

EXTR AVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Autores: Dra. Magali Rebollo*, Dr. Darío Barsotti*
Colaboradores: Eduardo Lagomarsino* Estela María Torrecilla**
*Hospital Nacional de Pediatría Prof Dr. "J P Garrahan"
**Hospital Notti, Mendoza

DEFINICIÓN

La extravasación se define como la salida no intencionada de líquido intravenoso hacia los espacios perivascular y subcutáneo. Es una de las complicaciones más importantes que se pueden presentar durante la administración de citostáticos y, aunque es poco frecuente, sus consecuencias pueden llegar a ser muy graves, y requerir la actuación quirúrgica, en algunos casos. La reducción del riesgo de extravasaciones se debe basar fundamentalmente en las medidas preventivas. Se recomienda la aplicación de protocolos estandarizados de trabajo en las instituciones encargadas de la administración de quimioterapia.^{1,2,3}

INCIDENCIA

La incidencia exacta de extravasaciones de agentes antineoplásicos durante la administración intravenosa se desconoce. Se estima una frecuencia^{2,3,4,5,6,7} entre el 0,1 y el 6% de las infusiones periféricas, y probablemente menor a través de catéteres centrales; aunque dependiendo de la institución y de la población estudiada, se han llegado a reportar tasas tan altas como 11% en niños y 22% en adultos.^{8,9}

El agente más vesicante es la doxorubicina, por lo que es la más frecuentemente implicada en las extravasaciones; el segundo lugar en frecuencia lo ocupan el resto de las antraciclinas y los alcaloides de la vinca.¹⁰

CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS

La magnitud del efecto tóxico local derivado de la extravasación dependerá del volumen, concentración y potencial vesicante de la droga, el tiempo de exposición y la zona donde se produzca.³

Los citostáticos pueden clasificarse (Tabla 1), en función de su capacidad agresiva tisular, en tres grandes grupos.^{1,11}

1. *No agresivos*: Agentes que usualmente no causan problemas de importancia cuando se extravasan.
2. *Irritantes*: Provocan distintos grados de irritación local sin progresar a la necrosis.
3. *Vesicantes*: capaces de causar necrosis tisular una vez extravasados. Estos a su vez se pueden subdividir en fármacos que se unen al ADN, con una acción tóxica más prolongada, y fármacos que no se unen al ADN, con una duración menor del efecto tóxico. Los citostáticos que se unen al ADN, como las antraciclinas, son inicialmente absorbidos por endocitólisis a nivel local y causan la muerte directa de las células que, al lisarse, liberan los complejos citostático-ADN absorbidos. Las células circundantes captan de nuevo estos complejos y se inicia así un proceso local de "liberación y captación" que se prolonga por largo tiempo. Se pueden detectar altos niveles de citostático y sus metabolitos en los tejidos circundantes al lugar de la extravasación durante meses. Los citostáticos que no se unen al ADN, como los alcaloides de la vinca o los taxanos, pueden eliminarse o metabolizarse en el tejido afectado, lo que limita su grado de lesión tisular.^{5,6}

Esta clasificación es solo orientativa. Según los autores, puede aparecer un mismo fármaco clasificado en diferentes grupos o subgrupos, ya que existen reportados casos aislados de distintos niveles de agresión para una misma droga.

DIAGNÓSTICO Y CURSO CLÍNICO DE LA EXTRAVASACIÓN

La extravasación de un fármaco citostático puede producir en lo inmediato: ardor, dolor y/o prurito. El paciente puede presentar, también, al inicio del cuadro, hinchazón, piel fría o caliente, eritema o palidez. El dolor no siempre está presente inicialmente y es posible que el paciente no presente ningún síntoma o que estos sean leves. Los signos que ayudan a la confirmación de la sospecha clínica son la presencia de disminución del flujo de la infusión, el aumento de la resistencia en la jeringa durante la infusión en bolo y/o la *ausencia de retorno venoso* en la aspiración del acceso vascular.^{1,7,12,13,14}

Es importante tener en cuenta que la extravasación no tiene por qué producirse cerca del punto de inyección; puede verificarse en un punto de la vena diferente al de la venopunción relacionado con extracciones sanguíneas o venopunciones previas distales a la misma vena.¹⁴

A diferencia de la extravasación por vía periférica, en el caso de las vías centrales, los síntomas iniciales más frecuentes son el dolor, sensación de quemazón, puntadas, hormigueo, eritema y/o edema en tórax. Pueden referir también disnea, sensación de malestar inespecífica, tos, palpitaciones y/o fiebre.^{1,15}

Tabla 1. Clasificación de los citostáticos según su capacidad de daño tisular tras su extravasación

| VESICANTES | IRRITANTES | NO AGRESIVOS |
|------------------------|------------------------------------|---------------|
| Amsacrina | ALTO RIESGO | Asparaginasa |
| Cisplatino > 0,4 mg/ml | Daunorubicina liposomal pegilada | Bortezomib* |
| Dactinomicina | Docetaxel | Carboplatino* |
| Daunorrubicina | Doxorubicina liposomal pegilada | Citarabina |
| Doxorrubicina | Oxaliplatino | Cladribina |
| Epirubicina | BAJO RIESGO | Fludarabina* |
| Ibrutumomab tiuxetan | Bendamustina* | Ifosfamida† |
| Idarrubicina | Bleomicina* | Irinotecán* |
| Mecloretamina* | Busulfán* | Metotrexato |
| Mitomicina | Carmustina* | Pegaspargasa |
| Mitoxantrona | Ciclofosfamida‡ | Pemetrexed* |
| Paclitaxel | Cisplatino < 0,4 mg/ml | Pentostatina* |
| Trabectedina | Dacarbazina | Raltitrexed* |
| Vinblastina | Doxorubicina liposomal no pegilada | Topotecán |
| Vincristina | Estramustina* | |
| Vindesina | Estreptozocina* | |
| Vinflunina* | Etopósido* | |
| Vinorelbina | Fluorouracilo | |
| | Fotemustina* | |
| | Gemcitabina | |
| | Melfalán* | |
| | Tenipósido* | |
| | Tiotepa* | |

Modificado de: Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42.

* Según su mecanismo de acción o características fisicoquímicas o estudios animales, sin casos o estudios descriptivos en seres humanos.

† En algún caso podría ser irritante.‡ En gran cantidad podría ser vesicante/irritante.

Extravasación de agentes irritantes: cuando se extravasan agentes irritantes, pueden aparecer quemazón, escozor, eritema, edema, dolor a la presión en la zona de extravasación y más raramente ampollas. Pese a los signos inflamatorios, no llega a producirse necrosis tisular. Flebitis, hiperpigmentación y esclerosis pueden desarrollarse a lo largo del trayecto venoso. Los síntomas persisten durante poco tiempo y suelen curar sin dejar secuelas significativas.^{1,3,10,16}

Extravasación de agentes vesicantes: los agentes vesicantes, en cambio, se caracterizan por producir un daño tisular más intenso y duradero que incluso puede llegar a la *necrosis tisular* de la zona afectada. Los signos y síntomas iniciales consisten en escozor, eritema y edema de la zona de infusión. Pueden ser poco evidentes y aparecer horas a días después de la extravasación. La reacción inflamatoria se incrementa con el tiempo, aumenta el eritema, se indura la zona y aparece dolor persistente que se intensifica a la presión. Días a semanas después, se manifiesta la necrosis tisular con la aparición de ampollas y escaras en la zona de extravasación. Cuando la cantidad de líquido extravasado ha sido escasa, los síntomas y signos desaparecen a las pocas semanas. Sin embargo, en los casos en los que la cantidad extravasada es abundante, se forma una escara necrótica amarillenta que llega a ulcerarse y que puede persistir, incluso, hasta durante meses. La úlcera no suele mostrar tendencia a la granulación ni a la reepitelización. Si no se desarrolla una úlcera, puede permanecer por largo tiempo una zona edematosa o indurada que suele hiperpigmentarse.^{1,4,10,16}

En los casos más graves llega a afectarse estructuras profundas (tendones, músculos, articulaciones, vasos y/o nervios), que de no ser adecuadamente tratadas, pueden dejar secuelas cicatrizales graves y permanentes.^{1,10}

Complicaciones de las extravasaciones

Infeciosas: celulitis, formación de abscesos, infección sistémica a punto de partida de un proceso infeccioso local, en el contexto de un paciente inmunocomprometido.

