

Revisión  
de Fármacos:

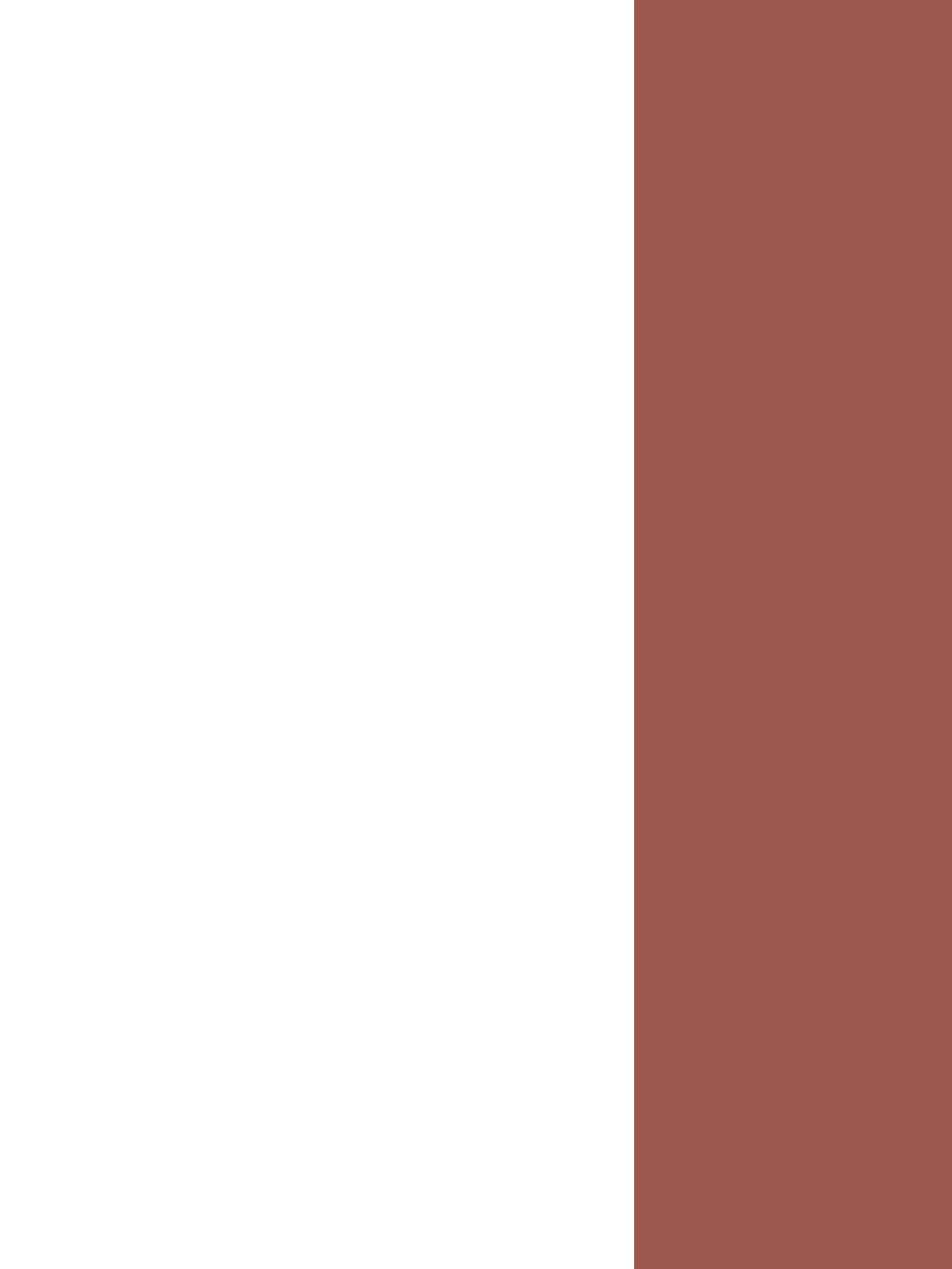
---

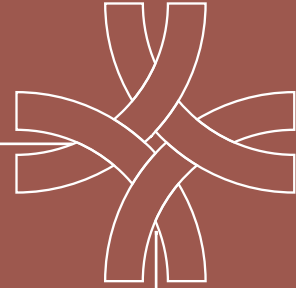
# LINFOMAS CUTÁNEOS

Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica  
al paciente oncohematológico

---

2025





REVISIÓN  
DE FÁRMACOS

# LINFOMAS CUTÁNEOS

ENTREVISTA CLÍNICA  
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



© 2025. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
ISBN: 978-84-09-70067-7

Esta guía se ha desarrollado gracias a la colaboración sin restricciones de: IPSEN, KYOWA KIRIM, PFIZER, ONCOPEPTIDES y NOVARTIS.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha  
28001 - Madrid. España  
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es  
www.sefh.es

# ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH  
(GEDEFO)

## COORDINADORES DEL DOCUMENTO

### María José Agustín Ferrández

Board Certified Oncology Pharmacist.  
Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

### Garbiñe Lizeaga Cundin

Board Certified Oncology Pharmacist.  
Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Donostia

## AUTORES DEL DOCUMENTO

### Idoia Beristain Aramendi

Farmacéutica Interno Residente.  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Donostia, Guipúzcoa.

### Miriam Merchante Andreu

Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

### Isabel Varela Martínez

Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

### Arancha Alcácer López

Board Certified Oncology Pharmacist,  
Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

### María Pío Asín

Facultativo Especialista de Área  
Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona

### Ainara Yerro Yanguas

Farmacéutica Interna Residente  
Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona

### Beatriz Larráyoiz Sola

Facultativo Especialista de Área  
Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona

### Irene Loizaga Diaz

Board Certified Oncology Pharmacist.  
Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Basurto. Bilbao

### Elena Fernández Díaz

Jefa de Sección. Unidad de Farmacia Oncológica,  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Basurto. Bilbao

### María Belén Aznar de la Riera

Farmacéutico Interno Residente. Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

### María Ochagavía Sufrategui

Board Certified Oncology Pharmacist.  
Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

### Francisco Javier Goikolea Ugarte

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo

### Elena Rodríguez España

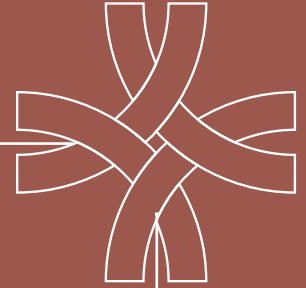
Board Certified Oncology Pharmacist.  
Unidad de Farmacia Onco-hematologica.  
Servicio de Farmacia Hospital Universitario Cruces.  
Barakaldo (Bizkaia)



■ PARTE 1. INTRODUCCIÓN LINFOMAS CUTÁNEOS .....	9
1.1. DEFINICIÓN .....	11
1.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA .....	11
1.3. DIAGNÓSTICO .....	11
1.4. CLASIFICACIÓN .....	11
1.5. ESTADIFICACION Y PRONÓSTICO. ....	12
1.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS MÁS FRECUENTES. ....	13
1.6.1. LINFOMAS CUTÁNEOS CELULAS-T .....	13
1.6.2. LINFOMAS CUTÁNEOS CELULAS-B .....	15
■ PARTE 2. TRATAMIENTO LINFOMAS CUTÁNEOS .....	17
2.1. TERAPIA DIRIGIDA A LA PIEL .....	19
2.2. TERAPIA SISTÉMICA .....	22
■ PARTE 3. FICHAS FÁRMACOS .....	29
BEXAROTENO GEL .....	31
BEXAROTENO ORAL .....	33
RETINOIDES SISTEMICOS: ISOTRETINOÍNA Y ACITRETINA .....	37
BRENTUXIMAB VEDOTINA .....	45
METOTREXATO DOSIS BAJAS .....	51
PEG-INTERFERON ALFA-2A .....	57
MOGAMULIZUMAB .....	63
ROMIDEPSIN .....	69
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA .....	73
ALEMTUZUMAB .....	77
GEMCITABINA .....	81
■ PARTE 4. BIBLIOGRAFÍA .....	85







PARTE **1**

**INTRODUCCIÓN**  
LINFOMAS  
CUTÁNEOS





## 1.1. DEFINICIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se definen como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico. Los LCP son el segundo grupo más común de linfomas no Hodgkin extraganglionares después de los linfomas gastrointestinales (1).

Los LCP se deben distinguir de los linfomas malignos ganglionares o sistémicos que involucran la piel secundariamente. A menudo tienen otro comportamiento clínico, tienen un pronóstico distinto y requieren un abordaje terapéutico diferente (1).

Dentro del grupo de LCP, se distinguen dos grandes grupos: el linfoma cutáneo de células T (LCCT) y el de células B (LCCB) (1).

Los LCP son enfermedades raras y los pacientes deberían ser seguidos por equipos multidisciplinares compuestos entre otros por dermatólogos, patólogos, hematólogos, oncólogos radioterapeutas y farmacéuticos oncohematológicos (1).

## 1.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La evidencia sobre la epidemiología de los linfomas cutáneos es escasa. El registro francés de linfomas cutáneos refiere en 2018 una incidencia de 0,96 casos/100.000 habitantes, pero con una variación de prevalencia en los subtipos a lo largo de los años (2). Los estudios de Estados Unidos y del Norte de Europa sugieren una incidencia ligeramente más baja (2,3).

Micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS) representan el 70 % de los LCCT diagnosticados en todo el mundo y parecen ser más frecuentes en Europa (73 %) que en Norte América (65 %). A nivel mundial, MF fue el LCCT más frecuente, con una incidencia anual de 0,3 casos/100.000 habitantes, con una distribución heterogénea. El SS representa globalmente 3 % de los casos de LCCT, con una distribución más homogénea, siendo ligeramente más frecuente en Europa (3).

## 1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la clasificación de los LCP siempre deben basarse en combinación de datos clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genéticos (1).

El diagnóstico suele ser lento, incluso se suele dilatar en el tiempo implicando a los distintos profesionales, siendo el informe de patología clave para diagnosticar y encauzar el plan terapéutico.

## 1.4. CLASIFICACIÓN

La clasificación de consenso de 2005 de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (OMS-EORTC) (Tabla 1) ha servido como referencia para el diagnóstico y clasificación de estas enfermedades. Recientemente, se ha publicado una versión actualizada del WHO-EORTC que incorpora la quinta edición de la clasificación de tumores hematolinfoides de la OMS (4).

TABLA 1. Clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos (Adaptado)	
Diagnóstico	Frecuencia(%)
<b>Linfoma cutáneo de células T (LCTT)</b>	
Micosis fungoide (MF)	39
<b>Variantes de MF</b>	
- MF Folliculotropo	5
- Reticulosis pagetoide	<1
- Cutis laxa granulomatosa	<1
Síndrome Sézary (SS)	2
<b>Proliferaciones linfoides cutáneas primarias CD30+</b>	
- Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes	8
- Papulosis linfomatoide	12
<b>Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis</b>	1
<b>Linfoma NK/T extradonal tipo nasal</b>	1
<b>Linfoma cutáneo primario de células T periférico, no especificados</b>	
- Linfoma T $\gamma/\sigma$	<1
- Linfoma cutáneo primario epidermotropo agresivo CD8+	<1
- Linfoma cutáneo primario acral CD8+	<1
- Transtomo linfoproliferativo primario cutáneo de célula pequeña/mediana CD4+	6
<b>Linfoma cutáneo de células B (LCBB)</b>	
<b>Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal</b>	9
<b>Linfoma cutáneo primario de células B del centro folicular</b>	12
<b>Linfoma cutáneo primario difuso de célula grande-tipo pierna</b>	4
WHO: World Health Organization EORTC: European Organization of Research and Treatment of Cancer	

## 1.5. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico es muy variable según el tipo de LCP y el estadio de la enfermedad. Para la estadificación clínica de MF y SS, se debe utilizar el sistema revisado de estadificación del tumor, ganglios, metástasis y sangre (TNMB) (Tabla 2). Este sistema de estadificación está destinado principalmente a documentar la extensión de la enfermedad y no se puede usar como guía pronóstica (4).

TABLA 2. Clasificación TNMB de MF/SS
<b>T (Piel)</b>
T1 Placas o parches limitados (abarcando <10% de la superficie total de la piel)
T2 Placas o parches generalizados (abarcando $\geq$ 10% de la superficie total de la piel)
T3 Uno o más tumores
T4 Eritrodermia
<b>N (Ganglios linfáticos)</b>
N0 Ausencia de adenopatías periféricas clínicamente anormales
N1 Adenopatías periféricas clínicamente anormales: histopatología grado Dutch o NCI LN0-2
N2 Adenopatías periféricas clínicamente anormales: histopatología grado Dutch 2 o NCI LN3
N3 Adenopatías periféricas clínicamente anormales: histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4: con o sin monoclonalidad
Nx Adenopatías periféricas clínicamente anormales: sin confirmación histopatológica
<b>M (Órganos internos)</b>
M0 Ausencia de diseminación visceral
M1 Diseminación visceral
<b>B (Sangre periférica)</b>
B0 Ausencia de enfermedad significativa (o <5% de los linfocitos son atípicos (células de Sézary))
B1 Baja carga tumoral ( $\geq$ 5% de los linfocitos son células de Sézary, pero no se cumplen los criterios para considerarse B2)
B2 Alta carga tumoral ( $\geq$ 1000/ $\mu$ L células de Sézary con la detección de un clon)
TNMB: Tumor, ganglios, metástasis, sangre MF: Micosis fungoide SS: Síndrome de Sézary

De forma habitual se divide a la MF en enfermedad precoz (estadio IA, IB y IIA) y enfermedad tardía (IIB al IVB), debido a la disminución marcada en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) cuando se comparan ambos grupos. La SLE del estadio IIA es del 89 % a los 5 años; por el contrario, la del estadio IIB desciende al 56 % (4) (Tabla 3).

TABLA 3. Estadificación al diagnóstico, para MF/SS					
Estadio clínico	T	N	M	B	SLE a 5 años(%)
IA	T1	N0	M0	B0-1	98
IB	T2	N0	M0	B0-1	89
IIA	T1-2	N1-2	M0	B0-1	89
IIB	T3	N0-2	M0	B0-1	56
III-A	T4	N0-2	M0	B0	54
III-B	T4	N0-2	M0	B1	48
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2	41
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2	23
IVB	T1-4	N0-3	M1	B0-2	18

MF: Micosis fungoide  
 SS: Síndrome de Sézary  
 SLE: Supervivencia libre de enfermedad

En el año 2007 la ISCL (International Society of Cutaneous Lymphoma) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) propusieron un nuevo sistema de estadificación para los LCP no MF/no SS (Tabla 4), basado principalmente en la extensión y el diámetro de las lesiones cutáneas (5).

TABLA 4. Sistema de estadificación de la ISCL/EORTC para LCP no MF/no SS
<p><b>T(Piel)</b>            T1 Afectación única de la piel            T2 Afectación regional de la piel: múltiples lesiones limitadas a una región del cuerpo o a 2 regiones contiguas            T3 Afectación cutánea generalizada</p> <p><b>N (Ganglios linfáticos)</b>            N0 No afectación clínica ni patológica de los ganglios linfáticos            N1 Afectación de 1 región linfática de drenaje al área de la piel afectada            N2 Afectación de ≥2 regiones linfáticas o de cualquier área linfática que no sea de drenaje del área cutánea afectada            N3 Afectación de ganglios linfáticos centrales</p> <p><b>M (Órganos internos)</b>            M0 No hay evidencia de afectación extracutánea (no ganglionar)            M1 Afectación extracutánea (no ganglionar) por la enfermedad</p>
<p>ISCL: International Society of Cutaneous Lymphoma            EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer            LCP: Linfomas cutáneos primarios            MF: Micosis fungoide            SS: Síndrome de Sézary</p>

## 1.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS MÁS FRECUENTES

### 1.6.1. LINFOMA CUTÁNEO CELULAS-T

#### 1. MICOSIS FUNGOIDE:

La MF es el más frecuente de los LCP. Suele diagnosticarse en adultos de edad avanzada (55-60 años). El curso es indolente (de años a décadas) con progresión lenta, desde parches y placas hasta tumores. Menos del 25 % de los pacientes desarrollan enfermedad ganglionar o visceral (6).

El tratamiento y el pronóstico dependen del estadio, incluyendo tipo/extensión de lesiones de la piel (par-

ches, placas o tumor) y de la presencia de afectación extracutánea. En las formas precoces de la enfermedad, los pacientes con placas (T1b/T2b) muestran peor pronóstico que aquellos con parches (T1a/T2a). La ausencia de respuesta completa tras el tratamiento de primera línea, una edad superior a los 60 años y el incremento de LDH son considerados también factores de mal pronóstico. Aunque muchos pacientes fallecen por la progresión de su enfermedad, la mayor parte de ellos lo hace por complicaciones infecciosas (neumonía y sepsis) (5).

## **2. SÍNDROME DE SÉZARY:**

Es un linfoma agresivo propio de adultos y constituye el 2 % de todos los LCP (5). El SS es una forma leucémica de LCCT definida por una eritrodermia pruriginosa, agrandamiento de los ganglios linfáticos y presencia de células clonales de linfocitos T CD4+ en la piel y sangre. Puede resultar difícil diferenciar de las formas benignas de eritrodermia (6).

El pronóstico es generalmente malo, la supervivencia global a 5 años es del 25 % (6). La mediana de supervivencia de los pacientes es de 2-4 años. La causa más frecuente de fallecimiento son las complicaciones infecciosas (5).

