

# **GUÍA DE ADMINISTRACIÓN Y MANEJO DE TALQUETAMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE R/R**

Grupo Aragón de Mieloma Múltiple  
Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia



#### COORDINACIÓN Y DISEÑO:

Vicente Carrasco Baraja. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

#### AUTORES:

Vicente Carrasco Baraja. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

María Civeira Marín. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

Lisette Costilla Barriga. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

Pilar Delgado Beltrán. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Valeria Delgado Pinos. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

María Victoria Dourdil Sahun Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Ana Godoy Molías. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Ana Gómez Martínez. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

Nicolás González Gómez. Hospital Obispo Polanco. Teruel

Marta Malo Yagüe. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

José Javier Marco Amigot. Hospital Universitario San Jorge. Huesca

Sofía Martín-Consuegra Ramos. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Mayte Olave Rubio. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

María Teresa Orduna Arnal. Hospital de Barbastro

Miguel Paricio Moreno. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Matilde Perella Arnal. Hospital de Barbastro

Irene Rivas Estabén. Hospital de Alcañiz

Luis Ignacio Sancho Val. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Flor Yus Cebrián. Hospital Universitario San Jorge. Huesca

## **CONSIDERACIONES PRÁCTICAS ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO:**

- Informar al paciente acerca de efectos adversos e indicarle la necesidad de acudir rápidamente a Urgencias ante síntomas de alarma. Se indicará a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro sanitario y que serán supervisados durante las 48 horas siguientes a la administración de todas las dosis dentro de la fase de escalada de dosis de Talquetamab y también si en alguna dosis previa experimentan SLC o ICANS
- Proporcionar la Tarjeta de Paciente de Talquetamab que el paciente debe llevar consigo.
- Realizar evaluación clínica (incluyendo evaluación neurológica) y analítica completa del paciente. Se recomienda realizar la escala ICE de forma previa al tratamiento.
- Proporcionar formación al personal de planta, Hospital de Día y personal de guardia. Es conveniente también la información a Servicio de Cuidados Intensivos y Neurología.
- Disponer de Tocilizumab y resto de tratamiento de soporte en la planta de administración del fármaco
- Comprobar si existe una infección activa en el paciente y no administrar Talquetamab en caso de infección activa.
- Comprobar estado de vacunación del paciente: Gripe estacional, Neumococo, Haemophilus Influenzae, SARS-CoV-2, Virus Varicela Zóster.
- Realizar serologías hepatitis B, hepatitis C y VIH. Si serologías positivas debe realizarse una prueba PCR.
- Realizar test diagnóstico de CMV (PCR de CMV) y considerar test diagnóstico de COVID-19 según epidemiología local.

## ADMINISTRACIÓN DE TALQUETAMAB

- El paciente debe tener un acceso venoso central o periférico en las pautas de escalada de dosis.
- Considerar riesgo de desarrollar Síndrome de Lisis Tumoral y valorar profilaxis con hidratación y fármacos hipouricemiantes (en enfermedad extramedular con alta carga tumoral considerar profilaxis con rasburicasa).
- Toma de constantes (Tensión Arterial, Saturación O<sub>2</sub>, Temperatura, Frecuencia Cardiaca) regularmente (cada 8 horas al menos) y según requerimientos clínicos.
- Realizar valoración neurológica considerando realizar escala ICE (Anexo I) diariamente durante pauta de escalada de dosis y según requerimientos clínicos.
- Administrar premedicación al menos 1 hora antes y hasta 3 horas antes de cada dosis:
  - En la pauta de escalada de dosis.
  - En pacientes que repiten dosis dentro de la pauta de escalada de dosis debido a retrasos en la administración.
  - En pacientes que experimentaron CRS después de recibir la dosis anterior.
- **PREMEDICACIÓN:**
  - Dexametasona 16 mg por vía intravenosa u oral
  - Dexclorfeniramina 5 mg o Difenhidramina 50 mg vía IV o VO
  - Paracetamol 1000 mg vía IV o VO
- **PAUTA TALQUETAMAB EN DOSIS QUINCENAL**

### *Escalada de dosis*

- Día +1: → dosis 0.01 mg/Kg subcutáneo
- Día +3 (entre dos y siete días después de la dosis anterior): → 0,06 mg/kg SC
- Día +5 (entre dos y siete días después de la dosis anterior): → 0,4 mg/kg SC
- Día +7 (entre dos y siete días después de la dosis anterior): → 0,8 mg/kg SC

*Fase de tratamiento*

- En lo sucesivo, una vez cada dos semanas (dejar transcurrir un mínimo de 12 días entre las dosis quincenales) → 0.8 mg/Kg subcutáneo

		DÍAS DE ADMINISTRACION	DOSIS DE TALQUETAMAB
Pauta posológica quincenal (cada dos semanas)	Fase de escalada de dosis	Día 1	0.01 mg/Kg subcutáneo
		Día 3	0.06 mg/Kg subcutáneo
		Día 5	0.4 mg/Kg subcutáneo
		Día 7	0.8 mg/Kg subcutáneo
	Fase de tratamiento	En lo sucesivo una vez cada dos semanas	0.8 mg/Kg subcutáneo

Ver texto para rango de días permitidos en cada fase de escalada o de tratamiento.

