



REVISIÓN

Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos

D. Conde-Estévez* y J. Mateu-de Antonio

Servicio de Farmacia, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Barcelona, España

Recibido el 8 de julio de 2010; aceptado el 27 de enero de 2011

Disponible en Internet el 27 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Extravasación;
Antineoplásicos;
Oncología;
Hematología

KEYWORDS

Extravasation;
Antineoplastic
agents;
Oncology;
Haematology

Resumen

Objetivo: Presentar las novedades descritas hasta la actualidad del manejo específico de las extravasaciones de los agentes citostáticos una vez extravasados.

Método: Se realizó una búsqueda en PubMed, Medline e IDIS-Iowa para identificar los trabajos redactados en inglés y/o español que describieran novedades de las medidas específicas para el manejo de sus extravasaciones. Se revisaron también las referencias incluidas en estos trabajos, así como fuentes terciarias recientes relacionadas con oncología o citostáticos. La búsqueda abarcó el periodo comprendido entre 1997 y 2010.

Resultados: Únicamente 22 agentes citostáticos cuentan con algún tipo de medida específica como tratamiento de su extravasación. Se presentan estas medidas en función del citostático de interés, clasificado según su grupo farmacológico.

Conclusiones: A pesar de que hasta ahora no hay un consenso general en el tratamiento específico de los agentes citostáticos al extravasarse, esta revisión recopila y esquematiza la información publicada actualmente para que pueda servir a cualquier centro sanitario nacional donde se prescriban, manipulen o administren fármacos citostáticos.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update in the management of extravasations of cytostatic agent

Abstract

Objective: To present current developments in the specific management of extravasations of antineoplastic agents after the extravasation.

Method: We conducted a search in PubMed, Medline and IDIS-Iowa to identify papers written in English or Spanish that described new specific measures for the management of extravasations. We also reviewed the references given in these papers and recent tertiary sources related to oncology or cytostatic agents. The search covered the period between 1997 and 2010.

Results: There are only specific measures for the treatment of extravasations of 22 cytostatic agents. These measures are presented for each cytostatic agent, according to their drug group.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dconde@hospitaldelmar.cat (D. Conde-Estévez).

Conclusions: Although currently there is no general consensus on the specific management of antineoplastic agents after extravasation, this review outlines the information collected and published so far, so that it may be of use to any national health centre where cytostatic drugs are prescribed, handled or administered.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La extravasación de citostáticos se define como la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración intravenosa del espacio perivascular y subcutáneo¹. Sus consecuencias clínicas pueden ir desde el dolor local hasta la necrosis que podría llegar a causar pérdida de la función del miembro afectado. Así pues, cada caso de extravasación debería ser tratado como una urgencia médica.

Generalmente, los citostáticos se clasifican según su capacidad potencial de agresión tisular una vez extravasados en vesicantes, irritantes y no agresivos (o no vesicantes)¹. Los citostáticos vesicantes son aquellos capaces de causar necrosis tisular; los irritantes, los que provocan únicamente irritación local sin progresar a necrosis y los no agresivos, los que no causan problemas de importancia cuando se extravasan¹. La gravedad y extensión del daño producido depende además de la cantidad de citostático extravasado y de las características de sus excipientes¹.

La extravasación es un accidente oncológico cuya incidencia exacta se desconoce. Se ha descrito que varía entre el 0,1 y el 6%^{2,3}, aunque su incidencia real podría ser mucho menor, no superando el 0,5% en estudios recientes^{4,5}.

La reducción del riesgo de extravasaciones se basa en la reducción mediante protocolos normalizados de trabajo, con el fin de asegurar una técnica de administración de quimioterapia óptima, y en la instauración de los accesos venosos centrales, aunque estas medidas no eliminan totalmente el riesgo⁶.

En el caso de sospechar una extravasación, se adoptará inmediatamente una serie de medidas iniciales generales y, después, se aplicará un tratamiento específico, si lo hubiera⁷. En primera instancia, se deberá parar la infusión, aspirar a través de la aguja de infusión el posible fármaco residual de espacio extravascular, retirar la aguja y mantener la extremidad elevada. Las medidas específicas pueden comprender medidas físicas como la aplicación local de frío o calor seco y/o tratamiento farmacológico como el uso de antídotos según el caso. En caso de fracaso de estas medidas, se deberá valorar la intervención quirúrgica reparadora⁸.

A pesar de existir numerosas revisiones, no hay un consenso general en las medidas específicas a aplicar en el caso de extravasarse los agentes citostáticos. El objetivo de este trabajo es presentar las novedades del manejo específico de las extravasaciones de agentes citostáticos descrito hasta la actualidad.

