación con leucemia, interrumpir dasatinib hasta $N \geq 1.0 \times 10^9/l$ y $PQ \geq 20 \times 10^9/l$ y reanudar a la dosis inicial. (3) Si recurrencia de citopenias repetir paso 1 (segundo episodio) o reducir a 80 mg diarios (tercer episodio). (4) Si citopenia se relaciona con leucemia, considerar $\uparrow$ dosis a 180/día.
Bosutinib 500	Neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	(1) Interrumpir bosutinib hasta $N \geq 1.0 \times 10^9/l$ y $PQ \geq 50 \times 10^9/l$. (2) Reanudar tratamiento con bosutinib a la misma dosis si recuperación ocurre en 2 semanas. Si recuentos hematológicos se mantienen bajos durante >2 semanas, reducir dosis en 100 mg y reanudar tratamiento. (3) Si citopenia reaparece, reducir dosis en otros 100 mg hasta recuperación y reanudar tratamiento. Dosis <300 mg/día no han sido evaluadas.
Ponatinib 45	Neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	(1) Primer episodio: interrumpir ponatinib hasta $N > 1.5 \times 10^9/l$ y $PQ > 75 \times 10^9/l$, y reanudar a 45 mg diarios. (2) Segundo episodio: interrumpir ponatinib hasta $N > 1.5 \times 10^9/l$ y $PQ > 75 \times 10^9/l$ y reanudar a 30 mg diarios. (3) Tercer episodio: interrumpir ponatinib hasta $N > 1.5 \times 10^9/l$ y $PQ > 75 \times 10^9/l$ y reanudar a 15 mg diarios.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Digestivos (I)

EAs Gastrointestinales.

- Náuseas/vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento ... frecuente toxicidad de los ITKs.
- Náuseas/vómitos, dolor abdominal y diarrea frecuentes con IM, NI y BO .. DA y PO presentan buena tolerancia gastrointestinal.
- BO ... diarrea más frecuente y molesta ... grado 3-4 en 8-11% ... 21% interrupción temporal tto, 8% reducción de dosis.
- Problemas gastrointestinales → habitual aparición precoz, primer mes de tto ... se mantienen en el tiempo ... a veces, aparición tardía.
- *Prevención* ... toma con alimentos (IM), dividir la dosis y tomarla en comidas separadas ... toma por la noche.
- *Tratamiento* ... síntomas leves → modificar dieta ... casos más graves → antieméticos y antidiarreicos (loperamida para diarrea con BO), protectores gástricos, evitar interacciones medicamentosas.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Digestivos (II)

Hemorragia gastrointestinal.

- Mayor incidencia con DA (17% casos) ... más frecuente con trombopenia y LMC en fase avanzada ... menos frecuente en 2ª línea en fase crónica ... no casos en primera línea.
- *Manejo/Tto* ... Interrupción DA ... puede ser necesario cambio de ITK.

Alteraciones enzimas pancreáticas/Pancreatitis.

- Todos los ITKs pueden ↑ lipasa/amilasa ... Más frecuente elevación con NI (29-47%, G3-4 en 6-18%) y PO (20%, G3-4 10%) ... Pancreatitis → 1-7% con NI y PO, aparición temprana, 1^{os} 2 meses de tto.

Manejo/Tratamiento.

- ↑↑ lipasa/amilasa y paciente asintomático → suspender ITK, reanudar a dosis reducida ... ↑↑ lipasa/amilasa y paciente sintomático, recuperación prolongada (>4 semanas), signos de pancreatitis → interrupción de ITK, valorar cambio de ITK.

ORGANIZA



MANEJO DE LOS EA DE LOS ITKs - LMC



EAs Digestivos (III)

- Incidencia de efectos adversos gastrointestinales y pancreatitis.

<i>ITK/Dosis (mg/día)</i>	<i>Náuseas</i>	<i>Dolor abdominal</i>	<i>Vómitos</i>	<i>Dispepsia</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Estreñimiento</i>	<i>Pancreatitis</i>
	1-4/3-4	1-4/3-4	1-4/3-4	1-4/3-4	1-4/3-4	1-4/3-4	1-4/3-4
Imatinib 400	43,7/0,7	27,7/2,4	16,9/1,5	16,2/0	32,8/1,8	8,5/0,7	NR
Nilotinib 600	11/<1	NR	5/0	NR	8/1	NR	24/6
Nilotinib 800	25/<1	NR	13/<1	NR	12/2	13/<1	47/18
Dasatinib 100	18/1	12/1	7/1	5/0	25/1	9/1	NR
Dasatinib 140	24/1	13/1	10/1	10/0	29/4	3/0	NR
Bosutinib 500	43/0	15/0	32/1	NR	81/8	NR	24/7
Ponatinib 45	10/<1	20/5	NR	NR	NR	8/1	8/6

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española de Farmacología Hospitalaria



fehf
Federación Española de Hematología y Hematología



gedefo
Grupo de Estudio de la Enfermedad de la Leucemia



EAs Cutáneos (I)

- Frecuentes ... erupción/exantema, edemas/retención líquidos, prurito, sequedad cutánea.

Erupción/Exantema.

- Más frecuente con IM (23-32%), BO (20-45%, 1-6% G3-4), PO (30-35%, 3-4% G3-4), NI (similar a IM) ... menos frecuente con DA.
- Aparición habitual temprana, 1^{as} 3-4 semanas de tto (a veces, tardía) ... suelen ser cuadros manejables y autolimitados ... pueden exigir la interrupción temporal del ITK ... relación con dosis de ITK (IM, mayor incidencia a dosis >400 mg/día).

