

Trabajo original

Guía práctica para el manejo de efectos adversos por inhibidores multikinásas (sorafenib y vandetanib) en pacientes con cáncer de tiroides avanzado



Fabián Pitoia*, Angelica Schmidt, Fernanda Bueno, Yamile Mocarbel, Fernando Jerkovich y Erika Abelleira

División Endocrinología, Hospital de Clínicas «José de San Martín», Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de noviembre de 2016

Aceptado el 18 de enero de 2017

On-line el 28 de febrero de 2017

Palabras clave:

Carcinoma diferenciado de tiroides

Carcinoma medular de tiroides

Sorafenib

Vandetanib

Efectos adversos

R E S U M E N

El advenimiento de la terapia con inhibidores multikinásas (IMK) representó un cambio radical en el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de tiroides. Hasta la fecha, 2 fármacos se encuentran aprobados por la Asociación Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina: sorafenib, para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides radiorresistente, y vandetanib, para aquellos con carcinoma medular de tiroides (enfermedad progresiva y/o sintomática). Los estudios de fase III han demostrado que estos fármacos aumentan significativamente la supervivencia libre de progresión en este grupo de pacientes. Si bien tienen una indicación precisa, su manejo requiere de un equipo multidisciplinario en contacto estrecho con un paciente involucrado en su tratamiento. Los efectos adversos de sorafenib y vandetanib son frecuentes, sin embargo, muchos de ellos disminuyen con el tiempo y la mayoría puede manejarse a menudo sin disminuir la dosis ni suspender el fármaco. El conocimiento del correcto manejo de los efectos adversos por parte del equipo tratante constituye una herramienta fundamental para poder educar al paciente y, consecuentemente, poder prevenirlos o minimizarlos, y de esta manera evitar complicaciones severas. El objetivo de esta publicación es brindar una guía para el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos de estos IMK y, por otro lado, presentar la iniciativa del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires en cuanto a la implementación de la misma.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fpitoia@intramed.net (F. Pitoia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.01.002>

0326-4610/© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Practice guidelines for the management of adverse effects due to multikinase inhibitors (sorafenib and vandetanib) in patients with advanced thyroid cancer

A B S T R A C T

Keywords:

Differentiated thyroid carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Sorafenib
Vandetanib
Adverse effects

The advent of multikinase inhibitors therapy has led to a radical change in the treatment of patients with advanced thyroid carcinoma. The ANMAT (the Argentinian regulatory health agency) has currently approved sorafenib for patients with radioiodine resistant differentiated thyroid carcinoma, and vandetanib for patients with medullary thyroid carcinoma (progressive and/or symptomatic disease). It has been demonstrated by phase III clinical trials that these drugs improve progression free survival in this group of patients. Although they have a precise indication, an interdisciplinary team in close contact with a committed patient, are required for their effective management.

The adverse events of these drugs are common, but many of them may ameliorate over time, and most of them are manageable, even without the need for dose reduction or drug withdrawal. Knowledge of the correct management of the adverse events is a fundamental tool for the medical team and for the patient to prevent or minimise them, to avoid serious complications and to obtain better patient compliance. The primary objective of this article is to provide a guideline for the diagnosis and treatment of the adverse events produced by the multikinase inhibitors, and to present the initiative of the *Hospital de Clínicas* in order to implement these guidelines.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más común y constituye del 1 al 2% de todos los cánceres¹. La mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad localizada cervical, con un pronóstico excelente y una supervivencia mayor del 97% a los 10 años¹. Sin embargo, un subgrupo de pacientes, menos del 10%, presentará metástasis a distancia, y 2 tercios de ellos se volverán refractarios al tratamiento con yodo radiactivo², con disminución considerable de la supervivencia asociada a enfermedad específica que suele ser, en promedio, de 3 a 5 años desde el diagnóstico de la radiorrefractoriedad^{2,3}. Las posibilidades de remisión completa son escasas con cualquier tratamiento, una vez que aparecen metástasis a distancia radiorrefractorias (0-30%)^{3,4}.

Por otro lado, el cáncer medular de tiroides, es una neoplasia neuroendocrina originada en las células parafoliculares o células C. En general, constituyen menos del 5% de todos los cánceres de tiroides⁵. En el 25% de los casos forma parte de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples y en el 75% restante se presenta de manera esporádica⁶. Desafortunadamente, muchos tumores medulares, principalmente los esporádicos, se diagnostican cuando presentan extensión extratiroidea o cuando desarrollaron metástasis a distancia^{5,6}. En estos casos la supervivencia a 10 años se reduce a menos del 20%⁷.

En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con tumores tiroideos avanzados (diferenciados y medulares) presentó un cambio radical con el advenimiento de las terapias contra blancos moleculares denominados inhibidores multicitinasas (IMK). En nuestro país, se encuentran aprobados por la Asociación Nacional de Medicamentos, Alimentos y

Tecnología Médica (ANMAT) 2 IMK: a) sorafenib para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario al radioyodo avanzado y progresivo (local o a distancia), y b) vandetanib para pacientes con tumores medulares en la misma situación. Ambos fármacos fueron aprobados basados en 2 estudios de fase III (el estudio DECISION para sorafenib y el estudio ZETA, para vandetanib)^{5,6}.

Estos fármacos han demostrado aumentar significativamente la supervivencia libre de progresión (tiempo de supervivencia durante y después del inicio de IMK, en el cual la enfermedad estructural permanece estable), en ambos grupos de pacientes (tabla 1)^{5,6}. Ambos fármacos tienen una indicación precisa y requieren de un equipo multidisciplinario para el manejo de los efectos adversos (EA) que suelen aparecer luego de su indicación. Los EA reportados en ambos estudios de fase III pueden apreciarse en las tablas 2 y 3^{8,9}.

El objetivo primario de esta publicación es brindar una guía para el diagnóstico y el tratamiento de los EA de estos IMK. Secundariamente, presentar la iniciativa del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires en cuanto a la implementación de la misma.

Posología y farmacocinética

Ambos fármacos, sorafenib y vandetanib, se administran por vía oral y las dosis son de 800 mg/día para sorafenib (en general, administradas 2 veces al día) y de 300 mg/día para vandetanib (en una única toma diaria).