En cuanto al tratamiento de la MF y SS, el tratamiento dirigido a la piel es adecuado en las fases precoces. A excepción de la potencial capacidad de alo-TPH (trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos), no existe tratamiento curativo para la MF ni para el SS. El objetivo es conseguir un control satisfactorio del linfoma originando la menor morbilidad posible (5).

## **3. LINFOMA CUTÁNEO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES:**

Es una entidad que suele presentarse en la sexta década de la vida, aunque también se diagnostican casos infantiles. En la mayor parte de las series se describe un predominio masculino (5). Es un tumor de células CD30+ anaplásicas o pleomórficas grandes. La mayoría de los pacientes presentan un tumor solitario (ulcerante).

Se puede observar una histología similar en la papulosis linfomatoide (pápulas recurrentes que se curan solas) y en la MF transformada. Por tanto, la correlación clínico-patológica es crucial (6). Puede presentarse con lesiones multifocales en el 20 - 41 % de los casos. Se localiza con máxima frecuencia en las extremidades inferiores. La diseminación extracutánea y extraganglionar puede ocurrir en el 10 % y 25 %, respectivamente (5).

El pronóstico es excelente, la supervivencia global a 5 años es del 90 % (6).

En cuanto al tratamiento, el 87 % de los pacientes obtienen respuesta completa con la primera línea de tratamiento que es cirugía en el 40 % de los casos y radioterapia (RT) en el 20 %. El tratamiento con RT local representa una alternativa terapéutica muy efectiva (5).

## **4. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIO DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, NO ESPECIFICADOS (INCLUIDOS ALGUNOS SUBTIPOS RAROS):**

Los pacientes son adultos sin predominio de sexo (5). A menudo se presentan con tumores de rápido crecimiento (ulcerantes). Estos linfomas tienen un curso clínico agresivo (6).

El pronóstico es malo, la supervivencia global a 5 años es de < 20 % (6).

En pacientes con lesiones cutáneas únicas o localizadas, sin extensión extra-cutánea, se puede utilizar cirugía o RT localizada. Sin embargo, cuando la enfermedad se presenta con extensión sistémica, el tratamiento de elección es la poliquimioterapia, y los esquemas tipo CHOP son la primera elección (5).

## **1.6.2. LINFOMA CUTÁNEO CELULAS-B**

### **1. LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B DE LA ZONA MARGINAL:**

Son frecuentes en varones en la quinta o sexta década de la vida (5). Puede presentarse con lesiones solitarias, localizadas o multifocales, a menudo localizadas en el tronco y los brazos (6).

Este es un tipo de linfoma indolente. Las diseminaciones extracutáneas son raras (alrededor del 6-8,5 %) (6). Las recidivas cutáneas en el área inicial o a distancia son frecuentes (40-60 %) y son más frecuentes durante los primeros 4 años tras el diagnóstico y no confieren peor pronóstico (5).

El pronóstico es favorable con una supervivencia del 95-98 % a los 5 años (6).

### **2. LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B DEL CENTRO FOLICULAR:**

Son más frecuentes en varones en la quinta o sexta década de la vida (5). Generalmente se presenta con lesiones localizadas en el tronco o en el cuero cabelludo y con poca frecuencia con lesiones cutáneas generalizadas (6).

El patrón de crecimiento puede ser difuso, folicular o mixto. Las diseminaciones extracutáneas son raras (alrededor de 10 %) (6). Las recidivas cutáneas en el área inicial o a distancia son frecuentes (30-50 %) (5).

Presentan un comportamiento indolente y un pronóstico excelente, con una supervivencia global a los 5 años de > 90 % (6). Respecto a los factores pronósticos, diversos estudios sugieren que aquellos tumores con un patrón de crecimiento difuso, con predominio de células grandes y localizados en las piernas, pueden tener un pronóstico más desfavorable. Otros factores descritos asociados a mal pronóstico son: la edad >55-60 años y el sexo femenino (5).

En el caso de los linfomas indolentes como el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal y el linfoma cutáneo primario de células B del centro folicular, puede estar justificada la conducta wait & see en determinados pacientes. La RT se considera el tratamiento de elección en las lesiones únicas o con distribución regional. La quimioterapia se reserva para los pacientes con lesiones extensas o refractarias a las líneas anteriores (5).

### **3. LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DIFUSO DE CÉLULA GRANDE-TIPO PIERNA:**

Se presenta característicamente con tumores en la parte inferior de las piernas en pacientes de edad avanzada, particularmente en mujeres (6).

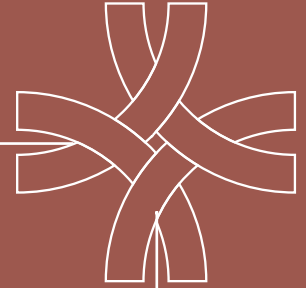
Inmunofenotípicamente, la BCL-2 se expresa fuertemente (6). Se trata de un linfoma agresivo. Es frecuente la diseminación extracutánea (45 % de los casos), destacando los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central (5).

El pronóstico es intermedio con una supervivencia global a 5 años del 50 % (6). Son factores asociados a peor pronóstico la edad avanzada, la localización en las piernas, las lesiones multifocales (estadio T3) y la presencia de la mutación myd88 y la expresión de MYC, BCL2 y/o BCL6 (5).

El tratamiento es habitualmente sistémico con poliquimioterapia (R-CHOP). En casos localizados puede complementarse con RT local en el campo afectado (5).







PARTE 2

# TRATAMIENTO

# LINFOMAS CUTÁNEOS





## 2.1. TERAPIA DIRIGIDA A LA PIEL

El tratamiento dirigido a la piel (TDP) es aquel cuya acción se desarrolla exclusivamente sobre la población neoplásica localizada en el tegumento cutáneo. Por dicho motivo, los efectos adversos observados con el TDP suelen ser de menor intensidad que aquellos secundarios a los tratamientos sistémicos (5).

El TDP se recomienda en primera línea en las primeras etapas de la MF y SS, pero también se puede usar en combinación con opciones sistémicas en etapas avanzadas para controlar los síntomas y mejorar la carga tumoral de la piel (4).

El principal problema de la TDP es la ausencia de eliminación total de las células tumorales, con altas tasas de recurrencia después de la terapia (7).

### 1. CORTICOIDES

Los corticosteroides tópicos son eficaces en la etapa temprana de MF y SS, obteniendo la mayoría de los pacientes una respuesta completa (RC) (8). Se recomiendan esteroides de alta potencia con la consideración de medidas para reducir el riesgo de atrofia de la piel (4). Se aplican una o dos veces al día en las áreas afectadas hasta que las lesiones desaparezcan.

Aunque los corticosteroides tópicos son utilizados comúnmente para tratar los estadios tempranos del linfoma cutáneo de células T, existe poca evidencia al respecto (8,9).

En un reciente estudio retrospectivo de un solo centro, se confirmó la eficacia y seguridad de la monoterapia tópica con propionato de clobetasol en 37 pacientes con MF que mostraron una alta tasa de respuesta (81%) en MF en etapa temprana (etapa IA/IB) (9).

### 2. CLORMETINA

Clormetina (o mecloretamina) es un agente antineoplásico alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada. La presentación en gel al 0,02% se recomienda como tratamiento de primera línea de la enfermedad en etapa temprana (etapas IA a IIA) (4).

El producto debe aplicarse una vez al día en todas las áreas afectadas de la piel. Hasta el momento, la clormetina es el único medicamento que dispone de un ensayo clínico fase II para estudiar la seguridad y eficacia en estadios tempranos de LCCT-MF. En pacientes IA-IIA la tasa de respuesta global es del 59% (19% de RC), con una mediana del tiempo a respuesta de 26 semanas. El 90% de las respuestas se mantiene durante más de 10 meses. (10) La dermatitis de contacto irritante es el efecto adverso más común de la formulación de gel. Otros efectos adversos cutáneos incluyen la hipo o hiperpigmentación de las áreas tratadas. El potencial de desarrollo secundario de cáncer de piel aumenta en pacientes que han utilizado múltiples terapias tópicas secuenciales que dañan la piel o clormetina en la piel genital, pero no en pacientes que la han usado como monoterapia (evitando la aplicación en la piel genital). Se puede usar de forma segura en pacientes pediátricos y no hay evidencia de ninguna absorción sistémica clínicamente significativa (11).

### 3. FOTOTERAPIA ULTRAVIOLETA (UV)

La fototerapia es uno de los pilares del tratamiento para los pacientes con MF y SS en etapa temprana. Las modalidades más utilizadas son la radiación UV-B de banda estrecha (nbUVB), que implica irradiación

UV a una longitud de onda de 311 nm o la fototerapia psoraleno-UV-A (PUVA), que implica irradiación UV que varía de 320-340 nm en combinación con psoraleno sistémico o tópico (4).

La fototerapia UVB banda estrecha (nbUVB) se utiliza principalmente para el tratamiento de MF en parches (T1a, T2a) (4). Los pacientes con enfermedad de parche/placas (T1b, T2b) pueden ser tratados con PUVA, dada la capacidad de la radiación UVA para penetrar más profundamente en la dermis en comparación con UVB. El tiempo habitual para el aclaramiento de la piel es de dos a seis meses, y la probabilidad de aclaramiento está relacionada con la medida de la afectación de la piel. Algunos pacientes pueden obtener una respuesta duradera a largo plazo (12).

En el estudio 21011 de la EORTC, se describen tasa de RC del 22% y de RG del 71% para PUVA, con una dosis mediana acumulada de 118 J/cm<sup>2</sup> y una duración mediana de la respuesta de 9,7 meses (13).

En un metaanálisis de siete estudios observacionales se comparó la eficacia y los efectos adversos de PUVA y nbUVB, incluyendo un total de 778 pacientes con MF en etapa temprana histológicamente confirmada, definidas como etapas IA, IB y IIA (14). La frecuencia de cualquier respuesta (completa o parcial) fue similar para PUVA y nbUVB (91 y 88%, respectivamente). Los autores concluyen que la PUVA es una alternativa potencial a la nbUVB en el manejo de la MF en etapa temprana.

Los efectos adversos a corto plazo de la fototerapia incluyen eritema, prurito, ampollas y sequedad de la piel. Se notifica con frecuencia náuseas con PUVA (15). Las posibles complicaciones a largo plazo incluyen un mayor riesgo de cáncer de piel y cataratas (16).

#### **4. IRRADIACION CUTANEA TOTAL CON ELECTRONES (ICTE)**

Es una técnica de radioterapia para tratar toda la superficie cutánea con una profundidad limitada y predefinida. Utiliza los electrones generados por un acelerador lineal, atenuados para penetrar la piel, pero evitar la toxicidad en los órganos internos, incluida la médula ósea.

La ICTE es una alternativa terapéutica útil en estadios más avanzados IIA-B y IIIA (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B) (17).

Los pacientes generalmente se tratan en posición de pie, a 3-4 m de distancia de un acelerador lineal. Esta distancia permite tratar grandes superficies. Los pacientes se sitúan en una plataforma giratoria o asumen varias posiciones diferentes durante el tratamiento para tratar toda su superficie de la piel (18).

Tradicionalmente, un tratamiento estándar consiste en una dosis total de 30-36 Gy aplicada durante un período de 8 a 10 semanas. Sin embargo, la dosis baja de ICTE (aproximadamente de 10 a 12 Gy) ha suplantado la terapia de dosis altas en la mayoría de las situaciones ya que limita la duración del tratamiento, reduce las complicaciones y permite un retratamiento de forma segura y por lo tanto puede proporcionar una duración más significativa de beneficio durante toda la vida de la enfermedad de un paciente (19).

En los datos agrupados de 3 ensayos clínicos de fase II que evaluaron la ICTE de dosis bajas (12 Gy) incluyendo a 33 pacientes con enfermedad en estadio de IB a IIIA (24 pacientes con enfermedad de IB a IIA), la tasa de respuesta global fue del 88%, con una tasa de respuesta completa del 27% (20). Las toxicidades fueron menores en comparación con la dosis convencional, y la mediana de la duración del beneficio clínico fue de 70,7 semanas.

Los efectos secundarios son dosis dependientes y se limitan a la piel, pelo y uñas.

Las complicaciones agudas más comunes son eritema, descamación y depilación (21). Aunque es probable que las neoplasias malignas cutáneas (p. ej., carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) aumenten después del uso de ICTE, los pacientes en los que se ha observado son aquellos que han recibido tratamiento repetido con múltiples terapias, incluida la irradiación, mecloretamina tópica y PUVA (22).

Basado en los datos publicados, ICTE es una opción de tratamiento efectiva y bien tolerada en MF con regímenes de dosis bajas (definidos como una dosis total de 12 Gy) que proporciona una serie de ventajas sobre la dosis convencional (36 Gy). La literatura sobre el uso de ICTE en SS es escasa y su beneficio en esta condición es controvertido. Decisiones individuales sobre qué programa de ICTE elegir, deben considerar la historia del paciente, la edad y las capacidades funcionales, los objetivos individuales del tratamiento, la calidad de vida relacionada con la salud, el estadio de la enfermedad y el pronóstico asociado (4).

## **5. RADIOTERAPIA LOCAL**

La RT localizada y superficial proporciona un tratamiento paliativo efectivo para lesiones individuales, incluidos sitios especiales como la cara y los genitales, e incluso puede inducir la remisión a largo plazo en la enfermedad unilesional (4).

Se pueden usar fotones, así como electrones, y las dosis pueden oscilar entre 0,7 y 35 Gy. La RT puede utilizarse sola o en combinación con terapias sistémicas u otras terapias dirigidas a la piel. La EORTC recomienda en MF localizadas el empleo de dosis bajas de RT, en el rango de 20-24 Gy (nivel evidencia 2, grado recomendación B).

También es posible emplear RT local en casos seleccionados de estadios más avanzados (II-IV), con afectación nodal periférica o del sistema nervioso central (5).

La toxicidad relacionada con el tratamiento depende de la dosis de radiación utilizada y de la ubicación del tumor. Los efectos secundarios pueden incluir eritema y pérdida de cabello. La radiación de dosis baja puede tener menos efectos secundarios (5).

En el caso de linfomas cutáneos de células B la RT puede ser un tratamiento de elección, especialmente cuando las lesiones no son abordables quirúrgicamente o bien en lesiones localizadas en un área anatómica o dos contiguas.

No disponemos de ensayos clínicos aleatorizados, por lo que las recomendaciones para el uso de RT provienen principalmente de estudios publicados por los principales grupos internacionales, como la EORTC/ISCL y el International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Según estas series, la supervivencia libre de recaída (SLR) a 5 años oscila entre el 60% y el 70% para los linfomas cutáneos de célula B de la zona marginal (LCPCBZM) y linfoma cutáneo de células B centrofoliculares (LCPCBCF) respectivamente, con tasas de respuesta completa (RC) cercanas al 99% (5).

## **6. BEXAROTENO**

El gel de bexaroteno está aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de lesiones cutáneas en pacientes con LCCT (etapa IA- IB) que tienen una enfermedad refractaria o persistente después de otras terapias o que no han tolerado otras terapias (4). En un estudio fase I-II, el 63% de los pacientes alcanzaron RP y el

21% de ellos llegaron a la RC. El tiempo medio hasta el inicio de la respuesta fue de 20,1 semanas (rango, 4,0-86,0 semanas), y la duración media estimada de la respuesta desde el inicio de la terapia fue de 99 semanas. Los pacientes sin terapia previa para MF respondieron con una tasa más alta (75%) que aquellos que previamente se sometieron a terapias tópicas (67%) (23).

## 7. ANTIBIOTICO

Algunos estudios han propuesto que determinados casos de LCPCBZM podrían estar relacionados con la infección por *Borrelia burgdorferi*. El tratamiento con antibióticos estaría indicado únicamente en aquellos LCPCBZM con serología positiva para *Borrelia burgdorferi*, y en estos casos se han descrito RC hasta en el 43% de los pacientes. Se ha propuesto que las cefalosporinas son superiores a la doxiciclina (5).

## 8. RITUXIMAB INTRALESIONAL

Diversos estudios recientes han demostrado que el rituximab intralesional (R-IL) puede ser una opción eficaz en los LCPCB indolentes. Esta terapia proporciona resultados cosméticos excelentes, suponiendo una alternativa terapéutica a valorar en lesiones localizadas en la cara o cuero cabelludo (donde la cirugía puede dejar secuelas importantes), en pacientes con lesiones multifocales, así como en caso de recidivas sobre cicatrices de cirugía previa o zonas previamente irradiadas. La dosis de rituximab por lesión oscila entre 10-30 mg, 3 veces por semana, con un intervalo mensual (hasta la desaparición de la/s lesión/es). Se puede utilizar anestesia local previamente a la infiltración de la lesión para minimizar el dolor que suele causar la inyección del tratamiento. Aunque es menos efectivo que el tratamiento con cirugía o radioterapia, las tasas de recidiva son similares.

Se han descrito una tasa de respuesta global (TRG) del 79% (70-90%) con tasas de recidiva del 42% (40-60%). Los efectos adversos del R-IL suelen ser de carácter leve, siendo lo más frecuente, el dolor en el punto de inyección del fármaco. En ocasiones, se ha observado respuesta clínica en lesiones a distancia que no han sido tratadas, sugiriendo un cierto efecto sistémico del fármaco (5).