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed, Medline e IDIS-Iowa para identificar los trabajos redactados en inglés y/o español

que describieron novedades, tanto en la clasificación de los agentes citostáticos según su capacidad de agresión tisular como en las medidas específicas para el manejo de sus extravasaciones. Las palabras clave que se emplearon para la búsqueda fueron «extravasation of diagnostic and therapeutic materials» y «antineoplastic agents», términos del Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus. Se analizaron las citas encontradas inicialmente para su posterior inclusión en esta revisión. A estas citas hay que añadir aquellas encontradas fruto del análisis de su bibliografía. Adicionalmente, como bibliografía secundaria, se consultaron las últimas ediciones de libros de referencia en oncología y citostáticos por si contenían información adicional sobre extravasaciones.

La búsqueda abarcó el periodo comprendido entre 1997 y 2010 (última búsqueda el 7 de julio de 2010). Se escogió el año 1997 porque en ese año se publicó la última revisión para el manejo de la extravasación por citostáticos en esta misma revista⁷.

En el presente trabajo de revisión, se seleccionaron las publicaciones que describían la naturaleza del daño tisular de un agente citostático o que se referían a extravasaciones con un manejo mediante un tratamiento específico.

Se ha introducido una modificación de la clasificación clásica de toxicidad tisular. Concretamente, en el apartado de agentes irritantes, se definieron como agentes de alto riesgo aquellos que tienen la capacidad que causar irritación, pero en los que se han descrito casos confirmados de lesiones compatibles con daño vesicante. Los agentes citostáticos irritantes de bajo riesgo se definieron como aquellos que siempre se han descrito como tales.

Resultados

A continuación se resumen las novedades halladas tras la búsqueda en lo que se refiere al tratamiento específico de las extravasaciones en función del citostático de interés, clasificado según su familia farmacológica.

Asimismo, se presentan 2 tablas (tablas 1 y 2) que resumen la capacidad de agresión tisular y el tratamiento específico recomendado según la evidencia actual, respectivamente.

Agentes alquilantes

Mostazas nitrogenadas

Ciclofosfamida. Clásicamente, se ha considerado como agente irritante^{3,7}, a pesar de que no se haya documentado ningún caso de extravasación y, por tanto, otras fuentes lo catalogan como no agresivo¹. Recientemente, se ha descrito un único caso de extravasación que causó una pequeña necrosis tisular que los propios autores atribuyeron a la gran

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

Vesicantes	Irritantes	No agresivos
Amsacrina	<i>Irritantes de alto riesgo</i>	Anticuerpos monoclonales
Cisplatino > 0,4 mg/ml	Daunorubicina liposomal pegilada	Asparaginasa
Dactinomomicina	Docetaxel	Bortezomib ^a
Daunorubicina	Doxorubicina liposomal pegilada	Carboplatino ^a
Doxorubicina	Oxaliplatino	Citarabina
Epirubicina	<i>Irritantes de bajo riesgo</i>	Cladribina
Ibrutumomab tiuxetan	Bendamustina ^a	Fludarabina ^a
Idarubicina	Bleomicina ^a	Ifosfamida ^b
Mecloretamina ^a	Busulfán ^a	Irinotecán ^a
Mitomicina	Carmustina ^a	Metotrexato
Mitoxantrona	Ciclofosfamida ^c	Pegaspargasa
Paclitaxel	Cisplatino < 0,4 mg/ml	Pemetrexed ^a
Trabectedina	Dacarbacina	Pentostatina ^a
Vinblastina	Doxorubicina liposomal no pegilada	Raltitrexed ^a
Vincristina	Estramustina ^a	Topotecán
Vindesina	Estreptozocina ^a	
Vinflunina ^a	Etopósido ^a	
Vinorelbina	Fluorouracilo	
	Fotemustina ^a	
	Gemcitabina	
	Melfalán ^a	
	Tenipósido ^a	
	Tiotepa ^a	

^a Según su mecanismo de acción o características fisicoquímicas o estudios animales, sin casos o estudios descritos en seres humanos.

^b En algún caso podría ser irritante.

^c En gran cantidad podría ser vesicante/irritante.

cantidad de citostático extravasado⁹. En esta revisión se mantiene la clasificación de irritante anteriormente comentada.

En cuanto a su tratamiento, la aplicación de hielo no pareció ser efectiva en este único caso descrito⁹. Actualmente no hay medidas específicas en su extravasación.

Complejos de platino

Cisplatino. Este fármaco se considera irritante, excepto en el caso de que se trate de una extravasación de gran volumen (> 20 ml) o de una solución concentrada (> 0,4 mg/ml) que puede llegar a causar necrosis tisular^{1,7}. Como tratamiento específico se recomendó teóricamente tiosulfato sódico 1/6 M pero, hasta la actualidad, no se ha descrito ningún caso con este tratamiento¹. La única evidencia de tratamiento efectivo en humanos es dimetilsulfóxido (DMSO) tópico al 99% cada 8 h durante un mínimo de 14 días y la aplicación de frío seco local por lo menos 1 h cada 8 h durante 3 días (37 casos, 100% efectividad)¹⁰.