Secuelas cicatrizales: fibrosis, induraciones, hiperpigmentación de la piel, síndrome de compresión nerviosa, impotencia funcional y/o contractura de las articulaciones comprometidas, escaras profundas y/o amputación del miembro afectado por proceso necrótico .

Parestesias/ neuropatías: luego de la extravasación de alcaloides de la vinca.¹

Fenómeno de evocación o de recuerdo^{1,10,16,17}: pueden observarse signos de extravasación en el lugar donde se había producido una extravasación previa, al administrar de nuevo el mismo citostático, aunque la infusión sea en un lugar diferente. Se describe este fenómeno también en pacientes con el antecedente de tratamiento radiante. El mecanismo fisiopatológico se desconoce.

*Cáncer cutáneo en la zona de extravasación de doxorubicina.*¹⁸

Las extravasaciones a través de un catéter central, si bien son más infrecuentes, están asociadas a severas complicaciones. Desde úlceras de difícil curación en tórax hasta mediastinitis, pericarditis, derrame pleural, neumotórax, arritmias, sepsis asociada al catéter, trombosis, tromboembolismo pulmonar, etc.^{1,17}

Diagnóstico diferencial

Reacciones de hipersensibilidad local: cursan con eritema, urticaria, prurito e incluso dolor alrededor del sitio de inserción de la cánula y/o a lo largo del trayecto venoso. Suelen desaparecer espontáneamente en poco tiempo, entre media hora a un día o una vez "lavada" la vena.^{1,12} Las drogas que pueden causar estas reacciones son asparaginasa, cisplatino, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, fludarabina, mecloretamina y melfalán.¹²

Flebitis química y tromboflebitis: estas son las complicaciones más frecuentemente asociadas a la infusión periférica de citostáticos¹. Clínicamente, se destaca por dolor localizado, quemazón, edema y eritema siguiendo el trayecto venoso. Se puede palpar un cordón, sobre todo, si se acompaña de esclerosis o trombosis de la vena.¹² Aunque la flebitis mejora en pocos días, pueden pasar varias semanas antes de que las irregularidades de la vena y la sensación de dolor desaparezcan por completo. En nuestro hospital, se utiliza, como tratamiento local en el área afectada, la aplicación de compresas húmedas con sulfato de magnesio al 33%.

Fotosensibilidad: algunos quimioterápicos producen fenómenos de fotosensibilización, descamación, o hiperpigmentación que puede aparecer en el trayecto de las venas en las que se administra la quimioterapia. Suelen ser procesos leves, sin signos inflamatorios locales y autolimitados que mejoran con tratamiento local. Los fármacos más frecuentemente implicados en estas complicaciones son dacarbazina, fluorouracilo, metotrexato, vinblastina, mitomicina, dactinomicina y/o bleomicina. Se debe recomendar a los pacientes no exponerse a las radiaciones solares y emplear fotoprotección.^{1,14,16}

FACTORES DE RIESGO FRENTE A LA EXTRAVASACIÓN

Relacionados con el paciente

1. Imposibilidad de comunicar la sensación de dolor que se produce durante la extravasación (niños pequeños, pacientes con alteración del sensorio tratados con depresores del sistema nervioso central o alteraciones psiquiátricas).
2. Movilización del miembro canalizado y/o de la zona donde está ubicada el catéter durante la infusión (más común en niños pequeños, pacientes con patología neurológica o trastornos psiquiátricos).
3. Fragilidad vascular marcada o pequeño diámetro venoso.
4. Irradiación previa de la zona.
5. Obesidad (dificulta no solo la ubicación de buenos accesos vasculares periféricos, sino también la correcta habilitación de los catéteres implantables).
6. Historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, Síndrome de Raynaud, neuropatías (diabéticos, secundarias a alcaloides de la vinca).

7. Terapia intravenosa previa de larga duración (venas esclerosadas).
8. Venopunciones múltiples. En pacientes enfermos crónicos con antecedentes de compromiso nutricional grave y/o múltiples interurrencias infecciosas, con flebitis que limita los sitios de acceso venoso secundaria a infusión de agentes irritantes (desde antibióticos, nutrición parenteral hasta citostáticos). En el paciente con recaída de cáncer o con segunda enfermedad oncológica, el riesgo de extravasación aumenta conforme a la mayor cantidad de ciclos de tratamientos recibidos.

Relacionados con el medicamento

La magnitud del daño tisular se relaciona con

1. La naturaleza del medicamento extravasado (mayor riesgo con citostáticos vesicantes).
2. El tiempo de exposición.
3. El volumen extravasado.
4. La concentración del fármaco (cuanto mayor es la concentración mayor es el riesgo de lesión tisular).

Relacionados con la técnica de administración o monitoreo

1. Personal no entrenado en la administración de citostáticos y/o el manejo de accesos vasculares centrales.
2. Uso de agujas de acero para las vías periféricas y/o elección de agujas cortas que no se insertan correctamente en el catéter implantable.
3. Múltiples intentos de canulación y/o extracciones sanguíneas previas.
4. Perfusiones venosas de larga duración.
5. Localización inadecuada del acceso periférico.
6. Venopunciones difíciles de monitorizar tapadas con vendas o gasas.
7. Utilización de bombas de perfusión en accesos vasculares periféricos.
8. Falta de monitoreo del profesional a cargo de la infusión.
9. Falta de información a los pacientes y familiares acompañantes sobre las medidas de prevención y los signos de alarma tempranos de una extravasación.^{1,7,12,14,20}

ETIOLOGÍA DE LA EXTRAVASACIÓN

La extravasación es una complicación iatrogénica, inevitable en un cierto porcentaje de casos, debido a las propias características de fragilidad venosa de los pacientes que reciben quimioterapia. Las causas de una extravasación pueden ser varias:

A) En vías periféricas

- » Ruptura de venas frágiles y/o de pequeño calibre.
- » Disrupción de la pared vascular por múltiples punciones previas en la extremidad donde se realiza la infusión.
- » Punción de la pared venosa opuesta al punto de inserción.
- » Desplazamiento de la cánula y rotura de la pared venosa por movilizar la extremidad durante la administración del citostático.
- » Flujo retrógrado de la infusión a través del punto de inserción venosa (en casos de flujo venoso obstruido o sobrepresión de la infusión por bombas, puede producirse una salida de líquido venoso por el punto de venopunción).^{1,6,17}

B) En vías centrales y/o catéteres

- » Separación del catéter del cuerpo del reservorio.
- » Ruptura en el catéter de salida.
- » Ruptura en la membrana del reservorio.
- » Compresión retrógrada excesiva alrededor de la aguja, atribuible a una película de fibrina en la punta del catéter u otra causa que obstruya el flujo de salida.
- » Punción inapropiada del catéter con penetración incompleta o nula de la aguja de inyección en la membrana del reservorio.
- » Retracción espontánea de la punta de catéter introducido en la vena subclavia.