## 2.2. TERAPIA SISTEMICA

Como se ha revisado en el capítulo anterior, en las primeras etapas de la enfermedad (estadios I – IIA) se utilizan principalmente terapias dirigidas a la piel. Si la enfermedad se encuentra en etapas más avanzadas (etapas IIB – IV) y/o los tratamientos dirigidos a la piel ya no proporcionan beneficio al paciente se debe recurrir a terapias sistémicas, ya sea en monoterapia, en combinación con fármacos dirigidos a la piel o en combinación con otros fármacos sistémicos (1).

No hay consenso sobre el tratamiento óptimo. La elección del tratamiento deberá basarse principalmente en el estadio. Además, deberán considerarse otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad asociada al tratamiento, la accesibilidad y la relación coste-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas (1).

## 1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del linfoma cutáneo de células T (LCCT), sea MF ó SS son alcanzar y mantener la remisión de la enfermedad, reducir la morbilidad y prevenir la progresión, así como el control de los sín-

tomas. Sin embargo, dada la naturaleza recurrente de la enfermedad, las respuestas suelen ser de corta duración, con recaídas frecuentes. Los distintos abordajes terapéuticos disponibles consiguen una mejoría sintomática y clínica (remisión completa o parcial). La remisión completa (RC) hace referencia a la desaparición total de las lesiones clínicas, las remisiones parciales (RP) a las remisiones mayores del 50%, y la respuesta global (RG) a la suma de RC y RP. El tratamiento se define teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad y la condición clínica del paciente (5,24).

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MF Y SS (25).

- Generalmente, las terapias dirigidas a la piel y los regímenes de terapia sistémica que a menudo pueden tolerarse durante períodos más prolongados de tratamiento con tasas más bajas de toxicidad acumulativa, menos inmunosupresión y/o mayor eficacia se utilizan en líneas de terapia más tempranas reservando otras alternativas de mayor riesgo de toxicidad o inmunosupresión para líneas de tratamiento posteriores.
- Las terapias con menos efectos adversos y ausencia de toxicidad acumulativa a menudo se administran de forma continua o de mantenimiento para mejorar y mantener el control de la enfermedad y la calidad de vida.
- La terapia sistémica a menudo se combina con la terapia dirigida a la piel para maximizar las respuestas clínicas en la piel sin toxicidades acumulativas.
- El tratamiento óptimo para cualquier paciente en un momento dado suele individualizarse según los síntomas de la enfermedad, la vía de administración, las toxicidades y los objetivos generales de la terapia.
- El uso de terapias de soporte para minimizar el riesgo de infecciones de la piel y tratar el prurito es una parte importante del control de la enfermedad y los síntomas.

## 3. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN MF Y SS.

**TABLA 5.- Opciones de tratamiento sistémico para MF y SS.**

OPCIONES TRATAMIENTO SISTÉMICO	FÁRMACOS
Agentes inmunomoduladores	Bexaroteno Interferón α Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis
Inhibidores histona-deacetilasa	Romidepsin Vorinostat
Quimioterapia	Metotrexato Gemcitabina Doxorrubicina liposomal Clorambucilo Bendamustina Fludarabina Cladribina

OPCIONES TRATAMIENTO SISTÉMICO	FÁRMACOS
Anticuerpos monoclonales	Alemtuzumab Brentuximab vedotina Mogamulizumab
<b>Combinaciones entre tratamiento dirigido a la piel y tratamiento sistémico</b>	
Fármacos en estudio	Inhibidores dihidrofolato reductasa (pralatrexato) Inhibidores PD1/PDL1 (pembrolizumab) Inhibidores PI3K (duvelisib) Inmunomoduladores (lenalidomida) Inhibidores proteasoma (bortezomib) Inhibidores farnesiltransferasa (tipifarnib) Inhibidores histona-deacetilasa (panobinostat, belinostat) Inhibidores JAK (upadacitinib)

Como ya se ha comentado, las terapias sistémicas (Tabla 5) se reservan para LCCT en estadio IIB-IV o en pacientes en etapa temprana que han fallado a múltiples terapias tópicas.

En el LCCT no hay un tratamiento que pueda considerarse estándar (25).

En el caso de la MF, el objetivo del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad (IA, IB y IIA) es alcanzar la remisión, aliviar los síntomas y mejorar la apariencia de las lesiones con un perfil adecuado de seguridad. Los tratamientos actuales implican una pauta terapéutica gradual, que se inicia con tratamientos conservadores. La enfermedad avanzada puede tratarse con quimioterapia sistémica, fotoféresis extracorpórea ya sea sola o en combinación con interferón alfa, o dosis bajas de metotrexato, bexaroteno o retinoides y/o radioterapia (incluida la irradiación de cuerpo entero por haz de electrones). En casos avanzados o sin respuesta, se han propuesto otras opciones de tratamiento, si bien sólo han sido puestas en práctica en un número limitado de pacientes y fuera de indicación de ficha técnica en uso compasivo, como quimioterapia con doxorubicina liposomal, gemcitabina o alemtuzumab y en casos de recaída, el tratamiento puede incluir radioterapia total en la piel con haz de electrones y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). En el caso del SS se requiere tratamiento sistémico desde el inicio.

Los agentes sistémicos autorizados actualmente en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de LCCT incluyen bexaroteno, bleomicina, dexametasona, interferón alfa, brentuximab vedotina y mogamulizumab. Las guías de la ESMO, EORTC y NCCN establecen pautas de tratamiento para los linfomas cutáneos primarios (LCP) y en particular recomendaciones para MF y SS, para tratamientos refractarios o de segunda línea recomiendan (bexaroteno, interferon-alfa, brentuximab vedotina, metotrexato a dosis bajas), aunque algunos como gemcitabina, doxorubicina liposomal, fludarabina y alemtuzumab (este último para SS) o vorinostat, denileukina diftitox, cladribina o pentostatina, no están autorizados en la UE (26-33).

Los pacientes suelen responder bien a las terapias con efecto cutáneo directo en los estadios iniciales y con claro mejor pronóstico (estadios IA, IB y IIA); sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada (estadios IIB, III, IV y SS) requieren terapias sistémicas y terapias combinadas y el TAPH podría considerarse en pacientes seleccionados con enfermedad avanzada, resistente al tratamiento y/o agresiva, pero no hay un estándar de tratamiento definido en estos pacientes. Los datos de eficacia de la mayoría de los fármacos utilizados en segunda línea en LCCT proceden en gran medida de estudios de cohortes (retrospectivos), informes de casos y opiniones de expertos (4,5,34).



En el tratamiento de segunda línea se utilizan los retinoides, así como bexaroteno, interferon- $\alpha$ , metotrexato oral a dosis bajas, inhibidores de histona desacetilasa (HDACi) como vorinostat o denileukin diftitox, que pueden ser altamente efectivos en pacientes refractarios a tratamientos tópicos.

La fotoféresis extracorpórea (FEC) o fotoquimioterapia extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que combina la leucoféresis con la fototerapia tradicional, en la que los leucocitos del paciente se eliminan mediante leucocitaféresis, se tratan extracorpóreamente con 8-metoxipsoraleno y UVA y luego se devuelven al paciente. La FEC puede ser una terapia sistémica apropiada para pacientes con algún nivel de afectación sanguínea. La radioterapia con baño de electrones reduce la carga tumoral cutánea y se puede combinar con la fotoféresis extracorpórea para el mantenimiento, y consiste en irradiar toda la superficie cutánea del paciente con una penetración de la dosis a unos pocos milímetros contemplando la irradiación de la epidermis y la dermis, con dosis uniforme, suele ser bien tolerado, con escasos efectos sintomáticos, náuseas o astenia (35).

La eficacia de bexaroteno se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 2/3 observándose una tasa de respuesta total en piel en LCCT del 51% y una tasa de respuesta clínica total del 3%. Los pacientes en estadio IIB tratados con bexaroteno en monoterapia logran RG de hasta el 57%; estas tasas de RG descienden al 32% si consideramos pacientes en el mismo estadio tratados con denileukin diftitox, no autorizado en la UE. En pacientes con MF estadio III, el bexaroteno en segunda línea ha obtenido RG en el 40% de los pacientes. Con denileukin diftitox administrado a dosis de 9-18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  diarios, en un estudio de fase 3, se obtuvieron RG del 44% con RC del 10% en pacientes con MF/SS en estadios IA-III resistentes al tratamiento, esta TRG asciende al 70% si se asocia con bexaroteno (13,23).

Con interferón- $\alpha$  como segunda línea en LCCT se ha descrito una RG al tratamiento del 58%, observándose respuestas en cualquier estadio de la enfermedad. La duración media de la RC desde el comienzo del tratamiento fue de 22 meses, manteniendo la remisión el 94% de las RC a los 9 meses. La tasa de RC es baja, entre el 16-18%. Se debe tener en cuenta que en los estudios hay considerables variaciones en las dosis y esquemas de tratamiento. En algunos casos se ha empleado de forma intralesional, logrando RC en un porcentaje alto de las lesiones. También se ha utilizado combinado a otros agentes, principalmente PUVA, donde se han obtenido RC incluso en pacientes que no respondieron inicialmente a PUVA solo (36).

El interferon- $\gamma$  recombinante por vía subcutánea o intralesional se puede utilizar en casos de SS refractarios a interferon- $\alpha$ , o se puede añadir a otros tratamientos como bexaroteno o FEC, ya que tiene escasa eficacia en monoterapia, es mejor tolerado que el IFN- $\alpha$ , sobre todo en ancianos, pero no tiene la indicación autorizada. La respuesta con interferon- $\gamma$  recombinante fue similar a la observada en los pacientes tratados con monoterapia con interferon- $\alpha$ , si bien debería reservarse para casos refractarios (4,5,17).

Respecto a la quimioterapia, mencionar que en general, se recomienda la quimioterapia de agente único, salvo en casos con importante afectación ganglionar o visceral o casos muy refractarios, en los que podría estar indicada la poliquimioterapia. Los regímenes de quimioterapia se asocian con una mayor toxicidad y un riesgo potencialmente mayor de mortalidad cuando se usan en líneas de tratamiento anteriores. Por lo tanto, se reservan solo para la enfermedad refractaria a múltiples terapias previas o enfermedad de ganglios linfáticos voluminosos o de órganos sólidos, y/o como puente para un TAPH. En los tratamientos combinados no se ha observado que ningún régimen de poliquimioterapia sea mejor que otro.

Los agentes quimioterápicos utilizados en LCCT son metotrexato a dosis bajas, gemcitabina y doxorubicina liposomal principalmente pero también se han utilizado otros agentes como son clorambucilo, bendamustina, pentostatina, fludarabina y cladribina, todos ellos fuera de indicación, al igual que la gemcitabina y la doxorubicina liposomal.

De forma global, la respuesta a los citostáticos suele ser escasa, de baja calidad y de corta duración, y prácticamente todos los pacientes recaen a corto plazo.

En cuanto a los anticuerpos monoclonales disponibles, brentuximab vedotina (BV) tiene una autorización condicional por parte de la EMA, para el tratamiento de pacientes adultos con LCCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico en base a los resultados del estudio pivotal de fase 3 abierto ALCANZA. La variable primaria, tasa de respuesta global de al menos 4 meses (TRG4) fue del 56,3% con BV y del 12,5% con metotrexato o bexaroteno. En cuanto a la seguridad, BV posee un perfil de efectos adversos, en el que destaca negativamente la neuropatía periférica (31,32).

Mogamulizumab es el primer fármaco que recibe la indicación específica para el tratamiento del SS y MF, en base a los resultados del estudio pivotal de fase 3 MAVORIC, que fue un estudio abierto, dado que el ciego de los grupos de tratamiento no hubiera sido apropiado debido a las diferentes vías de administración (intravenosa versus oral) y al diferente perfil de seguridad del grupo experimental (mogamulizumab) y control (vorinostat). En este estudio, mogamulizumab mejora la SLP en 4,6 meses frente a vorinostat, con mediana de SLP de 7,7 meses y de 3,1 meses respectivamente (24,33).

Entre los tratamientos que se utilizan en segunda línea y fuera de indicación de ficha técnica o como uso compasivo cabe mencionar el anticuerpo monoclonal alemtuzumab, que se ha utilizado en casos refractarios de MF eritrodérmica y SS en estadios avanzados principalmente (4,5).

La heterogeneidad de los estudios no permite sacar conclusiones robustas en cuanto a la eficacia y seguridad comparada de las alternativas, más allá del estudio MAVORIC (37), en el que mogamulizumab en pacientes con MF y SS ha demostrado frente a vorinostat un beneficio clínico al aumentar la SLP de forma estadísticamente significativa en 4,6 meses; y el estudio ALCANZA en pacientes con LCCT CD30+ en el que BV es más eficaz que bexaroteno o metotrexato. Aún con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas entre mogamulizumab y BV, los resultados de eficacia parecen favorecer a este último, autorizado en pacientes con LCCT CD30+, al haber demostrado beneficio en la población global de pacientes con LCCT CD30+. Por otro lado, mogamulizumab en pacientes con LCCT independientemente de la expresión de CD30+, ha mostrado beneficio frente a su comparador vorinostat, especialmente en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad y compromiso sanguíneo. El perfil de seguridad parece más favorable para BV que para mogamulizumab. Con BV, el efecto adverso diferencial es la neuropatía periférica, mientras que con mogamulizumab son las reacciones relacionadas con la infusión, la erupción o exantema medicamentoso y se ha observado un mayor riesgo de EICR en pacientes que han recibido mogamulizumab (24,32).

En pacientes en fases más avanzadas, puede considerarse la posibilidad de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos o su inclusión en ensayos clínicos, dado que existen diversas moléculas en desarrollo clínico dirigidas tanto a controlar la respuesta inmune (anticuerpos monoclonales anti-PD1 o anti-PDL1) como a potenciar la citotoxicidad mediada por anticuerpos monoclonales (KIRDL2).

## RESUMEN TRATAMIENTO RECOMENDADO LCCT (GUIAS NCCN) (25)

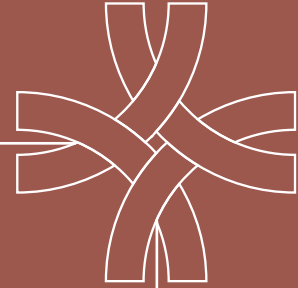
### MICOSIS FUNGOIDE/SÍNDROME SÉZARY – Terapias sistémicas

(no se incluyen las terapias dirigidas a piel de guías NCCN)

La decisión entre tratamientos de categoría A ó B depende de la agresividad de LCCT. Los tratamientos combinados se reservan generalmente a pacientes con LCCT en recaída/refractario o enfermedad extracutánea.

<b>Categoría A</b>	<p><b>Tratamientos Preferentes (*)</b></p> <p>Bexaroteno Brentuximab vedotin Fotoaféresis extracorpórea Interferon (interferón alfa, interferón gamma) Metotrexato (≤50 mg/semanal) Mogamulizumab Romidepsina Vorinostat</p> <p><b>Otros recomendados:</b></p> <p>Acitretina Acido trans retinoico Isotretinoína</p>
<b>Categoría B</b>	<p><b>Tratamientos Preferentes (*)</b></p> <p>Brentuximab vedotin Gemcitabina Doxorubicina liposomal Pralatrexate (dosis bajas o dosis estándar)</p>
<b>Terapia sistémica (enfermedad en recaída/refractaria)</b>	<p><b>Tratamientos Preferentes (*):</b></p> <p>Alemtuzumab Clorambucilo Ciclofosfamida Etopósido Pembrolizumab Pentostatina Temozolomida (si afectación SNC)</p>
<b>Terapia combinada</b>	<p><b>Dirigido a piel+ sistémico (*)</b></p> <p>Fototerapia+ fotoféresis Fototerapia+ interferón alfa 2b ó gamma 1b Fototerapia+retinoide Fotoféresis+ total skin electron beam</p> <p><b>Sistémico+sistémico (*):</b></p> <p>Fotoféresis + interferón alfa 2b ó gamma 1b Fotoféresis+retinoide Fotoféresis+retinoide+interferón alfa 2b ó gamma 1b Retinoide+ interferón alfa 2b ó gamma 1b</p>
(*) en orden alfabético	





PARTE 3

FICHAS

**FÁRMACOS**





# BEXAROTENO GEL (38-40)

---

## INDICACIÓN

- Bexaroteno gel no está disponible en España ni en Europa.
- En FDA sí está comercializado bexaroteno 1% y tiene indicación en el tratamiento tópico de lesiones cutáneas en pacientes con LCCT que tienen enfermedad refractaria o persistente después de otras terapias o que no son candidatos a otros tratamientos.

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- Se debe comenzar aplicando el gel de bexaroteno una vez cada dos días la primera semana, normalmente por la noche. En las semanas siguientes, si es bien tolerado, se puede incrementar la intensidad de la dosis a 1 vez al día, 2 veces al día, ... pudiendo llegar a aplicarlo hasta 4 veces al día si fuera necesario.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad ni la efectividad del bexaroteno en pacientes en edad pediátrica.
  - **Pacientes edad avanzada:** No se observaron diferencias significativas en la aplicación del gel de bexaroteno en pacientes de edad superior a 65 años en comparación con pacientes más jóvenes.
  - **Lactancia:** no hay datos sobre la excreción de bexaroteno en la leche.

## PACIENTES

- Mujeres con capacidad reproductiva es necesario realizar test de embarazo 1 semana previo al inicio del tratamiento y de forma mensual.
- Monitorizar signos de hipersensibilidad.