Hay descrito un caso de extravasación de cisplatino a 0,16 mg/ml con el resultado de necrosis atribuido a un fenómeno de recuerdo (*recall phenomenon*). El fenómeno de recuerdo se define como la reactivación del daño en la zona de una extravasación previa, al administrarse el fármaco nuevamente en otro sitio¹¹.

Oxaliplatino. Actualmente, el oxaliplatino se encuentra clasificado en el grupo de fármacos irritantes¹². También se comunicó como irritante el caso con más cantidad extravasada descrito hasta ahora (165 mg), aunque la extravasación fue por vía central¹³. Por otro lado, se han descrito casos en

los últimos años que lo consideraron vesicante, sin embargo no hubo confirmación histológica¹⁴⁻¹⁶.

Se publicó una serie de 5 casos de extravasaciones, incluido un caso relacionado con altas dosis de oxaliplatino (más de 40 mg), donde se aplicó frío local y resultó una inducción y dolor local en varios de los pacientes¹⁷. Además, este tratamiento fue desaconsejado porque la aplicación de frío local con este citostático podría aumentar el riesgo de neuropatía periférica¹⁵. Por lo tanto, actualmente se recomienda la aplicación de calor aunque no hay casos descritos con este tratamiento^{12,18}.

Inhibidores enzimáticos

Inhibidores de topoisomerasa II

Antraciclinas (epirubicina, doxorubicina, daunorubicina, idarubicina). Las antraciclinas están consideradas los citostáticos más vesicantes por todas las guías clínicas y revisiones¹. El tratamiento específico con más experiencia se basa en el trabajo clásico de Bertelli et al.¹⁰. Consiste en la aplicación tópica en el doble del área afectada de DMSO al 90-99%, un neutralizador de radicales libres, tres veces al día durante un mínimo de una semana. Su eficacia fue del 98,1% (52/53 tratados [11 con doxorubicina y 42 con epirubicina])¹⁰. Solo un paciente con extravasación por epirubicina desarrolló necrosis. Se considera un tratamiento bien tolerado, aunque se ha descrito sensación de quemazón en el 6% de los pacientes (8/127)¹⁰ y, en algún caso, reacciones de intolerancia local¹⁹. Además, se debe añadir el olor característico de la sustancia considerado por

Tabla 2 Resumen de medidas específicas en la extravasación de citostáticos según la evidencia actual

Citostáticos	Condiciones	Medidas farmacológicas	Medidas físicas	Medidas adicionales
<i>Derivados del Pt</i>				
Cisplatino ¹⁰	> 0,4 mg/ml —	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local durante 1 hora repetido cada 8 h, tras la aplicación de DMSO, durante 3 días.	
Oxaliplatino ¹⁰	-	—	Calor moderado seco local durante 30 min. Alternativamente 15 minutos cada 6 horas por dos días ^a	
<i>Antraciclinas</i>				
Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina ^{10,22,33}	- Extravasación confirmada de volumen > 5 mL o - Sospecha de extravasación de volumen >10 mL o - Extravasación a través de vía central	Dexrazoxano ^b IV en perfusión de 1-2 h una vez al día durante 3 días en el brazo contralateral. Dosis diarias: 1.000, 1.000 y 500 mg/m ² . 1. ^a dosis antes de 6 h post-extravasación, luego a las 24 y 48 h.	-	Si aparición de lesión: uso de GM-CSF 1 ml de GM-CSF (300 mg/l) diluido en 9 ml de suero fisiológico (solución de 30 mg/l). Administrar varias inyecciones en bordes de úlcera ³⁶
	Ninguna de las anteriores	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes ¹⁰	Frío local durante 1 h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días ¹⁰	
<i>Antraciclinas liposomales</i>				
Doxorubicina liposomal Daunorubicina liposomal ^{1,37}	-	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local durante 1 h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días	-
<i>Derivados de antraciclinas</i>				
Mitomomicina Mitoxantrona ¹⁰	-	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local durante 1 h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días	- Fotoprotección en el caso de mitomicina
<i>Alcaloides de la vinca</i>				
Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina Vinflunina ¹	-	Hialuronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada	Calor moderado seco local durante 30 min tras la hialuronidasa. Alternativamente 15 minutos cada 6 horas por 2 días	-

Tabla 2 (Continuación)

Citostáticos	Condiciones	Medidas farmacológicas	Medidas físicas	Medidas adicionales
<i>Taxanos</i> Paclitaxel Docetaxel ⁴⁹	-	Hilauronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada	Ninguna	-
<i>Análogos de pirimidinas</i> Fluorouracilo ¹⁰	Si grandes cantidades o reacción inflamatoria local	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local 1 h cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días	Fotoprotección del área afectada
<i>Otros citostáticos</i> Etopósido Tenipósido ⁷	-	Hilauronidasa 150 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada ^a	-	-
Dacarbacina ⁷	-	Tiosulfato sódico 1/6 M administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada ^a	-	Fotoprotección del área afectada ^a
Mecloretamina ⁷	-	Tiosulfato sódico 1/6 M administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada ^a	-	Fotoprotección del área afectada ^a

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.