- » Perforación de la vena donde se aloja el catéter.
- » Síndrome "Pinch-off" (compresión mecánica del catéter entre la clavícula y la segunda o tercera costilla que puede provocar su ruptura).^{1,5,6,15,17,19,21}

PREVENCIÓN DE LA EXTRAVASACIÓN

Se sugiere:

- La administración debe ser realizada solamente por personal especializado y entrenado en la detección temprana de una extravasación, cumpliendo con las indicaciones médicas (orden de las drogas, velocidad de infusión, controles clínicos, etc).^{1,12,14}
- Elegir el acceso vascular apropiado para cada paciente. Si existen los factores de riesgo previamente enunciados, las condiciones vasculares periféricas no son adecuadas y/o se requiere infusión continua, la quimioterapia debe administrarse, preferentemente, por accesos venosos centrales.^{1,4,10,12,14,17}
- Preferentemente, las vías periféricas deberían usarse solo en pacientes sin factores de riesgo para extravasaciones, que requieran infusiones cortas en monitoreo continuo y con la seguridad de tener un acceso venoso seguro.^{5,10}
- Si es posible, utilizar vías recientemente colocadas.¹
- Elegir correctamente el sitio de la venopunción. Como primera opción utilizar las venas del antebrazo. Evitar la cara volar de la muñeca, el dorso de la mano y las zonas de flexión próximas a las articulaciones donde el daño de una extravasación puede dejar una mayor secuela funcional.^{1,5,12,14}
- Utilizar catéteres periféricos de diámetro pequeño. En algunas de las revisiones publicadas^{4,7,12,14,19} se recomienda evitar el uso de agujas tipo "mariposa", ya que pueden lesionar la pared dorsal de la vena.
- Iniciar la punción por la parte distal de la vena e ir avanzando en forma proximal hasta lograr una venopunción exitosa.¹⁹ De esta manera, se previene la extravasación en los sitios de venopunción fallidos.
- La zona de venopunción debe quedar visible y no debe ser tapada por gasas.^{1,15}
- Debido a la falta de consenso en la bibliografía, cada centro empleará el orden de administración que considere más oportuno. Generalmente, se recomienda administrar primero el medicamento vesicante y si fueran dos vesicantes, primero el de menor volumen.^{1,5,10,13,17}
- Antes de iniciar la infusión de cada droga, se debe lavar la vena y/o el catéter y comprobar la permeabilidad del acceso con solución fisiológica al 0,9% o dextrosado al 5%. Estos procedimientos de control, deben repetirse durante la infusión y al final de la misma.^{4,5,8,12,14} En el caso de la utilización de vías periféricas para la administración de citostáticos irritantes o vesicantes, no se recomienda la utilización de bombas de infusión.^{1,14} Se debe observar frecuentemente la vía y valorar su cambio ante la mínima sospecha de extravasación.^{8,12} El paciente debe evitar movimientos bruscos de la extremidad canulada.^{1,10,14} En el caso de utilizar catéteres venosos centrales, se aconseja la utilización de bombas de perfusión.^{1,14} De igual manera, es conveniente observar con frecuencia la vía o el área del "bolsillo" del reservorio durante la infusión del citostático^{1,5,19,21}, porque si bien los reservorios han permitido disminuir los riesgos de extravasaciones periféricas, no están exentos, sin embargo, de riesgos.
- Es importante educar al paciente y/o la familia sobre los posibles riesgos de extravasación, para que comunique inmediatamente al médico y/o enfermera cualquier sensación de quemazón, dolor, tumefacción o cambio de coloración en la piel que sienta alrededor de la zona de punción.^{1,5,9,12,13} En los pacientes pequeños que no pueden expresar con claridad los síntomas, no se debe nunca minimizar el llanto o la molestia durante la infusión de un citostático. Ante la mínima duda de extravasación, es preferible suspender la infusión, chequear el catéter y/o la vía periférica y evaluar la conducta del niño.

TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN

Consideraciones

La *rapidez de la instauración del tratamiento*¹² de la extravasación es decisiva para que sea eficaz. La diferenciación precoz entre el efecto irritante (flebitis), vesicante o de hipersensibilidad, fundamental para adoptar las medidas apropiadas, plantea dificultades prácticas, ya que en todas las formas de toxicidad local pueden presentarse, inicialmente, síntomas comunes como por ejemplo dolor y, además, un mismo citostático puede dar lugar a varios tipos de toxicidad local, así, por ejemplo, las antraciclinas se asocian a extravasación y a reacciones de hipersensibilidad.

A pesar de la conveniencia de una actuación rápida frente a una extravasación, esta puede tardar en detectarse. En estos casos conviene aplicar igualmente todas las medidas de tratamiento (generales, físicas y farmacológicas),^{14,21} aunque hayan transcurrido varias horas desde el inicio del incidente.

Al no haberse definido aún, un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, la atención se centra principalmente en la prevención de la extravasación.

PASOS A SEGUIR FRENTE A UNA EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICO

Si durante la administración de un citostático se sospecha o se detecta una extravasación, se aplicarán de inmediato los siguientes tipos de acciones:

- 1 Medidas Inmediatas
- 2 Medidas específicas:
 - a- Farmacológicas: antídoto si aplica.
 - b- Físicas: frío/calor.
- 3 Medidas generales.

1 Medidas inmediatas

- Detener la infusión del fármaco citostático. La dosis restante se administrará por otra vía y, preferiblemente, en otra extremidad.^{1,5,6,8,9,14,15,17,20}
- No retirar la vía y aspirar a través de la misma con una jeringa 10 ml, con la finalidad de extraer la máxima cantidad de fármaco extravasado.^{1,5,7,8,10,12,14,17,19}
- Retirar la vía.
- Identificar la extravasación delimitando el área que se sospeche afectada con una birome o fibra y/o fotografiándola.^{5,6,7,8,19}
- Avisar al médico responsable del paciente y al farmacéutico de guardia.

2 Medidas específicas

- Una vez alcanzado este punto, y solo en los casos indicados, se aplicará de forma inmediata el antídoto y las medidas físicas que correspondan. Para el resto de los citostáticos se retirará la vía y se seguirán las medidas generales.
- Las recomendaciones de las medidas farmacológicas y físicas para prevenir la necrosis y la ulceración de la zona afectada descritas a continuación, están basadas en datos obtenidos de estudios descriptivos, escasos ensayos clínicos no aleatorizados y estudios en animales. Desafortunadamente, la utilidad de las mismas no ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados que avalen con buen nivel de evidencia su uso en la práctica clínica en la población pediátrica. Hay que sumarle a esto la baja frecuencia de las extravasaciones y las dificultades éticas para realizar ensayos controlados contra placebos.

a- Medidas Farmacológicas

Dimetilsulfóxido (DMSO) 95 a 99%: sugerido como antídoto de aplicación tópica por la mayoría de las guías consultadas^{3,5,7,8,11,12}, en el caso de extravasación de *antraciclínicos*, *mitomicina*, *mitoxantrona*, *cisplatino*, *amsacrina*, *dactinomicina* y *fluorouracilo*. Pero, debido a la falta de evidencia, se sugiere continuar estudiando su nivel de eficacia.