Vandetanib alcanza su pico plasmático entre 4 a 10 h luego de la administración, con una vida media de 19 días. Su excreción es principalmente por vía intestinal (heces en un 44%) y

Tabla 1 – Fármacos inhibidores multikinásas aprobados en Argentina para el tratamiento de cáncer avanzado de tiroides avanzado y progresivo luego de estudios en fase III

IMK	Blancos terapéuticos	Tipo de cáncer	n	RP + RC (%)	RP + RC + EE (%)	EE > 6 meses (%)	SLP mediana (meses)
<i>Sorafenib</i> Brose et al. ⁹	VEGFR RET BRAF PDGFR c-KIT	Carcinoma diferenciado de tiroides refractario al radioyodo	196	12,2	54,1	41,8	10,8 vs. 5,8
<i>Vandetanib</i> Wells et al. ⁸	VEGFR RET EGFR	Carcinoma medular de tiroides	231	45	87	ND	30,5 ^a vs. 19,3

EE: enfermedad estable: ni incremento ni disminución suficiente en el tamaño de las lesiones que puedan ser considerados como RP, RC o progresión (aumento más del 20% en la suma de las lesiones dianas); ND: no disponible; RC: respuesta completa: desaparición de las lesiones dianas; RP: respuesta parcial: disminución de al menos el 30% de las sumas de los diámetros de las lesiones diana; SLP: supervivencia libre de progresión.

^a Debido a que no se alcanzó la mediana en el grupo vandetanib, se calculó utilizando el modelo de Weibull.

Tabla 2 – Efectos adversos presentados en el estudio DECISION (sorafenib)

EA, %	Sorafenib (n = 207)		Placebo (n = 209)		Comparación estadística Sorafenib vs. placebo ^a	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (valor p)	Grado 3-4 (valor p)
Síndrome mano-pie	76,3	20,3	9,6	0	< 0,0001	<0,0001
Diarrea	68,6	5,8	15,3	1,0	< 0,0001	0,0063
Alopecia	67,1	0	7,7	0	< 0,0001	
Rash/descamación	50,2	4,8	11,5	0	< 0,0001	0,0008
Fatiga	49,8	5,8	25,4	1,4	< 0,0001	0,0187
Pérdida de peso	46,9	5,8	13,9	1,0	< 0,0001	0,0063
Hipertensión	40,6	9,7	12,4	2,4	< 0,0001	0,0018
Metabólicos-laboratorio	35,7	0	16,7	0	< 0,0001	
Anorexia	31,9	2,4	4,8	0	< 0,0001	0,0298
Mucositis	23,2	1,0	3,3	0	< 0,0001	0,2470
Prurito	21,3	1,0	10,5	0	0,0031	0,2470
Náuseas	20,8	0	11,5	0	< 0,0001	
Hipocalcemia	18,8	9,2	4,8	1,4	< 0,0001	0,0003
EA totales	98,6	37,2	87,6	26,3	< 0,0001	0,0204

^a Test exacto de Fisher.

Adaptado de Brose et al.⁹

renal (25%)^{10,11}. Asimismo, sorafenib se absorbe lentamente luego de su administración oral y suele alcanzar la concentración máxima plasmática entre 2,5 a 12,5 h¹²⁻¹⁴. Su biodisponibilidad es de entre el 38 y el 49%, y suele estar reducida a un 30% cuando el fármaco se administra con una comida rica en grasas^{12,13,15}. Por lo tanto, sorafenib debería ingerirse sin alimentos concomitantes o con una comida con bajo contenido en grasas. El metabolismo de sorafenib se realiza por vía hepática y la excreción es principalmente digestiva^{12,13}.

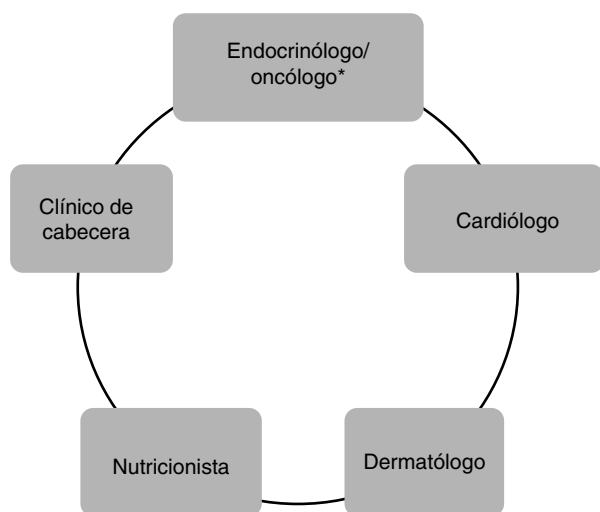
Manejo de los pacientes tratados con inhibidores multikinásas

La prescripción de estos fármacos requiere de un equipo multidisciplinario, tanto para las evaluaciones que son

necesarias previas a la indicación, como las de los controles de EA que aparecerán inexorablemente en la mayoría de los pacientes. Este equipo multidisciplinario incluye al cuerpo médico tratante, en nuestro caso, médicos de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, y la estrecha interacción con múltiples otras especialidades, como puede apreciarse en la [figura 1](#). Es claro que el médico tratante del paciente con cáncer de tiroides ha sido históricamente el endocrinólogo y, por lo tanto, es el que conoce habitualmente la historia natural de la enfermedad avanzada. Por otro lado, el médico oncólogo tiene mayor experiencia en el manejo de los IMK. Así que, habitualmente, la indicación y el seguimiento luego del inicio de IMK podrán realizarse de manera conjunta con ambas especialidades, dependiendo del centro asistencial.

Tabla 3 – Efectos adversos presentados en el estudio ZETA (vandetanib)⁸

EA, %	Vandetanib (n = 231)		Placebo (n = 99)		Comparación estadística vandetanib vs. placebo ^a	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (valor p)	Grado 3-4 (valor p)
Diarrea	56	11	26	2	< 0,0001	0,0073
Rash	45	4	11	1	< 0,0001	0,2880
Náuseas	33	0	16	0	0,0013	
Hipertensión	32	9	5	0	< 0,0001	0,0008
Fatiga	24	6	23	1	1	0,0727
Cefalea	26	0	9	0	0,0006	
Disminución del apetito	21	4	12	0	0,0628	0,0621
Prolongación del intervalo QT	0	8	0	1	< 0,0001	0,0175
Disnea	0	1	0	3		0,3696
Dolor de espalda	0	0,4	0	3		0,0824
Síncope	0	0	0	2		0,0894

^a Test exacto de Fisher.Adaptado de Wells et al.⁸**Figura 1 – Equipo multidisciplinario para el manejo de pacientes tratados con inhibidores multicinasas.**

En determinados centros, la indicación y el seguimiento de pacientes tratados con inhibidores multicinasas se realizan en forma conjunta entre el médico oncólogo y el médico endocrinólogo.