## ADMINISTRACIÓN

- El gel de bexaroteno se debe aplicar generosamente para cubrir las lesiones. Hay que dejarlo secar (entre 5 y 10 minutos) antes de cubrirlo con la ropa. Evitar la aplicación del gel en zonas de piel sana y alrededor de mucosas por su posible irritación.
- Lavarse cuidadosamente las manos con agua y jabón tras la aplicación del medicamento.
- Si se va a aplicar el gel de bexaroteno tras el baño o la ducha, se debe esperar alrededor de 20 minutos.
- Evitar el baño hasta 3 horas desde su aplicación para dejarlo actuar.
- Evitar el rascado de las áreas tratadas y la aplicación de otros productos sobre las lesiones.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- Los pacientes en tratamiento con bexaroteno tópico no deben utilizar de manera concomitante productos que contengan DEET (N, N- dietil-m-toluamida), un componente típico en repelentes de insectos, ya que puede incrementar la toxicidad del DEET.
- Debido a su mínima biodisponibilidad en plasma no existen interacciones relevantes con el uso concomitante de otra medicación.

## EFFECTOS ADVERSOS

- El bexaroteno aplicado por vía tópica se tolera bien por lo general. Los efectos adversos más comunes son la irritación de la piel, prurito, quemazón en la zona de la aplicación e inflamación de la piel.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- **PRECAUCIONES:**
  - Dado que incrementa la sensibilidad a la luz solar, minimizar su exposición y utilizar protección sobre todo en situaciones de larga exposición. No utilizar lámparas de rayos UV.
  - Todos los medicamentos que contienen bexaroteno están contraindicados en el embarazo y en mujeres con deseo de embarazo. Es necesario utilizar un método anticonceptivo eficaz tanto en hombres como en mujeres 1 mes antes de empezar el medicamento, durante el tratamiento y al menos durante 1 mes después del tratamiento.
  - Precaución en la lactancia, valorar la suspensión del tratamiento o de la lactancia en función de la paciente.
  - No utilizar de forma concomitante repelentes de mosquitos que contengan DEET.
  - Evitar la toma de suplementos de vitamina A.
- **CONTRAINDICACIONES:**
  - En pacientes con hipersensibilidad conocidas a bexaroteno o alguno de sus componentes.
  - En el embarazo.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Conservar el medicamento a temperatura ambiente, alejado del calor y del fuego.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Mantener el envase bien cerrado tras cada aplicación y no utilizar más allá de la fecha de caducidad indicada en la parte externa del envase.

## ADHERENCIA

- Continuar su aplicación de forma correcta durante al menos un mes para ver su efecto.



# BEXAROTENO ORAL (41-42)

## INDICACIÓN

- Bexaroteno cápsulas blandas tiene indicación en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de LCCT en pacientes adultos resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico, estando su uso financiado en España.

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- La presentación disponible de bexaroteno en cápsulas blandas es de 75 mg.
- La dosis recomendada es de 300 mg/m<sup>2</sup>/día.
- Las dosis iniciales en función de la superficie corporal son los siguientes:

**TABLA 1. Dosis inicial recomendada**

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m <sup>2</sup> /día)		Nº de cápsulas de Bexaroteno 75 mg
Superficie Corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis diaria total (mg/día)	
0,88-1,12	300	4
1,13-1,37	375	5
1,38-1,62	450	6
1,63-1,87	525	7
1,88-2,12	600	8
2,13-2,37	675	9
2,38-2,62	750	10

- En casos de toxicidad, se puede modificar la dosis a 200 mg/ m<sup>2</sup>/ día, a 100 mg/m<sup>2</sup>/día o incluso se puede suspender temporalmente. Una vez controlada la toxicidad se puede proceder a la administración ascendente y de forma controlada.
- También, está la posibilidad de administrar dosis superiores a 300 mg/m<sup>2</sup>/día en los pacientes con buena tolerancia, siempre bajo supervisión clínica.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Población pediátrica:** no se disponen de datos sobre la administración de bexaroteno en menores de 18 años.
  - **Pacientes edad avanzada:** no se observaron diferencias en comparación con pacientes más jóvenes. Aun así, estos pacientes pueden ser más sensibles al medicamento y se recomienda utilizar la dosis habitual de 300 mg/ m<sup>2</sup>/ día.

## PACIENTES

- Mujeres con capacidad reproductiva es necesario realizar test de embarazo 1 semana previo al inicio y de forma mensual.
- Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar: Hemograma, urea, electrolitos, función hepática, panel lipídico, hormonas tiroideas, glucemia y creatinina basal cada 1 o 2 semanas durante al menos 1 mes. Durante las escaladas de dosis cada 2 semanas y una vez alcanzada la estabilidad monitorización mensual.
- Es necesario realizar cribado para Hepatitis B.

## ADMINISTRACIÓN

- Se administra una única dosis oral diaria junto a la comida. Las cápsulas deben ingerirse enteras y sin ser masticadas. En caso de problemas de deglución se puede preparar una suspensión de concentración 1 mg/ml, disolver el contenido de la capsula en 75 ml de agua.
- Si se olvida la toma de una dosis y quedan mas de 12 horas para la próxima toma se puede tomar la dosis olvidada y después retomar en el horario habitual. En caso de vómito, no se debe tomar otra dosis ese día.
- Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar una olvidada.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Inductores e inhibidores de CYP3A4:** Bexaroteno se metaboliza por el CYP3A4 por lo que se recomienda precaución con inductores e inhibidores de este citocromo.
  - **Gemfibrozilo:** Aumenta considerablemente las concentraciones de bexaroteno en plasma. No se recomienda su uso concomitante.
  - **Estatinas:** Bexaroteno disminuye la concentración de atorvastatina, lovastatina y simvastatina, por lo que se recomienda utilizar otras estatinas diferentes en caso necesario.
  - **Hipoglucemiantes:** Se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes potenciadores de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidinedionas). El bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglucemia.
  - **Suplementos con vitamina A:** Se recomienda limitar los suplementos que contengan vit A.
  - **Anticonceptivos hormonales:** El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así la eficacia de los anticonceptivos estroprogestativos.
  - Alimentos como el zumo de pomelo interfieren con su absorción.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Erupciones cutáneas, piel seca	Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Disminución de defensas	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Dolor de cabeza, dolor abdominal	Puede tomar paracetamol cada 4-6 h. hasta un máximo de 4g por día.
Astenia	No conduzca si se siente cansado. Realice actividad física moderada
Opacidad del cristalino (cataratas)	Realizar revisiones oftalmológicas
Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia	Seguimiento analítico de colesterol y triglicéridos.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- **PRECAUCIONES:**

- Las cápsulas deben ingerirse enteras sin ser masticadas ya que el bexaroteno puede irritar las mucosas.
- Llevar un control del perfil lipídico regular para evitar la hiperlipidemia debida al fármaco.
- Realizar regularmente pruebas de función hepática.
- Debido a la reducción reversible de tiroxina y TSH, hay que realizar controles rutinarios de estas hormonas y si precisa administrar levotiroxina para tratar el hipotiroidismo.
- Realizar analíticas rutinarias para determinar los niveles de leucocitos, así como de la hemoglobina para controlar la anemia.
- Limitar el consumo de suplementos de vitamina A para evitar los efectos tóxicos aditivos.
- Dado que incrementa la sensibilidad a la luz solar, minimizar su exposición y utilizar protección sobre todo en situaciones de larga exposición. No utilizar lámparas de rayos UV.
- Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales por lo que hay que contemplar el uso de anticoncepción no hormonal.
- Precaución en pacientes con antecedentes de depresión.

- **CONTRAINDICACIONES:**

- Embarazo y lactancia (es teratógeno y se desconoce si se elimina en la leche materna).
- Mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas eficaces.

- Antecedentes de pancreatitis.
- Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia incontroladas.
- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Si se ha olvidado tomar una dosis, puede tomarla con la siguiente comida y continuar al día siguiente de forma normal.
- Nunca se debe tomar una dosis doble en el mismo día para compensar si se le ha olvidado la toma del día anterior.
- Si ha tomado más dosis de la prescrita debe consultarlo con su médico.
- El médico determinará la duración del tratamiento e indicará cuando debe suspenderlo.

## ADHERENCIA

- Algunos pacientes notan mejoría tras las primeras semanas del tratamiento. Aun así, la mayoría necesitan unos meses hasta comenzar a ver su eficacia.

# RETINOIDES: (ISOTRETINOÍNA Y ACITRETINA)

---

- Los retinoides son derivados de la vitamina A y existen a nivel endógeno, con efectos biológicos diversos en el organismo (desarrollo embrionario, regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular, etc.) tras su unión a receptores específicos RAR (receptor de ácido retinoico) y RXR (receptores retinoicos X).
- Aunque la indicación del LCCT no figura en ficha técnica, con los agonistas del RAR (acitretina o isotretinoína) se obtienen tasas de respuesta global del 64% y 80%, respectivamente, aunque las tasas de respuesta completa son bajas (4% y 8%, respectivamente).

## ISOTRETINOÍNA (43-45)

---

### INDICACIÓN

- Isotretinoína no se encuentra indicada ni financiada en España para la LCCT tampoco tiene esta indicación en FDA.
- Su indicación en España es para formas graves de acné resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.
- Se hace un uso off- label ya que los retinoides sistémicos han mostrado actividad en el tratamiento del LCCT y así se recoge en las guías de tratamiento (GELTAMO, ESMO, NCCN) (1,5,25).

### DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- La posología consiste en la administración oral de isotretinoína, comenzando con una **pauta de inducción de 1 mg/kg/día dividida en dos dosis** y en combinación con interferón  $\alpha$ -2b durante 3-4 meses. Si responde al tratamiento, se puede continuar con esa misma pauta 3 meses más.
- En el caso que el paciente responda bien al tratamiento durante 6 meses, se puede continuar con una **pauta de mantenimiento con dosis reducida al 50%** durante 3 meses más, junto a la administración de interferón  $\alpha$ -2b.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia; el desarrollo óseo puede verse afectado; debido al efecto desconocido del tratamiento a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo esquelético, la isotretinoína sólo debe utilizarse en pacientes pediátricos cuando no existan otras alternativas efectivas.
  - **Pacientes edad avanzada:** mismas recomendaciones que población general.
  - **Insuficiencia renal grave:** el tratamiento debe empezar con una dosis baja (10 mg/día) y si el paciente lo tolera ir aumentando hasta 1 mg/kg/día o hasta la dosis máxima tolerada.

## PACIENTES

- Mujeres con capacidad reproductiva realizar test de embarazo previo al inicio, de forma mensual y 1 mes tras finalizar el tratamiento (Plan de Prevención de Embarazo).
- Se recomienda monitorizar:
  - Hemograma, velocidad de sedimentación basal, glucosa, CPK.
  - Reacciones cutáneas y cambios en la visión.
  - Signos y síntomas de pseudotumor cerebri (dolor de cabeza, náuseas, vómitos, alteraciones visuales y edema de papila).
  - Perfil lipídico: 1 mes antes del comienzo del tratamiento, y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente.
  - Función hepática: 1 mes antes del comienzo del tratamiento, y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente.
  - Efectos psiquiátricos.
- Es necesario realizar cribado para Hepatitis B.
- En los **pacientes de riesgo** (diabetes, alcoholismo, obesidad, alteraciones del perfil lipídico y alteraciones cardiovasculares) se requiere control analítico más estrecho.

## ADMINISTRACIÓN

- La isotretinoína está disponible en cápsulas blandas de 5, 10, 20, 30 y 40 mg, que deben ser ingeridas enteras, sin masticar y junto a alimentos.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Queratolíticos tópicos y agentes exfoliantes:** Evitar su uso porque puede aumentar la irritación de la piel.
  - **Suplementos con vitamina A:** No debe administrarse vitamina A al mismo tiempo que isotretinoína debido al riesgo de hipervitaminosis A.
  - **Tetraciclinas:** El tratamiento concomitante con tetraciclinas se ha asociado con un mayor riesgo de padecer hipertensión craneal benigna.

## EFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Sequedad de las mucosas	Beber abundante líquidos. Utilizar hidratante de mucosas.
Cefalea	Analgesia. Paracetamol cada 6-8 h. Dosis máxima 4 g/día
Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular	Lagrimas artificiales, gotas humectantes.
Aumento de las transaminasas	Seguimiento analítico
Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, exantema eritematoso, fragilidad de la piel	Usar protección solar Cremas hidratantes corporales Usar champús y jabones suaves. Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada.
Artralgia, mialgia y lumbalgia (sobre todo en adolescentes)	Paracetamol cada 6-8 h, hasta un máximo de 4 g/día-
Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad	Seguimiento analítico de triglicéridos y perfil lipídico.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- PRECAUCIONES:**
  - Se trata de un medicamento teratógeno y para su administración en mujeres fértiles es necesario seguir el Plan de Prevención de Embarazos.
  - Los retinoides incrementan la sensibilidad a la luz solar. Se debe evitar su exposición prolongada, no utilizar lámparas UV y se recomienda la aplicación diaria de protección solar.
  - Algunas presentaciones contienen aceite de soja, precaución si existe alergia a la soja o cacahuete.
- CONTRAINDICACIONES:**
  - Isotretinoína está estrictamente contraindicada en embarazadas (es teratógeno), en la lactancia (es muy liposoluble y llega a la leche materna) y mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.
  - Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática, hiperlipidemia, hipervitaminosis A y que reciban tratamiento simultáneo con tetraciclinas (se ha descrito el riesgo de hipertensión intracraneal benigna).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Si ha tomado una dosis mayor de la necesaria hay que consultar con el médico o el farmacéutico.
- Si se ha olvidado una dosis, tomar el medicamento lo más pronto posible. Pero si la siguiente toma está próxima, es mejor esperar a la siguiente administración. Nunca tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Conservar el blíster dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad a temperatura ambiente.





# ACITRETINA (46-49)

---

## INDICACIÓN

- Acitretina no se encuentra indicada ni financiada en España para la LCCT tampoco tiene esta indicación en FDA.
- Se encuentra comercializado en España para: formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias, ictiosis congénita grave y dermatitis ictiosiforme, liquen plano rojo en piel y en membranas mucosas y para otras formas graves y refractarias de dermatitis caracterizadas por disqueratosis y/o hiperqueratosis.
- Se hace un uso off-label ya que los retinoides sistémicos han mostrado actividad en el tratamiento del LCCT y así se recoge en las guías de tratamiento (GELTAMO, ESMO, NCCN) (1,5,25).

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- El rango de dosis oscila entre 10 y 50 mg diarios. Dosis máxima 50mg/día
- Una vez alcanzada la respuesta la dosis puede disminuirse hasta un rango de 10mg/día ó 25mg/3 veces por semana.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia; el desarrollo óseo puede verse afectado, debido al efecto desconocido del tratamiento a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo esquelético, la acitretina sólo debe utilizarse en pacientes pediátricos cuando no existan otras alternativas efectivas.
  - **Insuficiencia renal o hepática:** no es necesario realizar ajuste de dosis por IR o IH, pero se contraindica su uso en caso de IR o IH grave.

## PACIENTES

- Se debe monitorizar perfil lipídico y función hepática (basal y en intervalos de 4 semanas los primeros 3 meses, después cada 3 meses), función renal y hemograma (basal y cada 12 semanas). Glucemia en pacientes diabéticos.
- En los **pacientes de riesgo** (diabetes, alcoholismo, obesidad, alteraciones del perfil lipídico y alteraciones cardiovasculares) en tratamiento con acitretina se requiere control analítico estrecho.
- En adultos, especialmente en ancianos, se deben realizar radiografías a intervalos periódicos para comprobar anomalías en la osificación.
- Monitorizar alteraciones psiquiátricas.

## ADMINISTRACIÓN

- La acitretina está disponible en cápsulas duras de 10 y 25 mg, que se deben tomar enteras una vez al día, junto con las comidas o leche.

- Las cápsulas pueden abrirse y dispersar en 20ml de agua o mezclar con pure, compota o crema. No se recomienda SNG y SNY puesto que pueden obstruirse. Se puede administrar junto con la NE. Administrar inmediatamente. Proteger de la luz.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - Tetraciclinas:** El tratamiento sistémico con retinoides puede conducir a una elevación de la presión intracraneal. Debido a que las tetraciclinas también pueden provocar ese aumento de presión, los pacientes no deben recibir tratamiento concomitante de acitretina y tetraciclina.
  - Metotrexato:** Uso concomitante contraindicado por aumento de la hepatotoxicidad.
  - Suplementos de vitamina A:** Contraindicado el uso de vitamina A y otros retinoides junto a acitretina.
  - Anticonceptivos orales:** Acitretina puede interaccionar con los anticonceptivos orales con bajas dosis de progesterona, por lo que se recomienda el uso de otros anticonceptivos durante el tratamiento.
  - Alcohol:** La ingesta conjunta de acitretina y alcohol origina la formación de etretinato, que es altamente teratogénico. Esto debe tenerse en cuenta cuando se trate a mujeres en edad fértil. Por tanto, las mujeres en edad fértil no deben consumir alcohol (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con ésta.

## EFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Dolor de cabeza	Analgesia. Paracetamol cada 6-8 h. Dosis máxima 4 g/día
Sequedad e inflamación de las mucosas	Beber abundantes líquidos. Evitar consumo alcohol y productos que contengan alcohol (colutorios...).
Sed y sequedad de boca	Hidratantes de mucosas
Queilitis, prurito, alopecia, descamación de la piel	Usar protección solar Cremas hidratantes corporales Usar champús y jabones suaves. Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada.
Fragilidad de la piel, dermatitis, eritema...	Usar protección solar Cremas hidratantes corporales Usar champús y jabones suaves. Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada.
Pruebas anómalas de función hepática y perfil lipídico (normalmente reversibles tras el tratamiento)	Seguimiento analítico
Artralgia y mialgia	Paracetamol cada 6-8 h. Dosis máxima 4 g/día

- En niños se pueden ocasionar cambios óseos.
- En pacientes diabéticos, los retinoides pueden alterar la tolerancia a la glucosa.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

### • PRECAUCIONES:

- Se trata de un medicamento teratógeno y para su administración en mujeres fértiles es necesario seguir el Plan de Prevención de Embarazos.
- Los retinoides incrementan la sensibilidad a la luz solar. Se debe evitar su exposición prolongada, no utilizar lámparas UV y se recomienda la aplicación diaria de protección solar.
- Debido a la sequedad ocular, puede producir intolerancia al uso de lentes de contacto. La visión nocturna puede verse disminuida.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión ya que en algunos casos se han descrito trastornos psiquiátricos.

### • CONTRAINDICACIONES:

- Acitretina está estrictamente contraindicada en embarazadas (es teratógeno), en la lactancia (es muy liposoluble y llega a la leche materna) y mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.
- Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática, hiperlipidemia, hipervitaminosis A y que reciban tratamiento simultáneo con tetraciclinas (se ha descrito el riesgo de hipertensión intracraneal benigna).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Conservar el medicamento en su envase original por debajo de 30°C y protegido de la humedad.
- Si se toma más dosis de la necesaria, consúltelo inmediatamente con su médico, ya que puede sufrir de los síntomas típicos de la hipervitaminosis A (dolor de cabeza, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y picor).
- Si se ha olvidado una dosis, tomar el medicamento lo más pronto posible. Pero si la siguiente toma está próxima, es mejor esperar a la siguiente administración. Nunca tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.



# BRENTUXIMAB VEDOTINA (32,50-52)

## INDICACIÓN

- Brentuximab esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo -> se encuentra financiado con restricción a la indicación autorizada: pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y linfoma anaplásico de células grandes cutáneo.

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa (IV) a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.
- Los pacientes con LCCT pueden recibir hasta 16 ciclos de brentuximab. Se recomienda discontinuar el tratamiento en caso de progresión o toxicidad.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Población pediátrica:** no esta indicado en menores de 18 años.
  - **Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** La dosis recomendada de inicio en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave es 1,2 mg/kg cada 3 semanas.
  - **Peso:** Si el peso del paciente supera los 100 kg, el cálculo de la dosis debe realizarse en función de 100 kg.
- **AJUSTE DE DOSIS RECOMENDADO POR REACCIONES ADVERSAS:**
  - **Neutropenia:** Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta se debe controlar mediante aplazamientos de la dosis.

GRADO DE INTENSIDAD DE LA NEUTROPENIA	MODIFICACIÓN PAUTA POSOLÓGICA
Grado 1 (< LIN-1500/mm <sup>3</sup> ; < LIN-1,5 × 10 <sup>9</sup> /l) o Grado 2 (< 1500-1000/mm <sup>3</sup> ; < 1,5-1,0 × 10 <sup>9</sup> /l)	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.
Grado 3 (< 1000-500/mm <sup>3</sup> ; < 1,0-0,5 × 10 <sup>9</sup> /l) o Grado 4 (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l)	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤ 2 o al estado basal y reanudar luego el tratamiento con la misma dosis y pauta. Considerar el apoyo con <b>G-CSF o GM-CSF</b> en ciclos posteriores en los pacientes que desarrollen neutropenia de grado 3 o 4.

Gradación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v3.0; ver Neutrófilos/granulocitos; LIN = límite inferior del normal.

- Neuropatía periférica sensorial o motora:

GRADO DE INTENSIDAD DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA SENSORIAL O MOTORA	MODIFICACIÓN PAUTA POSOLÓGICA
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.
Grado 2 (interfiere en la función pero no en las actividades de la vida diaria) y grado 3 (interfiere en las actividades de la vida diaria)	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado $\leq 1$ o al estado basal y reiniciar luego el tratamiento a una dosis reducida de <b>1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg</b> cada 3 semanas.
Grado 4 (neuropatía sensorial incapacitante, o neuropatía motora que amenaza la vida u origina parálisis)	Interrumpir el tratamiento.

- La neuropatía periférica inducida por brentuximab es un efecto característico de la exposición acumulada a este medicamento y es reversible en la mayoría de los casos.

## PACIENTES

- Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:
  - ECOG
  - Edad.
  - Peso.
  - Expresión de CD30 ( $\geq 10\%$  de células malignas CD30-positivas o infiltrado linfoide).
  - Estado VHB: Se requiere realizar cribado de VHB antes de iniciar la terapia (y obtener los resultados antes del ciclo 2) y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes. Si HBsAg o HBcoreAb son positivos, comenzar tratamiento antiviral durante la quimioterapia y continuar durante un año después de la finalización del tratamiento para pacientes que son HBsAg positivos y durante seis meses para pacientes que son HBcoreAb positivos.
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Revisión de glucemias en casos de pacientes con historial de diabetes mellitus.
  - Posibilidad de embarazo.
  - Aparición de fiebre o infecciones.

## ADMINISTRACIÓN

- Se debe administrar en perfusión continua, nunca en bolus o IV directo.
- La premedicación solo es necesaria si el paciente tuvo anteriormente reacción al brentuximab. En ese caso, se administrará de forma previa a la perfusión de brentuximab: antihistamínico H1 (difenhidramina), corticoide y antipirético (paracetamol).

- Infusión: la velocidad de perfusión recomendada es de 30 minutos. Se puede diluir el medicamento en 100-150 ml (a fin de lograr una concentración final de 0.4-1.2 mg/ml) de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), dextrosa al 5% o solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- Brentuximab vedotina: está formado por un agente antitumoral, la monometil auristatina (MMAE), unida a un AcMo anti-CD30. Los estudios sugieren que solo una pequeña fracción de MMAE liberado de brentuximab vedotin es metabolizada por el CYP3A4.
  - **Inhibidores/inductores potentes CYP3A4:** la administración junto con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4 aumento la exposición a MMAE sin alterar la exposición a brentuximab vedotin, la administración concomitante puede aumentar la incidencia de neutropenia que si aparece se maneja con los ajustes de dosis indicados en el apartado de Dosis y ajuste de dosis.
  - La administración de inductores parece no producir alteraciones en la exposición plasmática a brentuximab vedotin.
  - **Bleomicina:** aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar, por lo que la administración concomitante esta contraindicada.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Aumento de infecciones, infecciones respiratorias	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Neuropatía periférica	Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Neutropenia Anemia, trombocitopenia	Seguimiento analítico periódico: Hemograma
Náuseas (poder emetógeno bajo), vómitos.	Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos ( ni muy fríos ni muy calientes) en pequeñas cantidades. Limitar el consumo de cafeína y bebidas con gas. Evitar comidas ricas en grasas. Usar antieméticos según pauta médica.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta médica.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Estreñimiento	Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra. Evitar chocolate y queso. Hidratación adecuada. Realizar ejercicio moderado de forma regular. Laxantes según pauta médica.
Prurito, erupción	Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Alopecia	Usar un champú suave y un cepillo blando. Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar capilar.
Mialgia, artralgia	Puede mejorar con la administración de paracetamol. Realizar ejercicio suave. Descansar con frecuencia.
Disminución de peso, disminución del apetito	Comer sus alimentos preferidos. Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día. Priorizar la toma de proteínas (2º plato)
Cansancio	Realizar ejercicio físico moderado (Ej: caminar 15 minutos al día)
Reacciones relacionadas con la infusión	Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración. Parar infusión o disminuir su ritmo.
Tos, disnea	Consultar al médico.
Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) Hiperglucemia	Seguimiento analítico estrecho de los valores de transaminasas. Ajustar dosis si es necesario.
Insomnio	Evitar la cafeína y el alcohol 4-6 horas antes de acostarse. No ingerir comidas pesadas ni picantes antes de dormir. Mantener el ambiente de sueño oscuro, tranquilo, fresco y cómodo.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

### • PRECAUCIONES:

- Puede darse la reactivación del virus de John Cunningham, que provoca la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de la aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, que pueden sugerir la presencia de LMP.
- Los pacientes con tumor en proliferación rápida y carga tumoral elevada corren riesgo de sufrir síndrome de lisis tumoral. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y tratarlos de acuerdo con la mejor práctica médica. El tratamiento del SLT debería incluir hidratación intensiva, vigilancia de la función renal, corrección de las anomalías electrolíticas, tratamiento antihiperuricémico (alopurinol 300 mg/día; si insuficiencia renal: 100 mg/día) y cuidados de soporte.
- Realizar pruebas para la detección de HBsAg y HBcoreAc.
- Se han descrito casos de pancreatitis aguda.



- **CONTRAINDICACIONES:**

- Tratamiento concomitante con bleomicina.
- Pacientes que tienen leucoencefalopatía multifocal progresiva, pancreatitis, reacciones adversas cutáneas importantes (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes (ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalosa dihidrato, polisorbato 80).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Medidas anticonceptivas: Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento.
- La influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Evaluar individualmente.
- Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea, dolor de espalda.



# METOTREXATO DOSIS BAJAS (5,41,53-55)

---

## INDICACIÓN

- Metotrexato no se encuentra indicada ni financiada en España para el LCCT. Tampoco tiene la indicación por parte de la FDA.
- Se hace su uso off-label en micosis fungoide y linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario, ya que las guías recogen su actividad en estas patologías, con porcentajes de respuesta por encima del 30%.

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS

- **MICOSIS FUNGOIDE (MF)**
  - Actualmente no existe un consenso sobre la dosis de metotrexato (MTX) en MF, ni tampoco sobre si es mejor usar MTX en monoterapia o combinado con otras estrategias posibles (fototerapia u otros agentes sistémicos), pero el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer– International Society for Cutaneous Lymphoma* (EORTC-ISLC) recomienda una pauta de entre 5 mg a 25 mg semanales.
  - Las guías *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan una pauta de metotrexato oral desde 5 a 50 mg semanales.
  - La dosis puede ajustarse según la eficacia y la tolerancia. Se mantiene el tratamiento hasta alcanzar la mejor respuesta. Se recomienda que la terapia de mantenimiento a dosis reducidas, continúe por un máximo de tres años para reducir el riesgo de fibrosis hepática. Incluso la dosificación mensual puede ser efectiva para mantener las remisiones.
  - El metotrexato se puede reiniciar si hay una recurrencia de la enfermedad.
- **LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CUTÁNEO PRIMARIO.**
  - No existe consenso sobre la dosis adecuada de MTX. Las guías del Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) recomiendan una pauta de MTX oral a dosis bajas (15-25 mg semanal) . Se podría dosificar hasta un rango de entre 10 a 60 mg semanal.
  - En función de la respuesta, puede aumentarse el intervalo de dosificación hasta una vez cada 2 semanas una vez optimizada la dosis semanal (dosis media: 20 a 25 mg una vez a la semana) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- **AJUSTES DE DOSIS**
  - **Pacientes edad avanzada:** pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal, así como disminución de las reservas de ácido fólico, por lo que debería considerarse la posibilidad de reducir la dosis. Además, se recomienda una vigilancia estrecha con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad.

- **Insuficiencia renal:** Se ajustará la dosis en función del aclaramiento de creatinina como se detalla en la tabla.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	% de la dosis administrada
>60	100
30-59	50
<30	No se debe administrar metotrexato.

- **Insuficiencia hepática:** debe administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl.

▶ **RECOMENDACIÓN:**

- Bilirrubina de 3,1 a 5 mg/dL o transaminasas >3 veces el límite superior normal (LSN): Administrar el 75% de la dosis.
- Bilirrubina >5 mg/dL: Evitar el uso.

- **Peso:** no requiere ajuste.

- Ajuste de dosis recomendado por reacciones adversas:

TOXICIDAD	RECOMENDACION
Neutropenia o trombocitopenia grado 4, fiebre neutropénica.	Esperar hasta recuperar: Neutrófilos >1,5 x 10 <sup>9</sup> /L Plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /L
Toxicidad no hematológica grado 3	Otras toxicidades < grado 2 Posteriormente, reducir un 25%.
Toxicidad no hematológica grado 4	Suspender
Sospecha de neumonitis	Parar y suspender definitivamente si se confirma la sospecha.
Leucoencefalopatía, fibrosis hepática, reactivación viral.	Suspender.

- **Administración de ácido fólico:** Se puede considerar la suplementación con ácido fólico o ácido folínico para reducir el riesgo de efectos adversos, aunque no existe una dosis estándar, se recomienda por lo menos 5 mg de ácido fólico una vez a la semana, separando la toma de la administración de metotrexato.

## PACIENTES

- Los pacientes deben realizarse pruebas para detectar hepatitis B o C antes de iniciar la terapia a largo plazo con metotrexato. Aquellos con infección por hepatitis B o hepatitis C deben recibir una terapia sistémica alternativa, recibir tratamiento para erradicar la infección antes de comenzar con el metotrexato, o recibir tratamiento para suprimir la replicación viral durante el tratamiento.
- Exploración de la cavidad oral y la garganta para detectar cambios en la mucosa.
- Síntomas pulmonares o del sistema respiratorio.
- Antes de usar medicamentos que contienen ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina

B12, puesto que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12 existente, particularmente en adultos mayores de 50 años.

- Según la marca comercial, puede contener como excipiente lactosa.

## ADMINISTRACIÓN

- La biodisponibilidad de metotrexato no se ve reducida con los alimentos por lo que se puede administrar con o sin alimentos.
- Tomar los comprimidos enteros sin partir, ni masticar.
- Si se cambia la administración oral a la administración intramuscular, puede ser necesario reducir la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato después de la administración oral.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **AINES:** vigilar hemograma y función renal. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metotrexato.
  - **Medicamentos potencialmente hepatotóxicos** (leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides). Supervisar para detectar posible aumento de hepatotoxicidad.

FÁRMACOS	INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA
Inhibidores de la bomba de protones	Eliminación renal más lenta de metotrexato
AINES	Aumenta la concentración sérica de metotrexato.
Antiepilépticos	Disminución de los niveles séricos de metotrexato
5-fluorouracilo	Aumento de la semivida de 5-fluorouracilo.
Los salicilatos, la fenilbutazona, la difenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfamidas, los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes orales, la doxorubicina y el ácido p-aminobenzoico	Desplazan al metotrexato en la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad y, en consecuencia, su toxicidad (aumento indirecto de la dosis).
Probenecid, ácidos orgánicos débiles	Disminución de la secreción tubular -> elevación indirecta de la dosis.
Penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina	Mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.
Tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles	Reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática
Sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol	Causan deficiencia de folatos -> puede aumentar la toxicidad
Ciclosporina	Aumenta inmunosupresión
Colestiramina	Aumenta eliminación no renal del metotrexato
Mercaptopurina	El metotrexato inhibe su metabolismo, aumentando la biodisponibilidad de la mercaptopurina.

## EFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos más frecuentes y las recomendaciones para su manejo

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACION
Infecciones	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, anemia	Seguimiento analítico periódico: hemograma.
Cansancio, somnolencia	Realizar ejercicio físico moderado (Ej: caminar 15 minutos al día) Evitar manejar maquinaria.
Cefalea	Tratamiento sintomático
Alveolitis/neumonía intersticial	Consultar al médico
Náuseas, vómitos	Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos (ni muy fríos ni muy calientes) en pequeñas cantidades. Limitar el consumo de cafeína y bebidas con gas. Evitar comidas ricas en grasas. Usar antieméticos según pauta médica.
Pérdida del apetito, dolor abdominal, estomatitis, dispepsia.	Comer sus alimentos preferidos. Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día. Alimentos ricos en calorías y proteínas y de sabor agradable.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta médica.
Aumento de las enzimas hepáticas	Análíticas periódicas.
Eritema, exantema, prurito	Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Ulceración de la mucosa de la boca y garganta.	Se debe realizar una higiene bucal, que incluya la lengua y las encías, después de cada comida, con un cepillo suave. Después de la higiene bucal es necesario enjuagar la boca con agua a la que se ha añadido una cucharada pequeña de bicarbonato. No se deben utilizar colutorios que contengan alcohol. Se recomienda beber mucho líquido. Evitar los alimentos ácidos, picantes, muy salados o condimentados. Evitar alimentos muy calientes. Evitar las sustancias irritantes de la mucosa como el tabaco y el alcohol.

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- **PRECAUCIONES:**
  - Es necesario adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la suspensión del tratamiento en el caso de los hombres y 6 meses en el caso de las mujeres.

- **CONTRAINDICACIONES:**
  - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
  - Insuficiencia hepática (bilirrubina sérica > 5 mg/dl [85,5 µmol/l]).
  - Alcoholismo.
  - Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
  - Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
  - Inmunodeficiencia.
  - Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH.
  - Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida.
  - Lactancia.
  - Embarazo.
  - Vacunación concomitante con vacuna de microorganismos vivos atenuados

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Evitar el consumo de alcohol.
- Necesidad de utilizar métodos anticonceptivos.
- Recordar la toma de ácido fólico.
- Dar instrucciones para administración en caso de ser vía IM.
- La influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como cansancio, mareo o somnolencia.
- Explicar cómo almacenar y cómo eliminar el fármaco:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y la humedad.
  - Para desechar medicamento, devolver al hospital o punto SIGRE.





