

Extravasación de citostáticos

*Fernando Busto Fernández¹, Elena Fernández Gabriel¹,
María Mateos Salvador¹, Teresa Calleja Chuclá¹*

*¹Farmacéuticos de Hospital. Servicio de Farmacia
Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España
e-mail: fernando.busto.fernandez@sergas.es*

Resumen

La extravasación de un agente antineoplásico consiste en la fuga accidental fuera del vaso sanguíneo durante su administración endovenosa, infiltrando el tejido perivascular subcutáneo o subdérmico. Sus consecuencias clínicas pueden abarcar desde dolor local transitorio hasta la necrosis tisular, que puede desembocar en pérdida funcional permanente del miembro afectado. Los factores de riesgo que incrementan la frecuencia y/o gravedad de la extravasación están relacionados con el paciente, fármaco (vesicante, irritante o no agresivo) y técnica de administración. Como medidas de prevención destacan la

formación continuada a los profesionales sanitarios, la instrucción al paciente para que alerte del inicio incipiente y la correcta selección del acceso vascular y material para la punción.

Es importante que en las unidades de administración de quimioterapia exista un protocolo para manejo de las extravasaciones y se registren las producidas.

El tratamiento de la extravasación depende del agente causal y contempla medidas no farmacológicas (por ejemplo, aplicación de frío o calor) y farmacológicas. Como antídotos específicos se utilizan dimetil-sulfóxido, tiosulfato sódico e hialuronidasa.

Palabras clave: Extravasación de materiales terapéuticos y diagnósticos, antineoplásicos, efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos.

Abstract

The extravasation of antineoplastic agents consists of the accidental leakage out of the blood vessel during the intravenous administration, infiltrating the subcutaneous or subdermal perivascular tissue. The clinical consequences can range from transient local pain to tissue necrosis, which can lead to permanent functional loss of the affected limb. The risk factors that increase the frequency and / or severity of the extravasation are related to the fragility of the patient, type of drug (vesicant, irritant or non-aggressive) and administration technique.

Prevention measures include continuing training for healthcare professionals, instructing the patient to alert them to the incipient onset and the correct selection of vascular access and material for puncture.

In chemotherapy administration units, it is important to have a protocol in place to manage extravasations and to record those produced.

The treatment of extravasation depends on the causative agent and includes non-pharmacological measures (for example, application of cold or heat) and pharmacological measures. Dimethyl sulfoxide, sodium thiosulfate and hyaluronidase are used as specific antidotes.

Keywords: Extravasation of therapeutic and diagnostic materials, antineoplastic drugs, side effects and drug-related adverse reactions.

Introducción

La quimioterapia antineoplásica administrada en infusión intravenosa es actualmente la modalidad terapéutica más empleada para combatir los diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, administrar un régimen de quimioterapia de este tipo supone un reto de seguridad, no sólo debido a los efectos adversos asociados, sino también al riesgo de extravasación durante la administración.

La extravasación de antineoplásicos se define como la fuga accidental de un fármaco citotático durante su administración endovenosa fuera del vaso, infiltrando el tejido perivascular subcutáneo o subdérmico. Sus consecuencias clínicas pueden abarcar desde dolor local

transitorio hasta la necrosis tisular, que puede desembocar en pérdida funcional permanente del miembro afectado (Figura 1). Así pues, cada caso de extravasación debe ser tratado como una urgencia médica.

Se desconoce la incidencia exacta de extravasaciones debido a la ausencia de registros centralizados. La bibliografía publicada recoge que puede oscilar entre el 0.1% y el 6% cuando se administra a través de un acceso venoso periférico y entre el 0.26% y el 4.7% cuando se administra a través de un acceso venoso central.