Edema periférico/periorbitario.

- Mucho más frecuente con IM (20-85%) ... menor incidencia con el resto: NI (15-20%), DA (20-25%); BO (10-15%).
- Pocas veces es motivo de reducción de dosis ni interrupción de ITK.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



EAs Cutáneos (II)

Factores predisponentes.

- Enfermedades cardiovasculares ... edad avanzada ... dosis altas de ITK ... medicamentos concomitantes con metabolismo CYP3A4 ... deshidratación ... contusiones cutáneas/quemaduras solares.

Manejo/Tratamiento.

- Mayoría de EAs cutáneos leves o moderados y autolimitados ... consulta dermatológica.
- *EAs leves-moderados* → terapias tópicas (glucocorticoides) y terapias sistémicas (antihistamínicos, ciclos cortos de esteroides).
- *EAs graves* → interrupción (o ↓ dosis) temporal de ITK (si EA muy grave, suspensión definitiva) + esteroide sistémico (Prednisona 1 mg/kg/día) ... monitorización de EA ... reintroducción ITK a dosis ↓.
- *Si no resolución de EA cutáneo* → cambio de ITK ... no habitual intolerancia cruzada.



EAs Inmunológicos-Infecciones

- Todos los ITKs tienen potencial efecto inmunosupresor ... IM, DA, NI efecto inhibidor sobre proliferación y activación de linfocitos T.
- No obstante ... baja tasa global de infección grave ... baja incidencia de infecciones por virus y agentes oportunistas en LMC en tto con ITKs.
- Incidencia de infecciones ↑ en tto de 2ª línea, fases avanzadas de LMC, edad avanzada, tto con DA, neutropenia asociada.
- DA → Linfocitosis (LGG), 25-50% casos ... ↑ reactivación CMV.

Prevención y tratamiento.

- Especial atención pacientes edad avanzada, tto con DA, neutropenia.
- Valorar vacunación frente a influenza y neumococo ... valorar tto antiviral para reactivación VHB ... actitud vigilante si TB previa ... vigilar reactivación por CMV si tto con DA y LGG.
- Tratamiento estándar de la infección.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española de Hematología y Hematología



fehf
Federación Española de Hematología y Hematología



gedefo
Grupo de Estudio de Enfermedades de la Hematología



EAs Musculares-Articulares

- Dolor muscular y óseo, artralgias, calambres musculares.
- *Mialgias, dolor muscular* → más frecuentes con IM y NI (35-40%; severo G3-4, <2%) ... menos con el resto de ITKs.
- *Calambres musculares* → muy frecuentes con IM (>25% casos) ... preocupan al paciente ... interfieren con calidad de vida ... se relacionan con niveles bajos de calcio sérico.

Prevención y tratamiento.

- Alivio sintomático ... no tratamiento definitivo.
- Control de niveles séricos de electrolitos ... corrección si es necesario.
- Recomendable ingesta de bebidas ricas en sales minerales.
- Algunos pacientes ... alivio con bebidas que contienen quinina.



EAs Oculares

- Mayoría de EAs oftalmológicos referidos con IM ... menores y autolimitados.
- Edema periorbitario (↑ 70% pacientes con IM) ... epífora (↑ lagrimeo, 20%) ... sequedad ocular ... conjuntivitis/hemorragia conjuntival (11%) ... Más graves: edema/neuritis nervio óptico (raros, reversibles).
- Pocos casos descritos de toxicidad oftalmológica con NI, DA, BO y PO.

Manejo/Tratamiento.

- *Edema/neuritis nervio óptico* por IM → interrumpir ITK +/- tto adicional con esteroides sistémicos.
- *Edema periorbitario* → poco beneficio de tto diurético ... si leve-moderado: modificación dosis ITK ... si severo/grave: cambio de ITK.
- *Epífora* → diuréticos +/- esteroides tópicos.
- *Hemorragia conjuntival* → esteroides tópicos.

ORGANIZA



MANEJO DE LOS EA DE LOS ITKs - LMC



Consideraciones Finales

- El principal objetivo del tto de la LMC es el efecto antileucémico (eficacia del ITK) ... el tto subóptimo de los EAs no debe comprometer este objetivo.
- La mayoría de pacientes presentarán EAs ... mayoría al principio del tto, leves a moderados ... muchos autolimitados o de fácil control.
- Reducir dosis o interrumpir ITK solo si no se puede anticipar o lograr manejo óptimo del EA ... minimizar interrupción o reducción dosis, monitorizando estrechamente resolución del EA.
- Atención a las comorbilidades del paciente e interacciones del ITK con otros fármacos ... pueden modificar la elección del ITK.
- Actualizar EAs de nueva aparición que no se detectaron en los ensayos iniciales ni estudios anteriores de estos ITKs.
- En general ... IM muestra buen perfil de seguridad a largo plazo ... ITKs de 2ª y 3ªG, > tasa de respuestas, >% EAs de > gravedad.

**MANEJO DE LOS EA
DE LOS ITKs - LMC**

ORGANIZA



sefh
Sociedad Española
de Farmacología Hospitalaria



fefh
Federación Española
de Farmacología Hospitalaria



gedefo
Grupo de Estudio de Drogas
de la SEFH