# PEG-INTERFERON ALFA-2a (25,29,56-65)

- Presentación comercial: PEGASYS® 90, 135 y 180 mcg jeringas precargadas
- Peg-interferón alfa-2a es el único interferón (IFN) alfa disponible en el mercado tras la retirada de los IFN no pegilados alfa-2a (Roferon A®) y alfa-2b (Intron A®), con los que se ha estudiado esta indicación. Por este motivo, puede considerarse como un sustituto de éstos. Peg-interferón alfa-2b (Pegintron®) también ha sido retirado del mercado.
- Peg-interferón alfa-2a (Peg-IFN $\alpha$ ) es un conjugado de una cadena de polietilenglicol con interferón alfa-2a humano, manteniendo las actividades antivírica y antiproliferativa de este, pero con un mejor perfil de toxicidad y farmacocinético (mayor semivida de eliminación y, por tanto, dosificación más espaciada y cómoda).

## INDICACIÓN

- **Indicación en ficha técnica:**
  - Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad.
  - Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos, en combinación con otros fármacos, y pediátricos, en combinación con ribavirina, a partir de 5 años de edad.
- **Financiado:** Tratamiento de las hepatitis B y C crónicas en pacientes adultos y pediátricos.
- **Indicación en FDA:** Tratamiento de las hepatitis B y C crónicas en pacientes adultos y pediátricos.
- **Otros usos terapéuticos:** linfoma cutáneo de células T, y otras indicaciones como trombocitemia esencial, policitemia vera, hepatitis E, enfermedad de Erdheim-Chester, mastocitosis sistémica avanzada, tumores neuroendocrinos gastrointestinales. Los IFN no pegilados alfa 2a (Roferon A®) y alfa 2b (Intron A®) incluían otras indicaciones en ficha técnica, como tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma folicular, tumor carcinoide, melanoma maligno y carcinoma avanzado de células renales.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- Peg-IFN $\alpha$  se administra en pauta semanal. La dosis recomendada varía en función del autor. En la revisión de Osman S et al (59), se recogen trabajos publicados con un rango de dosis desde los 50 a los 360 mcg semanales, siendo la dosis de 180 mcg semanales la más utilizada. El propio autor utiliza 90 mcg semanales que considera que podrían resultar subterapéuticos y sugiere aumentar dicha dosis, si el paciente la tolera.
- Schiller M et al (60) proponen una dosis inicial de 180 mcg semanales que puede incrementarse según la tolerancia y respuesta del paciente, si bien señalan que la respuesta no es dosis dependiente en otras indicaciones oncológicas o en la hepatitis C.
- La duración del tratamiento es hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- **MODIFICACIÓN DE LA DOSIS**

- **Por toxicidad hematológica:**

- ▶ Recuento absoluto de neutrófilos de 500 a < 750 células/mm<sup>3</sup>, reducir la dosis a 135 / 90 / 45 mcg. En pacientes con < 500 células/mm<sup>3</sup>, suspender el tratamiento hasta que los valores vuelvan a ser > 1.000 células/mm<sup>3</sup> y reiniciar con dosis de 90 mcg monitorizando el recuento de neutrófilos.
    - ▶ Recuento de plaquetas de 25.000 a < 50.000 células/mm<sup>3</sup>, reducir la dosis a 90 mcg. En pacientes con < 25.000 células/mm<sup>3</sup>, suspender el tratamiento.

- **Por toxicidad hepática:**

- ▶ Elevación persistente de la alanino aminotransferasa (ALT) de  $\geq 5$  a 10 x límite superior de la normalidad (LSN): reducir la dosis a 135 mcg semanales.
    - ▶ Elevación persistente de la ALT  $\geq 10$  x LSN: suspender el tratamiento.
    - ▶ Se puede reiniciar el tratamiento o las dosis inicial al normalizarse los niveles de ALT, salvo si el aumento es progresivo, a pesar de la reducción de dosis, se acompaña de aumento de bilirrubina o descompensación hepática.

- **Por depresión:**

- ▶ Moderada: reducir la dosis a 90 – 135 mcg semanales y realizar una evaluación psiquiátrica semanal.
    - ▶ Severa: suspender el tratamiento.

- **Población pediátrica:**

- ▶ Niños menores de 3 años de edad: contraindicado.
    - ▶ Niños de 3 a 17 años de edad:

Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis semanal (mcg)
0,54-0,74	65
0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
>1,51	180

- **Pacientes de edad avanzada:**

- ▶ No requieren ajuste de dosis.

- **Insuficiencia renal:**

- ▶ Aclaramiento de creatinina (ClCr) 30-50 mL/min: no requiere ajuste.
    - ▶ ClCr <30 mL/min (incluyendo hemodiálisis): reducir a 135 mcg semanales. En caso de toxicidad, reducir a 90 mcg semanales. Si persiste la toxicidad, suspender el tratamiento.

- **Insuficiencia hepática:**

- ▶ Cirrosis compensada (Child-Pugh A): no requiere ajuste de dosis.
    - ▶ No se ha evaluado su eficacia e inocuidad en cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C o varices esofágicas hemorrágicas).

## PACIENTES

Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:

- Edad
- Sexo
- Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ECOG
- Comorbilidades
- Alergias
- Interacciones farmacológicas
- Test de embarazo
- Tensión arterial
- Glucemia
- Hemograma
- Función hepática
- Función cardíaca y factores de riesgo cardiovasculares. Electrocardiograma.
- Función tiroidea
- Función renal
- Historial de enfermedades autoinmunes
- Control oftalmológico basal y seguimiento
- Serología de VIH, recuento de CD4

## ADMINISTRACIÓN

- **MODO DE ADMINISTRACIÓN**
  - Peg-IFN $\alpha$  se administra de forma subcutánea en el abdomen o en el muslo. La administración en el brazo disminuye su biodisponibilidad.
- **PREMEDICACIÓN**
  - Peg-IFN $\alpha$  no necesita premedicación. Se puede considerar tomar un antitérmico para prevenir los síntomas pseudogripales.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Telbivudina:** uso concomitante contraindicado. Aumento del riesgo de neuropatía periférica.
  - **BCG intravesical:** disminución del efecto clínico de BCG y aumento del riesgo de infección diseminada.

- **Sustratos del CYP1A2:** fezolinetant, teofilina, bendamustina, clozapina, propranolol, tizanidina: Peg-IFN $\alpha$  inhibe el CYP1A2 y aumenta de la toxicidad de sus sustratos.
- **Metadona:** aumento de sus niveles plasmáticos y toxicidad.
- **Linezolid, olaparib:** mielosupresión aditiva.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos más frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	MANEJO
Dolor en el punto de inyección	Aplicar compresas frías o sumergir en agua fría durante 15-20 minutos varias veces al día.
Mareos, fatiga, dificultad para concentrarse	No conducir ni manejar maquinaria.
Cefalea, mialgia, artralgia	Administrar analgesia como paracetamol. Realizar ejercicio suave
Fiebre, escalofríos	Paracetamol cada 6-8 horas, dosis máxima 4 gramos. Acudir al hospital si fiebre >38°C.
Depresión, ansiedad	Control estricto por psiquiatría
Insomnio	Evitar la cafeína y el alcohol 4-6 horas antes de acostarse. No ingerir comidas pesadas ni picantes antes de dormir. Higiene del sueño: mantener la zona de sueño oscura, tranquila, fresca y cómoda.
Disnea, tos	Consultar al médico. Control radiológico y función pulmonar.
Anorexia, pérdida de peso	Realizar la comida principal cuando se tenga apetito. Comer y beber en poca cantidad y frecuentemente. Alimentos ricos en calorías y proteínas y de sabor agradable. Líquidos hipercalóricos: leche, batidos, zumo.
Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Champús suaves y cepillo blando. Evitar tintes y productos agresivos. Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Diarrea, náuseas.	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta astringente/blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta medica.
Síndrome pseudogripal	Paracetamol cada 6-8 horas, dosis máxima 4 gramos.
Infecciones vías respiratorias altas, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Trombopenia aumento del riesgo de hemorragias	Precaución con objetos cortantes. Sonarse la nariz suavemente. Cepillo de dientes suave. Acudir al hospital en caso de hematomas o sangrado mayor. Evitar AINEs gastro-lesivos.

EFECTO ADVERSO	MANEJO
Anemia, neutropenia	Control analítico.
Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis	Control oftalmológico Suspender en casos graves: edema macular, retinopatía, neuritis óptica
Taquicardia, palpitaciones, edema periférico	Control por cardiología. Elevar las piernas al sentarse. Evitar ropa ajustada.
Hipertensión	Control de la presión arterial.

## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

### • PRECAUCIONES:

- Pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves: induce depresión que puede llegar a la ideación suicida o el intento autolítico. Iniciar el tratamiento con interferón alfa solo tras haber garantizado un diagnóstico individualizado y un tratamiento terapéutico adecuados. Está contraindicado en niños y adolescentes con presencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves.
- Pacientes con uso/abuso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.): tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de exacerbación de los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa.
- Pacientes de 3 a 17 años: es frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Valorar el beneficio-riesgo de uso de interferón alfa.
- Embarazo: Toxicidad fetal en estudios animales. Evitar durante el embarazo y lactancia.
- Se han observado en casos raros reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p.ej., urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia): interrumpir el tratamiento e instituir inmediatamente la terapia médica apropiada para estos casos.
- Puede causar o agravar eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, no siempre reversibles, incluso en pacientes sin factores de riesgo.
- Precaución en pacientes con antecedentes cardíacos, pulmonares, enfermedades autoinmunes, diabetes, alteración de la función tiroidea

### • CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo, a los IFN alfa o a alguno de sus excipientes, como el Polisorbato 80 (también conocido como Tween 80) que puede producir reacciones de hipersensibilidad, generalmente de aparición retardada.
- Hepatitis autoinmune.
- Disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada.
- Enfermedad cardíaca previa grave o no controlada durante los seis meses previos.
- Pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-Pugh  $\geq$  6.

- Recién nacidos y niños de hasta 3 años (contiene alcohol bencílico).
- Pacientes pediátricos con presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Tratamiento: explicar objetivo y calendario, dosis variable a administrar. Conservación en frío. Forma de inyección.
- Entregar información oral y escrita. Valorar el grado de comprensión.
- Medicación concomitante y posibles interacciones
- Efectos adversos: signos de alerta y medidas de control.
- Medidas anticonceptivas: tanto en hombres como en mujeres en edad fértil.

## ADHERENCIA

- Registros de dispensación de farmacia.
- Recuento de medicación sobrante.
- Cuestionario: adherencia autorreferida.

# MOGAMULIZUMAB (33,37,46,,57,62,66-70)

- Presentación comercial: **POTELIGEO® 4 MG/ML vial de 5 ml**
- Mogamulizumab es una inmunoglobulina IgG1 kappa humanizada, defucosilada, que se une selectivamente al receptor de quimiocinas C-C tipo 4 (CCR4) provocando una citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y con ello, la depleción de las células diana. El CCR4 participa en la migración de linfocitos a la piel y otros órganos y se expresa constantemente en la superficie celular de las neoplasias malignas de linfocitos T, como la micosis fungoide o el síndrome de Sézary.

## INDICACIÓN

- **Indicación en ficha técnica:** tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide o síndrome de Sézary que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.
- **Financiado:**
  - Síndrome de Sézary: Sí, con restricción a la indicación autorizada a pacientes no candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y con expresión de CCR4 en la piel  $\geq$  10%, si está disponible la determinación.
  - Micosis fungoide: Sí, con restricción a la indicación autorizada a pacientes que cumplan los siguientes criterios:
    - ▶ Estadios IIIB/IVA de la enfermedad, es decir, con compromiso hematológico y sin afectación visceral.
    - ▶ Inelegibles para tratamiento con brentuximab vedotina.
    - ▶ Han progresado a al menos dos tratamientos sistémicos previos.
    - ▶ No son candidatos a trasplante alogénico.
- **Indicación en FDA:** tratamiento de pacientes adultos con MF o SS refractarios o en recidiva tras, al menos, una terapia sistémica previa.
- **Otros usos terapéuticos:** leucemia/linfoma de células T del adulto refractario o en recidiva.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- La dosis recomendada de mogamulizumab es 1 mg/kg en ciclos de 28 días:
  - Ciclo 1: semanal, los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo.
  - Ciclos posteriores: cada dos semanas, los días 1 y 15 del ciclo.
  - La duración del tratamiento es hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- **MODIFICACIÓN DE LA DOSIS**
  - **Población pediátrica:** seguridad y eficacia no establecidas en menores de 18 años de edad.
  - **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajustar la dosis.

- **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal leve a grave.
- **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

## PACIENTES

- Antes de comenzar el tratamiento es necesario comprobar:
  - Edad.
  - Parámetros antropométricos: talla, superficie corporal y, especialmente, peso.
  - ECOG.
  - Comorbilidades.
  - Alergias.
  - Interacciones farmacológicas.
  - Serologías: virus de la hepatitis B (VHB).
  - Test de embarazo.
  - Hemograma.
  - Función hepática.
  - Función tiroidea.
  - Función cardíaca y factores de riesgo cardiovasculares.
  - Tensión arterial.
  - Glucemia.
  - Historial de enfermedades autoinmunes.
  - Carga tumoral.
  - Paciente candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
  - Historial de vacunación.

## ADMINISTRACIÓN

- **TIEMPO ADMINISTRACIÓN**
  - Se administra en forma de perfusión intravenosa durante un mínimo de 60 minutos.
- **PREMEDICACIÓN**
  - Administrar un antipirético y un antihistamínico previo a la primera perfusión de mogamulizumab. Si no se produce una reacción asociada a la perfusión, no es necesario administrar premedicación en las perfusiones posteriores.



## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Otros inmunosupresores:** puede potenciarse la actividad inmunosupresora y el riesgo de infecciones.
  - **Vacunas vivas atenuadas:** aumento del riesgo de infección. Administrar 2 semanas antes ó 3 meses después de mogamulizumab.
  - **Vacunas inactivadas:** disminución de la eficacia vacunal. Administrar 2 semanas antes ó 3 meses después de mogamulizumab.
  - **BCG intravesical:** aumento del riesgo de infección. Administrar 2 semanas antes ó 3 meses después de mogamulizumab.

## EFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFEECTO ADVERSO	MANEJO
Reacción asociada con la perfusión	Grados 1 - 3: tratar los síntomas y reanudar al 50% de la velocidad inicial. Si reaparece, suspender la perfusión. Potencialmente mortal (grado 4): suspender la perfusión.
Erupción medicamentosa (incluida erupción cutánea)	Moderada o severa (grados 2 - 3): interrumpir hasta grado $\leq$ 1. Grave: suspender permanentemente.
Edema periférico	Elevar las piernas al sentarse. Evitar ropa ajustada.
Fatiga	No conducir ni manejar maquinaria. Higiene del sueño. Ejercicio moderado.
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas. Hidratación. Ejercicio moderado regular. En caso necesario, usar laxantes.
Diarrea, náuseas.	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta astringente/blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta medica.
Mucositis	Cepillo de dientes suave. Enjuagues con clorhexidina, solución bicarbonatada o lidocaína. Evitar colutorios con alcohol. Hidratación labial. Dieta según tolerancia, fría/ templada y blanda. Evitar bebidas carbonatadas.
Cefalea, dolor muscular, articular o de espalda	Paracetamol.
Fiebre	Paracetamol Acudir al hospital si fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ .
Neutropenia aumento del riesgo de infecciones	Medidas de Higiene. Lavado de manos. Evitar multitudes y personas enfermas. Acudir al hospital si fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ .

EFECTO ADVERSO	MANEJO
Trombopenia aumento del riesgo de hemorragias	Precaución con objetos cortantes. Sonarse la nariz suavemente. Cepillo de dientes suave. Acudir al hospital en caso de hematomas o sangrado mayor. Evitar AINEs gastro-lesivos.
Hipotiroidismo	Control por endocrinología.
Alteración del perfil hepático	Control analítico.
Hipertensión	Control de la presión arterial.

## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

### • PRECAUCIONES:

- Pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune: mogamulizumab puede provocar complicaciones autoinmunes mortales o potencialmente mortales como miositis, miocarditis, polimiositis, hepatitis, neumonitis o síndrome de Guillain-Barré.
- Hipotiroidismo autoinmune: generalmente de grado 1-2, puede ser de nueva aparición.
- Toxicidad dermatológica: generalmente de grado 1-2, puede llegar a ser mortal o potencialmente mortal, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El tiempo medio hasta la aparición de la erupción es de 15 semanas y puede ocurrir después de 31 semanas de tratamiento.
- Reactivación del VHB y otras infecciones mortales y potencialmente mortales, incluidas sepsis, neumonía e infecciones de la piel.
- Reacciones infusionales: potencialmente fatales, la mayoría ocurren durante o poco después de la primera perfusión. Incluyen escalofríos, náuseas, fiebre, taquicardia, dolor de cabeza y vómitos.
- Síndrome de lisis tumoral: más frecuente en el primer mes de tratamiento, en pacientes con un tumor de proliferación rápida y alta carga tumoral.
- Pacientes con antecedentes / factores de riesgo cardiovasculares: se han descrito casos aislados de infarto agudo de miocardio y miocardiopatía por estrés (un caso) e infarto agudo de miocardio (un caso).
- Pacientes diabéticos: posible descontrol de los niveles de glucemia.
- Embarazo, anticoncepción y lactancia: no existen datos sobre teratogenicidad. Se recomienda evitar durante el embarazo, usar métodos anticonceptivos, tanto hombres como mujeres, hasta 6 meses tras el tratamiento y evitar la lactancia los primeros días tras el nacimiento.
- Aumento de complicaciones post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): especialmente si se administra en un periodo de tiempo corto (~50 días) preTPH. Incluyen la enfermedad de injerto contra huésped aguda grado 3-4 y/o refractaria a corticoides y la muerte relacionada a TPH.