## RECOMENDACIONES EN CASO DE RETRASOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ALGUNA DOSIS DE TALQUETAMAB

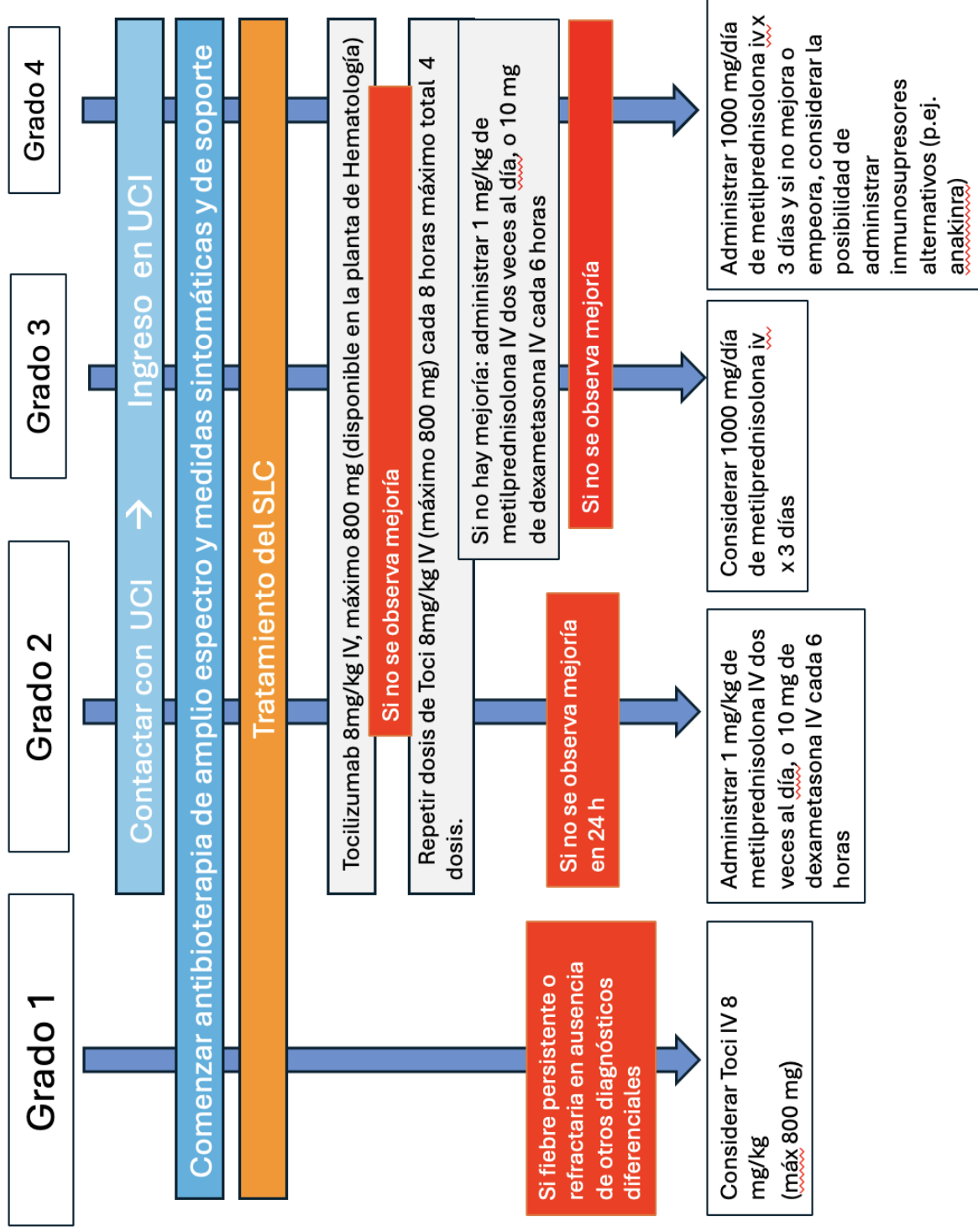
Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
<b>0,01 mg/kg</b>	Más de 7 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
<b>0,06 mg/kg</b>	Entre 8 y 28 días	Repetir con 0,06 mg/kg
	Más de 28 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
<b>0,4 mg/kg</b>	Entre 8 y 35 días	Repetir con 0,4 mg/kg
	Entre 36 y 56 días	Reiniciar con 0,06 mg/kg
	Más de 56 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
<b>0,8 mg/kg (pauta quincenal)</b>	Entre 14 y 35 días	Repetir con 0,8 mg/kg
	Entre 36 y 56 días	Reiniciar con 0,4 mg/kg
	Más de 56 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg

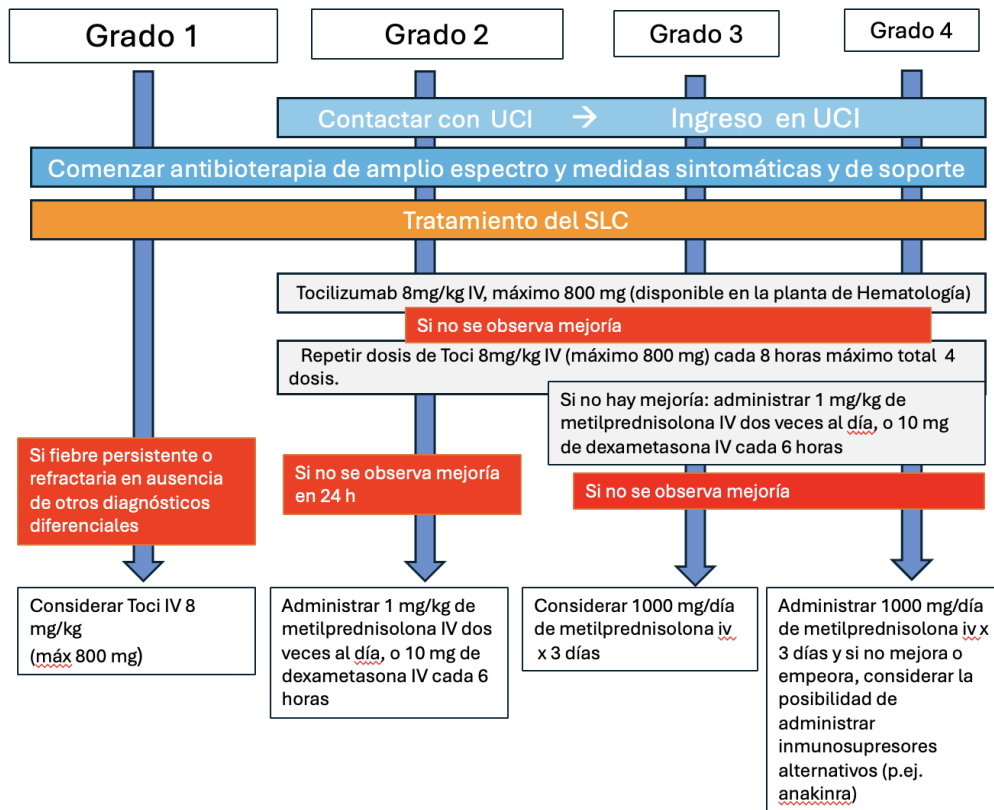
## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC): Temperatura de 38°C no atribuible a ninguna otra causa. En el SLC, la gradación se determina con dos hallazgos clínicos: hipotensión y/o hipoxia. **El grado viene determinado por aquel hallazgo clínico que presente mayor gravedad**

	<b>FIEBRE</b>	<b>HIPOTENSIÓN</b>	<b>HIPOXIA</b>
<b>Grado 1</b>	≥ 38°	NO	NO
<b>Grado 2</b>	≥ 38°	Sí pero no requiere vasopresores	Sí: requiere cánula nasal bajo flujo
<b>Grado 3</b>	≥ 38°	Sí y requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Sí: Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo, mascarilla con o sin reservorio o mascarilla de Venturi
<b>Grado 4</b>	≥ 38°	Sí y requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)	Sí: necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BIPAP], intubación y ventilación mecánica)

Nota: se debe suspender la administración de Talquetamab hasta la resolución completa del SLC





#### MEDIDAS GENERALES AL PRESENTARSE SÍNDROME FEBRIL CON SOSPECHA DE SLC Y/O CUADRO INFECCIOSO CONCOMITANTE

- Paracetamol a demanda y tratamiento sintomático del síndrome febril
- Evaluación de posible etiología infecciosa (hemo y urocultivos y Rx tórax)
- Considerar antibioterapia de amplio espectro

1.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 1:**

<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoides</b>
Diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del SLC	Considerar terapia con anti- IL-6 (tocilizumab) en caso de fiebre persistente y refractaria	No aplicable

2.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 2:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluidoterapia con suero salino para mantener la Tensión Arterial y/o cánula nasal bajo flujo para oxigenoterapia</li> <li>- Contactar con UCI y transferir al paciente si persiste el cuadro clínico y se anticipa la necesidad de iniciar tratamiento con vasopresores</li> </ul>		
<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoides</b>
Diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del SLC	<p>Administrar tratamiento con tocilizumab IV dosis 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg por dosis en infusión de 60 minutos</p> <p>Repetir la dosis de tocilizumab según necesidad, en caso de que no hubiera mejoría clínica, con un intervalo mínimo de 8h y hasta un máximo de 3 dosis en 24h. Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab</p>	<p>Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días</p>

3.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 3:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes</li> <li>- Monitorización del paciente y medidas de soporte para asegurar el mantenimiento de la Tensión Arterial y una adecuada Saturación de O2.</li> </ul>		
<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoides</b>
<p>Si la duración es &lt;48h: Diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del SLC</p> <p>Si la duración es &gt;48h: interrumpir definitivamente el tratamiento con Talquetamab</p>	<p>Administrar tratamiento con tocilizumab IV dosis 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg por dosis en infusión de 60 minutos</p> <p>Repetir la dosis de tocilizumab según necesidad, en caso de que no hubiera mejoría clínica, con un intervalo mínimo de 8h y hasta un máximo de 3 dosis en 24h.</p> <p>Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab</p>	<p>Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días</p> <p>En ausencia de mejoría, considerar administrar 1000 mg/día de metilprednisolona IV durante 3 días,</p>

4.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 4:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes</li> <li>- Monitorización del paciente y medidas de soporte para asegurar el mantenimiento de la Tensión Arterial y una adecuada Saturación de O2.</li> </ul>		
<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoides</b>
<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con Talquetamab</p>	<p>Administrar tratamiento con tocilizumab IV dosis 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg por dosis en infusión de 60 minutos</p> <p>Repetir la dosis de tocilizumab según necesidad, en caso de que no hubiera mejoría clínica, con un intervalo mínimo de 8h y hasta un máximo de 3 dosis en 24h. Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab</p>	<p>Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días</p> <p>En ausencia de mejoría, administrar 1000 mg/día de metilprednisolona IV durante 3 días,</p> <p>Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos(p.ej. anakinra)</p>

## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y MANEJO DE ICANS

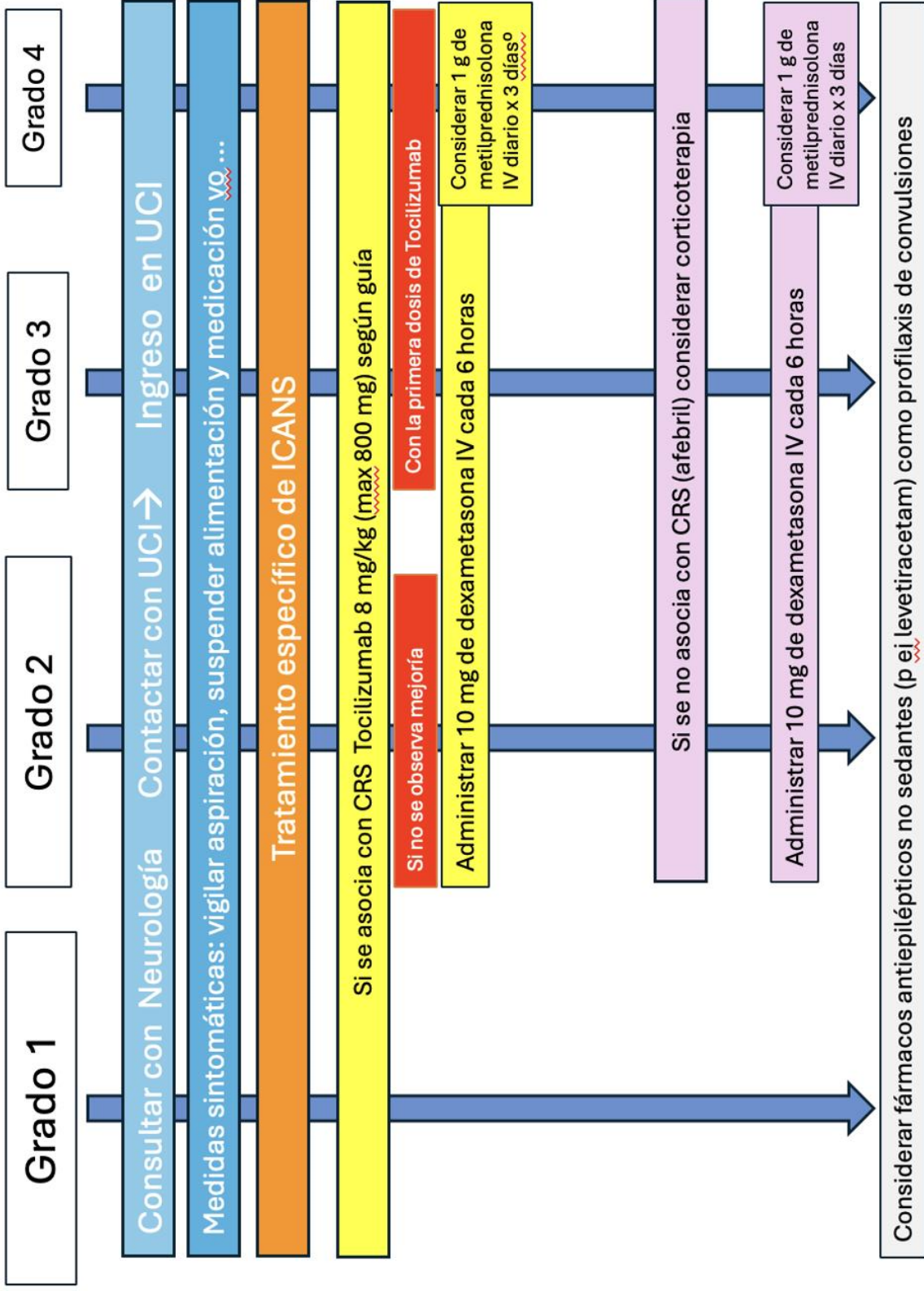
El grado de ICANS viene determinado por **el hallazgo de mayor gravedad** entre los siguientes: ICE (**Anexo I**), nivel de conciencia, crisis comiciales clínicas o EEG, debilidad motora, incremento de la Presión Intracraneal/Edema, **siempre que se descarte que estos hallazgos sean atribuibles a otras causas.**

	ICE	NIVEL CONCIENCIA	CRISIS COMICIAL	DEBILIDAD MUSCULAR	ELEVACION PIC/EDEMA C
<b>G-1</b>	7-9	Despierta espontáneamente	N/A	N/A	N/A
<b>G-2</b>	3-6	Despierta tras estímulo auditivo	N/A	N/A	N/A
<b>G-3</b>	0-2	Despierta sólo tras estímulo táctil	Crisis comicial, focalizada o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsiva detectable en el EEG que se resuelve con intervención	N/A	Edema focal en prueba de neuroimagen
<b>G-4</b>	0 (el paciente no está consciente y no se puede realizar el ICE)	Inconsciente o bien necesita estímulos repetidos táctiles para despertar o estupor o coma	Crisis comicial prolongada (> 5 min) o crisis repetitivas (clínicas y/o EEG) sin recuperación de la normalidad entre ellas	Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia	Postura de descerebración o decorticación. Parálisis del VI par. Papiledema. Triada de Cushing. Signos de edema cerebral difuso en la neuroimagen

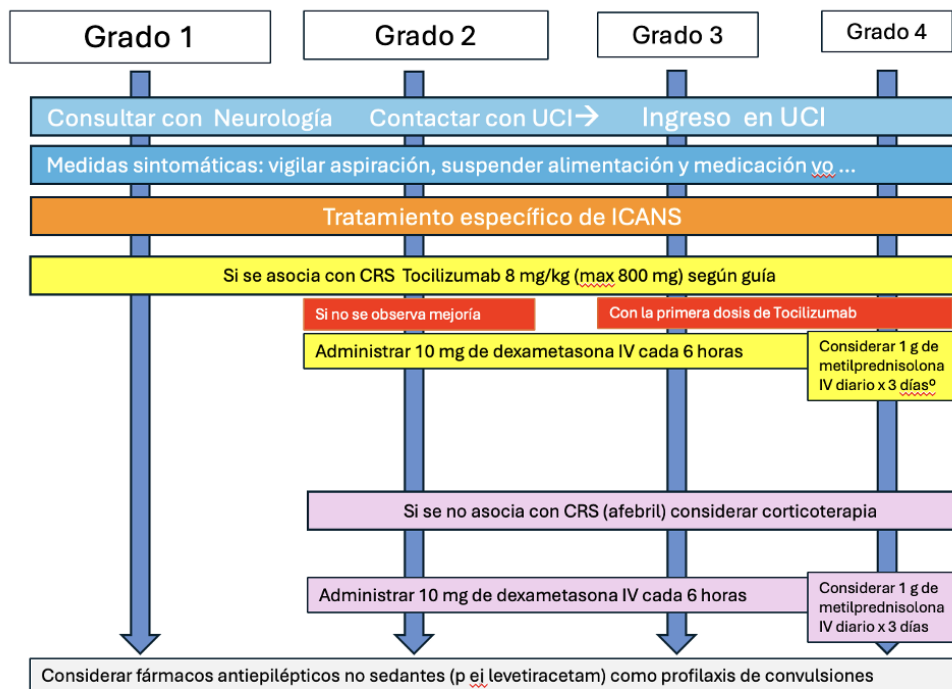
## ESCALA ICE

Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital	4 puntos (1 punto por concepto)
Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej.: reloj, bolígrafo, botón)	3 puntos (1 punto por objeto)
Obedecer órdenes sencillas: ej.: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua;	1 punto
Capacidad para escribir una frase sencilla: p. ej. en el mar hay olas	1 punto
Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...)	1 punto