En nuestra División, además, existe un esquema práctico para el manejo del paciente tratado con estos fármacos. Cada paciente tiene un residente a cargo, que está en estrecho contacto con él ante cualquier eventualidad o EA. El residente, a su vez, se comunica con las 2 médicas coordinadoras de la terapia con IMK (E. Abelleira y A. Schmidt) y, finalmente, la información es reportada al jefe de la sección tiroides (F. Pitoia). Además, cada residente envía al final del día las evoluciones de EA en formato digital al jefe de la sección, para corroborar que no existieron situaciones que no hubieran sido consideradas previamente.

Más allá de la disponibilidad de un equipo médico con experiencia y capacitado para el manejo de estos fármacos, que sin dudas requiere de una curva de aprendizaje, existen varias consideraciones que se deben tener en cuenta en el momento del inicio de un IMK, estas son¹⁶:

- Buen estado general del paciente y expectativa de vida aceptable: antes del inicio de cualquier IMK se debe hacer una evaluación exhaustiva del estado clínico del paciente se conoce poco acerca de la tolerancia de estos fármacos en pacientes con un estado funcional bajo (ECOG ≥ 2)¹⁷.
- Ausencia de comorbilidades o contraindicaciones (tabla 4)^{18,19}.
- Aceptación del tratamiento y el seguimiento: debido a la duración del tratamiento y a la toxicidad potencial de estos fármacos, todos los pacientes deben ser conscientes de que el seguimiento será estrecho y, en algunos casos, prolongado por años.

Además de la indicación formal de los IMK ante tumores avanzados localmente progresivos y/o metastásicos a distancia y potencialmente sintomáticos, los pacientes deben participar activamente en la decisión del inicio del tratamiento^{8,9}.

En este contexto, el paciente y su familia deben tener conocimiento claro del tratamiento y se le deberán explicar ciertas situaciones: a) son fármacos citostáticos^{8,9}, por lo tanto, lo que se espera de ellos es un aumento en la supervivencia libre de progresión de enfermedad (es decir, que detenga el crecimiento de las lesiones tumorales locales o metastásicas a distancia); b) aunque en ninguno de los estudios de fase III se demostró un aumento de la supervivencia global^{8,9} (seguramente debido al cross-over entre el grupo de pacientes tratados con placebo a la rama abierta de tratamiento con el fármaco), lo más probable es que el incremento en la supervivencia libre de progresión se asocie a un aumento en la supervivencia global; c) en la mayoría de los casos se observará una resistencia secundaria al tratamiento con los IMK, lo

Tabla 4 – Comorbilidades y contraindicaciones a considerar antes de la indicación de un inhibidor multicitinasa

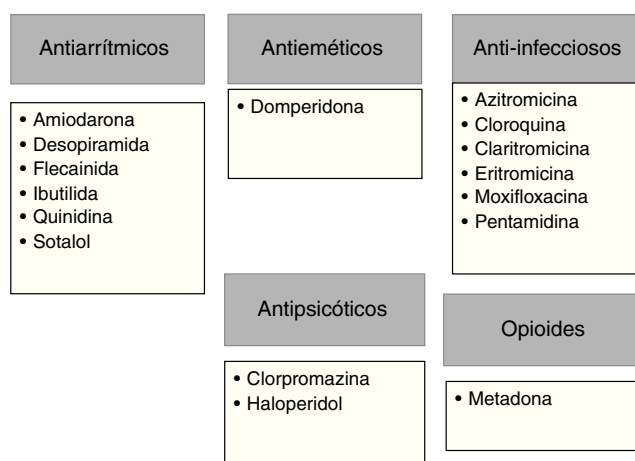
Contraindicaciones	Especificaciones
Enfermedad intestinal o hepática Alto riesgo de hemorragias Alto riesgo CV HTA no controlada QT prolongado Compromiso tumoral traqueal, esofágico o laríngeo Radioterapia externa reciente Caquexia MTS cerebrales no tratadas Intento de suicidio Medicación que inhiba o estimule la CYP3A4	Diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía Hematemesis o hemoptisis reciente, coagulopatías, anticoagulación Angina inestable, ACV o ICC diagnosticada 6 meses previos al inicio del IMK Iniciar tratamiento antihipertensivo previamente ≥ 480 ms o bradiarritmias Alto riesgo de sangrado o fistulas aerodigestivas Alto riesgo de fistulas si el intervalo de tiempo es menor a 6 meses Mejorar estado nutricional previamente Controvertido Tratar depresión primero (reportes de suicidios con IMK) Evitar
ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMK: inhibidor multicitinasa; MTS: metástasis. Adaptado de Haugen et al. ¹⁹	

que significará que la efectividad de estos fármacos será por un período variable, en general, no superará los 2 años^{8,9}, y, por último, d) seguramente el paciente presentará algún EA durante el curso del tratamiento. Se debe ser claro con respecto a que la aparición de estos EA es impredecible, variable, transitoria en muchos casos y manejable en la mayoría. Los pacientes que están advertidos de los EA aceptan mejor los síntomas y son más propensos a seguir con el tratamiento²⁰⁻²⁵.

Todos los pacientes contarán con una evaluación previa al inicio del IMK (examen físico, laboratorio, evaluación cardiovascular, etc.) y controles seriados posteriores al inicio del tratamiento (tabla 5). El equipo médico deberá tener siempre disponible, cada vez que se evalúe a un paciente en tratamiento con IMK, la clasificación de EA de la CTCAE por sus siglas en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events²⁶ (tabla 6).

Antes del inicio del tratamiento con vandetanib, se deberán evaluar contraindicaciones específicas como: el síndrome congénito de QT prolongado, la historia previa de torsades de pointes, la administración concomitante de fármacos que generan prolongación del QT o favorecen la misma (figs. 2 y 3), la presencia de un QT corregido ≥ 480 ms, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca descompensada²⁷. Además, se tomarán las siguientes precauciones: suspensión de fármacos que puedan prolongar el QT (figs. 2 y 3), corrección de alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalemia/hipomagnesemia) y en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada a severa se iniciará una dosis inferior (200 mg)^{8,27}.