- **CONTRAINDICACIONES:**
  - Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente, como el Polisorbato 80 (también conocido como Tween 80) que puede producir reacciones de hipersensibilidad, generalmente de aparición retardada.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Tratamiento: explicar objetivo y calendario.
- Efectos adversos: signos de alerta y medidas de control.
- Medidas anticonceptivas: tanto en hombres como en mujeres en edad fértil.
- Vacunación, prevención de infecciones y profilaxis de la reactivación del VHB.



# ROMIDEPSIN (71-77)

## INDICACIÓN

- El Romidepsin (ISTODAX®) tiene indicación en la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (LCCT) en pacientes adultos que han recibido al menos una terapia sistémica previa.
- Este fármaco se presentó a evaluación a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 2 de marzo de 2011 y el 19 de julio de 2012 obtuvo opinión negativa del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Actualmente solo está disponible en la Agencia Española a través de la plataforma de medicamentos en situaciones especiales para aquellos pacientes que actualmente están en tratamiento con este fármaco, no permitiéndose el acceso de nuevos pacientes.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- **DOSIS RECOMENDADA:** 14 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 4 horas los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Toxicidades no hematológicas:** Ante cualquier toxicidad  $\geq$  grado 2 (excepto alopecia), interrumpir el tratamiento y reanudar cuando remitan los síntomas hasta grado 0-1 o basal según estas recomendaciones:
    - ▶ Si la toxicidad fue de grado 2-3 continuar con 14mg/m<sup>2</sup>.
    - ▶ Si la toxicidad fue de grado 4 o reaparece alguna toxicidad grado 3 reducir la dosis permanentemente a 10mg/m<sup>2</sup>
    - ▶ Si después de reducir la dosis reaparece alguna toxicidad grado 3-4 interrumpir permanentemente.
  - **Toxicidades hematológicas:**
    - ▶ Si el recuento absoluto de neutrófilos es (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 50 \times 10^9$  el tratamiento se debe retrasar hasta que el RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  y reanudar a 14mg/m<sup>2</sup>.
    - ▶ Si aparece neutropenia febril o trombocitopenia que requiera transfusión, retrasar el tratamiento hasta remitan la citopenia hasta grado 0-1 y reducir la dosis permanentemente a 10 mg/m<sup>2</sup>
  - **Insuficiencia hepática:**
    - ▶ Moderada (bilirrubina  $> 1.5 - \leq 3$  LSN) reducir la dosis a 7mg/m<sup>2</sup>
    - ▶ Severa (bilirrubina  $> 3$  LSN) reducir la dosis a 5mg/m<sup>2</sup>

## PACIENTES

- Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:
- Hemograma (RAN, plaquetas y hemoglobina).

- Función hepática, vigilar el aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas (ALT/AST).
- Función cardíaca: Electrocardiograma (ECG) y niveles de potasio y magnesio previo al inicio. Se deben mantener niveles normales de magnesio y potasio antes de la administración, para reducir el riesgo de arritmias cardíacas. Monitorizar el ECG periódicamente en los pacientes con riesgo de prolongación del QT (alteraciones cardiovasculares significativas, síndrome de QT largo, interacción con fármacos que prolonguen el QT...)
- Infecciones: Vigilar signos y síntomas de infecciones. Monitorizar signos de reactivación de virus como el Epstein-Barr y hepatitis B. Considerar profilaxis de hepatitis B en pacientes con antecedentes de hepatitis B previa
- Evaluar riesgo de síndrome de lisis tumoral

## ADMINISTRACIÓN

- Reconstituir cada vial con su propio diluyente y diluir la dosis prescrita en 500 ml de suero salino fisiológico. Posteriormente, administrar mediante perfusión intravenosa de 4 horas.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Administrar antieméticos para riesgo emetógeno moderado.
- Los pacientes con riesgo de lisis tumoral deben recibir una profilaxis adecuada.
- Se debe considerar profilaxis: antiviral, antifúngica, *Pneumocystis jirovecii* y de hepatitis B (si antecedentes de hepatitis B previa).
- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - Es sustrato del CYP3A4, los **inhibidores del CYP3A4 potentes** pueden incrementar la toxicidad del Romidepsin, se deben evitar. En caso de que sea inevitable su administración conjunta monitorizar la toxicidad y reducir la dosis en caso necesario.
  - **Inductores potentes del CYP3A4:** Evitar su uso.
  - **Rifampicina:** puede aumentar el AUC y la Cmax del romidepsin, se cree que este efecto puede ser debido a la posible inhibición de la captación hepática del romidepsin por la rifampicina.
  - **Derivados cumarínicos:** vigilar el INR y el tiempo de protombina. Se ha observado incremento de estos parámetros en la administración junto con Warfarina.
  - **Fármacos que prolonguen el QT:** evitar la administración conjunta, en caso de necesidad vigilancia estrecha del paciente.
- Se debe tener precaución con fármacos que puedan alterar los niveles de electrolitos (diuréticos de asa, anfotericina B, dosis altas de corticoides...).

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	Para prevenir infecciones: Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38°C. Para prevenir problemas de sangrados: Evitar cortes, hematomas o quemaduras. Sonarse la nariz suavemente. Cepillarse despacio los dientes, con un cepillo suave, para evitar el sangrado gingival. Evitar estreñimiento.
Nauseas y vómitos, anorexia y cambios de sabor	Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
Astenia/fatiga	No conducir o manejar maquinaria.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Evitar comidas copiosas, grasas, irritantes, picantes o ricas en fibra. Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta medica.
Alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia)	Control analítico.
Alteraciones cardiacas	Control ECG. Consultar al médico.
Dolor de cabeza	Paracetamol cada 6-8 horas, hasta máximo de 4 g/día.

## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

- PRECAUCIONES:**
  - Mielosupresión: El tratamiento con romidepsin puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia, linfopenia) y anemia. Realizar hemogramas periódicamente y disminuir la dosis en caso necesario.
  - Infecciones: Se han descrito casos de infecciones graves y/o fatales durante el tratamiento, incluyendo reactivación de virus como la hepatitis B, citomegalovirus y el virus Epstein-Barr. El riesgo es mayor en pacientes con afectación de la medula ósea y aquellos que han recibido anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos linfocitarios.
  - Alteraciones cardiacas.
  - Síndrome de lisis tumoral.

- **CONTRAINDICACIONES:**

- Esta contraindicado su uso durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante 8 semanas después de interrumpir el tratamiento.
- Se contraindica la lactancia materna debido a la posible secreción en la leche materna.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.
- Se deben vigilar los signos y síntomas de infección como fiebre, tos, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor muscular, ardor al orinar, empeoramiento de los problemas cutáneos y otras señales de infección (pueden aparecer hasta 30 días después del tratamiento).
- Avise a su médico si siente que su ritmo cardíaco es irregular.



# DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (DLP) <sup>(78)</sup>

## INDICACIÓN

- DLP está indicado en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4, cáncer de mama metastásico, cáncer de ovario avanzado y mieloma múltiple en combinación con bortezomib.
- No se encuentra indicado para LCCT en ficha técnica ni en EMA ni FDA, pero su uso para LCCT se recoge en las guías de tratamiento de LCCT especialmente en pacientes que no responden a terapias estándar.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- La dosis recomendada en el tratamiento de LCCT es de 20 mg/m<sup>2</sup> administrada como una infusión intravenosa cada 3 semanas.
- **MODIFICACIÓN DE DOSIS:**
  - **Función renal:** no se requiere ajuste en IR leve o moderada.
  - **Función hepática:** reducir la dosis en pacientes con IH. Si bilirrubina se encuentra entre 1.2-3 mg/dl reducir en un 25%, si es > 3 mg/dl reducir un 50%, si el paciente tolera la dosis sin aumento de bilirrubina o enzimas hepáticas, la siguiente dosis se puede aumentar al siguiente nivel de dosis.
  - **Edad avanzada:** No se requiere ajuste de dosis, pero considerar la evaluación cuidadosa de la función cardíaca.
  - **Población pediátrica:** la experiencia es limitada y no se recomienda su uso en menores de 18 años de edad.
- **AJUSTES DE DOSIS POR TOXICIDAD:**
  - Para eritrodistesia palmo-plantar y estomatitis.

Grado de toxicidad en la valoración actual	SEMANAS DESPUÉS A LA DOSIS PREVIA		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1	Volver a administrar la dosis, a menos que haya experimentado toxicidad G3-4, entonces esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis, a menos que haya experimentado toxicidad G3-4, entonces esperar una semana adicional	Disminuir la dosis un 25%, volver al mismo intervalo.
Grado 2	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis un 25%, volver al mismo intervalo.
Grado 3	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento
Grado 4	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento

- Para toxicidad hematológica:

	RECuento NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	MODIFICACIÓN
Grado 1	1.500-1.900	75.000-150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
Grado 2	1.000-<1.500	50.000-<75.000	Esperar hasta recuento neutrófilos >1.500 y plaquetas >75.000, para volver a administrar sin reducción de dosis.
Grado 3	500-<1.000	25.000-<50.000	Esperar hasta recuento neutrófilos >1.500 y plaquetas >75.000, para volver a administrar sin reducción de dosis.
Grado 4	<500	<25.000	Esperar hasta recuento neutrófilos >1.500 y plaquetas >75.000, disminuir la dosis un 25% o continuar la dosis completa con la ayuda de factor de crecimiento.

## PACIENTES

- Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:
  - ECOG: entre 0-2.
  - Edad.
  - Función renal y hepática.
  - Hemograma.
  - FEVI y función cardíaca.
  - Alergias.

## ADMINISTRACIÓN

- Se administra en forma de perfusión intravenosa continua durante 60 minutos para minimizar el riesgo de reacciones infusionales.
- En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe modificar de la siguiente manera: el 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.
- Se diluye en glucosa al 5%. Para dosis <90 mg, se diluye en 250 mL y para dosis mayores en 500 mL.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Inhibidores de la glicoproteína P (ciclosporina, verapamilo, amiodarona):** pueden incrementar la concentración sérica de la DLP.
  - **Digoxina:** sus niveles podrían verse disminuidos con el uso concomitante con DLP.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Eritrodisestesia palmo-plantar	Evite calzado ajustado o la presión o roce en manos y pies. Lávese con agua tibia y seque la piel a toques suaves. Aplique cremas hidratantes de forma abundante y con frecuencia.
Mielosupresion	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Reacciones infusionales	Grados 1 - 3: tratar los síntomas y reanudar al 50% de la velocidad inicial. Si reaparece, suspender la perfusión. Potencialmente mortal (grado 4): suspender la perfusión.
Mucositis	Cepillo de dientes suave. Enjuagues con clorhexidina, solución bicarbonatada o lidocaína. Evitar colutorios con alcohol. Hidratación labial. Dieta según tolerancia, fría/ templada y blanda. Evitar bebidas carbonatadas.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta médica.
Nauseas/vómitos	Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos ( ni muy fríos ni muy calientes) en pequeñas cantidades. Limitar el consumo de cafeína y bebidas con gas. Evitar comidas ricas en grasas. Usar antieméticos según pauta médica.

## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

- PRECAUCIONES:**
  - Toxicidad cardiaca: todos los pacientes se debe monitorizar su función cardiaca con ECG, medición de FEVI o ventriculografía isotópica.
  - Pacientes con función hepática alterada.
  - Uso concomitante de medicamentos cardiotoxicos o que hayan recibido antraciclinas previas.
- CONTRAINDICACIONES:**
  - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Informar sobre el tratamiento, posibles efectos adversos y su manejo.
- Durante la infusión pueden aparecer reacciones, por lo que se educara al paciente para que avise antes signos de alerta.



# ALEMTUZUMAB (79)

---

## INDICACIÓN

- El anticuerpo monoclonal anti CD-52 no se encuentra indicado para LCCT en ficha técnica ni por EMA ni FDA, pero su uso para LCCT se recoge en las guías de tratamiento de LCCT especialmente en pacientes que no responden a terapias estándar, ha demostrado ser más eficaz en el SS y la eritrodermia. También se utiliza en linfoma periférico de células T, en leucemia linfocítica crónica B y en leucemia prolinfocítica de células T.
- En España se encuentra comercializado para esclerosis múltiple remitente-recurrente. Pero es posible conseguir el medicamento de forma gratuita a través de la plataforma de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE) para tratamientos hematológicos.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- Se ha descrito su administración tanto IV como SC. Se comienza con una dosis de 3 mg y se incrementa a 10 mg y posteriormente a 30 mg tan pronto como las reacciones infusionales son tolerables.
- El mantenimiento es con 30 mg 3 veces a la semana, hasta 12 semanas o hasta que se obtiene remisión completa.
- Si se produce una interrupción mayor de 7 días por toxicidad, se reiniciará la escalada de dosis con 3 mg.
- La terapia con alemtuzumab requiere profilaxis antibiótica y antiviral y una estrecha observación para detectar infecciones y toxicidad cardíaca.
- **AJUSTES DE DOSIS:**
  - **Función renal o hepática:** no se han realizado estudios en pacientes con IR o IH.
  - **Edad avanzada:** No se requiere ajuste de dosis.
  - **Población pediátrica:** la experiencia es limitada y no se recomienda su uso en menores de 2 años de edad.
- **AJUSTES DE DOSIS POR TOXICIDAD:**
  - **Toxicidad no hematológica.**
    - ▶ En caso de infecciones: suspender el tratamiento hasta su resolución, pudiéndose reiniciar una vez resuelta la infección. En caso de infección por citomegalovirus suspender el tratamiento con alemtuzumab e iniciar el tratamiento viral adecuado.
    - ▶ Anemia o trombocitopenia autoinmune: discontinuar alemtuzumab
    - ▶ Otros efectos adversos graves: discontinuar el tratamiento hasta la resolución.
  - **Toxicidad hematológica.**
    - ▶ Si recuento neutrófilos <250/mm<sup>3</sup> y/o recuento de plaquetas ≤25 000/mm<sup>3</sup>:

- Primera aparición: Suspender el tratamiento; reanudar con 30 mg por dosis cuando el recuento de neutrófilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ .
- Segunda aparición: Suspender el tratamiento; reanudar con 10 mg por dosis cuando el recuento de neutrófilos sea  $\geq 500/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ .
- Tercera aparición: Suspender alemtuzumab.

## PACIENTES

### • ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO SE DEBE COMPROBAR:

- ECOG.
- Edad.
- Hemograma: neutrófilos y plaquetas.
- Alergias.
- Screening hepatitis B y C.
- Presencia de infecciones activas.
- Enfermedades cardiacas.
- Función tiroidea y renal.

## ADMINISTRACIÓN

- Se recomienda premedicación ya que alemtuzumab presenta un poder emetogeno moderado.
- También se recomienda administrar profilaxis para *Pneumocystis Jirovecii*, herpes virus.
- Se debe administrar en forma de infusión continua durante 4 horas, nunca administrar como bolo IV, en el apartado de dosis ya se ha especificado la necesidad de realizar escalado de dosis.
- Existe una presentación subcutánea que también se puede utilizar, con la que se ha observado una mayor tasa de reacciones en el lugar de inyección, pero una menor tasa de reacciones infusiónales.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, metotrexato):** aumenta el riesgo de infecciones por la mielosupresion combinada.
  - **Vacunas vivas atenuadas:** aumento del riesgo de infección. Administrar 2 semanas antes ó 3 meses después de alemtuzumab.
  - **Vacunas inactivadas:** disminución de la eficacia vacunal. Administrar 2 semanas antes ó 3 meses después de alemtuzumab.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos mas frecuentes y las recomendaciones para su manejo son:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Aumento de infecciones, infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario.	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Neutropenia Anemia, trombocitopenia	Seguimiento analítico periódico: Hemograma
Náuseas y vómitos.	Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos ( ni muy fríos ni muy calientes) en pequeñas cantidades. Limitar el consumo de cafeína y bebidas con gas. Evitar comidas ricas en grasas. Usar antieméticos según pauta médica.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta médica.
Prurito, erupción, urticaria.	Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Mialgia, artralgia	Puede mejorar con la administración de paracetamol. Realizar ejercicio suave. Descansar con frecuencia.
Fatiga	Realizar ejercicio físico moderado (Ej: caminar 15 minutos al día)
Reacciones relacionadas con la infusión	Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración. Parar infusión o disminuir su ritmo.
Tos, disnea	Consultar al médico.
Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) Hiperglucemia	Seguimiento analítico estrecho de los valores de transaminasas. Ajustar dosis si es necesario.

## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

- PRECAUCIONES:**
  - Es necesario adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después del ultimo ciclo de tratamiento.
- CONTRAINDICACIONES:**
  - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
  - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Pacientes con infección activa grave hasta su resolución.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes concomitantes.
- Pacientes con antecedentes de ictus, angina de pecho, disección arterial, coagulopatía conocida.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Informar sobre el tratamiento, posibles efectos adversos y su manejo, así como signos de alerta.
- Durante la infusión pueden aparecer reacciones, por lo que se educara al paciente para que avise antes signos de alerta.