La consecuencia clínica de la extravasación

vendrá fundamentalmente determinada por el fármaco administrado. Los citostáticos se clasifican según su capacidad potencial de agresión tisular en vesicantes, irritantes y no agresivos (Tabla 1):

- Los fármacos vesicantes pueden provocar la formación de ampollas o vesículas, el posterior desprendimiento de la piel e incluso necrosis tisular. Dentro de este grupo, aquellos fármacos que se unen al ADN tisular tienen potencial de producir daño más severo, es el caso de las antraciclinas (ej. idarubicina) y agentes alquilantes (ej. melfalán).



Figura 1: Eritema cutáneo provocado por un citostático irritante (imagen izquierda), ampollas (centro) y necrosis tisular (derecha) debidas a extravasación de citostático vesicante.

Fuente: Onesti MG, Carella S, Fioramonti P, et al. *Chemotherapy Extravasation Management: 21-Year Experience*. Ann Plast Surg. 2017;79:450-57.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos antineoplásicos disponibles según su riesgo de agresión tisular por extravasación:

VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS	
Amsacrina	Trióxido de arsénico	Alemtuzumab	Ipilimumab
Busulfan	AzaCITIDina	Asparraginasa	Irinotecan
Carmustina	Bendamustina	Avelumab	Metotrexato
DACTINomicina	Bortezomib	Bevacizumab	OBINutuzumab
DAUNOrubicina	CISplatino	Bleomicina	Nivolumab
DOXOrubicina	Dacarbazina	Blinatumomab	PANitumumab
Epirubicina	DOCEtaxel	Brentuximab vedotin	Pembrolizumab
IDArubicina	DOXOrubicina liposomal pegilada	Cabazitaxel	Pemetrexed
Melfalan	Etopósido liposomal	CARBOplatino	PERTuzumab
Mitomicina	Etoposide	Carfilzomib	Pralatrexate
Estreptozocina	Fluorouracilo	Cetuximab	Ramucirumab
Treosulfan	Gemcitabina	Cladribina	Raltitrexed
VinBLAStina	Ifosfamida	Ciclofosfamida	RiTUXimab
VinCRIStina	MitoXANTRONE	Citarabina	RomiDEPsina
Vindesina	*Oxaliplatino	Daratumumab	Temsirolimus
Vinorelbina	*PACLitaxel	Dinutuximab	Tiotepa
	*PACLitaxel-nab	Durvalumab	Topotecan
	Teniposido	EriBULina	Trastuzumab
	Trastuzumab emtansina	Inotuzumab ozogamicina	

*También considerados vesicantes de bajo riesgo.

- Los fármacos irritantes pueden causar eritema cutáneo, inflamación y dolor o irritación en el sitio de extravasación, sin formación de ampollas. También se consideran irritantes aquellos medicamentos que, sin producirse extravasación, pueden causar sensación de ardor a su paso por la vena durante la administración. Dentro de este grupo, oxaliplatino y paclitaxel también pueden actuar como vesicantes de riesgo bajo.
- Los fármacos no agresivos serán todos aquellos que no se puedan incluir en las categorías anteriores, dentro de este grupo se encuentran los anticuerpos monoclonales.

Factores de riesgo

Ciertos factores aumentan el riesgo de sufrir una extravasación. Los factores de riesgo asociados con la extravasación pueden estar relacionados con el agente quimioterápico infundido, con el paciente o con la técnica de administración. Es importante la identificación adecuada de los factores potenciales para instaurar medidas preventivas y minimizar el riesgo de extravasación en algunos pacientes.

Dentro de los factores relacionados con el agente infundido se incluye el tipo de fármaco y sus características vesicantes, irritantes o no agresivas, como veíamos anteriormente. Pero también influyen otras características del agente que se infunde a tener en cuenta y que influyen en el riesgo de extravasación, como son el pH, los excipientes, la concentración o la osmolaridad.

Si abordamos los factores relacionados con el paciente hay un aumento del riesgo en el caso de pacientes con mala integridad venosa, con venas de pequeño calibre o con miembros con retorno linfático y/o venoso comprometido. Aumenta el riesgo de extravasación cierta medicación concomitante de los pacientes como son los depresores del sistema nervioso central o si tienen comorbilidades relacionadas con el sistema circulatorio. Otro aspecto a tener en cuenta son los pacientes que no pueden comunicar la sintomatología de una extravasación, como es el caso de niños, pacientes con alteraciones psiquiátricas o por barreras idiomáticas. Vigilar la administración e informar al paciente para que pueda reconocer los primeros síntomas de extravasación es una medida básica de prevención.

