

Toxicidad asociada a la inhibición de *EGFR*: revisión y aspectos claves del manejo de afatinib.

Álvaro Taus

Servicio de Oncología Médica, Hospital del Mar; IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas)

Resumen

Afatinib es un inhibidor tirosin-kinasa irreversible de la familia ErbB, aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón y mutaciones sensibilizadores del gen *EGFR*. Como otros inhibidores de EGFR, afatinib puede provocar efectos adversos de clase como la diarrea, el rash, la paroniquia o la mucositis. El manejo adecuado de estos efectos adversos es clave para mantener la calidad de vida de los pacientes y obtener el máximo beneficio del tratamiento con afatinib. El objetivo de este trabajo es revisar la toxicidad y resumir las recomendaciones de prevención y tratamiento de los efectos adversos más significativos de afatinib.

Palabras clave: afatinib, efectos adversos, toxicidad, EGFR, cáncer de pulmón.

1. Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) representa el 85% de los casos. Una de las mayores revoluciones en el tratamiento del cáncer en general y del CPCNP en particular, ha sido la identificación de alteraciones genéticas que son responsables de la proliferación, supervivencia y diferenciación celular de los tumores. La diana terapéutica más estudiada en CPCNP es EGFR. La presencia de mutaciones sensibilizadoras en el gen de *EGFR*, como las deleciones en el exón 19 o la mutación L858R en el exón 21, se ha asociado a respuesta al tratamiento con inhibidores tirosin-kinasa (ITK) de EGFR (2–4). Globalmente, la frecuencia de mutaciones somáticas activadoras en el gen de EGFR en CPCNP es de 15-35%, siendo más frecuente en mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y raza asiática (5,6). En nuestro medio, la mutación de EGFR está presente en

aproximadamente un 15% de los CPCNP (7). En la actualidad, existen tres ITK de EGFR, gefitinib, erlotinib y afatinib, que han demostrado en varios ensayos fase III su superioridad frente a la quimioterapia estándar en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP portadores de mutaciones sensibilizadora de *EGFR* (7–11), lo que les ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea del CPCNP con mutaciones sensibilizadoras de *EGFR* (12,13). Gefitinib y erlotinib son inhibidores reversibles y bloquean únicamente EGFR. Afatinib es un inhibidor irreversible que, además de EGFR, también bloquea las señales de HER2, HER4 y, de manera indirecta la de ErbB3 (14).

La toxicidad de clase de los ITK de EGFR se puede explicar por la presencia de EGFR en células de origen epitelial, incluyendo las células cutáneas y del tracto intestinal (15). Los efectos adversos (EA) más significativos reportados en los ensayos con afatinib son diarrea, rash cutáneo, paroniquias y mucositis (Tabla 1). En los ensayos LUX-Lung 3 (LL3) y LUX-Lung 6 (LL6) la mayoría de EA fueron grado 1-2 y demostraron ser manejables, provocando una baja tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA derivados de afatinib (14 y 10% respectivamente) (11,16), sin embargo es interesante comprobar cómo la incidencia de EA graves (\geq grado 3) secundarios a afatinib fue algo menor en el LL6 que en el LL3; este hallazgo puede deberse en parte al mejor conocimiento del manejo de los EA, ya que muchos centros participantes en el ensayo LL6 tenían experiencia previa con afatinib al haber participado en el ensayo LUX-lung 1, lo que podría haber hecho que los ajustes de dosis se realizaran antes, optimizando así la tolerancia a afatinib. En este sentido, recientemente se han comunicado datos de un análisis post-hoc del estudio LL3 en el que la dosis de afatinib se ajustó en un 53% de los pacientes, sobre todo en los primeros 6 meses de tratamiento. El ajuste de dosis redujo la incidencia de EA de cualquier grado (46.7% vs 99.2%) y de grado \geq 3 (4.1% vs 20.5%) en comparación con la dosis estándar, sin impacto en la supervivencia libre de progresión (11.3 vs 11 meses; HR: 1.25) (17). El LUX-lung 8 es el único estudio publicado hasta la fecha que compara afatinib con un ITK reversible, concretamente erlotinib. El estudio reportó una incidencia de EA grado 3-4 similar para afatinib y erlotinib (57.1% y 51.7%) en pacientes con CPCNP de