La concentración debe ser siempre mayor al 95% para que no pierda su poder osmótico. Se debe *aplicar tópicamente* 4 gotas/10 cm² de superficie cutánea cada 8 horas en el doble del área afectada, con la ayuda de un hisopo, dejándola secar al aire sin vendajes durante 7 a 14 días¹¹. El DMSO es una sustancia de olor característico, de fácil penetración cutánea y potente acción neutralizante de radicales libres, que da reacciones de terminación en cadena, típica del mecanismo de acción de los agentes antraciclínicos. Su toxicidad es local y en general es baja, y presenta principalmente una sensación transitoria de quemazón y olor característico de la sustancia en el aliento, debido a su absorción transcutánea.

Otros antídotos y/o tratamientos de aplicación local

En la bibliografía publicada,^{3,6,7,8,11,12,13,19} también se recomienda la *hialuronidasa* (para los alcaloides de la

vinca, los taxanos y el etopósido) y el *tiosulfato sódico* (para la mecloretamina y la dacarbazina), ambos de aplicación por punción subcutánea, con escaso nivel de evidencia que avalen su uso en pediatría frente a medidas físicas y generales no invasivas sobre la lesión.

Los *corticoides locales* (inyecciones subcutáneas y/o aplicación tópica) no están recomendados en la mayoría de las guías consultadas.^{1,6,8,10,11,12,14,19,22}

Antídotos de administración sistémica

El *dexrazoxano* (Totect®) es una bisdioxopiperazina de gran penetración celular que inhibe la DNA topoisomerasa II bloqueando el efecto tóxico de las antraciclinas, y que actúa también como quelante de iones metálicos frente a los radicales libres generados por la extravasación²². Es el único antídoto que recibió la autorización de la comisión europea y de la FDA, desde el 2007,^{23,24} para prevenir el daño tisular severo provocado por la extravasación de antraciclinas. The National Extravasation Information Service Británico²⁵ recomienda solamente su uso en el caso de extravasaciones confirmadas por antraciclinas de más de 5 ml, en aquellas de diagnóstico incierto que impliquen gran volumen (>10 ml) o en las extravasaciones producidas a través de una vía central. En la actualidad, no existen ensayos clínicos aleatorizados con buen nivel de evidencia en la población pediátrica que avalen su uso en niños para evitar las complicaciones locales por extravasaciones.

b- Medidas Físicas

Frío: indicado para las *antraciclinas*, *dactinomicina*, *mitomicina*, *mitoxantrona*, *cisplatino*, *amsacrina* y *fluorouracilo*.^{5,6,7,10,11,12,19,20,21} Colocar frío seco (compresas flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona) con la intención de provocar vasoconstricción y favorecer la localización de la droga. Se recomiendan ciclos de 20 minutos, 4 veces al día, durante 1 a 2 días.

Calor: indicado para los alcaloides de la vinca. Colocar calor moderado seco, sin presionar, con la intención de aumentar la circulación y favorecer la *dispersión* de la droga (no usar calor húmedo porque contribuye a macerar la zona). Se recomiendan ciclos de 20 minutos, 4 veces al día, durante 1 a 2 días.^{5,7,10,11,12,19,20,21}

3 Medidas generales

En *todos los casos* de extravasación de un citostático se aconseja seguir las medidas generales que se describirán en este punto.

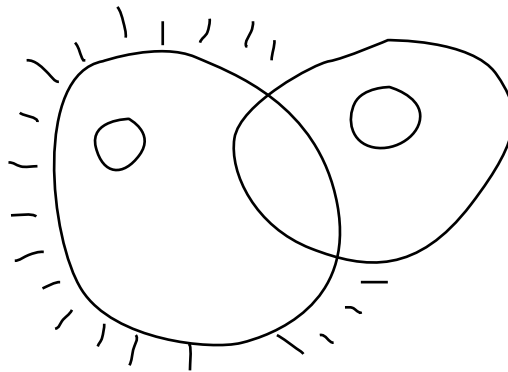
1. No aplicar ningún tipo de presión en la zona^{5,9,11,12,21} para evitar la dispersión de la droga. No utilizar vendajes oclusivos.
2. Valorar y documentar los signos y síntomas del paciente, el tipo de droga y la cantidad extravasada, las características del acceso venoso, las intervenciones efectuadas y el tiempo transcurrido entre ellas.^{5,9,12,14}
3. Elevar la extremidad afectada a una altura superior a la del corazón, mantenerlo en esta posición el mayor tiempo posible (algunos autores recomiendan 48 horas).^{1,8,9,10,11,12,13,14,20}
4. A menudo las extravasaciones son muy dolorosas. Por ello, es conveniente instaurar una terapia analgésica sistémica en caso de que sea necesario.^{1,12}
5. Si la extravasación fue de dacarbazina, fluorouracilo, metotrexato, vinblastina, mitomicina, dactinomicina, y/o bleomicina. evitar la fotoexposición de la zona afectada.^{11,16}
6. Es recomendable realizar una revisión periódica de la lesión (diariamente o cada dos días durante la primer semana, y luego semanalmente, hasta la resolución de los síntomas dependiendo de la severidad del daño) e indicar pautas de alarma al paciente y/o su familia.^{8,12}
7. En los casos en que se produce descamación cutánea importante o ulceración, existe el riesgo de infección. En presencia de signos o síntomas sospechosos de infección, iniciar terapia antibiótica sistémica, teniendo en cuenta que los microorganismos causantes más frecuentemente implicados son los cocos Gram (+).^{1,14} Si es posible, tomar cultivo a través de piel sana para confirmar la sospecha clínica e identificar el germen.
8. En caso de extravasación de agentes vesicantes, considerar una valoración por parte de un especialista en cirugía plástica, especialmente, si la evolución no es satisfactoria.^{1, 4, 5, 8, 12, 13, 17.}