En el caso de los pacientes con cáncer pueden existir un riesgo adicional debido a que muchos de ellos reciben infusiones persistentes. Las canulaciones múltiples de las venas donde se infunde la quimioterapia pueden estar duras o esclerosadas. El riesgo aumenta si han recibido previamente otro tratamiento de quimioterapia, mastectomía, linfadenectomías axilares, radioterapia en la zona de infusión... Algunos pacientes sufren efectos secundarios del tratamiento como la neuropatía periférica que puede ser un factor potencial para sufrir una extravasación.

Entre los factores relacionados con la técnica de administración se encuentran la duración (a mayor duración, mayor exposición tisular y cuanto más lentamente se administra el medicamento menor cantidad se extravasa, pero también se detecta con mayor dificultad). Otro factor a tener en cuenta es el volumen de infiltración (a mayor cantidad, mayor riesgo de daño tisular). Además, hay que seleccionar adecuadamente el tipo de catéter, el tamaño de la cánula, la zona de infusión... Hay mayor riesgo de extravasación en las perfusiones que en los bolus intravenosos o en el uso de vías periféricas con respecto a las centrales.

No se recomienda la administración de fármacos vesicantes por vía periférica en bombas de infusión. En relación a los sistemas automáticos de perfusión, si se produce una extravasación, el sistema continuará inyectando el medicamento a la misma velocidad que lo hacía en el vaso sanguíneo. También en este apartado puede incluirse un mayor riesgo de extravasación si el personal sanitario está mal adiestrado o por su inexperiencia, la falta de tiempo en la práctica asistencial, distracciones...

Prevención

Las actuaciones más efectivas para disminuir la incidencia y gravedad de las extravasaciones se basan en medidas preventivas. Las más importantes son:

1) Programas de formación continuada dirigido a los profesionales de la salud

Dirigidos principalmente a personal médico y de enfermería, estos programas formativos son la base para una administración de quimioterapia segura y ponen de relieve la importancia de la prevención frente a la reacción ante una extravasación. Se recomienda que el

personal asista a estos programas anualmente o, como mínimo, cada 2 años.

2) Instruir al paciente

Es necesario explicar a los pacientes los principales síntomas de una extravasación e instruirlos para que comuniquen cualquier molestia, dolor, enrojecimiento o hinchazón en la zona de infusión. El personal de enfermería debe monitorizar frecuentemente la administración de los tratamientos de quimioterapia y no debe subestimar la importancia de cualquier síntoma referido por el paciente, debiendo verificar el punto de infusión y la permeabilidad venosa inmediatamente.

3) Selección de acceso vascular

La quimioterapia intravenosa se puede administrar de dos maneras:

- a. Vena periférica adecuada: Se deben evitar las venas pequeñas y/o frágiles, miembros con retorno venoso y/o linfático disminuido (mastectomía, tumor invasivo, etc.), venas en malas condiciones (flebitis, varices, etc.) y zonas de flexión y el dorso de la mano (por la proximidad de nervios y tendones). También se deben evaluar

otros aspectos: edad del paciente, presencia de diabetes; uso de esteroides; historial de venopunciones anteriores; historia de disección de ganglios linfáticos axilares y presencia de linfedema

Si el orden de administración no está protocolizado, se deberán administrar primero los medicamentos vesicantes (si hay más de uno primero el de menor volumen), luego irritantes y no irritantes ni vesicantes al final.

- b. Acceso venoso central: Se puede realizar mediante sistemas implantables (Ej: Port-a-cath). Se utiliza para la administración de medicamentos en perfusión continua y en pacientes que no tienen acceso periférico.