histología escamosa sin mutaciones en *EGFR*. La incidencia de diarrea y mucositis fue superior en el brazo de afatinib (11 vs 3% y 4 vs 0% respectivamente), mientras que la incidencia de rash cutáneo fue superior en los pacientes tratados con erlotinib (6 vs 10%). Las reducciones de dosis debidas a EA fueron mayores en el grupo de afatinib (27 vs 14%) y las discontinuaciones por EA fueron similares (20 vs 17%) (18).

Las presentaciones farmacéuticas de afatinib incluyen comprimidos de 50, 40, 30 y 20 miligramos (mg), siendo la dosis inicial recomendada de 40 mg/día. En caso de ser necesario, las reducciones de dosis se harán de 10 en 10 mg. El objetivo de este trabajo es resumir las recomendaciones de prevención y tratamiento de los EA más significativos de afatinib. Para ello, la gravedad de los EA se estratifican utilizando la *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute version 3.0* (19), utilizada en los ensayos clínicos de afatinib

2. Régimen de seguimiento

La mayoría de los EA derivados del tratamiento con afatinib son leves, pero si empeoran hasta convertirse en moderados o severos, pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y provocar discontinuaciones del tratamiento. El objetivo de las estrategias de soporte es mantener una intensidad de dosis adecuada de afatinib, para poder así obtener el máximo beneficio clínico del tratamiento mientras se mantiene una buena calidad de vida (20,21). Como la prevención y el tratamiento precoz son claves para el manejo adecuado de los EA, es importante dar al paciente información sobre estos EA antes del inicio del tratamiento con afatinib, así como facilitar el acceso al oncólogo o personal de enfermería especializado en caso de aparición de EA. Se aconseja una visita o contacto telefónico con personal sanitario entrenado a los 2 o 3 días del inicio del tratamiento para preguntar sobre la aparición de EA potenciales de afatinib, haciendo hincapié en la diarrea, ya que es el EA de aparición más precoz (22). La primera visita de seguimiento debería realizarse la semana siguiente al inicio de afatinib, el objetivo de esta visita es realizar un control precoz ante la posible aparición de

EA de clase como la diarrea o el rash. Posteriormente, en caso de que la tolerancia sea buena, pueden realizarse visitas mensuales (20).

3. Diarrea

La diarrea es el EA más comúnmente derivado del tratamiento con afatinib (Tabla 1). Aunque la mayoría de casos son leves o moderados, la diarrea puede afectar a la calidad de vida y provocar déficits nutricionales a largo plazo y, en los casos graves, puede causar deshidratación, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal e incluso la muerte (Tabla 2). La diarrea producida por los ITK de EGFR se debe a la presencia de EGFR en células gastrointestinales (GI) de origen epitelial (15), pero el mecanismo preciso no está claramente explicado. Se han propuesto como teorías el aumento de secreción de cloruro (23,24); la atrofia de la mucosa intestinal donde se expresa EGFR (25); y una combinación de factores que incluye la alteración de la motilidad intestinal, el daño de las criptas colónicas, los cambios en la microflora intestinal y la alteración de los mecanismos de transporte colónicos (22,26). La diarrea inducida por afatinib aparece normalmente en los primeros días de tratamiento y su incidencia va reduciendo con el paso del tiempo. Aproximadamente el 50% de los pacientes tuvieron diarrea durante los primeros 7 días de tratamiento y el 71% durante los primeros 14 días (22). Cuando aparece diarrea, es importante descartar otras posibles causas de como intolerancias dietéticas, otros fármacos, enteritis rábrica, oclusión intestinal o procesos infecciosos (26). Las recomendaciones para el manejo de la diarrea están resumidas en la Tabla 2.

3.1 Prevención

La comunicación con el paciente y el tratamiento precoz son los aspectos claves para la prevención de la diarrea. Antes del inicio del tratamiento, es recomendable dar por escrito al paciente información sobre dieta astringente, recomendaciones sobre la ingesta diaria de líquidos y una lista de signos de alarma ante los que consultar (20). Aunque la administración profiláctica de loperamida no está recomendada, se puede recetar a la vez que el afatinib para que el paciente empiece a tomarla tan pronto como aparezca la diarrea (21). A los 2-3 días del inicio del tratamiento, es recomendable que un

profesional sanitario contacte con el paciente para interrogarle sobre la aparición de diarrea (22).

La malnutrición y la baja superficie corporal se han asociado con un incremento en la incidencia de EA GI graves en pacientes tratados con afatinib (27). Otros factores que pueden favorecer la toxicidad GI son la edad avanzada, la insuficiencia renal y la presencia de comorbilidades (20). En estos casos, se puede valorar iniciar afatinib a una dosis reducida.

3.2 Tratamiento

Una vez aparece la diarrea, es importante iniciar de manera precoz y agresiva el tratamiento. Además de la dieta astringente y la hidratación abundante, la loperamida se considera el tratamiento estándar de la diarrea inducida por afatinib (22). En caso de aparición de diarrea grado 1-2, se tiene que iniciar de manera inmediata tratamiento con loperamida: 4 mg tras la primera deposición y continuar con 2 mg tras cada episodios de diarrea (hasta un máximo de 20 mg al día). Se debe evaluar el grado de deshidratación y valorar la necesidad de reposición hidroelectrolítica endovenosa. Si la diarrea es grado 3-4, está indicado el ingreso hospitalario para reposición hidroelectrolítica endovenosa, manteniendo/iniciando el tratamiento con loperamida. En caso de presencia de neutropenia, hay que valorar la necesidad de antibioterapia profiláctica. Afatinib debe ser interrumpido en caso de aparición de diarrea grado 3 o grado 2 que persista más de 48 horas a pesar de un tratamiento adecuado, pudiendo ser reintroducido a un nivel de dosis inferior una vez resuelta a grado ≤ 1 (20–22,26). Las recomendaciones para el manejo de la diarrea derivada del tratamiento con afatinib están resumidas en la Figura 1.

4. Rash cutáneo

Los EA de afatinib a nivel cutáneo se explica por la presencia de EGFR en los queratinocitos epidérmicos y foliculares; el epitelio de las glándulas ecrinas y sebáceas; y el tejido subcutáneo. EGFR está implicado en el proceso de crecimiento, queratinización y reparación cutánea, por lo que su inhibición puede provocar toxicidad a nivel de la piel, el pelo, las uñas y tejidos

circundantes (15,20,21). El EA cutáneo secundario a afatinib más frecuente es el rash papulo-pustular (Tabla 1). El rash es dosis dependiente y no aparece tan pronto como la diarrea: el análisis combinado de los estudios LL3 y LL6 mostró que un 3.4% de los pacientes desarrolló rash grado ≥ 3 en las primeras 6 semanas y un 12% lo hizo más adelante (20). Normalmente, las primeras zonas afectadas son la nariz y las mejillas, seguidas de la cara, cuero cabelludo, tronco y extremidades. Las lesiones suelen ser pápulas eritematosas pruriginosas y pústulas y pueden sufrir sobreinfección bacteriana. Se ha descrito también la aparición de un rash similar al eritema nodoso en los antebrazos (20). La severidad del rash es variable (Tabla 3). Aunque no existen datos concluyentes, la aparición de rash podría asociarse con un aumento de respuesta al tratamiento con ITK de EGFR (28,29).

4.1 Prevención

El tratamiento profiláctico del rash incluye la hidratación abundante de la piel; la protección solar UVA/UVB (factor de protección >30); la utilización de maquillaje libre de aceite; y el uso de ropa interior de algodón (30). Aunque existe controversia, los resultados de 2 ensayos clínicos favorecen la utilización de tetraciclinas como profilaxis (31,32). La doxiciclina, gracias a su efecto antiinflamatorio a dosis bajas, parece reducir la incidencia y la severidad del rash, así como de otros EA cutáneos como la paroniquia y las fisuras.

4.2 Tratamiento

Idealmente, el servicio de dermatología debería estar implicado en el seguimiento del paciente desde el inicio de afatinib y antes de la aparición del rash. Si no es posible, es imprescindible un seguimiento estrecho por parte del oncólogo o personal de enfermería especializado, asegurando una rápida valoración por dermatología en caso de que el rash grado 2 no mejore con un tratamiento adecuado (20). Se han propuesto varios algoritmos de tratamiento en los últimos años (15,20,30,33,34). Las cremas con corticoides de baja/media potencia como el prednicarato pueden ser de utilidad. En caso de afectación del cuero cabelludo, está recomendado el uso de productos específicos como la espuma de clobetasol (20). En caso de prurito, hay que valorar la utilización

de antihistamínicos orales. Respecto a la dosis de afatinib, se recomienda interrumpirlo en caso de rash grado ≥ 3 y reiniciarlo a un nivel de dosis inferior cuando mejore a grado ≤ 2 . Las recomendaciones para el manejo del rash están resumidas en la Figura 2.

5. Paroniquia

La paroniquia es un proceso inflamatorio que afecta a los tejidos alrededor de las uñas. Normalmente es un EA tardío que aparece a las 9-10 semanas del inicio de afatinib.

5.1 Prevención

La principal medida preventiva para la paroniquia es la protección de manos y pies: evitando la manipulación de las cutículas, la manicura/pedicura y tener las manos en remojo durante periodos prolongados (utilizar guantes durante el trabajo si es necesario). Se aconseja también utilizar un calzado holgado pero que proteja las uñas (20,21,30).

5.2 Tratamiento

El tratamiento de la paroniquia incluye la aplicación tópica de jabones antisépticos y cremas con corticoides de alta potencia (propionato de clobetasol) con mupirocina. También está indicado el tratamiento oral con doxiciclina (100 mg/24h). Los baños con agua caliente (15 minutos, 3-4 veces al día) pueden ser de utilidad (21). En caso de sobreinfección, se aconseja realizar cultivos y utilizar antibióticos en función del resultado de los mismos. Si aparecen lesiones en forma de granuloma piogénico, está indicada la utilización de nitrato de plata tópico y hay que valorar la necesidad de desbridamiento. En casos graves o persistentes, se aconseja la valoración por dermatología (20,30).

6. Mucositis

La mucositis es un EA frecuente en los pacientes tratados con afatinib (Tabla 1) que normalmente aparece tras después de las 2 primeras semanas de

tratamiento. Son factores de riesgo para desarrollar mucositis: la edad avanzada, la mala higiene dental y el uso de dentadura postiza (20). Aunque en la mayoría de los casos es grado 1, la mucositis puede ser muy dolorosa y afectar a la ingesta (Tabla 4).

6.1 Prevención

Para prevenir la aparición de mucositis, se aconseja evitar el alcohol, las comidas o bebidas calientes y los alimentos picantes. Respecto a la higiene dental, es aconsejable utilizar cepillos de dientes con cerdas suaves y los enjuagues con bicarbonato sódico o colutorios libres de alcohol. También hay que valorar la necesidad de una visita al dentista antes del inicio de afatinib, aunque las extracciones dentarias deberían evitarse (20,21).

6.2 Tratamiento

El tratamiento de la mucositis grado 1 incluye los enjuagues con tomillo, bicarbonato sódico, productos con ácido hialurónico o dexametasona. Para la mucositis grado 2 se aconseja la utilización de enjuagues con lidocaína (fórmula magistral de lidocaína al 2% en Orabase®) antes de las comidas para que su efecto anestésico local ayude a controlar el dolor producido con la ingesta. El sirope de acetaminofeno también puede resultar de utilidad. Después de las comidas se aconseja el acetónido de triamcilonona (fórmula magistral de acetónido de triamcilonona al 0.1% en Orabase®) después de enjuagarse la boca por su efecto antiinflamatorio a nivel de la mucosa. Si aparecen úlceras orales aisladas, la aplicación de una crema con gentamicina y betametasona resulta de utilidad (20). En caso de mucositis grado 3, está indicada la hospitalización para tratamiento de soporte y asegurar una analgesia adecuada. Además de los tratamientos para la mucositis grado 1 y 2, hay que valorar el inicio de profilaxis antibiótica y antifúngica endovenosa, sobretudo en pacientes inmunocomprometidos. La interrupción de afatinib solo se recomienda en los casos de mucositis grado 3 o grado 2 que persista más de 2 días, reiniciándose a un nivel de dosis inferior cuando se recupera a grado ≤ 1 (21,30). Las recomendaciones para el manejo de la mucositis están resumidas en la Figura 3.

7. Otros efectos adversos

La sequedad cutánea es un EA frecuente, por lo que se recomienda una hidratación adecuada de la piel. Si aparecen fisuras, la doxicilina (100 mg/día), crema de clobetasol y cicatrizante pueden ser de utilidad. El prurito suele asociarse a la sequedad cutánea y puede requerir la utilización de antihistamínicos. Afatinib puede provocar hirsutismo o alopecia a nivel del cabello, cejas y/o pestañas. A nivel ocular, se ha descrito conjuntivitis, xeroftalmia, úlceras corneales, ectropion, blefaritis y queratitis. Para las úlceras se puede utilizar una pomada epitelizante con palmitato de retinol. Los corticoides tópicos y el aceite de oliva son útiles para el ectropion. En los casos graves, el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo (20). Por otro lado, se ha reportado la actividad y seguridad de afatinib en pacientes con fallo renal en tratamiento con hemodiálisis (35).

8. Conclusión

Afatinib tiene un perfil de toxicidad similar al de otros ITK de EGFR, siendo la diarrea, el rash y la mucositis los EA más significativos. Aunque normalmente son leves, estos EA pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes y provocar interrupciones de tratamiento con afatinib, comprometiendo así la eficacia del mismo. Las claves para el manejo de los EA de afatinib son el seguimiento cercano, la rápida detección y el tratamiento precoz.

Conflicto de intereses: El autor ha recibido honorarios como asesor de Boehringer Ingelheim y por escribir este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129–39.
3. Paez JG, Jänne P a, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497–500.

4. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 7;101(36):13306–11.
5. Irmer D, Funk JO, Blaukat A. EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene*. 2007;26(39):5693–701.
6. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12(3 I):839–44.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239–46.
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–8.
9. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009.
10. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug [cited 2015 Apr 15];12(8):735–42.
11. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213–22.
12. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5):515–24.
13. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep ;25 Suppl 3:iii27–39.
14. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical

lung cancer models. *Oncogene*. 2008 Aug 7;27(34):4702–11.

15. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011 Jun;18(3):126–38.
16. Sequist L V., Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(27):3327–34.
17. Yang JC-H, Ahn M, Dickemberg N, Halmos B, Hirsh V, Hochmair M, et al. Influence of dose adjustment on afatinib safety and efficacy in patients (pts) with advanced EGFR mutation-positive (EGFRm+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2015;33:Abstract 8073.
18. Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(8):897–907.
19. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. 2006; Available from: http://www.ctep.cancer.gov/protocol/Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
20. Arriola E, Reguart N, Artal A, Cobo M, García-Campelo R, Esteban E, et al. Management of the adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel. *Future Oncol*. 2015 Jan ;11(2):267–77.
21. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs*. 2015 Aug;75(12):1335–48.
22. Yang JC-H, Reguart N, Barinoff J, Köhler J, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jun;13(6):729–36.
23. Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Penault-Lorca F, Boige V, et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 May;5(5):268–78.
24. Uribe JM, Gelbmann CM, Traynor-Kaplan AE, Barrett KE. Epidermal growth factor inhibits Ca(2+)-dependent Cl- transport in T84 human colonic epithelial cells. *Am J Physiol*. 1996 Sep;271(3 Pt 1):C914–22.
25. Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013 Jun;7(2):162–7.

26. Hirsh V, Blais N, Burkes R, Verma S, Croitoru K. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol*. 2014 Dec;21(6):329–36.
27. Arrieta O, De la Torre-Vallejo M, Lopez-Macias D, Orta D, Turcott J, Macedo-Perez E-O, et al. Nutritional Status, Body Surface, and Low Lean Body Mass/Body Mass Index Are Related to Dose Reduction and Severe Gastrointestinal Toxicity Induced by Afatinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2015 Jul 14;20(8):967–74.
28. Liu H, Wu Y, Lv T, Yao Y, Xiao Y, Yuan D, et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jan;8(1):e55128.
29. Yang JC-H, Sequist L V., O'Byrne K, Schuler M, Mok T, Geater SL, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated adverse events in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with afatinib. 38th Ann Cong Eur Soc Med Oncol (ESMO), Amsterdam, 27 Sep - 1 Oct 2013. 2013;
30. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C-Y, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jun;13(6):721–8.
31. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):847–53.
32. Bachet J-B, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, Gourraud PA, Bouche O, et al. Folliculitis Induced by EGFR Inhibitors, Preventive and Curative Efficacy of Tetracyclines in the Management and Incidence Rates According to the Type of EGFR Inhibitor Administered: A Systematic Literature Review. *Oncologist*. 2012 Mar 16;17(4):555–68.
33. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007 May;12(5):610–21.
34. Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013 Sep 1;27(9):1071–80.
35. Bersanelli M, Tiseo M, Artioli F, Lucchi L, Ardizzoni A. Gefitinib and afatinib treatment in an advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patient undergoing hemodialysis. *Anticancer Res*. 2014 Jun;34(6):3185–8.

Tabla 1. Principales efectos adversos en los ensayos fase III.

	LUX-Lung 3				LUX-Lung 6				LUX-Lung 8 *			
	Afininib		Cis+Pem		Afininib		Cis+Gem		Afininib		Erlotinib	
	Grado 1-2	Grado ≥3	Grado 1-2	Grado ≥3	Grado 1-2	Grado ≥3	Grado 1-2	Grado ≥3	Grado 1-2	Grado ≥3	Grado 1-2	Grado ≥3
Diarrea	80.8%	14.4%	15.3%	0	82.8%	5.4%	10.6%	0	59%	10.5%	31%	2.2%
Rash	72.9%	16.2%	6.3%	0	66.1%	14.6%	8.8%	0	61%	6%	57%	10%
Mucositis	63.4%	8.7%	14.4%	0.9%	46.4%	5.4%	5.3%	0	25%	4%	8%	0
Paroniquia	45.4%	11.4%	0	0	32.6%	0	0	0	10%	0.5%	4%	0.2%
Vómitos	13.9%	3.1%	39.6%	2.7%	8.8%	0.8%	61.1%	19.4%	7%	0.7%	3%	0.5%
Neutropenia	0.5%	0.4%	13.5%	18%	1.7%	0.4%	27.4%	26.5%	NR	NR	NR	NR

* pacientes con tumores escamosos y EGFR no mutado.

Cis: Cisplatino; Pem: Pemetrexed; Gem: Gemcitabina; NR: no reportado

Tabla 2. Grados de la diarrea según el NCI CTCAE v3.0

Grado	Descripción
1	Incremento en <4 deposiciones/día sobre el número habitual
2	Incremento en 4-6 deposiciones/día sobre el número habitual
3	Incremento en ≥7 deposiciones/día sobre el número habitual; incontinencia; limitación de las AVD; indicada hospitalización
4	Consecuencias amenazantes para la vida
5	Muerte

NCI CTCAE v3.0: *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute version 3.0*; AVD: Actividades de la vida diaria

Figura 1. Resumen de las recomendaciones para la diarrea

<p>Prevención</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación del paciente: Facilitar recomendaciones dietéticas y signos de alarma por escrito y una caja de loperamida • Control precoz (2-3 días) por oncólogo o enfermería especializada <p>Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 o grado 2 (<48h) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mantener dosis de afatinib ○ Recomendaciones dietéticas ○ Iniciar loperamida: dosis inicial de 4 mg, posteriormente 2 mg tras cada diarrea hasta un máximo de 20 mg/día. Suspender loperamida una vez resueltas las diarreas • Grado 2 (>48h a pesar de un tratamiento adecuado) <ul style="list-style-type: none"> ○ Interrumpir afatinib hasta resolución a grado ≤1 (reducción de dosis) ○ Recomendaciones dietéticas ○ Iniciar/continuar loperamida • Grado 3-4 <ul style="list-style-type: none"> ○ Interrumpir afatinib hasta resolución a grado ≤1 (reducción de dosis) Afatinib debe ser discontinuado de manera permanente si la diarrea no se resuelve a grado ≤1 en 14 días) ○ Iniciar/continuar loperamida ○ Ingreso hospitalario para reposición hidroelectrolítica endovenosa ○ Valorar antibioterapia profiláctica en pacientes neutropenicos
--