Tratamiento quirúrgico

Se estima que, aproximadamente, un tercio de las extravasaciones de agentes vesicantes evoluciona a la ulceración.^{5,10} No hay un consenso general para la indicación de tratamiento quirúrgico. Se sugiere el tratamiento conservador de las lesiones, por lo que el uso del debridamiento quirúrgico del tejido necrótico queda relegado a los casos que muestran úlceras crónicas sin tendencia a la epitelización y/o dolor persistente intratable.^{4,5,10,12,20,22}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Mader I, Furst-Weger P, Mader RM, Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management. 2nd edition Austria: Springer;2009.
- ² Watanabe H, Ikesue H, Yoshida M, Yamamoto N, Sakamoto S, Koga T, et al. Protection against the extravasation of anticancer drugs by standardization of management system. *Hosp Pharm.* 2008;43:571-76.
- ³ Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep* 2010;12: 242-46.
- ⁴ Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol.* 1988 Nov; 6(11):1732-5.
- ⁵ Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol.* 2004 ;15(6):858-62.
- ⁶ Schulmeister L. Extravasation management: Clinical Update. *Semin Oncol Nurs.* 2011; 27(1):82-90
- ⁷ Wengstrom Y, Margulies A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12 (4):357-61.
- ⁸ Goolsby T V, Lombardo F A. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. *Semin Oncol.* 2006; 33(1):139-4.
- ⁹ Hadaway L. Infiltration and Extravasation. *Am J Nurs.* 2007; 107(8):64-72.
- ¹⁰ Alfaro-Rubio A, SanMartin O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(3):169-76.
- ¹¹ Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp.* 2012; 36(1):34-42.
- ¹² Perez Fidalgo MD, García Fabregat RN, Cervantes MD, Margulies RN, Vidall RN, Roila MD on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):167-73.
- ¹³ Dougherty L. Extravasation: prevention, recognition and management. *Nurs Stand* 2010 Sept 1-7; 24(52):48-55 quiz 56,60.
- ¹⁴ Mateu J, Massó-Muniesa J, Clopés A, Òdena E, Trullàs M. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp.* 1997;21(4):187-9.
- ¹⁵ Schulmeister L, Camp-Sorrell D. Chemotherapy extravasation from implanted ports. *Oncol Nurs Forum.* 2000;27(3):531-8.
- ¹⁶ Fuente Gonzalez MJ et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel* 2009, 24(07):368-79
- ¹⁷ Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol.* 2002;3(11):684-9
- ¹⁸ Lauvin R, Miglianico L, Hellegonarch R. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. *N Engl J Med.* 1995, 332(11):754.
- ¹⁹ Kahler C, Mustroph D, Hauschild A. Current recommendations for prevention and therapy of extravasation reactions in dermatology. *JDDG;* 2009,7(1):21-28.
- ²⁰ Doellman D, Hadaway L, Bowe- Geddes LA, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs.* 2009; 32(4):203-11
- ²¹ Schulmeister L. Managing Vesicant Extravasations. *Oncologist.* 2008; 13(3):284-8.
- ²² Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori.* 2009;95:273-82.
- ²³ Kane RC, Mc Guinn Jr, Dagher R, Justice R, Pazdur R. Dexrazoxane (Totec): FDA Review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *Oncologist* 2008; 13(4):445-50.
- ²⁴ Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol.* 2007; 18(3):546-50.
- ²⁵ National Extravasation Information System., Position Statement on dexrazoxane in the Treatment of Anthracycline Extravasation. [Documento en Internet]. 2007 [Acceso 25 octubre 2012]. Disponible en <http://www.extravasation.org.uk/Dexrazoxane.htm>



MANEJO DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN PEDIATRÍA

Autor: Dr. Darío Barsotti*

* Hospital Nacional de Pediatría Prof Dr. "J P Garrahan"

Colaboración: Dra. Eulalia Lascar**, Dr. Martín Nallar**

** Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, hemos sido testigos de un notable incremento en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer. En esto, han sido de fundamental importancia tanto los conocimientos de las enfermedades neoplásicas en sí, como la mejora de las medidas de sostén durante el tratamiento.

No obstante estos avances, las náuseas y los vómitos continúan siendo -fundamentalmente la primera-, dos de los síntomas más devastadores y temidos del tratamiento que se asocian a desnutrición, lesiones esofágicas y abandono de la terapéutica.¹⁻⁴

DEFINICIONES

- *Náusea*: sensación subjetiva no placentera que se caracteriza por la repulsión a las comidas, deseo de vomitar y opresión gástrica. Puede acompañarse de importantes fenómenos vegetativos como palidez, sudoración fría, taquicardia, diarrea.
- *Arcada*: serie de movimientos espasmódicos, rítmicos y laboriosos del diafragma y los músculos abdominales con glotis cerrada, que puede culminar en el vómito.
- *Vómito*: eyección activa del contenido gastrointestinal a través de la boca que involucra una actividad coordinada del tracto gastrointestinal, el diafragma y los músculos respiratorios y abdominales.

Si bien estos síntomas están relacionados, el tratamiento de las náuseas es mucho más dificultoso y se debe tener un alto índice de sospecha, ya que al tratarse de un síntoma subjetivo puede ser pasado por alto si no se interroga en forma dirigida y adecuadamente.⁵⁻⁷

La tabla 1 muestra la clasificación por grados de estos fenómenos

Tabla 1. Clasificación de las náuseas y vómitos por grado

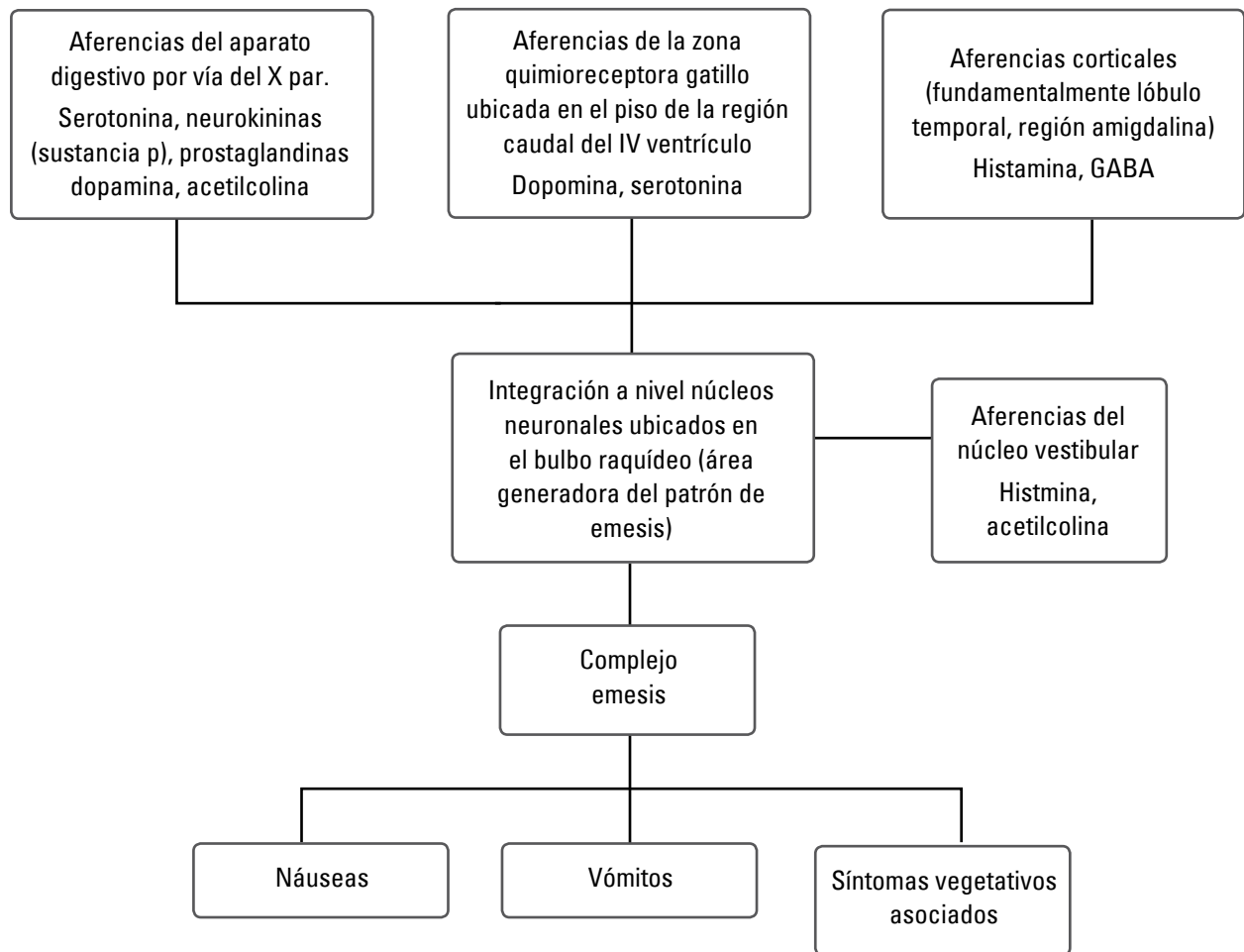
| Fenómeno adverso | Grado | Descripción |
|------------------|-------|--|
| Náuseas | 1 | Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación. |
| | 2 | Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativas. |
| | 3 | Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica NPT u hospitalización. |
| Vómitos | 1 | 1-2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h. |
| | 2 | 3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h. |
| | 3 | ≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización. |
| | 4 | Consecuencias que ponen en peligro la vida; se indica una intervención urgente. |
| | 5 | Muerte. |