4) Selección apropiada de cánula y aguja:

La cánula ideal es aquella que permite el flujo de sangre de forma permanente y que no se desplace. Se recomienda usar el tamaño más pequeño de una cánula adecuada en la vena más grande disponible. Se debe evitar el uso de agujas metálicas con aletas (palomitas) y se prefieren los catéteres cortos de plástico y de diámetro pequeño (del calibre 21G o 23G).

Principales guías de extravasación de citotóxicos

Publicadas por organizaciones o agencias sanitarias, destacan:

a) Guías Internacionales:

British Columbia Cancer Agency: Guía canadiense actualizada en 2016.

NHS: Guía publicada por el Servicio Nacional de Salud británico, actualizada en 2019.

ESMO: Publicada por Sociedad Europea de Oncología Médica, actualizada en 2012.

b) Guías de la propia institución:

En todas las unidades clínicas en las que se administra quimioterapia deben existir protocolos estandarizados y validados que incluyan la definición y diagnóstico de extravasación, factores de riesgo, pautas para la prevención, tratamiento y notificación. Es fundamental documentar las extravasaciones, describiendo aspectos relacionados con el paciente (edad, estado de las venas...), del tratamiento administrado (nombre del medicamento, tipo de infusión, acceso utilizado...), los efectos producidos (signos y síntomas, área de extravasación), el tratamiento utilizado (medidas

generales, administración de antídoto) y su eficacia, con el fin de conocer la incidencia en la institución y optimizar la administración de los tratamientos.

Manejo de extravasación

En las unidades donde se lleven a cabo perfusiones de medicamentos citostáticos, debe haber un protocolo escrito, así como kits de tratamiento para tratar una extravasación de un medicamento concreto (Tabla 2).

Manejo no farmacológico

A.-Medidas generales

1. Parar la infusión del fármaco citostático. La dosis restante se administrará por otra vía y, preferiblemente, en otra extremidad.
2. Retirar equipo de infusión, pero no el catéter.
3. Aspirar a través de la vía 5-10 ml de sangre con la finalidad de extraer la máxima cantidad posible de fármaco extravasado.
4. Extraer la vía de administración.
5. Localizar el botiquín de extravasación y, una vez abierto, leer las instrucciones

- que afecten al fármaco extravasado. Documentar la extravasación, una vez finalizado el tratamiento.
6. Aplicar medidas con frío/calor según citostático extravasado.
 7. Elevar la extremidad afectada a un nivel superior al del corazón, para evitar la formación de edema.
 8. No aplicar ningún tipo de presión en la zona, ni emplear vendajes.
 9. Se avisará al médico responsable del paciente, o en su ausencia, al médico de guardia
 10. Se evitará la fotoexposición de la zona afectada.
 11. Reponer el botiquín de extravasación.

B.-Aplicación frío/calor

Frijo: Aplicar frijo seco, la primera hora, tanto como tolere el paciente, y luego 3-4 veces al día durante 15-20 minutos, durante 48-72 horas.

Calor: Aplicar calor seco moderado, 3-4 veces al día (respetando descanso nocturno) durante dos días. Si hubiera que administrar hialuronidasa, administrar 30 minutos antes.

Manejo farmacológico

Antídotos específicos:

Dimetil sulfoxido (DMSO) 99%: Se aplicará, Se aplicará vía tópica en el doble del área afectada, 2 gotas/4cm², durante 15-20 minutos. Se deja secar al aire sin presionar. Aplicar cada 6-8 horas durante 7-14 días.

Hialuronidasa: Administrar por vía subcutánea (5-6 punciones). Si concentración 1500 UI/ml administrar punciones de 0,1ml; si concentración de 150 UI/ml punciones de 0,2-0,5 ml.. Utilizar agujas de 25G.

Tiosulfato sódico 1/6M: Administrar por vía subcutánea en 6 punciones de 0,5 ml alrededor de la zona afectada. Utilizar agujas de 25G. (Preparación a partir de Tiosulfato 10%:4 ml + 6 ml agua para inyección. Preparación a partir de Tiosulfato 25%: 1.6 ml + 8.4 ml agua para inyección.)