Por otro lado, existen otros fármacos que deben evitarse, aquellos que inhiben la CYP3A4 (vía hepática común para el metabolismo de los IMK), ya que el bloqueo de estas vías de metabolización aumentará la vida media de ambos fármacos, incrementando el riesgo de toxicidad. Dentro de estos fármacos se encuentran: la amiodarona, el verapamilo, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol y los antirretrovirales, como el indinavir, el ritonavir y el neftinavir²⁸. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes conozcan esto, así antes de recibir cualquier fármaco, deberán contactarse con el equipo tratante, o, en su defecto, tener una lista de estos fármacos para ser presentada a cualquier otro médico que

**Figura 2 – Fármacos que presentan un riesgo conocido en la prolongación del intervalo QT.**

Tomado de QTDrug List²⁸.

prescriba tratamientos adicionales para enfermedades concomitantes.

Controles en pacientes en tratamiento con vandetanib: prolongación del QT

Dado que vandetanib tiene el potencial de generar una prolongación del intervalo QT, con el riesgo concomitante de desarrollo de arritmias graves como la torsades de pointes²⁹⁻³¹, se recomienda realizar una monitorización electrocardiográfica muy estrecha, usualmente lo indicamos semanalmente durante el primer mes y luego cada 2 o 3 meses a lo largo del tratamiento. De manera simultánea, se recomienda monitorear el metabolismo fosfocálcico, la función tiroidea y los electrolitos, principalmente en aquellos con deshidratación importante secundaria a vómitos y/o diarrea, ya que este cuadro puede incrementar la toxicidad de vandetanib²⁷. En el caso de que apareciera toxicidad con

Tabla 5 – Evaluación realizada antes del inicio de sorafenib o vandetanib y controles posteriores, luego de la prescripción

	Basal	1.º mes	2.º mes	3.º mes	6.º mes	8.º mes	10.º mes	12.º mes	15.º mes
Hemograma									
Recuentos de plaquetas									
Glucemia									
Urea									
Creatinina									
GOT									
GPT									
Bilirrubinemia total									
LDH									
Albuminemia									
Ionograma plasmático									
TP									
KPTT									
TSH									
T4 libre									
Calcemia									
Fosfatemia									
Magneemia									
Orina completa									
β-HCG (mujer en edad fértil)									
ECG									

ECG: electrocardiograma; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TSH: tirotrófina; β-HCG: subunidad beta gonadotropina coriónica humana.

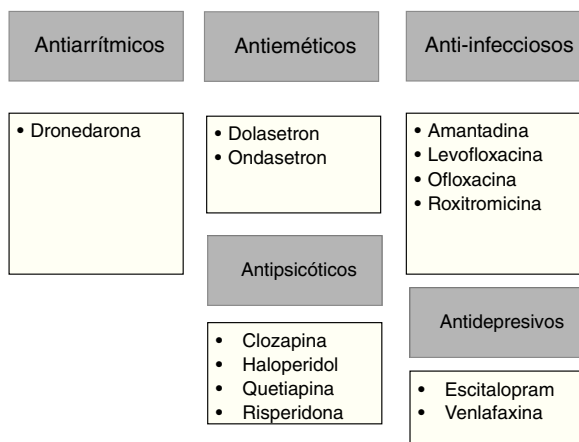


Figura 3 – Fármacos que presentan potencial de prolongar el intervalo QT.

Tomado de QTDrug List²⁸.

prolongación del intervalo QT corregido (≥ 500 ms), se debe interrumpir el tratamiento temporalmente y se reiniciará con dosis menor a la inicial, 200 mg o 100 mg, dependiendo de la dosis que se encontraba recibiendo previamente el paciente.

La presencia de prolongación del intervalo QT ocurrió en un 8% de los pacientes en el estudio ZETA⁸. Los mecanismos propuestos para este EA serían los siguientes: a) directos: interacción con canales de K⁺, y b) indirectos: edad, comorbilidades, anormalidades cardíacas intrínsecas, fármacos

concomitantes, alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a vómitos, diarrea o deshidratación^{15,32,33}.

Efectos adversos y manejo

Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar (76% de pacientes en el estudio DECISION, sin reportes en el estudio ZETA)^{8,9}

Este síndrome cutáneo se caracteriza por la presencia de placas hiperqueratósicas con bordes eritematosos, más pronunciadas en las áreas expuestas al peso o a la presión, aunque también pueden observarse en el dorso de las manos o en los bordes de la planta del pie. La intensidad puede oscilar desde un simple eritema hasta una hiperestesia severa. Este EA originó una reducción de dosis en el 34% e interrupción en el 27% de los pacientes en el estudio DECISION⁹. El tiempo promedio de aparición del síndrome mano-pie fue de 18 días desde el inicio de sorafenib⁹. La severidad, usualmente, tiende a disminuir luego del primer semestre de tratamiento³⁴.

El mecanismo propuesto para este EA es la inhibición de las cascadas de crecimiento y reparación mediadas por el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, por sus siglas en inglés)³⁵.

El tratamiento fundamental es preventivo manteniendo las manos y los pies bien hidratados. En nuestro país, el laboratorio que comercializa sorafenib asiste a los pacientes

Tabla 6 – Grados de efectos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE])

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Síndrome mano-pie	Entumecimiento, hormigueo, parestesias, inflamación indolora, eritema de manos y/o pies, o malestar sin interferir con actividades diarias	Inflamación dolorosa o eritema de manos y/o pies, y/o malestar que interfiere con las actividades diarias	Descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor severo de manos y/o pies, y/o malestar grave que interfiere con las actividades diarias y con el trabajo	–
Rash	Erupción macular/papular o eritema sin síntomas asociados	Rash con prurito, descamación localizada u otras lesiones con extensión > 50% del área de superficie corporal	Grave, eritrodermia generalizada macular/papular, erupción vesicular, descamación con extensión ≥ 50% del área de superficie corporal	Generalizado, dermatitis ulcerativa o exfoliativa
Diarrea	Menos de 4 deposiciones/día respecto del basal	Entre 4 a 6 deposiciones/día, sin interferir en las actividades diarias; hidratación parenteral < 24 h	Más de 7 deposiciones/día respecto del basal, o incontinencia; hidratación parenteral □ 24 h; hospitalización	Riesgo de vida
HTA	PA sistólica: 120-139 mmHg, o PA diastólica: 80-89 mmHg	PAS: 140-159 mmHg o PAD: 90-99 mmHg; necesidad de intervención médica; incremento > 20 mmHg (diastólica) recurrente o persistente ≥ 24 h; o > 140/90 mmHg; monoterapia	PAS > 160 mmHg o PAD > 100 mmHg, necesidad de intervención médica; uso de > un fármaco o tratamiento más intensivo que el utilizado previamente	Complicaciones con riesgo de vida (p. ej., crisis hipertensiva). Intervención urgente
Fatiga	Alivia con el reposo	Moderada, no alivia con el reposo, limita algunas actividades de la vida diaria	No alivia con el reposo, limita el autocuidado	Postrado en cama, incapacitante
Pérdida de peso	5 al 10% del basal	10 al 20% del basal	≥ 20% del basal	–
Anemia	Hb < 10 g/dl	Hb 10-8,0 g/dl	Hb < 8,0 g/dl	Riesgo de vida
Trombocitopenia	< 75.000/mm ³	75.000-50.000/mm ³	50.000-25.000/mm ³	< 25.000/mm ³
Leucopenia	< 3.000/mm ³	3.000-2.000/mm ³	2.000-1.000/mm ³	< 1.000/mm ³

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

proveyéndolos con cremas a base de urea y recomendaciones específicas para el cuidado de pies y manos: remoción de callos, uso de calzado confortable, evitar el uso de agua caliente, entre otras.