Fuente: elaboración propia

FISIOPATOLOGÍA

Desde los estudios pioneros de Wang y Borison, en la década del 60, que postulaban la presencia de un centro del vómito, mucho se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ). Hoy se sabe de la importancia que tienen varios núcleos neuronales que se ubican a nivel del bulbo raquídeo y reciben aferencias desde el X par, la zona quimiorreceptora gatillo (ubicada en el piso del cuarto ventrículo) y de regiones más primitivas de la corteza cerebral (amígdala). Estos núcleos son los responsables de este reflejo complejo que constituye el fenómeno emético.¹

Figura 1. Esquema de la fisiopatología del complejo náuseas, vómitos y síntomas vegetativos



Fuente: modificado de Roila F, Garassino M, Fatigoni S. New anti-emetic treatments. Ann Oncol. 2007;18 Suppl 9:ix43-7 y Salas M, Gabaldón O et al. Evaluación y control de síntomas en oncología pediátrica: una necesidad que cubrir y un mundo por descubrir. Psicocología 2004;1:231-50

Causas más comunes de emesis en patología oncológica

- Drogas (Tabla 2): quimioterapia, opioides, antibióticos, suplementos
- Trastornos gastrointestinales: gastritis, estasis gástrica, obstrucción intestinal
- Irritación faríngea: infección por *Cándida*, dificultad para expectorar
- Metabólicas: hipercalcemia, fallo renal
- Tóxicas: radioterapia, síndrome paraneoplásico
- Metástasis cerebrales
- Factores psicosomáticos: ansiedad, miedo
- Dolor

Tabla 2. Mecanismos de emesis inducida por drogas

| Mecanismo | Drogas |
|---------------------------------|--|
| Irritación gástrica | AINE Hierro ATB |
| Estasis gástrica | Opioides Antidepresivos tricíclicos Fenotiazinas Anticolinérgicos |
| Estimulación de zona QR gatillo | Quimioterápicos Opioides ATB, imidazoles |
| Estimulación de 5HT3 | Quimioterápicos ISRSE |

Fuente: elaboración propia

NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ)

Clasificación

- *Agudos*: se producen en las primeras 24 horas de administrado la quimioterapia. Los mecanismos involucrados dependen fundamentalmente de vías serotoninérgicas a través del vago.
- *Tardíos*: luego de las 24 horas y hasta 5 días posteriores a la administración de quimioterapia. Hay muchos mecanismos involucrados como la sustancia P, disrupción de la barrera hematoencefálica, alteración de la motilidad gastrointestinal componentes adrenales.
- *Anticipatorios*: previo a la administración de quimioterápicos, pueden ocurrir luego de recibir un solo ciclo anterior de quimioterapia; el mecanismo involucrado ser v un reflejo condicionado clásico.
- *Refractarios*: aquellos que no responden a la implementación de medidas preventivas, se deben a múltiples mecanismos involucrados que incluyen alteraciones metabólicas y humorales. Debe siempre sospecharse patología concurrente (HTE, obstrucción intestinal, trastornos del medio interno) para resolver su causa, puede formar parte los estadios terminales de la enfermedad.^{7,8}

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo lo constituye el potencial emetógeno de los quimioterápicos involucrados. Se utiliza un sistema de clasificación de 4 estratos basado en la capacidad de inducir emesis en ausencia de tratamiento: alto (>90%); moderado (30% a 90%) bajo (10% a 30%) y mínimo (<10%). Esta clasificación está suficientemente probada en adultos y actualmente existen clasificaciones específicas para peditras^{1,5,9-11}

El otro factor de riesgo muy importante es el control de las NVIQ en los ciclos previos.¹²

La edad tiene aparentemente una relación inversa. A medida que nos acercamos a la adolescencia empeoran los síntomas. Otros factores de riesgo a tener en cuenta son el género femenino y la presencia de cinetosis^{1,5}

MANEJO DE LA EMESIS

Se debe tratar de corregir aquello que puede ser corregible: dolor severo, infección, tos, hipercalcemia, ascitis a tensión, hipertensión endocraneana, drogas emetógenas (suspender o reducir dosis), ansiedad.

Medidas generales:

- Valorar necesidad de ayuno hasta lograr el control de la emesis.
- Reposo para evitar el estímulo vestibular.
- Adecuado control del olor y aspecto de las comidas, evitar exposición a aquellas que precipiten náuseas (grasas, dulces, picantes).

- Cambiar ritmo de ingesta: comer despacio, porciones pequeñas, varias veces por día
- Controlar olor de ostomías y úlceras.

Terapias no farmacológicas

Técnicas como relajación, respiración y visualización guiada resultan muy útiles para controlar la emesis y la ansiedad que muchas veces la acompaña.^{12,13}

Tratamiento farmacológico:

Principios generales del uso de antieméticos:

- Utilizar en forma preventiva, ante situaciones que causarán emesis (quimioterapia)^{3,7,8}
- En dosis e intervalos adecuados
- Combinados
- Por vía parenteral hasta controlar la emesis

Tabla 3. Indicaciones de las drogas antieméticas de primera línea

| Mecanismo de acción | Indicaciones | Droga | Dosis e intervalo |
|--|---|----------------------------------|---|
| Proquinéticos | Estasis gástrica | METOCLOPRAMIDA | 0,1 mg a 1mg/kg c/8 |
| | Gastritis Obstrucción intestinal funcional | DOMPERDONA | hs(max 10 mg c/8hs) 0,2 mg/kg c/8 hs |
| Zona quimiorreceptora gatillo | Emesis por drogas Hipercalcemia Uremia | HALOPERIDOL | 0,02-0,05 mg/kg/día (1 o 2 dosis diarias) |
| Área generadora de emesis (centro del vómito) | Obstrucción intestinal mecánica Hipertensión endocr Vértigo | DIFENHIDRAMINA DIMENHIDRINATO | 1-1,5 mg/kg c/6-8 hs 2 mg/kg c/6 hs |
| Antiespasmódicos antiseoretos | Cólicos intestinales Oclusión intestinal maligna intratable | HIOSCINA | 0,6 mg/kg c/6-8 hs |
| Bloqueantes serotoninérgicos 5HT3 | Quimioterapia Obstrucción intestinal mecánica | ONDANSETRON | 5 mg/m ² /día (3 dosis diarias) |

Fuente: elaboración propia

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE NVIQ

Drogas antieméticas

Actualmente, con las drogas disponibles, se pueden controlar aproximadamente el 80% de los NVIQ. (Tabla 3). Los regímenes combinados y basados en el riesgo son hoy el estándar de cuidado.^{1,2,7,8,14}

Antagonistas de receptores serotoninérgicos

Son las drogas más efectivas para el control de las náuseas y vómitos y, a dosis equivalentes, no se han encontrado diferencias de efectividad entre aquellos de primera generación (ondansetron, tropisetron, granisetron). En nuestro medio, el más utilizado es el ondansetron en dosis de 0,15 mg/kg o 5 mg/m², debe administrarse antes de la quimioterapia. Las vías oral o endovenosa son igualmente efectivas y no está claro que dosis subsiguientes agreguen efectividad. Se sabe que no son de utilidad para los vómitos tardíos. Una excepción a esto último lo constituye el palonosetron aprobado para uso en vómitos tardíos (uso restringido en pediatría).^{5,7,9,15,16}

Corticoides

Pese a que no fueron diseñados como drogas antieméticas, constituyen en la actualidad un pilar fundamental del tratamiento. Actúan a múltiples niveles, aunque no se conoce el mecanismo de acción. Son

drogas útiles para el tratamiento de los vómitos agudos y tardíos, si bien su uso estuvo restringido por sus efectos adversos y el temor a que pudieran interferir con la actividad de los quimioterápicos, esto último, actualmente, ha sido desestimado. Sus ciclos de utilización son cortos, lo cual disminuiría el riesgo de estos efectos.¹⁸

El corticoide más utilizado es la dexametasona, aunque se desconoce si es más efectivo que los otros. Las dosis van desde 0,3 a 0,6 mg/kg, a una dosis máxima de 8 a 12 mg/día.^{1,7,17}

Antagonistas dopaminérgicos

Fueron el pilar fundamental del tratamiento y las primeras drogas que demostraron utilidad como antieméticos. En nuestro medio, los más utilizados son la metoclopramida (dosis 0,1 mg/kg a 1mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg/kg tres veces por día) y la domperidona (0,2 mg/kg a 0,5mg/kg dosis máx. 10mg/kg tres veces por día).

Actualmente su uso estaría restringido a los esquemas de bajo y mínimo poder emetógeno y como adyuvante en los vómitos de difícil manejo.^{8,18}

Aprepitant

Corresponde a una nueva clase de drogas: los inhibidores de los receptores de neurokinina 1. Si bien no está aprobado su uso en pediatría, hay reportes de pequeños grupos de pacientes adolescentes en quienes fue utilizado con éxito y con bajo índice de efectos adversos (lo cual lo haría de utilidad para aquellos regímenes de quimioterapia basados en cisplatino), la dosis es de 125 mg el primer día, seguidos de 1 dosis de 80 mg los días 2 y 3. Siempre debe ser acompañado de un bloqueante serotoninérgico el 1er día y corticoides.^{4,7,15}

Levomepromazina

Es el antiemético de más amplio espectro: antagonista 5HT₂, H₁, D₂, M, α₁. Está indicado cuando no hay respuesta a los antieméticos de primera línea o se requiere la combinación de varios de ellos. La dosis pediátrica es de 0,25 mg/kg/día, en adultos: 6,25 a 25 mg/día. Puede utilizarse por vía oral o subcutánea, en dosis única nocturna o cada 12 horas.^{1,7,8}

Otras drogas

Son drogas de mecanismo antiemético leve o que han sido sustituidas por otras con mejor perfil de eficacia, en general, son útiles como adyuvantes en situaciones especiales o en los vómitos incoercibles o del paciente agónico

- *Benzodiacepinas*: tienen su utilidad para el tratamiento de los vómitos anticipatorios, junto con otras medidas de desensibilización, la más utilizada es el lorazepán a dosis de 2 mg, se indica en pacientes adolescentes y nunca puede ser utilizada como monoterapia para este fin.
- *Bloqueantes histaminérgicos*: por sus efectos sedantes y sobre los receptores vestibulares, las más utilizadas es la difenhidramina y la levomepromazina.
- *Bloqueantes muscarínicos*: por su capacidad para disminuir la cantidad de secreciones y el tono y movilidad del tracto gastrointestinal, estas drogas encuentran su mayor utilidad para el control de síntomas de pacientes en estadios finales de su enfermedad. En nuestro medio la más utilizada es la hioscina.
- *Cannabinoides*: hoy en día han sido superados por otros fármacos por lo que no se recomienda su utilización en edad pediátrica.¹⁹
- *Olanzapina*: si bien no hay evidencia en pediatría, se muestra como un fármaco promisorio en el control de las náuseas.⁶

Manejo profiláctico de las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia

- *Quimioterapia de alto poder emetógeno*: se recomienda utilizar una combinación de ondasetron más dexametasona (con aprepitant en adolescentes).
- *Quimioterapia de moderado poder emetógeno*: ondasetron más dexametasona.
- *Quimioterapia de bajo poder emetógeno*: puede utilizarse una dosis única de dexametasona y/o metoclopramida.

- *Quimioterapia de mínimo poder emetogeno*: no se recomienda el uso rutinario de antieméticos, no obstante, debe recordarse que existe una variabilidad en la tolerancia a las drogas y que uno de los principales factores de riesgo para la presencia de vómitos es la falta de tolerancia a ciclos previos.^{1,5,7,9}

Manejo de los vómitos tardíos

Dado que los antieméticos bloqueantes de la serotonina (a excepción del palonosetron) no son efectivos para el manejo de estos efectos adversos, se recomienda el suministro de dexametasona los días siguientes a la administración de dichas drogas. Una excepción, sobre la cual se está acumulando buena cantidad de evidencia acerca de su seguridad en pacientes adolescentes, sería el agregado de aprepitant los tres primeros días.^{1,4,7,15}

Manejo de la quimioterapia de múltiples días

Se recomienda la utilización de esquemas adaptados al potencial emetógeno del fármaco más potente por cada día que dure el ciclo.^{7,8}

Manejo de las náuseas y vómitos anticipatorios

Este cuadro es más frecuente en adolescentes y preadolescentes. Es muy extraño de ver en niños menores de diez años.

La forma más efectiva para evitar las náuseas y vómitos anticipatorios es lograr un adecuado manejo en los ciclos previos. En aquellos pacientes en los cuales dicho cuadro acontece, el agregado de una benzodiazepina (recomendamos lorazepán a dosis de 2 mg) logra mejorar el control de los mismos. Por tratarse este cuadro de un reflejo condicionado, el mejor manejo sería a través de psicoterapia que incluye, la distracción cognitiva, las técnicas de relajación muscular y la hipnosis. No obstante, esto último es de difícil ejecución en la práctica diaria.^{1,12,13}

Manejos para los casos difíciles

En los pacientes que presentan vómitos, pese a haber recibido un adecuado sistema de medicación preventiva, la repetición de los mismos fármacos utilizados, previos al ciclo, no suele ser de utilidad. Por ese motivo, se recomienda agregar fármacos con diferentes mecanismos de acción como la metoclopramida, levomepromazina y/o las benzodiazepinas.

CONCLUSIONES

Los progresos en el control de las náuseas y vómitos relacionadas con la terapia contra el cáncer son notables, no obstante, aun al día de hoy, muchos de los pacientes no reciben una terapéutica adecuada. Faltan estudios que indiquen cuáles son los mejores esquemas para pacientes pediátricos, así también como el potencial uso de nuevos fármacos en esta población.^{2,5,11}

Como puntos cruciales, se debe recordar:

Hay que tomar en cuenta el potencial emetógeno del esquema quimioterápico que estará dado por el fármaco de mayor poder.