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento en la extravasación según el citostático extravasado.

CITOSTÁTICO EXTRAVASADO	MANEJO NO FARMACOLÓGICO	MANEJO FARMACOLÓGICO
<u>Alcaloides de la vinca</u> Vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina	CALOR	Hialuronidasa (Subcutánea)
<u>Epidoflotoxinas</u> Etopósido, tenipósido		
<u>Taxanos</u> Docetaxel y paclitaxel	FRIO	
<u>Antraciclinas no liposomales</u> Daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina <u>Antraciclina liposomales</u> Doxorrubicina liposomal, daunorrubicina liposomal	FRIO	DMSO 99% (Tópico)
Fluorouracilo		
Mitomicina		
Carboplatino Cisplatino		
Dacarbazina Mecloretamina	FRIO	Tiosulfato 1/6M (Subcutáneo)
Oxaliplatino	CALOR	
Aflibercep, anticuerpos, monoclonales, asparraginasas, bleomicina, bortezomib, brentuximab, vedotin, cabacitaxel, carfilzomib, cladribina, clofarabina, citarabina, eribulina, fludarabina, gemcitabina, Inmunoterapia, inotuzumab, ozogamicin, metotrexato, mifamurtida, pemetrexed, pentostatina, pixantrona, raltitrexed, temsirolimus, tiotepa, trastuzumab, emtansina.	FRIO	Medidas generales

Botiquín de extravasación

El botiquín de extravasación debe estar ubicado en el control de enfermería de las Unidades donde se administren fármacos anti-neoplásicos. Este botiquín debe contener:

Material fungible:

- Jeringas (1 ml, 2 ml y 10 ml),
- Gasas y compresas estériles,
- Antisépticos: alcohol de 70° y povidona yodada,
- Medios físicos: bolsas frío/ calor seco.

Medicación:

- DMSO 99%,
- Tiosulfato sódico 1/6 M,
- Hialuronidasa.

Hoja de registro de extravasaciones.

Instrucciones manejo extravasación.

Hoja de registro de una extravasación de citostáticos

Es necesario hacer un registro individualizado siempre que se produce una extravasación

de un fármaco citostático, ya que nos permite hacer un seguimiento de la evolución de la lesión producida y la posibilidad de actuar en caso de que surjan complicaciones.

La hoja de registro ha de proporcionar información sobre los siguientes aspectos de la extravasación:

- Servicio/Unidad donde se produce la extravasación.
- Nombre de la enfermera que registra el incidente.
- Fecha y hora en que se produce la extravasación.
- Lugar de punción.
- Fármaco extravasado, forma de administración y cantidad infiltrada.
- Otros fármacos que se hubieran administrado antes por la misma cánula, forma de administración y concentración.
- Medidas iniciales aplicadas.

Más información en:

Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016;7:87-97.

Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii167-vii173

Grupo Farmacéutico Onco-Hematológico Catalano-Balear. Grupo de extravasación: Mateu J, Massó-Muniesa J, Clopés A, et al. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp* 1997; 21: 187-94.

Onesti MG, Carella S, Fioramonti P, et al. Chemotherapy Extravasation Management: 21-Year Experience. *Ann Plast Surg*. 2017;79:450-57.

Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos [Update in the management of extravasations of cytostatic agent]. *Farm Hosp*. 2012;36:34-42.

BCCancer Agency. Prevention and Management of Extravasation of Chemotherapy [Internet]. Vancouver: BCCancer.bc.ca; 2014-[actualizada en enero del 2016; acceso en Marzo del 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/III_20_ExtravasationManagement.pdf

BCCancer Agency. Extravasation Hazard Table (Systemic Therapy Policy III-20) [Internet]. Vancouver: BCCancer.bc.ca; 2014-[acceso en Marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Documents/Extravasation%20Hazard%20Table.pdf>