^a Estudio en animales sin casos descritos en seres humanos.

^b Savene[®] 20 mg/ml.

algunos pacientes como desagradable y que, al absorberse transcutáneamente y eliminarse por vía respiratoria, provoca que el aliento tenga el mismo olor. Posteriormente, se han descrito 2 casos aislados en que esta terapia no ha sido efectiva, produciéndose necrosis tisular^{20,21}. En un caso hubo una aplicación de DMSO retardada hasta el día siguiente de la extravasación²⁰. El otro caso, se refería a una extravasación por epirubicina²¹.

Recientemente se ha aprobado por parte de la EMEA y la FDA el uso de dexrazoxano (Savene[®] en la UE y Totect[®] en EEUU) para el tratamiento de la extravasación por antraciclinas tras la realización de 2 estudios pivotaes prospectivos²². El mecanismo de acción del dexrazoxano es desconocido. Parece ser que se trata de un mecanismo dual: inhibidor catalítico de la topoisomerasa II, bloqueando el efecto tóxico de las antraciclinas; y también como quelante de iones metálicos frente a los radicales libres generados por la extravasación²³. La eficacia del tratamiento sobre 63 extravasaciones por antraciclinas (23 de doxorubicina y 40 de epirubicina) fue del 98,4%²².

La administración de dexrazoxano se debe realizar por infusión intravenosa de 1-2 h en el brazo contralateral

del afectado dentro de las primeras 6 h después de la extravasación. La duración del tratamiento es de 3 días consecutivos (día 1, 1.000 mg/m²; día 2, 1.000 mg/m²; y día 3, 500 mg/m²)²⁴. Se recomienda la monitorización de la función renal, hepática y hematológica²⁴. Hasta la fecha se han descrito experiencias clínicas de casos puntuales²⁵⁻²⁷. Langer et al.²⁷ describen brevemente el tratamiento exitoso de 2 pacientes con grandes extravasaciones, uno de ellos por epirubicina en el antebrazo y el otro por catéter central que no precisaron cirugía y finalizaron sin secuelas. Otro caso de extravasación de doxorubicina por vía central también resultó sin secuelas con este tratamiento²⁸. Recientemente se ha publicado un caso en el que se detalló la tolerancia de un tratamiento exitoso con dexrazoxano y en el que se concluyó que se deberían vigilar especialmente los náuseos y los vómitos y la toxicidad hematológica²⁹. Estos efectos adversos fueron manejables farmacológicamente y reversibles²⁹.

La aplicación simultánea de dexrazoxano y DMSO está contraindicada debido al incremento de fracasos observado en un estudio en ratas³⁰. De la misma manera, la aplicación de hielo está contraindicada ya que podría evitar la correcta

distribución del antídoto en el área afectada al producir una vasoconstricción local²⁴. Si se aplicó hielo, deberá retirarse y esperar como mínimo 15 min antes de inyectar el dexrazoxano²⁴.

Debido a la existencia de estos 2 tratamientos con resultados positivos, DMSO y dexrazoxano, se plantea la cuestión de cuál utilizar³¹. La *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) contempla únicamente el uso de DMSO en el caso de extravasación por antraciclinas en su apartado de «Policies and Procedures» revisado en diciembre de 2007¹⁸. También se ha publicado un trabajo anónimo en el que se critica la aprobación de dexrazoxano y se aboga por el uso de DMSO por ser el que más resultados tiene en la práctica clínica y mejor estudiados, además de tener un mejor perfil de efectos adversos³². Sin embargo, actualmente el único fármaco aprobado para esta indicación es el dexrazoxano. El DMSO no es un medicamento sino una sustancia que se reenvasa como fórmula magistral. Por otro lado, *The National Extravasation Information Service* británico se ha posicionado recomendando solamente el uso de dexrazoxano en el caso de extravasaciones confirmadas por antraciclinas de más de 5 ml o de diagnóstico incierto que impliquen gran volumen (>10 ml) y cuando se trata de extravasaciones a través de una vía central³³. En una última revisión publicada muy recientemente, se concluye que el dexrazoxano es el único fármaco aprobado para la extravasación de antraciclinas y que su uso debería ser recomendado en cualquier caso³⁴. Otra publicación plantea que su empleo en la práctica clínica debería ser auditado para garantizar un uso apropiado³⁵.

En caso de fracaso del tratamiento específico y aparición de lesiones tisulares, el uso intralesional de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) podría favorecer la curación de la lesión induciendo la granulocinación del tejido y evitando así el procedimiento quirúrgico³⁶. La solución de GM-CSF (300 mg/l) se prepara cogiendo 1 ml de GM-CSF (300 mg/l) y diluyéndolo en 9 ml de suero fisiológico (solución de 30 mg/l). La administración se realiza intralesional en los bordes de la úlcera³⁶.