# MANEJO DE ICANS



## MANEJO DE ICANS



### MEDIDAS GENERALES ANTE LA APARICIÓN DE SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA RELACIONADA CON ICANS:

- Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
- Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
- Vigilar posible aspiración
- Hidratación IV
- Retirada de la alimentación y farmacoterapia oral si es necesario
- Evitar fármacos depresores del SNC
- Realizar diagnóstico diferencial con otras causas que hayan podido motivar el cuadro clínico (infecciones, patología vascular)
- Monitorizar a los pacientes las 48 h siguientes a la siguiente dosis de Talquetamab. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización

1.- ICANS **grado 1:**

<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Si existe SLC concomitante</b>	<b>Si no existe SLC concomitante</b>
Diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del ICANS	Considerar terapia con anti- IL-6 (tocilizumab) según las indicaciones para el manejo del SLC	Únicamente supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.

2.- ICANS **grado 2:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Además de consultar con Neurología, contactar y consultar con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)</li> <li>- Considerar EEG y TC/RM</li> </ul>		
<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Si existe SLC concomitante</b>	<b>Si no existe SLC concomitante</b>
Diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del ICANS	<p>Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)</p> <p>Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides.</p> <p>Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides.</p> <p>Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p>

### 3.- ICANS grado 3:

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultar con Neurología,</li> <li>- Consultar y transferir al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)</li> <li>- Realizar TC/RM y considerar EEG y valoración de LCR y presión intracraneal</li> <li>- Evaluación por neuroimagen y analítica tantas veces como se considere conveniente</li> <li>- En caso de crisis comicial o crisis no convulsiva, consultar las directrices del Hospital para manejo</li> </ul>		
<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Si existe SLC concomitante</b>	<b>Si no existe SLC concomitante</b>
<p>Si es la primera aparición de ICANS grado 3, diferir la administración del siguiente tratamiento con Talquetamab hasta la resolución del ICANS</p> <p>Si el ICANS grado 3 es recurrente Interrumpir definitivamente el tratamiento con Talquetamab</p>	<p>Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas</p> <p>Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente</p> <p>Si continúa el deterioro del paciente, administrar metilprednisolona en las dosis indicadas en ICANS grado 4</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides</p> <p>Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente</p> <p>Si continúa el deterioro del paciente, administrar metilprednisolona en las dosis indicadas en ICANS grado 4</p>

4.- ICANS **grado 4:**

- Consultar con Neurología,
- Consultar y transferir al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
- Realizar TC/RM y considerar EEG y valoración de LCR y presión intracraneal si no se ha hecho anteriormente
- Evaluación por neuroimagen y analítica tantas veces como se considere conveniente
- En caso de crisis comicial o crisis no convulsiva, consultar las directrices del Hospital para manejo
- En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución local a llevar a cabo
- Considerar ventilación mecánica para protección de la vía aérea

<b>Acciones con Talquetamab</b>	<b>Si existe SLC concomitante</b>	<b>Si no existe SLC concomitante</b>
<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con Talquetamab</p>	<p>Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas</p> <p>O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días con la primera dosis de tocilizumab. Posteriormente reducir a 250 mg/12h x 2 días-125 mg/12h x 2 días y 60 mg/12h x 2 días</p> <p>En general, seguir administrando corticoides hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides</p> <p>O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días. Posteriormente reducir a 250 mg/12h x 2 días-125 mg/12h x 2 días y 60 mg/12h x 2 días.</p> <p>En general, seguir administrando corticoides hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente</p>

# PROFILAXIS INFECCIOSA DURANTE EL TRATAMIENTO CON TALQUETAMAB

## En todos los pacientes:

- Profilaxis VHZ, VHS: aciclovir 400-800 mg/12 h o valaciclovir 500 mg/12 h de manera indefinida
- Profilaxis P. jirovecii: cotrimoxazol 800 mg/160 mg 3 veces a la semana hasta CD4 > 200/mm<sup>3</sup> o indefinido si no se alcanza
- Actualizar vacunación (gripe, neumococo, herpes zóster, SARS-CoV-2)

## En pacientes de alto riesgo (neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup> de manera prolongada, infecciones de repetición, hipogammaglobulinemia):

- Profilaxis antibacteriana: elección de antibiótico en función de las resistencias microbianas, en general levofloxacino 500 mg/24h
- Profilaxis antifúngica: valorar azol con cobertura para hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo

## Si hipogammaglobulinemia

(IgG < 400 mg/dl):

Inmunoglobulinas IV  
400 mg/kg cada 4 semanas

Considerar también Ig IV en caso de infecciones potencialmente mortales o infecciones recurrentes

## Si es portador de VHB:

Entecavir 0,5 mg/24 h o tenofovir 25 mg/24 h

## Pruebas de cribado:

- Hepatitis B: serologías, si positivas, realizar estudio de ADN
- Hepatitis C: serologías; si positivas, realizar estudio de ARN
- VIH: serologías y antígeno
- CMV: copias de ADN si hay sospecha clínica
- VEB: copias de ADN si hay sospecha clínica

## MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

- Realizar hemograma y recuento diferencial al inicio y antes de cada dosis de Anticuerpo
- Determinar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento
- PCR para CMV en pacientes con sospecha clínica. Si fuera positiva, debe repetirse cada 1-2 semanas, dependiendo de la carga viral, según criterio clínico. El tratamiento debe administrarse según criterio médico en función de la evolución de la carga viral y de la situación clínica del paciente
- En pacientes con serología positiva para VIH, hepatitis B o hepatitis C, repetir la PCR cada 3 meses o antes si está clínicamente indicado
- En infecciones Grado 3-4, suspender la administración de Talquetamab durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a grado 2 o inferior
- En cualquier grado de infección: no administrar Talquetamab en la fase de escalada de dosis si existe una infección activa y diferirlo en la fase de escalada de dosis hasta que se resuelva la infección

## MANEJO DE CITOPENIAS

<b>NEUTROPENIA</b>	<p>Grado 3 sin fiebre: continuar tratamiento y considerar el uso de G-CSF hasta Neutrófilos &gt; 1000/mm<sup>3</sup> fuera del periodo de riesgo de CRS</p> <p>Grado 4: diferir la administración de Talquetamab hasta neutrófilos &gt;500/mm<sup>3</sup>. Utilizar G-CSF</p> <p>Neutropenia febril: diferir la administración de Talquetamab hasta neutrófilos &gt;1000/mm<sup>3</sup> y la fiebre se haya resuelto. Utilizar G-CSF</p> <p>Considerar uso profiláctico de G-CSF cuando se reintroduzca Talquetamab fuera del periodo de riesgo de CRS</p>
<b>ANEMIA</b>	<p>Grado 3 (Hb &lt; 8 g/dl) o paciente sintomático: considerar transfusión de CH para mantener Hb &gt; 8 g/dl y tratamiento con agentes estimuladores de eritropoyesis. Considerar diferir administración de Talquetamab hasta que el valor de Hb sea de 8 g/dl o superior</p>
<b>TROMBOPENIA</b>	<p>Grado 4 (plaquetas &lt; 25000/mm<sup>3</sup>) sin sangrado o grado 3 (plaquetas 25000-50000) con sangrado, diferir la administración de Talquetamab hasta recuperación de plaquetas &gt; 25000/mm<sup>3</sup> y no haya evidencia de hemorragia.</p>
<p><b>En pacientes con citopenias persistentes o inexplicables debe realizarse una evaluación completa para descartar otras posibles causas (por ejemplo, deficiencia de hierro, mielodisplasia, etc.)</b></p>	

El uso de factores de crecimiento mieloide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se debe evitar en presencia de SLC por posible empeoramiento del cuadro.

Discontinuar factores de crecimiento hematopoyético unos días antes de la administración de Talquetamab

## RECOMENDACIONES PARA EFECTOS ON TARGET OFF TUMOR

### 1. BOCA SECA o Xerostomía: sensación de sequedad y "falta de saliva"

#### Medidas:

- **Mantener la boca húmeda** chupando polos de zumo de frutas, manzanilla con cubitos de hielo, fruta fresca fría, caramelos de limón, trozos de piña o masticando chicle sin azúcar. Para hidratar los labios utilizar bálsamos. Limitar cafeína/alcohol/tabaco.
- **Utilizar Saliva artificial: de larga duración y de acción rápida** por ejemplo colutorios y spray Xerolacer, E-Saliva spray u otras marcas
- **Tomar abundantes líquidos** y beber zumos de naranja o agua con limón ya que los alimentos ácidos son los que más favorecen la salivación, especialmente si se toman unos minutos antes de la comida.
- **Extremar la higiene de la boca** (Higiene bucodental importante diaria) Utilizar un dentífrico fluorado o gel neutro de fluoruro sódico al 1.1% para lavar la boca y los dientes después de las comidas y limpiar a menudo la lengua con un cepillo dental. Evitar colutorios convencionales.
- **Tomar gelatinas o agua gelificada** si la sequedad de boca dificulta para masticar y para tragar la comida o los medicamentos.
- **Tomar caramelos/goma de mascar sin azúcar**
- **Inspeccionar la cavidad bucal** periódicamente porque pueden quedar restos de alimentos o fármacos retenidos entre los dientes
- **Potenciar** el consumo de alimentos:
  - \***Líquidos**: bebidas bicarbonatadas, caldos, sopas, zumos, infusiones con limón
  - \***Blandos, jugosos** y lubricados con salsas, crema de leche, helado, yogur etc.
  - \*Fruta en almíbar o **compota** con limón.
- **Evitar** los alimentos:
  - \***Secos** como galletas, tostadas, patatas fritas
  - \***Secos, duros y salados** como los frutos secos
  - \*Carnes o pescados a **la plancha o parrilla**
  - \*Muy condimentados o salados
  - \* Cafeína, alcohol y tabaco

¡También conviene pensar en la estética de los alimentos! Porciones pequeñas en un plato pequeño; alimentos que se ven bien o presentados de una manera estéticamente agradable pueden estimular la saliva y el apetito.

**2. DISGEUSIA** Consiste en la pérdida o alteración habitual del sabor de los alimentos.

- **Evitar los olores ambientales y los lugares donde se cocina.** Evitar destapar recipientes con alimentos calientes delante del paciente. Emplear cubiertos y platos de plástico o loza, si predomina el sabor metálico.
- **Respetar los gustos y preferencias del paciente** a la hora de preparar los alimentos.
- **Servir los alimentos a temperatura ambiente**, si se calientan se concentrarán más los olores.
- **Mantener la ventana abierta** para dispersar olores.
- Tomar caramelos/goma de mascar de limón o menta sin azúcar
- **Hervir la comida** (de este modo se dispersa el olor) y utilizar **vasos de boca pequeña**.
- **Enjuagar la boca** antes de las comidas con agua con  $\frac{1}{4}$  de cucharadita de bicarbonato, agua salada o colutorios sin alcohol rebajados con agua para enmascarar el mal sabor de boca.
- **Suplementar los alimentos** con gelatinas para suavizar los sabores y endulzarlos.
- **Potenciar** la toma de **alimentos de sabor suave si predomina una sensación desagradable al comer**: queso, cremas frías, helado, batidos, yogur, cuajada, aves, pescado blanco, huevo, pasta, arroz, carne de pollo o pavo.
- **Texturas** de alimentos lo más agradables posibles con alimentos cocidos o frescos en lugar de a la plancha o fritos.
- **Potenciar el sabor** de carnes y otros alimentos acompañándolas, por ejemplo, de una guarnición de setas con taquitos de jamón y ajos o el sabor del pescado con una salsa verde con ajo, cebolla y perejil. En general se puede utilizar aliños potenciadores de sabor.