Cuando existe un síndrome mano-pie grado 1 o 2, no se necesita reducción de la dosis de sorafenib. Se usarán las medidas generales anteriormente expuestas. Los pacientes con síndrome mano-pie grado 2 que no mejoren con medidas de sostén ni con la administración de ibuprofeno 600 mg 3 veces al día, o aquellos pacientes que presenten EA grado 3²⁶, requerirán evaluación dermatológica, asociada a interrupciones breves con probable reducción de la dosis de sorafenib (fig. 4).

En nuestra experiencia, la presencia del síndrome mano-pie grado 3 o 4 es menos frecuente debido a las intervenciones tempranas (fig. 5). De nuevo, el hecho de que los pacientes puedan comunicarse y concurrir inmediatamente frente a cualquier cambio en su piel hace que este EA pueda ser manejado precozmente y sea menos severo. Una recomendación adicional que hemos observado en grandes ciudades en

donde los pacientes deben trasladarse en transportes públicos por más de una hora de pie, es que esta situación debe ser evitada bajo toda circunstancia. El caso anecdótico fue el de una paciente que concurrió al control sin EA cutáneos y luego de una hora y media de estar de pie en un transporte público desarrolló un síndrome mano-pie grado 2. Otra alternativa que implementamos es dar pequeñas «vacaciones» del tratamiento cuando los pacientes tienen sus propias vacaciones, para que puedan disfrutar de caminar, exponerse al sol con protector solar y disfrutar de otro tipo de dieta sin el riesgo de la aparición de EA.

Rash (50% de los pacientes en el estudio DECISION y 45% de pacientes en el estudio ZETA)^{8,9}

Ambos fármacos pueden generar la aparición de rash macular o máculo-papular en las extremidades y en el tronco, el cual suele observarse en los primeros meses de tratamiento. El mecanismo propuesto es directo, a través de la inhibición del VEGFR. Secundariamente, se postula también un aumento en

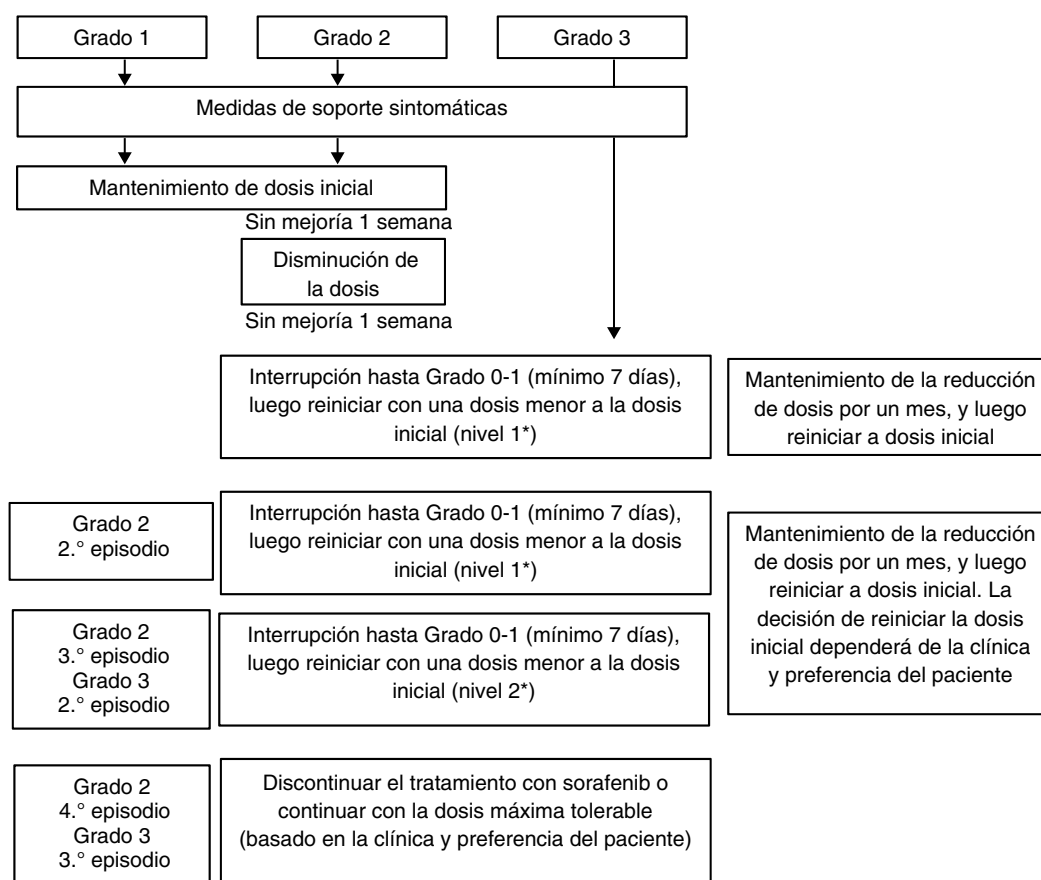


Figura 4 – Recomendaciones para el manejo del síndrome mano-pie.

* Nivel de dosis 0: 800 mg, dosis nivel 1: 600 mg, dosis nivel 2: 400 mg, dosis nivel 3: 200 mg.

Adaptado de Brose et al.³².

la producción de citocinas y activación de mediadores inflamatorios. Adicionalmente, vandetanib inhibe el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), lo que incrementaría el potencial de generar este EA³⁶.

En la mayoría de los casos, se resuelve espontáneamente sin terapias específicas. Usualmente, recomendamos el uso de protectores solares durante los primeros meses de tratamiento. Estos deben ser aplicados cada 2 h y evitar la exposición solar directa. Ante un rash persistente se puede considerar el uso de corticoides tópicos y antihistamínicos bajo la supervisión del dermatólogo³².