# GEMCITABINA (80-81)

## INDICACIÓN

- Gemcitabina tiene indicación en múltiples tumores: cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de ovario o cáncer de mama, pero no tiene indicación en el caso de LCCT.
- No se encuentra indicado para LCCT en ficha técnica ni en EMA ni FDA, pero su uso para LCCT se recoge en las guías de tratamiento de LCCT especialmente en pacientes que no responden a terapias estándar.

## DOSIS Y AJUSTES DE DOSIS

- La dosis habitual de gemcitabina es 900-1.000 mg/m<sup>2</sup>
- **AJUSTES DE DOSIS:**
  - **Función renal o hepática:** En IR no es necesario ajuste de dosis, en caso de IH si la bilirrubina es < 27 µmol/L no es necesario ajuste de dosis, si supera este valor es necesario comenzar con un 80% de la dosis original e ir incrementando la dosis si esta es bien tolerada.
  - **Edad avanzada:** No se requiere ajuste de dosis.
  - **Población pediátrica:** No se recomienda en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.
  - **Toxicidad hematológica:**

RECuento DE GRANULOCITOS (X10 <sup>6</sup> /L)	RECuento DE PLAQUETAS (X10 <sup>6</sup> /L)	% DE DOSIS ESTÁNDAR DE GEMCITABINA
500-1000	50.000-100.000	75
<500	<50.000	Omitir dosis y no reinstaurar tratamiento hasta superar estos niveles.

- **EN CICLO POSTERIORES REDUCIR LA DOSIS AL 75% DE LA DOSIS ORIGINAL SI:**
  - Recuento total de granulocitos < 500 x 10<sup>6</sup>/L durante más de 5 días.
  - Recuento total de granulocitos < 100 x 10<sup>6</sup> /L durante más de 3 días.
  - Neutropenia febril.
  - Plaquetas < 25.000 x 10<sup>6</sup> /l.
  - Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.
  - Tras 1 semana de retraso, la gemcitabina puede dosificarse en función del recuento de granulocitos y plaquetas.
  - Después de 2 ó 3 semanas de retraso, la gemcitabina debe reducirse al 75% en todos los tratamientos posteriores incluso si el recuento de granulocitos y plaquetas se recupera completamente.

- La dosis de gemcitabina puede volver a aumentarse tras la reducción de la dosis si el recuento de granulocitos y plaquetas se recupera y si es clínicamente apropiado. Si después de la reducción de la dosis, el recuento sanguíneo sigue siendo inadecuado, no reescalar la dosis.
- **Toxicidad no hematológica severa (G3-4):** excepto náuseas y vómitos, se debe aplazar o reducir el tratamiento. Se debe aplazar la administración de las dosis hasta que la toxicidad haya remitido.

## PACIENTES:

- Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:
  - ECOG.
  - Edad.
  - Hemograma: neutrófilos y plaquetas.
  - Alergias.
  - Función renal y hepática.

## ADMINISTRACIÓN

- Diluir la dosis de gemcitabina en sodio cloruro 0,9% y administrar en perfusión intravenosa de 30 minutos. La prolongación del tiempo de perfusión y el aumento de la frecuencia de administración aumentan la toxicidad.
- Gemcitabina presenta bajo poder emetógeno: utilizar antiemético o corticoides según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE E INTERACCIONES

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - **Radioterapia concurrente** (simultánea o  $\leq 7$  días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>.
  - No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y **otras vacunas vivas atenuadas** debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.
  - **Warfarina:** aumenta el riesgo de sangrado.
  - Algunas formulaciones de Gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Dolor o sensibilidad en lugar de inyección	Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración.
Síndrome pseudogripal	Paracetamol cada 6-8 horas, dosis máxima 4 gramos.
Náuseas y vómitos	Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Beber suficientes líquidos (ni muy fríos ni muy calientes) en pequeñas cantidades. Limitar el consumo de cafeína y bebidas con gas. Evitar comidas ricas en grasas. Usar antieméticos según pauta médica
Rash cutáneo	Evitar baños con agua caliente, mejor ducha con agua templada. Usar champús y jabones suaves. Cremas hidratantes corporales. Usar protección solar.
Diarrea	Hidratación adecuada. Evitar café, té, alcohol o leche. Dieta blanda. Antidiarreicos (loperamida por ejemplo) según pauta médica.
Aumento riesgo de infecciones	Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Usar maquinillas eléctricas para afeitarse, nunca cuchillas. Lavar frutas y verduras antes de comérselas. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Aumento riesgo de sangrado-Trombopenia	Precaución con objetos cortantes. Sonarse la nariz suavemente. Cepillo de dientes suave. Acudir al hospital en caso de hematomas o sangrado mayor. Evitar AINEs gastro-lesivos.
Cansancio y falta de energía	Realizar ejercicio físico moderado (Ej: caminar 15 minutos al día)
Caída de cabello, cambios en color y textura.	Usar un champú suave y un cepillo blando. Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar capilar.

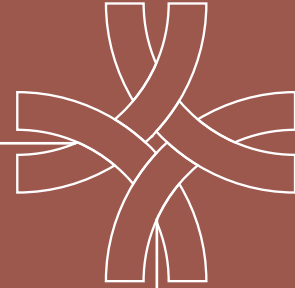
## PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES

- **PRECAUCIONES:**
  - Insuficiencia en la medula ósea.
  - Existen presentaciones comerciales de gemcitabina que presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
  - Pacientes con historia clínica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.

- **CONTRAINDICACIONES:**
  - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
  - Lactancia

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Se aconseja tanto a hombre como mujeres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento.
- Algunas presentaciones de gemcitabina pueden contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.



PARTE 4

BIBLIO-  
GRAFÍA





01. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv30–40.
02. Vermeer M. Epidemiology of cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2021;184: 993–4.
03. Dobos G, Miladi M, Michel L, Ram-Wolff C, Battistella M, Bagot M, et al. Recent advances on cutaneous lymphoma epidemiology. *Presse Med* 2022;51:104108.
04. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023 Dec;195:113343.
05. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario. 2021 [Internet]. Available from: [https://www.geltamo.com/images/PDF/GUIA\\_LINFOMA\\_CUTANEO\\_PRIMARIO\\_2021.pdf](https://www.geltamo.com/images/PDF/GUIA_LINFOMA_CUTANEO_PRIMARIO_2021.pdf)
06. Lymphomas: essentials for clinicians. ESMO. Second edition. 2015.
07. Morgenroth S, Roggo A, Pawlik L, Dummer R, Ramelyte E. What Is New in Cutaneous T Cell Lymphoma? *Curr Oncol Rep*. 2023 Nov;25(11):1397-1408.
08. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):283-7.
09. Kartan S, Shalabi D, O'Donnell M, Alpdogan SO, Sahu J, Shi W, et al. Response to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:615–23
10. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149:25–32.
11. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):288-298
12. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):305-311.
13. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167(3):678-87.
14. Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, Sebaratnam DF. Comparison of narrowband UV-B with psoralen–UV-a phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019; 155:335.
15. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):27-58.
16. Stern RS, Nichols KT, Väkevå LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1041-1045.
17. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet*. 2008;371(9616):945-57.

18. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):32-39.
19. Morris S, Scarisbrick J, Frew J, et al. The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):627-633.
20. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):286-292.
21. Lloyd S, Chen Z, Foss FM, Girardi M, Wilson LD. Acute toxicity and risk of infection during total skin electron beam therapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):537-543.
22. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT. Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(6):1029-1038.
23. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325-32.
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mogamulizumab (Poteligeo) en el tratamiento de micosis fungoide y síndrome de Sézary [Internet]. Gob.es. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_38-2021-Poteligeo2.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_38-2021-Poteligeo2.pdf)
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Primary Cutaneous Lymphomas. Último acceso: Juni 2024. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/primary\\_cutaneous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf)
26. Máster Gedefo en Abordaje Integral de Onco-hematología para Farmacia Hospitalaria. Módulo 6. Tratamiento de los principales subtipos de LNH
27. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022393lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022393lbl.pdf)
28. Guía linfomas CYL 2020. ISBN: 978-84-09-17278-8
29. Ficha técnica Pegasys, 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2024 Jun 9]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02221006/FT\\_02221006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02221006/FT_02221006.html)
30. Ficha técnica Metotrexato [Internet]. [cited 2024 Jun 9]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85482/FT\\_85482.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85482/FT_85482.html.pdf)
31. Ficha técnica Adcetris 50 mg. [Internet]. cima.aemps.es. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112794001/FT\\_112794001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112794001/FT_112794001.html.pdf)
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab Vedotina (Adcetris ®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-vedotina-Adcetris-linfoma-T-cutaneo.pdf>
33. Ficha técnica Poteligeo 4 mg/ml concentrado para solución. [Internet]. cima.aemps.es. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181335001/FT\\_1181335001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181335001/FT_1181335001.html.pdf)



34. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74.
35. Fotoféresis extracorpórea en Dermatología [Internet]. [www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org). [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731009715923>
36. Weiner DM, Durgin JS, Wysocka M, Rook AH. The immunopathogenesis and immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma: Current and future approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Mar;84(3):597–604.
37. Kim YH et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell Lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep; 19 (9):1192-1204
38. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-sezary-syndrome?search=cutaneous%20t%20lymphoma%20AND%20retinoids&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H346421400](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-sezary-syndrome?search=cutaneous%20t%20lymphoma%20AND%20retinoids&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H346421400) Consultado última vez 17 de julio 2024
39. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021056s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021056s003lbl.pdf)
40. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-early-stage-ia-to-ii-a-mycosis-fungoides?search=dosing%20of%20bexarotene%20gel&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E15&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H14](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-early-stage-ia-to-ii-a-mycosis-fungoides?search=dosing%20of%20bexarotene%20gel&source=search_result&selectedTitle=2%7E15&usage_type=default&display_rank=1#H14) Consultado última vez 17 de julio 2024
41. Treatment of advanced-stage (IIB to IV) mycosis fungoides. (s/f). Uptodate.com. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-advanced-stage-iib-to-iv-mycosis-fungoides?search=systemic%20bexarotene%20in%20t%20cell%20cutaneous%20lymphoma&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1215603202](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-advanced-stage-iib-to-iv-mycosis-fungoides?search=systemic%20bexarotene%20in%20t%20cell%20cutaneous%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H1215603202) Consultado última vez 17 de julio 2024
42. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86479/FT\\_86479.html#4.1](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86479/FT_86479.html#4.1) Consultado última vez 17 de julio 2024
43. Günter Burg, Reinhard Dummer, Historical Perspective on the Use of Retinoids in Cutaneous T-Cell Lymphoma(CTCL), *Clinical Lymphoma*, Volume 1, Supplement 1,2000, Pages S41-S44,doi.org/10.3816/CLM.2000.s.008.
44. [https://www.uptodate.com/contents/isotretinoin-drug-information?search=isotretinoin%20AND%20t%20cell%20cutaneous%20lymphoma&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/isotretinoin-drug-information?search=isotretinoin%20AND%20t%20cell%20cutaneous%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4) Consultado última vez 17 de julio 2024
45. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65333/FT\\_65333.html#4.2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65333/FT_65333.html#4.2) Consultado última vez 17 de julio 2024
46. [https://www.uptodate.com/contents/acitretin-drug-information?search=acitretin%20&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1%7E84&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acitretin-drug-information?search=acitretin%20&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E84&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) . Consultado última vez 17 de julio 2024
47. Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):247-54. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.013.
48. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74727/FT\\_74727.html#4.2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74727/FT_74727.html#4.2) Consultado última vez 17 de julio 2024
49. Guía para la administración de medicamentos a pacientes con problemas de deglución. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz (Madrid). 2º edición 2021.
50. Protocol Code, LYCTCLBV Tumour Group, Lymphoma Contact Physician, & Savage, K. (s/f). BC cancer protocol summary for treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with brentuximab vedotin.

Bccancer.bc.ca. Recuperado el 27 de mayo de 2024, de [http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/LYCTCLBV\\_Protocol.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/LYCTCLBV_Protocol.pdf)

51. Cancer care Ontario. (s/f). Cancercareontario.ca. Recuperado el 27 de mayo de 2024, de <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44316>
52. Brentuximab vedotín drug information. (s/f). Uptodate.com. Recuperado el 27 de mayo de 2024, de <https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug>
53. Primary Cutaneous Lymphomas. Guidelines for patients. (s/f). NCCN. Recuperado el 22 de junio de 2024, de <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients>
54. Methotrexate: Drug information. (s/f). Uptodate.com. Recuperado el 22 de junio de 2024, de [https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-drug-information?search=metotrexato&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1%7E148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-drug-information?search=metotrexato&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
55. CIMA: FICHA TECNICA METOTREXATO SEMANAL WYETH 2,5 MG COMPRIMIDOS. Aemps.es. Recuperado el 10 de junio de 2024, de [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85482/FT\\_85482.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85482/FT_85482.html)
56. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer). Peginterferon alfa-2a monograph. Último acceso: mayo de 2024. Disponible en: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Peginterferon%20Alfa-2a\\_monograph\\_1Aug2016.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Peginterferon%20Alfa-2a_monograph_1Aug2016.pdf)
57. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de mayo – 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
58. Pegasys FDA label: Último acceso: junio 2024. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/103964s5276lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103964s5276lbl.pdf)
59. Osman S, Chia JC, et al. Transitioning to Pegylated Interferon for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma: Meeting the Challenge of Therapy Discontinuation and a Proposed Algorithm. *Dermatologic Therapy* 2023;2023:7171937. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2023/7171937>
60. Schiller M, Tsianakas A, et al. Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017;31:1841-1847. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.14366>
61. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer). Peginterferon alfa-2a Patient Handout. Último acceso: junio de 2024. Disponible en: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Peginterferon%20Alfa-2a\\_handout\\_1Aug2016.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Peginterferon%20Alfa-2a_handout_1Aug2016.pdf)
62. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer). Managing Symptoms & Side Effects. Último acceso: junio de 2024. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/coping-with-cancer/managing-symptoms-side-effects#o>
63. Ibarra O, Morillo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro\\_ADHERENCIA.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf)
64. Ficha técnica de Roferon A®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62994/FT\\_62994.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62994/FT_62994.pdf)
65. Ficha técnica de Intron A®. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211129153943/anx\\_153943\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211129153943/anx_153943_es.pdf)
66. FDA approves mogamulizumab-kpkc for mycosis fungoides or Sézary syndrome: Último acceso: mayo de 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-mogamulizumab-kpkc-mycosis-fungoides-or-sezary-syndrome>

67. Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Mogamulizumab for the Treatment of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(6):326-331. doi:10.1016/j.clml. 2019.03.004
68. Moore DC, Elmes JB, Shibu PA, Larck C, Park SI. Mogamulizumab: An Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody for T-Cell Lymphomas. *Ann Pharmacother*. 2020;54(4):371-379. doi:10.1177/1060028019 884863
69. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer) Mogamulizumab monograph. Último acceso: mayo de 2024. Disponible en:  
[http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mogamulizumab\\_interim%20monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mogamulizumab_interim%20monograph.pdf)
70. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer). Mogamulizumab Patient Handout. Último acceso: mayo de 2024. Disponible en:  
[http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mogamulizumab\\_handout.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mogamulizumab_handout.pdf)
71. Food and Drug Administration. Ficha técnica de ISTODAX® (romidepsin) [consultado Jun 2024]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/022393s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022393s017lbl.pdf)
72. Agencia Española del Medicamento. Medicamentos en situaciones especiales. [consultado Jun 2024]. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>
73. British Columbia Cancer Agency. Romidepsin monograph. [consultado Jun 2024]. Disponible en:  
[http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Romidepsin\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Romidepsin_monograph.pdf)
74. Cancer Institute NSW. EviQ. Peripheral T-cell lymphoma romidepsin protocol[consultado Jun 2024]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma/nk-cell-and-t-cell-lymphoma/3507-peripheral-t-cell-lymphoma-romidepsin>
75. Grant C, Rahman F, Piekarz R, Peer C, Frye R, Robey RW, et al. Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*. julio de 2010;10(7):997-1008.
76. Laille E, Patel M, Jones SF, Burris HA, Infante J, Lemech C, et al. Evaluation of CYP3A mediated drug–drug interactions with romidepsin in patients with advanced cancer. *The Journal of Clinical Pharma*. diciembre de 2015;55(12):1378-85.
77. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II Multi-Institutional Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin As Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JCO*. 10 de noviembre de 2009;27(32):5410-7.
78. British Columbia Cancer Agency. Doxorubicin pegylated liposomal. [consultado Jun 2024]. Disponible en:  
[www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin%20pegylated%20liposomal\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin%20pegylated%20liposomal_monograph.pdf)
79. British Columbia Cancer Agency. Alemtuzumab. [consultado Jun 2024]. Disponible en:  
[http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Alemtuzumab\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Alemtuzumab_monograph.pdf)
80. British Columbia Cancer Agency (BC Cancer). Gemcitabine Patient Handout. Último acceso: diciembre de 2024. Disponible en: [www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Gemcitabine\\_handout.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Gemcitabine_handout.pdf)
81. Ficha técnica de Gemcitabina. Disponible en (consultada diciembre de 2024): cima: ficha tecnica gemcitabina hospira 1000 mg concentrado para solucion para perfusion

CON LA COLABORACIÓN DE:

