



La trofosfamida es un antineoplásico perteneciente al grupo de los agentes alquilantes. Se trata de un profármaco que se administra exclusivamente por vía oral, el cual es metabolizado principalmente a ifosfamida (y en menor medida a ciclofosfamida), que a su vez se metaboliza al fármaco alquilante activo: mostaza de ifosforamida.

USO CLÍNICO

En Pediatría se ha estudiado principalmente en los siguientes usos (**E:** *off-label*):

- En monoterapia o en combinación con etopósido u otros fármacos como terapia de mantenimiento en sarcomas de tejidos blandos tipo rhabdomyosarcoma y en sarcomas óseos como el sarcoma de Ewing.
- También hay estudios de su uso en neuroblastoma, retinoblastoma, tumores germinales, ependimoma, meduloblastoma, gliomas, PNET supratentoriales y otros tumores del sistema nervioso central (SNC).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Terapia de mantenimiento en sarcomas de tejidos blandos tipo rhabdomyosarcoma:

150 mg/m²/día divididos en 2-3 dosis (según el mejor ajuste a comprimidos enteros) los días 1-10 de cada ciclo de 28 días, en combinación con etopósido/idarubicina.

Terapia de mantenimiento para sarcoma de Ewing:

Dosis: 150 mg/m²/día los días 1-10 de cada ciclo en ciclos de 28 días, en monoterapia.

Tratamiento de gliomas y otros tumores del SNC:

Dosis: 100 mg/m²/día durante 21 días en ciclos de 28 días en combinación con etopósido.

Ajustes de dosificación:

Existen protocolos en los que se recomienda el cálculo de la dosis de trofosfamida por kg de peso en lugar de por metro cuadrado de superficie corporal en pacientes menores de 10 kg, aplicando la conversión de 1 m² = 30 kg de peso. Sin embargo, se debe comprobar las recomendaciones de ajuste de dosis según la edad y peso del paciente en cada protocolo.

En general, la mielotoxicidad de trofosfamida a las dosis empleadas en los ensayos mencionados anteriormente suele ser leve. Sin embargo, en caso de mielotoxicidad grave, generalmente manifestada como leucopenia o trombocitopenia grave, se deberá valorar una reducción de dosis o incluso la interrupción del tratamiento hasta la recuperación hematológica.

Insuficiencia renal o hepática:

La trofosfamida es un fármaco que precisa activación mediante metabolismo hepático, por lo que, en caso de insuficiencia hepática, podría reducirse su velocidad o magnitud de activación y promoverse su metabolismo por vías alternativas, resultando en potencial ineficacia del tratamiento, así como un mayor riesgo de sufrir neurotoxicidad secundaria a trofosfamida. No existen recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, debido a la excreción renal, tanto de la trofosfamida como de sus metabolitos, se debe monitorizar estrechamente la toxicidad en estos pacientes y reducir la dosis en caso necesario. Los metabolitos de trofosfamida son dializables, por lo que en pacientes dializados deben coordinarse los tiempos de administración del fármaco y de diálisis.

Administración:

Vía oral. Administrar preferentemente con las comidas y, en caso de administrar una única dosis diaria, es preferible la administración matutina.

Se precisa asegurar una buena hidratación del paciente durante el tratamiento para mantener un ritmo diurético adecuado. Como ocurre con otras oxazafosforinas, se puede valorar la administración concomitante de MESNA para evitar toxicidad urotelial debida a la formación de acroleína.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
- Inmunosupresión grave.

PRECAUCIONES

Se recomienda utilizar con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Hipoalbuminemia: aumento del riesgo de neurotoxicidad asociada.
- Afectación tumoral de la médula ósea o insuficiencia medular severa: puede potenciar la mielotoxicidad del tratamiento.
- Leucopenia o trombocitopenia previas al inicio del tratamiento.
- Infecciones activas o latentes.

Durante el tratamiento deben realizarse controles periódicos de función renal y hematuria debido a la potencial aparición de nefrotoxicidad y cistitis hemorrágica; esta última, junto a la mielotoxicidad, son las dos principales toxicidades limitantes de dosis al ser dosis dependientes. Debido a la mielotoxicidad se prefiere repartir la dosis diaria en 2 o 3 tomas.