Rash pápulo-pustular por vandetanib: este EA ocurrió en un 15% de los pacientes en el estudio ZETA. Se manifiesta como un acné severo en el rostro y el tronco, y por lo general requiere del manejo dermatológico. En un estudio aleatorizado con cetuximab (otro inhibidor del EGFR) validaron el beneficio del uso de minociclina 100 mg/día³⁶⁻³⁸.

Diarrea y otras manifestaciones gastrointestinales (diarrea en el 68% de pacientes del estudio DECISION y 56% en el estudio ZETA)

La diarrea es el segundo EA más frecuente con el uso de sorafenib y el primer EA con vandetanib^{8,9}. Los diferentes grados de este EA pueden apreciarse en la [tabla 6](#). En la mayoría de

los casos se observa diarrea grado 1 (menos de 4 deposiciones diarias). La presencia de diarreas severas con consecuencias graves ocurren en menos del 10% de los casos^{8,9,39}. En general, suele aparecer luego del tercer o cuarto mes de tratamiento, pero hemos visto en forma inmediata tras el inicio de ambos inhibidores multicitinasas. En el caso de pacientes con cáncer medular avanzado, principalmente aquellos con metástasis hepáticas, la diarrea puede ser parte del cuadro clínico y estar presente al momento del inicio de vandetanib. Lo que ocurre luego del inicio del IMK en estos casos es un cambio en la frecuencia y en el tipo de diarrea, suele ser acuosa y generalmente asintomática cuando es generada por la enfermedad, y más profusa asociada a dolor abdominal luego del inicio de vandetanib. Se ha reportado que existiría tolerancia para este EA y que suele hacerse menos evidente luego de los 6 meses de tratamiento³². Los mecanismos propuestos son el bloqueo de c-kit por sorafenib, que se expresa en las células intersticiales de Cajal, las cuales regulan los movimientos peristálticos. Además, ambos fármacos inhiben el VEGFR, lo que produciría daño en la microcirculación. Un tercer mecanismo es el efecto directo irritante del fármaco cuando se elimina por vía intestinal³².

El manejo de la diarrea grado 1 o 2 es sencillo con el ajuste nutricional, generalmente acompañado de la administración de loperamida intermitente luego de cada episodio diarreico, o



Figura 5 – Síndrome mano-pie grado 3 en una paciente tratada con sorafenib 800 mg/día.

reglada, de acuerdo con la situación individual del paciente. En algunas ocasiones indicamos la ingesta de sorafenib en forma conjunta con loperamida, observando el cese de este EA. Si la administración conjunta previene la diarrea o determina una menor absorción del IMK es una cuestión que aún no está determinada.

La presencia de otras manifestaciones gastrointestinales como mucositis y dispepsia o acidez son frecuentes en pacientes que reciben IMK^{8,9}. En la mayoría de los casos son autolimitadas y resuelven con medidas generales³².

Hipertensión arterial (40% en el estudio DECISION y 32% en el estudio ZETA)

La hipertensión arterial es un EA observado con cualquier IMK^{8,9}; sin embargo, es infrecuente que se presente como EA grado 3 (menos de 10% en ambos estudios)^{8,9}. Una vez que aparece, suele mantenerse estable a lo largo del tratamiento con los IMK³². Una vez más, el mecanismo propuesto para este EA es la inhibición del VEGFR. Esto resultaría en la reducción en los niveles de óxido nítrico y de prostaglandinas, un incremento probable en los niveles de endotelina-1, asociado a rarefacción vascular, trombosis local y otros daños endoteliales adicionales que conducirían a la vasoconstricción y al aumento de la resistencia vascular periférica⁴⁰.

El manejo de esta condición requiere una monitorización periódica de la presión arterial por parte del paciente y del equipo médico, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento, para instruir a los pacientes sobre los cambios higiénico-dietéticos, además de la evaluación conjunta con el cardiólogo. La elección del antihipertensivo debe ser individualizada de acuerdo con el paciente y el IMK utilizado⁴⁰. No existen estudios que comparen diferentes fármacos antihipertensivos en pacientes recibiendo IMK. Los fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial serían los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los betabloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio deben usarse con precaución en pacientes en tratamiento con vandetanib^{32,40}.

Fatiga y pérdida de peso (cerca del 50% en el estudio DECISION y al 25% en el estudio ZETA)

La fatiga es un síntoma muy frecuente en los pacientes tratados con sorafenib o vandetanib^{8,9}. Suele manifestarse en forma más intensa durante los primeros meses de tratamiento y puede mantenerse estable en el tiempo. Debido a que este EA puede cambiar de manera considerable la calidad de vida del paciente, en varias ocasiones determina una reducción de la dosis del IMK⁴¹. Ante la presencia de este síntoma es importante realizar una evaluación psiquiátrica para descartar un síndrome depresivo concomitante y la evaluación cardiovascular, para descartar la presencia de insuficiencia cardíaca leve o moderada. Por otra parte, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo tras el inicio del IMK (véase más adelante). Adicionalmente, se puede recomendar que el paciente ingiera el IMK durante la tarde o noche, lo que en ocasiones mejora la fatiga.

En relación con el descenso de peso, usualmente observado con estos IMK, se recomienda la evaluación conjunta con el equipo de nutrición, para fomentar la ingesta hipercalórica, y recomendar actividad física moderada de acuerdo con el estado general del paciente.

Incremento en los niveles de tirotrófina (33% en el estudio DECISION y 49% en el estudio ZETA)

En la mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, en los cuales necesitamos mantener los niveles de TSH suprimidos, será necesario incrementar la dosis de levotiroxina luego del inicio de sorafenib^{9,19}. Los mecanismos propuestos para este evento asociado son: a) la inhibición de MCT8, una proteína de transporte de hormona tiroidea, que llevaría a una disminución en la absorción intestinal de levotiroxina y/o a una reducción de la retroalimentación hipotálamo-hipofisaria⁴²; b) el incremento en la conversión periférica de T4 a T3 debido a un incremento de la actividad de la deiodinasa tipo 3, con la consecuente disminución de los niveles de T3⁴³, y c) la reducción en el clearance de TSH⁴⁴.

El manejo de esta situación es sencillo, requiere solamente estar alertas a solicitar el perfil tiroideo de manera regular para aumentar la dosis de levotiroxina, cuando sea necesario, más aún en pacientes con carcinoma medular, en donde el incremento de los niveles de TSH puede ser un factor desencadenante de la prolongación del intervalo QT^{27,45}.

Toxicidad hematológica

Dado que el VEGFR y c-kit se expresan en los precursores hematopoyéticos, los IMK pueden generar toxicidad en la médula ósea. En un metaanálisis de pacientes tratados con sorafenib para otros tipos de tumores (no tiroideos), se reportó una incidencia de anemia cercana al 40%, el 25% de trombocitopenia y el 35% de linfopenia⁴⁶. En la mayoría de los casos, se presentaron como EA grado 1 o 2, aunque existen reportes aislados de neutropenia febril en un paciente con cáncer de tiroides tratado con sorafenib⁴⁷ y de trombocitopenia grado 3^{48,49}. En nuestra paciente⁴⁹, la trombocitopenia grado 3 asociada a hemorragia subconjuntival se presentó

luego de 4 meses de tratamiento con dosis plenas de sorafenib (800 mg/día). Este EA se resolvió luego de suspender el tratamiento durante 15 días y el recuento plaquetario permaneció normal al volver a iniciar sorafenib con la mitad de la dosis (400 mg/día) durante 2 años de tratamiento⁴⁹. La incidencia de EA hematológicos más severos en pacientes con cáncer de tiroides que los reportados en otros estudios de pacientes tratados con sorafenib podría tener que ver con el daño acumulativo generado por el radioyodo sobre la médula, ya que es habitual que estos pacientes presenten dosis acumuladas superiores a los 600 mCi de I¹³¹^{50,51}. La toxicidad hematológica con vandetanib es poco frecuente⁸.

Hipocalcemia (18% en DECISION, 11% en ZETA)

La hipocalcemia se observa más frecuentemente en pacientes con cáncer de tiroides tratados con IMK que en otros tipos de tumores^{50,51}. Se cree que este EA estaría vinculado a una menor absorción de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico, en ambos tipos de cánceres de tiroides^{8,9}.

Otras manifestaciones vasculares: insuficiencia cardíaca y proteinuria

La inhibición del VEGFR y el daño vascular consecuente se asoció al aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), proteinuria, hemorragia e infarto agudo de miocardio^{15,52-54}.

Un metaanálisis que incluyó a 10.553 pacientes con cáncer tratados con IMK demostró una incidencia de ICC cercana al 3% (1,4% cuando se consideró ICC severa)⁵⁴. En la única serie publicada a nivel nacional de pacientes tratados con sorafenib, se observó la aparición de una probable miocardiopatía asociada a dicho fármaco⁵⁵. El paciente reportado, de sexo femenino y de 50 años de edad, se presentó con una ICC 9 meses después del inicio de sorafenib (fracción de eyeción basal antes del inicio del IMK de 67%, la cual disminuyó al 25% cuando el paciente presentó clínica de ICC). Un mes después de la suspensión de sorafenib, la fracción de eyeción se incrementó a un 55%⁵⁵. Si bien los pacientes pueden presentarse, como en este caso, con síntomas dramáticos de ICC, otros pueden hacerlo con signo-sintomatología moderada, en ocasiones difícil de diferenciar de la fatiga provocada por el uso de estos fármacos⁵⁶. Este efecto directo sobre el miocito cardíaco hasta el momento no fue dilucidado y se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico a la inhibición del receptor del factor de crecimiento plaquetario que podría desempeñar un papel como regulador de la respuesta cardíaca compensatoria a la sobrecarga de presión inducida por el estrés⁵⁷.

Por otro lado, en el metaanálisis previamente mencionado, la incidencia de proteinuria fue cercana al 10% cuando se consideraron todos los grados, pero solo del 0,9% cuando se consideró como EA grado 3⁵³. La proteinuria es un EA infrecuente en pacientes tratados con sorafenib o vandetanib; sin embargo, solicitamos una evaluación de esta condición, al menos 2 veces al año.

Carcinoma epidermoide (3,4% en estudio DECISION, no hubo casos en el estudio ZETA)

El bloqueo del VEGFR se cree estaría involucrado en el desarrollo de carcinomas epidermoides en pacientes tratados con sorafenib³². En general, se requiere más de un año de tratamiento para observar este EA, por lo que es escasamente reportado cuando sorafenib se usa para el tratamiento de otros tumores con menor supervivencia libre de progresión^{58,59}. En nuestra experiencia, un paciente tratado con sorafenib durante 50 meses desarrolló 3 carcinomas epidermoides (2 en antebrazo y uno en el pabellón auricular) y otro paciente tratado con vandetanib desarrolló el mismo tumor en el tórax. Es poco probable que vandetanib sea la causa de la aparición de este carcinoma epidermoide, debido a que este fármaco inhibe al receptor del factor de crecimiento epidérmico, e incluso se lo ha utilizado como tratamiento de carcinomas epidermoides avanzados⁶⁰. El desarrollo de este EA severo generalmente no va asociado a suspensión definitiva de sorafenib. Se suele indicar el tratamiento quirúrgico pertinente de la lesión cutánea y se reinicia posteriormente el IMK, con un estrecho control dermatológico.

Otras recomendaciones

Manejo perioperatorio de pacientes bajo tratamiento con IMK

La cicatrización de heridas es un proceso complejo que involucra la angiogénesis y la interacción entre el endotelio vascular, las plaquetas y la cascada de coagulación^{61,62}. La inhibición de la vía del VEGFR podría alterar el proceso de cicatrización normal, teniendo 2 implicancias: la dehiscencia de una herida previa al inicio del tratamiento con el IMK y, por otro lado, el retraso o fallo en la reparación normal de una lesión. Por lo tanto, debe determinarse el tiempo óptimo de administración y discontinuación de estos fármacos antiangiogénicos para prevenir complicaciones quirúrgicas⁶¹.

La mayoría de la evidencia que relaciona el uso de IMK y las alteraciones en la cicatrización proviene del uso del bevacizumab en el cáncer colorrectal. Este es uno de los IMK de vida media más larga, aproximadamente 20 días, por lo que debe ser suspendido entre 6 a 8 semanas previas a la realización de una cirugía mayor programada, y ser reiniciado a las 4 semanas posquirúrgicas y/o una vez que la herida esté completamente reparada^{61,62}.