- Si tiene **aversión a la carne roja** habitualmente debido al sabor amargo que genera la urea, los siguientes modos de cocinarla pueden favorecer su ingesta:

\*con hortalizas, con vino o vinagre suave

\*macerada con salsa: tomate, bechamel, mahonesa, pesto, salsa dulce

\*con especias: pimienta, nuez moscada, canela, comino, azafrán

\*con hierbas aromáticas: orégano, tomillo, romero, hierbabuena, albahaca, laurel, perejil, etc.

- **Evitar:**

- alimentos con olores penetrantes y fuertes, como las coles y el pescado azul
- tomar la comida caliente
- alimentos amargos (chocolate, café...) o con sabor metálico
- manteca, tocino, exceso de aceite y carnes o pescados grasos ya que la grasa potencia el olor y el sabor

Consejos prácticos según la alteración del sabor:

<p>Sabor metálico o amargo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agregar aceite de oliva, un chorrito de limón, unas gotas de jarabe de arce (puede necesitar más de cada uno)</li> <li>○ Agregar frutas dulces a las comidas, añadir miel o jarabe a los alimentos y bebidas para enmascarar los sabores amargos.</li> <li>○ Los alimentos ácidos pueden enmascarar un sabor metálico. Prueba agregar vinagre, cítricos o encurtidos a las comidas.</li> <li>○ Consumir los alimentos fríos o a temperatura ambiente.</li> <li>○ Evitar el uso de utensilios de metal (p. ej cacerolas de acero inoxidable) o alimentos/bebidas enlatados si el sabor es metálico o amargo. Utilizar cubiertos de plástico y utensilios de madera para cocinar.</li> <li>○ Alternativas ricas en proteínas si la carne sabe a metálico son: nueces, mantequillas de nueces, ensalada de atún/huevo, pescado blanco escamoso, batidos de proteínas, yogur, queso cottage, frijoles o tofu.</li> <li>○ Prueba agregar hierbas frescas o secas (romero, tomillo, albahaca, orégano, estragón, cilantro, menta y eneldo), cebolla, ajo y especias (canela, comino, pimentón, chile en polvo y cúrcuma) para enmascarar sabores amargos.</li> <li>○ Chupar caramelos de limón sin azúcar, mentas o chicles.</li> <li>○ Beber té de menta o con limón.</li> </ul>
<p>Sabor demasiado dulce</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sazona los alimentos con sabores ácidos como limón, cítricos, vinagre y alimentos encurtidos. Agrega un chorrito de limón al jugo de fruta.</li> <li>○ Un batido ácido o apenas dulce podría ser más atractivo. Intenta agregar yogur natural o suero de leche a un batido para disminuir la dulzura.</li> <li>○ Intenta agregar café o café descafeinado finamente molido a un suplemento oral dulce como Boost® o Ensure®.</li> </ul>
<p>Sabor apagado, insípido o a cartón</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agregar un chorrito de limón, una pizca de sal marina, unas gotas de jarabe de arce (puede necesitar más de cada uno).</li> <li>○ Usar sal marina en lugar de sal yodada.</li> <li>○ Agregar cítricos (limón o lima), vinagre, hierbas, especias, alimentos encurtidos si la comida sabe insípida.</li> <li>○ Mezclar frutas frescas en batidos, helados o yogur.</li> <li>○ Agregar unas gotas de miel o jarabe de arce a los alimentos dulces.</li> <li>○ Considerar la textura: agregar nueces picadas o añadir mantequillas de nuez o aceite de oliva para una textura más cremosa.</li> <li>○ Comer frutas congeladas como uvas enteras, rodajas de mandarina, sandía o melón.</li> <li>○ Marinar alimentos en vino, aderezo italiano, jugo de limón, salsa de soja.</li> <li>○ Marinar carnes o pescado en jugos dulces, frutas, vino, aderezos ácidos, vino, jugo de limón, salsa de soya o teriyaki. Por ejemplo, probar cerdo agridulce con piña, pollo con glaseado de miel, o London broil en aderezo italiano</li> <li>○ Después de marinar y cocinar, considerar agregar perejil, aceite de oliva, sal marina, ajo y limón.</li> </ul>

### **3. ESTOMATITIS:**

- Mantener hidratación y limpieza bucal y tratar (o prevenir) la inflamación/estomatitis con dentífricos y colutorios antes y después de cada comida:

- Utilizar un cepillo de dientes suave y una pasta de dientes adecuada. Si el paciente no tolera el lavado de dientes con dentífrico, se emplearán enjuagues con agua con bicarbonato y colutorios sin alcohol.
- Xerolacer boca seca® (colutorio/spray)
- Repavar gel rosa mosqueta
- Aftex o Alo-Clair si aparecen aftas
- Enjuagues con formulación de dexametasona 0.1 mg/ml. Por

ejemplo:

**Tabla 1.** Enjuague bucal formulado con dexametasona

Enjuague bucal con 0,1 mg/ml de dexametasona	
Dexametasona fosfato sódico	0,05 g
Carboximetilcelulosa sódica 1%	5 g
Glicerina 15%	75 ml
Polisorbato 20 (Tween 20®)	2 gotas
Agua conservante	csp 500 ml
Agua conservante	
Metil 4-hidroxibenzoato (Nipagin®)	0,25 g
Propil 4-hidroxibenzoato (Nipazol®)	0,11 g
Agua purificada	csp 500 ml