Otra medida complementaria si fracasa el tratamiento específico sería la aplicación de colagenasa clostridiopeptidasa A y proteasa en forma de pomada una vez al día durante 2 meses. En un caso este procedimiento comportó la curación de la herida a los 6 meses²¹.

Antraciclinas liposomales

Antraciclinas liposomales pegiladas. A diferencia de las anteriores, las extravasaciones por antraciclinas liposomales pegiladas generalmente resultan en una reacción inflamatoria moderada local reversible, siendo únicamente necesaria la aplicación de hielo local³⁷. También se han descrito 2 casos de moderada toxicidad local tras la administración de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con lesión tisular por extravasación previa o quemadura solar (fenómeno de recuerdo)^{38,39}. Los autores recomiendan un retraso de la quimioterapia en un mínimo de 2 semanas tras la cicatrización de la piel para prevenir este fenómeno de recuerdo³⁹.

Hubo un caso de lesión necrosante tras la extravasación de doxorubicina liposomal que se administró a través de un reservorio subcutáneo⁴⁰.

Se aconseja el tratamiento de la extravasación de estos citostáticos como irritantes salvo lo comentado anteriormente. Se aplicará frío seco por lo menos durante una hora.

Adicionalmente, se podría administrar DMSO tres veces al día durante 15 min, aunque no está descrita su eficacia³⁷. *Antraciclinas liposomales no pegiladas*. En el caso de antraciclinas liposomales no pegiladas, se ha descrito en los ensayos clínicos de aprobación de doxorubicina liposomal la experiencia de 9 casos de extravasaciones en las que no hubo lesiones ni necrosis⁴¹.

No se ha probado ningún tratamiento aunque se recomienda la aplicación únicamente de frío seco¹.

No existe experiencia descrita con el dexrazoxano en ninguno de ambos tipos de antraciclinas liposomales.

Derivados de las antraciclinas

Mitomicina C. La mitomicina C se considera vesicante^{42,43}. Los síntomas de la extravasación por mitomicina suelen ser retardados^{42,43}. La terapia clásica con DMSO resulta ser efectiva (DMSO 99% cada 12 h durante 14 días) (5 casos, 100% de efectividad)¹⁰. El dexrazoxano no se ha probado.

Mitoxantrona. La mitoxantrona se considera vesicante^{44,45}. Bertelli et al. comunicaron 12 casos tratados con DMSO y frío local en los que no hubo necrosis ni se requirió intervención quirúrgica (100% de efectividad)¹⁰. El dexrazoxano no se ha probado.

Inhibidores de la topoisomerasa I

Topotecán. Este derivado de la camptotecina se considera a modo no agresivo. Se documentaron 2 casos confirmados de extravasación sin la aplicación de ningún tratamiento específico y en las que no hubo secuelas⁴⁶. Se puede aplicar frío local para el alivio del dolor⁴⁶.

Inhibidores de la mitosis (antimicrotúbulos)

Alcaloides de la vinca y análogos

Alcaloides de la vinca. Los alcaloides de la vinca, junto con las antraciclinas, están incluidos dentro del grupo de citostáticos con mayor poder vesicante¹. A diferencia de las antraciclinas, no se unen al ADN por lo que el daño tisular sigue un curso de curación similar al de una quemadura térmica con el tratamiento adecuado¹.

El manejo exitoso de extravasaciones por alcaloides de la vinca fue descrito por Bertelli et al.⁴⁷. Se trataba de diluir 250 UI de hialuronidasa en 6 ml de suero fisiológico a razón de 6 inyecciones subcutáneas alrededor de la zona y cambiando la aguja en cada inyección⁴⁷. Aunque el uso combinado de hialuronidasa y calor seco local no está probado, teóricamente se potenciaría la reabsorción de la sustancia extravasada, y no parece aumentar la toxicidad del tratamiento. Este uso combinado es el que actualmente se recomienda¹.

La vinflunina, otro alcaloide de la vinca de reciente aprobación, se considera vesicante según su ficha técnica y el tratamiento sería el mismo que con el resto de alcaloides de la vinca, aunque no hay casos descritos con él⁴⁸.

Taxanos

Paclitaxel. Paclitaxel se clasifica como citostático vesicante¹. El tratamiento específico es la aplicación subcutánea de hialuronidasa^{3,49}.

La pauta sería 250 UI de hialuronidasa en 6 ml de suero fisiológico subcutáneo alrededor de la zona diana⁴⁹.

Docetaxel. El docetaxel se consideraba un irritante en la mayoría de los casos descritos⁵⁰, aunque ha habido 2 casos que resultaron en necrosis tisular^{51,52}. Se ha utilizado con éxito la misma medida específica del paclitaxel: 250 UI de hialuronidasa en 6 ml de suero fisiológico subcutáneo alrededor de la zona diana⁴⁹.