Aún no se ha logrado definir con exactitud el intervalo óptimo de interrupción de sorafenib y vandetanib, por lo que se debe tener en cuenta, por un lado, el tipo de cirugía a la que será sometido el paciente y, por otro, la vida media del fármaco utilizado. Como regla general, se sugiere suspender los IMK durante un tiempo igual o mayor a 5 vidas medias. La vida media del sorafenib oscila entre 24 a 48 h, por lo que se recomienda empíricamente una semana de suspensión previa a cualquier procedimiento quirúrgico. También es escasa la información acerca del intervalo de reinicio del fármaco posterior a la cirugía, por lo que esta decisión se debe basar en la evolución clínica del paciente y en la progresión adecuada del proceso de cicatrización normal^{32,63}.

Conclusiones

Los EA generados por sorafenib y vandetanib son usualmente manejables. Requieren de un equipo médico multidisciplinario, comprometido con el seguimiento continuo y estrecho, y de un paciente involucrado con su tratamiento, que comprenda que la comunicación rápida con el equipo médico puede cambiar el curso del EA, además de estar alerta de que cualquier prescripción de medicación concomitante puede desencadenar complicaciones severas, principalmente en aquellos pacientes tratados con vandetanib.

Cuando se usan incorrectamente, los IMK tienen un elevado potencial de producir daño; usados correctamente prometen ser una poderosa herramienta para el manejo del cáncer de tiroides avanzado y progresivo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Fabián Pitoia es consultor de los laboratorios Bayer y Genzyme-Sanofi. El resto de los autores no presenta conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83: 2638-48.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:356-8.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2892-9.
- Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1381-91.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610.
- Califano I, Deutsch S, Fassi J, Lowenstein A, Balzaretto M. Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. Presentación y evolución en 219 pacientes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2013;50:64-70.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:299-310.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:134-41.
- Brose M, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A randomized, double-blind, phase 3. DECISION trial. *Lancet*. 2014;384:319-28.
- United Kingdom European Medicines Agency. Caprelsa (vandetanib): Summary of product characteristics. 2012, p. 1-6 [consultado 23 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- Karras S, Anagnostis P, Krassas GE. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer: An update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:469-81.
- USA. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc. Prescribing Information for Sorafenib (Nexavar). 2011, p. 1-19 [consultado 17 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.
- United Kingdom European Medicines Agency. European Medicines Agency. Nexavar (Sorafenib): Summary of product characteristics. 2014, p. 1-5 [consultado 17 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23: 965-72.
- Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of Sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1119-31.
- Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger M. Radioactive iodine —Refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 2016. En prensa.
- Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, et al. The non-investigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: Establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:31-42.
- Ito Y, Suzuki S, Ito K, Imai T, Okamoto T, Kitano H, et al. Tyrosine-kinase inhibitors to treat radioiodine-refracted, metastatic, or recurred and progressive differentiated thyroid carcinoma (Review). *Endocr J*. 2016;63:597-602.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;26:1-133.
- Reig M, Matilla A, Bustamante J, Castells L, la Mata M, Delgado M, et al. Recomendaciones de manejo de sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocellular. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:741-52.
- Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: The growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med*. 2007;7:127-34.
- Wood LS. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Commun Oncol*. 2006;13 Suppl:558-62.

23. Robert C, Soria JC, Spatz A, le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005;6:491-500.
24. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist.* 2008;13:1001-11.
25. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2008;144:886-92.
26. US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute [Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2006; p. 1-15.
27. Durante C, Paciaroni A, Plasmati K, Trulli F, Filetti S. Vandetanib: Opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2013;44:334-42.
28. Woosley RL, Romero KA. www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, [fecha de consulta 17/11/2016] AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
29. Shah RR, Morganroth J. Update on cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on qt interval, left ventricular dysfunction and overall risk/benefit. *Drug Saf.* 2015;38:1-18.
30. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112:296-305.
31. Loffi M, Toffetti L, Gianni C, Lombardi F. Self-Terminating ventricular fibrillation in vandetanib-induced torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:811-3.
32. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: A clinician's perspective. *Semin Oncol.* 2014; Suppl 2:S1-16.
33. Normanno N, Campiglio M, Maiello MR, de Luca A, Mancino M, Gallo M, et al. Breast cancer cells with acquired resistance to the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib show persistent activation of MAPK signaling. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112:25-33.
34. Flaherty KT, Brose MS. Sorafenib-related hand-foot skin reaction improves, not worsens, with continued treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7749.
35. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol.* 2009;161:1045-51.
36. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1125-33.
37. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein Eaby-Sandy B, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011;19: 1079-95.
38. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 2007;25:5390-6.
39. Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:253-61.
40. Robinson E, Khankin E, Karumanchi A, Humphreys B. Hypertension induced by VEGF signaling pathway inhibition: Mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol.* 2010;30:591-601.
41. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:877-87.
42. Braun D, Kim TD, le Coutre P, Köhrle J, Hershman JM, Schweizer U. Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:100-5.
43. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3758-62.
44. Verloop H, Smit JWA, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:163-7.
45. Kandan SR, Saha M. Severe primary hypothyroidism presenting with torsades de pointes. *BMJ Case Rep.* 2012;3:1-3.
46. Schutz FAB, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: A meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80:291-300.
47. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:315-22.
48. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2323-30.
49. Pitoia F, Jerkovich F, Urciuoli C, Cross G, Abelleira E. Partial response to sorafenib treatment associated with transient grade 3 thrombocytopenia in a patient with locally advanced thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:347-50.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
51. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al., TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
52. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:1788-95.
53. Zhang ZF, Wang T, Liu LH, Guo HQ. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e90135.
54. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:748-62.
55. Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab.* 2014;58:37-41.
56. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-9.
57. Chintalgattu V, Ai D, Langley RR, Zhang J, Bankson JA, Shih TL, et al. Cardiomyocyte PDGFR- β signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. *J Clin Invest.* 2010;120:472-84.
58. Breaker K, Naam M, la Rosa FG, Flaig IP, Flaig TW. Skin cancer associated with the use of sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2013;39:981-7.
59. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto V, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7:20-3.
60. Klein JD, Christopoulos A, Ahn SM, Gooding WE, Grandis JR, Kim S. Antitumor effect of vandetanib through EGFR

- inhibition in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:1269-76.
61. Eng F, Easson A, Szentgyorgyi E, Knox J. Sorafenib and surgical complications: A case report of adverse reaction to sorafenib during treatment for renal cell carcinoma. *EJSO*. 2009;35:219-21.
62. Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, Reardon DA, Flaherty KT, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: Implications for patient care. *Lancet Oncol*. 2010;11:373-82.
63. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M, Boers-Doets C, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: Recommendations from a European nursing task group. *Eur J Oncol Nurs*. 2012;16:172-84.