Tabla 3. Grados de la diarrea según el NCI CTCAE v3.0

Grado	Descripción
1	Erupción macular o papular, o eritema sin síntomas asociados
2	Erupción macular o papular, o eritema con síntomas asociados. Las lesiones cubren <50% de la superficie corporal
3	Eritrodermia generalizada o erupción macular, papular o vesicular. Las lesiones ocupan >50% de la superficie corporal
4	Dermatitis generalizada exfoliativa, ulcerativa o dermatitis bullosa
5	Muerte

NCI CTCAE v3.0: *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute version 3.0*

Figura 2. Resumen de las recomendaciones para el rash.

Prevención

- Cuidados cutáneos: mantener la piel limpia; hidratación abundante; protección solar; proteger la piel (ropa interior de algodón, evitar baños o duchas largas con agua caliente)
- Visita con dermatólogo u oncólogo/enfermería especializada
- Valorar doxiciclina profiláctica (100 mg/día) durante el tratamiento. Se recomienda doxiciclina (100 mg/día) en pacientes con rash grado ≥ 3 que ha mejorado a grado < 3

Tratamiento

- Grado 1
 - Mantener dosis de afatinib
 - Valorar doxiciclina (100 mg/día)
 - Corticoides tópicos de baja/media potencia (por ejemplo prednicarbato) + antihistamínicos si prurito
 - Si no mejora en 2 semanas: ver tratamiento grado 2
- Grado 2
 - Mantener dosis de afatinib
 - Doxiciclina (100 mg/12h)
 - Corticoides tópicos de baja/media potencia (por ejemplo prednicarbato) + antihistamínicos si prurito
 - Valoración por dermatología
 - Si no mejora en 2 semanas: ver tratamiento grado ≥ 3
- Grado ≥ 3
 - Discontinuar afatinib hasta resolución a grado ≤ 2 (reducción de dosis)
 - Doxiciclina (100 mg/12h)
 - Corticoides tópicos de baja/media potencia (por ejemplo prednicarbato) + antihistamínicos si prurito
 - Prednisoa oral

Tabla 4. Grados de la mucositis según el NCI CTCAE v3.0

Grado	Descripción
1	Mucosa eritematosa. Síntomas leves
2	Algunas úlceras o pseudomembranas. Síntomas moderados
3	Úlceras o pseudomembranas confluentes con sangrado ante un trauma mínimo. Dificultad para la ingesta
4	Necrosis tisular. Sangrado espontáneo significativo. Amenazante para la vida. Requerida intervención urgente
5	Muerte

NCI CTCAE v3.0: *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute version 3.0*

Figura 3. Resumen de las recomendaciones para la mucositis.

Prevención

- Educación al paciente: evitar alimentos calientes o picantes, cepillos de dientes suaves, enjuagues con bicarbonato sódico o colutorios libres de alcohol
- Valorar necesidad de visita al dentista (no extracciones dentarias)

Tratamiento

- Grado 1
 - Mantener afatinib
 - Enjuagues: tomillo, bicarbonato sódico, ácido hialurónico o dexametasona
 - Dieta blanda
- Grado 2
 - Mantener afatinib (interrumpir si mucositis persiste >2 días)
 - Enjuagues: antes de las comidas lidocaína 2%; tras las comidas acetónido triamcilonona 0.1%
 - Analgesia
 - Dieta blanda
- Grado ≥3
 - Interrumpir afatinib (reintroducir a un nivel de dosis inferior)
 - Hospitalización: hidratación, analgesia
 - Tratamiento grado 1 y 2
 - Valorar profilaxis antibiótica y antifúngica