Antimetabolitos

Antagonistas del folato

Metotrexato. Se han descrito 2 casos de extravasación de altas dosis de metotrexato en los que no hubo daño ni secuelas refrendando la calificación clásica de no agresivo⁵³.

Análogos de purinas

Se ha publicado un único caso de extravasación que concluye que la cladribina es no agresiva⁵⁴.

Análogos de pirimidinas

Fluorouracilo. Su clasificación es controvertida. Clásicamente, se ha considerado como agente irritante⁵ aunque algunas fuentes lo consideren no agresivo¹. Ello es debido a que a pesar de ser el agente citostático más frecuentemente extravasado⁵⁵, sorprendentemente no hay publicaciones de la naturaleza de su daño tisular. En esta revisión se mantiene la clasificación de irritante precautoriamente.

Las medidas de prevención por extravasación se basan en el régimen clásico de Bertelli con DMSO (5 casos, 100% efectividad)¹⁰. Posiblemente deban plantearse solo en caso de grandes cantidades extravasadas o cuando haya una clara reacción inflamatoria local.

Gemcitabina. Gemcitabina se considera un fármaco irritante a raíz de la revisión de los datos de seguridad⁵⁶. No existe tratamiento específico recomendado.

Terapias diana

Anticuerpos monoclonales

Debido a la naturaleza de los anticuerpos monoclonales, éstos se consideran no agresivos a la hora de extravasarse. Recientemente, se ha publicado un único caso de extravasación por cetuximab⁵⁷. No se aplicaron medidas específicas y no hubo daño ni inflamación.

Una notable excepción correspondería a los anticuerpos monoclonales ligados con radionúclidos como el ibritumomab tiuxetán (Zevalin®). Hay un único caso en la literatura médica que describe los efectos de la extravasación como agente vesicante⁵⁸. La particularidad de los síntomas de esta extravasación es la ausencia de dolor, por lo que en caso de sospecha de extravasación se podría utilizar para confirmar el caso un tipo de radiación electromagnética denominada *bremstrahlung* (radiación fotónica de energía electromagnética)⁵⁸. El tratamiento específico propuesto, aunque no probado, sería drenar la localización para extraer el máximo de fármaco, calor local para promover la vasodilatación y administración de esteroides intralesionales⁵⁸.

Miscelánea

Trabectedina

Se trata de un citostático con potencial agresivo vesicante según un único caso reciente⁵⁹. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento específico probado. Se aconseja consulta para cirugía inmediata en caso de extravasación⁵⁹.

Otros

Una serie de agentes citostáticos (etopósido, tenipósido, dacarbacina, mecloretamina) cuentan con el mismo tratamiento específico recomendado anteriormente⁷. Sobre estos agentes no hay ninguna novedad publicada.

Discusión

En esta revisión, se ha optado por introducir una modificación de la clasificación clásica de toxicidad tisular dividiendo los agentes irritantes en de alto y de bajo riesgo. Una modificación similar se ha descrito anteriormente en una excelente revisión donde se añadía un grupo de agentes citostáticos definidos como «irritantes que pueden raramente actuar como vesicantes»⁶⁰. Este grupo sería el equivalente al grupo de «irritantes de alto riesgo» de nuestro trabajo. Al igual que Mullin et al., creemos conveniente mantener este tipo de clasificación ya que indica la potencial gravedad en el caso de extravasación de un agente citostático irritante para adoptar una actitud apropiada de cara a su tratamiento y posterior seguimiento.

La evaluación de la literatura respecto al tratamiento específico de las extravasaciones es compleja. Esto se debe a una serie de limitaciones que existen en el estudio y evaluación del tratamiento específico de las extravasaciones:

- Referente al agente citostáticos: el desconocimiento del mecanismo de acción de algunos agentes citostáticos y antidotos; aparición continua de nuevos agentes citostáticos.
- Referente al tratamiento de la extravasación: inexistencia de antidotos para todos los casos; pauta variable del mismo antidoto (diferentes dosis, concentraciones, modo de administración y duración de tratamiento); la politerapia, aplicación de más de un tratamiento a un mismo caso; y la respuesta a terapia no farmacológica (aplicación de calor o frío solo).
- Referente a la información procedente de la literatura especializada: las recomendaciones raramente pueden proceder de ensayos clínicos controlados y suelen basarse en modelos animales, casos o pequeños estudios no controlados (ética y rareza del evento); falta de definición clara de la eficacia del tratamiento (por ejemplo, intervención quirúrgica, afectación de la movilidad, secuelas estéticas, etc.); y medidas anecdóticas no bien estudiadas (por ejemplo, sulfadiacina, corticoides, etc.).

Otra de las limitaciones del presente estudio ha sido que la búsqueda bibliográfica se basó en publicaciones redactadas en inglés y español por lo que estudios o casos clínicos escritos en otras lenguas de más difícil acceso han quedado excluidos de esta revisión.

En este trabajo se han revisado las publicaciones de los últimos años con el fin de actualizar el conocimiento del manejo de las extravasaciones.

A pesar de que hasta ahora no hay un consenso general acerca de la naturaleza del daño tisular de los agentes citostáticos al extravasarse, así como en su tratamiento específico, esta revisión recopila y esquematiza la información publicada hasta la fecha para que pueda servir de ayuda a cualquier centro sanitario nacional donde se prescriban, manipulen o administren fármacos citostáticos. Continúa habiendo controversias por lo que se insiste en la publicación de aquellos casos de extravasación que ocurran, su tratamiento y los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mader I, Furst-Weger P, Mader RM, Semenitz EI, Terkola R, Wassertheurer S. *Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management*. 2nd edition Austria: Springer; 2009.
- Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res*. 2000;6:3680-6.
- Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15:858-62.
- 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 de oncológico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:169-76.
- Watanabe H, Ikesue H, Yoshida M, Yamamoto N, Sakamoto S, Koga T, et al. Protection against the extravasation of anticancer drugs by standardization of the management system. *Hosp Pharm*. 2008;43:571-6.
- Jordan K, Behlendorf T, Surov A, Kegel T, Maher G, Wolf HH. Venous access ports: frequency and management of complications in oncology patients. *Onkologie*. 2008;31:404-10.
- Mateu J, Masso-Muniesa J, Clopes A, Odena E, Trullàs M. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp*. 1997;21:187-94.
- Napoli P, Corradino B, Badalamenti G, Tripoli M, Vieni S, Furfaro MF, et al. Surgical treatment of extravasation injuries. *J Surg Oncol*. 2005;91:264-8, discussion 8-9.
- Jueckstock JK, Mylonas I, Strobl B, Willgeroth F, Sommer HL, Friese K. Paravasation with cyclophosphamide-case report of tissue necrosis in a patient with primary breast cancer. *Onkologie*. 2007;30:452-4.
- Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1995;13:2851-5.
- Bairey O, Bishara J, Stahl B, Shaklai M. Severe tissue necrosis after cisplatin extravasation at low concentration: possible «immediate recall phenomenon». *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1233-4.
- de Lemos ML, Walisser S. Management of extravasation of oxaliplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11:159-62.
- Pericay C, Lopez A, Soler JR, Bonfill T, Dotor E, Saigi E. Extravasation of oxaliplatin: an infrequent and irritant toxicity. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:114-6.
- Baur M, Kienzer HR, Rath T, Dittrich C. Extravasation of Oxaliplatin (Eloxatin(R)) - Clinical Course. *Onkologie*. 2000;23:468-71.
- Kennedy JG, Donahue JP, Hoang B, Boland PJ. Vesicant characteristics of oxaliplatin following antecubital extravasation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:237-9.
- Foo KF, Michael M, Toner G, Zalcborg J. A case report of oxaliplatin extravasation. *Ann Oncol*. 2003;14:961-2.
- Kretzschmar A, Pink D, Thuss-Patience P, Dorken B, Reichert P, Eckert R. Extravasations of oxaliplatin. *J Clin Oncol*. 2003;21:4068-9.
- Provincial Systemic Program Committee of British Columbia Cancer A. III.20. EXTRAVASATION OF CHEMOTHERAPY, PREVENTION AND MANAGEMENT OF, 2007, pp 15.
- Creus N, Mateu J, Masso J, Codina C, Ribas J. Toxicity to topical dimethyl sulfoxide (DMSO) when used as an extravasation antidote. *Pharm World Sci*. 2002;24:175-6.
- Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 3:iii26-30.
- Vano-Galvan S, Jaen P. Images in clinical medicine. Extravasation of epirubicin. *N Engl J Med*. 2009;360:2117.
- Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol*. 2007;18:546-50.
- Hasinoff BB. The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline extravasation injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:217-23.
- European Medicines Agency, EMEA. Product information: Savene-H-C-682-N-004, 2008.
- Jensen JN, Lock-Andersen J, Langer SW, Mejer J. Dexrazoxane-a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2003;37:174-5.
- Bos AM, van der Graaf WT, Willemsse PH. A new conservative approach to extravasation of anthracyclines with dimethylsulfoxide and dexrazoxane. *Acta Oncol*. 2001;40:541-2.
- Langer SW, Sehested M, Jensen PB, Buter J, Giaccone G. Dexrazoxane in anthracycline extravasation. *J Clin Oncol*. 2000;18:3064.
- Tyson AM, Gay WE. Successful experience utilizing dexrazoxane treatment for an anthracycline extravasation. *Ann Pharmacother*. 2010;44:922-5.
- Conde-Estevéz D, Saumell S, Salar A, Mateu-de Antonio J. Successful dexrazoxane treatment of a potentially severe extravasation of concentrated doxorubicin. *Anticancer Drugs*. 2010;21:790-4 [Erratum in: *Anticancer Drugs*. 2010;21:968].
- Langer SW, Thougard AV, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57:125-8.
- Reeves D. Management of anthracycline extravasation injuries. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1238-42.
- Anonymous. Dexrazoxane: new indication. Anthracycline extravasation: continue using dimethyl sulfoxide. *Prescrire Int*. 2009;18:6-8.
- National Extravasation Information System. Position Statement on dexrazoxane in the Treatment of Anthracycline Extravasation. UK, 2007 [citado 2 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.extravasation.org.uk/Dexrazoxane.htm>.
- Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori*. 2009;95:273-82.