Debe valorarse administrar profilaxis antimicrobiana contra *Pneumocystis carinii* mientras dure el tratamiento con trofosfamida.

El tratamiento con trofosfamida puede producir disfunción gonadal o esterilidad, por lo que se recomienda valorar aplicar métodos de preservación de la fertilidad previamente al inicio del tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica (no hay datos específicos en pacientes pediátricos).

- Mielotoxicidad (mayoritariamente leucopenia, en menor grado trombocitopenia y anemia) e infecciones.
- Retraso en la cicatrización de heridas.
- Alopecia e irritación de piel y mucosas.
- Toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos).

Con menor frecuencia pueden aparecer reacciones alérgicas (pueden darse reacciones cruzadas con otras oxazafosforinas), nefrotoxicidad, neurotoxicidad y cistitis hemorrágica (con menor frecuencia que otras oxazafosforinas).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Al tratarse de un profármaco cuya bioactivación es catalizada principalmente por CYP3A4 y CYP2B6 del citocromo P450, su eficacia se verá potencialmente reducida por aquellos fármacos que inhiban su actividad (como por ejemplo antifúngicos triazólicos, inhibidores de la proteasa del VIH o aprepitant/fosaprepitant; debe evitarse el uso de los últimos como antieméticos en esquemas que contengan trofosfamida) y su toxicidad potenciada por inductores enzimáticos (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína...).
- Los inhibidores enzimáticos pueden potenciar el metabolismo de trofosfamida por vías alternativas, produciéndose en mayor cantidad metabolitos responsables de su nefro y neurotoxicidad.
- Alopurinol: parece potenciar la mielotoxicidad de trofosfamida.
- No se deben administrar vacunas atenuadas, BCG ni terapias celulares durante el tratamiento con trofosfamida. También debe tenerse en cuenta que, debido a la potencial inmunosupresión, el tratamiento con trofosfamida puede falsear aquellas pruebas que pretendan evidenciar una respuesta inmune.
- Trofosfamida reduce significativamente los niveles de pseudocolinesterasa, por lo que el efecto de suxametonio puede verse potenciado y conducir a una apnea prolongada.

DATOS FARMACÉUTICOS

Medicamento no comercializado en España, debe importarse como medicamento extranjero mediante la plataforma de Medicamentos en Situaciones Especiales (AEMPS).

Excipientes: los comprimidos de trofosfamida pueden contener lactosa, por lo que estaría contraindicado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

Conservación: conservar los comprimidos a temperatura ambiente, por debajo de 25 °C.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace Presentaciones

correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Trofosfamida. Fichas técnicas de Medicación en Situaciones Especiales del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/02/2020].
- Hartmann JT, Kopp HG, Gruenwald V, *et al.* Randomised phase II trial of trofosfamide vs. doxorubicin in elderly patients with untreated metastatic soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124:152-160.
- Kinderkrebsinfo.de. Registro de ensayo clínico CWS-2007-HR: A randomised phase-III trial of the Cooperative Soft-Tissue-Study-Group for localised high-risk habdomyosarcoma and localised Rhabdomyosarcoma-like Soft Tissue Sarcoma in children, adolescents, and young adults [registrado el 26/03/2010, actualizado el 17/09/2019, consultado el 17/03/2020]. Disponible en: https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws_2007_hr/index_eng.html
- Raciborska A, Bilska K, Rodríguez-Galindo C. Maintenance treatment with trofosfamide in patients with primary bone Ewing Sarcoma - single center experience. *Dev Period Med*. 2019;23(1):39-44.
- Trofosfamide. Drugbank [base de datos en Internet] [actualizado el 02/02/2020, consultado el 14/02/2020]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12902>
- Wagner A, Hempel G, Boos J. Trofosfamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the oral treatment of cancer. *Anticancer Drugs*. 1997;8:419-431.
- Wolff JE, Westphal S, Mölenkamp G, *et al.* Treatment of paediatric pontine glioma with oral trofosphamide and etoposide. *Br J Cancer*. 2002;87(9):945-949.
- Wolff JEA, Boos J, Krähling KH, *et al.* Second temporal remission in a malignant glioma with trofosfamide and etoposide: a case report. *Klin Padiatr*. 1996;208(4):190-192.
- Wolff JEA, Mölenkamp G, Westphal S, *et al.* Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*. 2000;89(10):2131-2137.

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).