En esquemas con probabilidad de náuseas y vómitos tardíos, instaurar medidas de prevención.

Es necesario interrogar siempre la presencia de náuseas; en los niños pequeños, son difíciles de diagnosticar y se debe estar atento a la presencia de signos secundarios como pueden ser falta de apetito, salivación y/o sudoración profusa u otros signos de disfunción vegetativa acompañante.

Ante la presencia de vómitos persistentes, debe buscarse la posibilidad de comorbilidades: gastritis; masas abdominales; metástasis cerebrales u otras causas de hipertensión endocraneana; trastornos metabólicos íleo, y se debe tratarlos de forma adecuada.

ANEXO

Tabla 4. Clasificación de drogas según poder emetógeno

| Drogas con alto poder emetógeno | | |
|---|---|--|
| Altretamine Carboplatino* Carmustina >250 mg/m ² Cisplatino* Ciclofosfamida ≥1 g/m ² * | Citarabina 3 g/m ² /dosis* Dacarbazina Dactinomycina* Mechlorethamina | Methotrexato ≥12 g/m ² * Procarbazina (oral) Streptozocin Thiotepa ≥300 mg/m ² * |
| Drogas con moderado poder emetógeno | | |
| Aldesleukin >12 to 15 million units/m ² Amifostine >300 mg/m ² Trióxido de arsénico Azacitidine Bendamustine Busulfán >4 mg/day Carmustina ≤250 mg/m ² * Clofarabina* Ciclofosfamida <1 g/m ² * | Ciclofosfamida(oral) Cytarabina >200 mg/m ² to <3 g/m ² Daunorubicina* Doxorubicina Epirubicina* Etoposido (oral) Idarubicina Ifosfamida Imatinib (oral) | Triple intratecal* Irinotecan Lomustine Melphalan >50 mg/m ² Methotrexato 250 mg/m ² to <12 g/m ² Oxaliplatin >75 mg/m ² Temozolomida (oral) Vinorelbine (oral) |
| Drogas con bajo poder emetógeno | | |
| Amifostine ≤300 mg/m ² Amsacrine Bexarotene Busulfan (oral)* Capecitabine Cytarabina ≤200 mg/m ² Docetaxel Doxorubicina (liposomal) | Etopósido Fludarabine (oral) 5-Fluorouracil Gemcitabine Ixabepilone Methotrexato >50 mg/m ² to <250 mg/m ² Mitomycin Mitoxantrone | Nilotinib Paclitaxel Paclitaxel-albumin Pemetrexed Teniposido Thiotepa <300 mg/m ² Topotecan Vorinostat |
| Drogas con mínimo poder emetógeno | | |
| Alemtuzumab Alpha interferon Asparaginasa (intramuscular [IM] o intravenosa [IV]) Bevacizumab Bleomycina Bortezomib Cetuximab Chlorambucilo (oral) Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) Decitabine Denileukin diftitox Dasatinib | Dexrazoxane Erlotinib Fludarabine Gefitinib Gemtuzumab ozogamicin Hydroxyurea (oral) Lapatinib Lenalidomide Melphalan (oral low-dose) Mercaptopurina (oral) Methotrexato ≤50 mg/m ² Nelarabine Panitumumab | Pentostatin Rituximab Sorafenib Sunitinib Temsitrolimus Taldomida Thioguanina (oral) Trastuzumab Valrubicin Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina |

Fuente: elaboración propia

*Evidencia pediátrica disponible

Tabla 5. Combinaciones de múltiples agentes quimioterápicos.

| Nivel de riesgo | Régimen |
|-----------------|---|
| Alto | *ciclofosfamida + etoposido *cytarabina 150-200 mg/m ² + daunorubicina *cytarabina 300 mg/m ² + etoposido *cytarabina 300 mg/m ² + teniposido *doxorubicina + ifosfamida *doxorubicina + methotrexato 5 g/m ² *etoposido + ifosfamida |

Fuente: tomado de POGO Antineoplastic-Induced Nausea and Vomiting Guideline Development Panel. Guideline for classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Toronto (ON): Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO); 2010 Aug 11.

Tabla 6. Recomendaciones de antieméticos por categorías de riesgo emético

| Categoría de riesgo emético | |
|-----------------------------|--|
| Riesgo alto (90%) | La prequimioterapia recomendada incluye una combinación de dos medicamentos: antagonista del receptor de 5-HT ₃ , dexametasona. Para los pacientes que reciben cisplatino y todos los otros medicamentos de riesgo emético alto, se recomienda la dexametasona para prevenir la emesis diferida. |
| Riesgo moderado (30–90%) | Para pacientes que reciben otros tipos de quimioterapia de riesgo emético moderado, se recomienda prequimioterapia con la combinación de dos fármacos de un antagonista del receptor de 5-HT ₃ y dexametasona; para prevenir la emesis diferida se recomienda un régimen con un solo fármaco: dexametasona o un antagonista del receptor de 5-HT ₃ los días 2 y 4. |
| Riesgo bajo (10–30%) | Se recomienda dexametasona y/o un antagonista dopaminérgico; no se recomienda el uso preventivo de antieméticos para la emesis diferida. |
| Riesgo mínimo (10%) | No se administran antieméticos en forma rutinaria ni antes ni después de la quimioterapia. |

Fuente: elaboración propia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced náusea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-9
- Antonakakis ES, Hain RD. Náusea and vomiting associated with cancer chemotherapy: drug management in theory and in practice. *Arch Dis Child* 2004;89(9):877-80.
- Feeney K, Cain M, Nowak AK. Chemotherapy induced náusea and vomiting. Prevention and treatment. *Aust Fam Physician*. 2007 Sep;36(9):702-6.
- Hesketh PJ, Grunberg SM et al The oral neurikinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The aprepitant protocol 052 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
- Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006; 106(4):931-40.
- Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, Zhang D. Clinical research of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 23;28:131.
- MASCC-ESMO Antiemetic guideline 2011 MASCC Antiemetic Study Group
- Roila F, Herrstedt J et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference *Annals of Oncology* 2010;21 Suppl 5: v232 – 43.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology. Guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):2932-47.
- Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *The oncologist* 1999;4(3):191-6
- Antineoplastic-Induced Nausea and Vomiting Guideline Development Panel. Guideline for classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Toronto (ON): Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)

¹² Hernandez Mata LR. Náuseas y vómitos anticipatorios en pacientes expuestos a quimioterapia y condicionamiento pavloviano. Revista Electrónica de Psicología [homepage on the Internet]. 2003 [cited 2012 Nov 9]. Available from: <http://www.losmedicamentos.net/articulo/nauseas-y-vomitos-anticipatorios-en-pacientes-expuestos-a>

¹³ Salas M, Gabaldón O et al. Evaluación y control de síntomas en oncología pediátrica: una necesidad que cubrir y un mundo por descubrir. *Psicooncología* 2004;1:231-50.

¹⁴ Roila F, Garassino M, Fatigoni S. New anti-emetic treatments. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 9:ix43-7.

¹⁵ Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;20(1). CD006272.

¹⁶ Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, Houghton E, Craig JV, Light K, Pizer B. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;8(9) CD007786.

¹⁷ Loannidis JP, Hesketh PJ and Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 1;18(19):3409-22.

¹⁸ Edwards CM. Chemotherapy induced emesis-mechanisms and treatment: a review. *Journal of the J R Soc Med.* 1988;81(11):658-62.

¹⁹ Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):16-21.