35. Jordan K, Behlendorf T, Mueller F, Schmoll HJ. Anthracycline extravasation injuries: management with dexrazoxane. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:361–6.
36. El-Saghir N, Otrrock Z, Mufarrij A, Abou-Mourad Y, Salem Z, Shamseddine A, et al. Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing. *Lancet Oncol.* 2004;5:320–1.
37. Madhavan S, Northfelt DW. Lack of Vesicant Injury Following Extravasation of Liposomal Doxorubicin. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1556–7.
38. Markman M, Kulp B, Peterson G. Grade 3 liposomal-doxorubicin-induced skin toxicity in a patient following complete resolution of moderately severe sunburn. *Gynecol Oncol.* 2004;94:578–80.
39. Saini A, Berruti A, Sperone P, Bitossi R, Tampellini M, Dogliotti L, et al. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. *Lancet Oncol.* 2006;7:186–7.
40. Lukich J. Doxil extravasation injury: a case report. *Ann Oncol.* 1999;10:735–6.
41. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:1444–54.
42. Patel JS, Krusa M. Distant and delayed mitomycin C extravasation. *Pharmacotherapy.* 1999;19:1002–5.
43. Murakami Y, Shibata S, Koso S, Nagae S, Furue M. Delayed tissue necrosis associated with mitomycin-C administration. *J Dermatol.* 2000;27:413–5.
44. Levin M, Caravone D, Geiser C. Mitoxantrone extravasation and tissue necrosis. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53:4.
45. Luke E. Mitoxantrone-induced extravasation. *Oncol Nurs Forum.* 2005;32:27–9.
46. Oostweegel LMM, van Warmerdam LJC, Schot M, Dubbelman RC, Ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Extravasation of topotecan, a report of two cases. *J Oncol Pharm Pract.* 1997;3:115–6.
47. Bertelli G, Dini D, Forno GB, Gozza A, Silvestro S, Venturini M, et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120:505–6.
48. Ficha técnica de Vinflunina. EMEA. [citado 8 oct 2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/javlor/emea-combined-h983es.pdf>.
49. Bertelli G, Cafferata MA, Ardizzoni A, Gozza A, Rosso R, Dini D. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo. *Cancer.* 1997;79:2266–9.
50. Haddad BR, Ketts JR, Schultz MZ, Yackzan S. Docetaxel-induced extravasation injury: a report of three cases. *J Oncol Pharm Pract.* 2000;6:122–5.
51. Raley J, Geisler JP, Buekers TE, Sorosky JI. Docetaxel extravasation causing significant delayed tissue injury. *Gynecol Oncol.* 2000;78:259–60.
52. Barcelo R, Viteri A, Munoz A, Carrera S, Rubio I, Lopez-Vivanco G. Extravasation of docetaxel: a red hand syndrome. *Arch Dermatol.* 2005;141:1326–7.
53. Ang TS, Siderov J. Extravasation of high-dose methotrexate. A case about nothing. *Aust J Hosp Pharm.* 1998;28:430–1.
54. Mateu-de Antonio J, Acuna-Reina L, Pons JC, Buisan MJ. Lack of toxicity in a cladribine extravasation. *Ann Pharmacother.* 1999;33:873.
55. The National Extravasation Information S: Top 10 cytotoxic drugs named in extravasation reports. The National Extravasation Information Service. UK, 2000.
56. Apro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine—a safety review. *Anticancer Drugs.* 1998;9:191–201.
57. Anonymous. Selected Abstracts presented at the XII Symposium of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 5-8 May 2010, Prague, Czech Republic. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16:5–35.
58. Williams G, Palmer MR, Parker JA, Joyce R. Extravasation of therapeutic yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (zevalin): a case report. *Cancer Biother Radiopharm.* 2006;21:101–5.
59. Theman TA, Hartzell TL, Sinha I, Polson K, Morgan J, Demetri GD, et al. Recognition of a new chemotherapeutic vesicant: trabectedin (ecteinascidin-743) extravasation with skin and soft tissue damage. *J Clin Oncol.* 2009;27:e198–200.
60. Mullin S, Beckwith MC, Tyler LS. Prevention and management of antineoplastic extravasation injury. *Hosp Pharm.* 2000;35:57–74.