Fernández-Sala X, Barceló-Vidal J, Tusquets I, Conde-Estévez D. Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients. *Farm Hosp.* 2020 Nov 14;45(1):41-44. English. doi: 10.7399/fh.11460

- Otros enjuagues habituales en mucositis por quimioterapia que asocien Nistatina, bicarbonato, anestésico local, clorhexidina o manzanilla.
- VALORAR UTILIZAR ESTOS ENJUAGUES PRECOZMENTE (DESDE PRIMERAS DOSIS) ANTES DE LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS

- Diluir las bebidas con agua o hielo. Si la boca, la lengua o la garganta están doloridas evita agregar vinagres, cítricos, alimentos encurtidos, especias picantes, alcohol o alimentos a base de tomate. Estos alimentos son irritantes para los tejidos sensibles y causarán más dolor.
- Consultar con Nutricionistas para consejos y pautas de alimentación

**3. DISFAGIA:** sensación de dificultad para tragar los alimentos. Suele relacionarse con la boca seca y es menos frecuente en su aparición.

- Comer raciones más pequeñas con más frecuencia
- Evitar comidas secas y favorecer alimentos jugosos (evitar carne y/o pescado asado) y, a ser posible, cocinados al vapor (más hidratados) y cremas
- Soporte nutricional: suplementos proteicos energéticos
- En caso de que se sospeche relación con signos inflamatorios, recurrir a soluciones para enjuagues orales mencionadas en el apartado anterior
- Hidratación abundante fuera de las comidas y junto con las comidas

**CONSULTAR CON NUTRICIONISTAS PARA CONSEJOS Y PAUTAS DE ALIMENTACIÓN OPTIMIZADA PARA LA XEROSTOMÍA, DISFAGIA Y DISGEUSIA**

**Modificaciones de las dosis recomendadas por Toxicidad oral, incluida pérdida de peso**

<p>Toxicidad que no responda al tratamiento de soporte</p>	<p>Suspender la administración de TALVEY hasta que se estabilice o mejore, y considerar la reanudación con un esquema modificado como se indica a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la dosis actual es de 0,4 mg/kg semanales, cambiar a 0,4 mg/kg cada dos semanas.</li> <li>• Si la dosis actual es de 0,8 mg/kg cada dos semanas, cambiar a 0,8 mg/kg cada cuatro semanas.</li> </ul>
--	--

**4. ONICOLISIS:** fragilidad e incluso rotura ungueal (en algunos pacientes puede haber una caída total de la uña)

Manejo:

- Aplicar **aceite de vitamina E** 1 vez al día sobre las cutículas.
- Aplicar **endurecedor de uñas** 1 vez al día. Por la noche: aplicar **vaselina** pura en las uñas y la piel de alrededor
- Limpieza diaria "a fondo" y uñas cortas. **Limar las uñas** (no cortar) y suavizar bordes y esquinas.
- Hidratación: **Aceite de almendras** (cuando la uña está rompiendo). Cuando vuelve a salir: Unglax® (**revitalizante** con Ca++ formato gel).
- Cubrir la uña con **guantes 100% de algodón** para evitar golpes o traumatismos mientras se realizan actividades manuales.
- Usar **calcetines suaves y poco apretados** y llevar zapatos cómodos con espacio extra alrededor de los dedos.
- Evitar y tratar infecciones concomitantes: si hubiera micosis que suele manifestarse por el cambio de la coloración de las uñas (valoración en consulta)
- Evitar "uñas postizas" o esmalte de uñas así como inmersiones prolongadas en agua.

**4. SEQUEDAD CUTÁNEA:** es un efecto frecuente que se puede prevenir de forma efectiva.

- Debe asegurar una **ingesta adecuada de líquidos**, fundamentalmente agua, y si tiene mala tolerancia a ésta, sustituirla por infusiones o agua con limón.
- **Evitar la temperatura muy elevada del agua en el aseo diario** y los geles con alcohol o perfume.
- Usar **jabones grasos y de pH neutro**, parecido al de la piel y **toallas de algodón**.
- **Reducir la fricción con esponjas o toallas**, trate de evitar ambientes muy secos como calefacción por aire, utilice ropa holgada de algodón, calzado de piel y ventile su habitación periódicamente.
- **Evitar el sol** directo sobre el cuerpo, especialmente si está recibiendo radioterapia o quimioterapia y utilice **cremas con fotoprotección** total.

- **Utilizar productos hidratantes** en forma de crema o loción; estos se aplicarán inmediatamente tras el baño, y en repetidas ocasiones si es preciso. Debe utilizar productos sin aromas y consultar su uso con el médico. Las cremas ricas en urea, vitamina A y E, aloe vera, lanolina, caléndula, aceite de oliva virgen extra, glicerina, almendra, coco o de rosa de mosqueta pueden ser útiles para algunos pacientes. (p ej. línea CeraVe®)
- En casos extremos se **valorará la conveniencia de administrar tratamientos farmacológicos** como antihistamínicos o corticoides (p. ej Prednisona 30 mg/3 días) para aliviar los síntomas.

5. **EXANTEMA CUTÁNEO:** aparición de erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa

- Prevención: utilizar protectores solares
- Hidratación importante y emolientes (varias veces al día):  
p ej. Cerave®, cremas urea 10% lactato de amonio 12% o geles hidratantes aloe o glicerina
- Rash de bajo grado: corticoides tópicos de baja potencia (p. ej hidrocortisona o triamcinolona) y si es necesario escalar a corticoides de media potencia
- Si exantema extenso y no respuesta o empeoramiento: corticoides orales en pulsos cortos como Prednisona 30 mg/3 días. Consulta a Dermatología

**Modificaciones de las dosis recomendadas por Reacciones cutáneas, incluidos los trastornos de las uñas**

Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Talquetamab hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o a los valores iniciales</li> </ul>
-----------	---