



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica

Classification of antineoplastic drug-induced tissue damage: a Consensus of the Spanish Oncology Pharmacy Group

Asunción Albert-Marí¹, M.^ª Ángeles Gil-Lemus², David Conde-Estévez³,
Begoña San José-Ruiz², Inmaculada Jiménez-Pulido⁴, M.^ª Jesús Esteban-Mensua⁵,
Ana Cristina Cercós-Lletí⁶, M.^ª Sacramento Díaz-Carrasco⁷

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Vizcaya). España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. España. ⁴Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche (Alicante). España. ⁵Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Quirónsalud, Valencia. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. España. ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

Autor para correspondencia

M.^ª Asunción Albert Marí
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Avda Fernando Abril Martorell, n° 106.
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:
albert_asu@gva.es

Recibido el 22 de noviembre de 2020;
aceptado el 8 de marzo de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11625

Cómo citar este trabajo

Albert-Marí A, Gil-Lemus MA, Conde-Estévez D, San José-Ruiz B, Jiménez-Pulido I, Esteban-Mensua MJ, Cercós-Lletí AC, Díaz-Carrasco MS.
Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica. Farm Hosp. 2021;45(4):198-203.

Resumen

Objetivo: Realizar un consenso de expertos utilizando el método Delphi para la clasificación del potencial de daño tisular de los antineoplásicos que facilite la toma de decisiones ante una extravasación.

Método: El panel de evaluadores estaba formado por siete farmacéuticos del grupo de trabajo de extravasaciones. Otro actuó como coordinador. Se revisó la probabilidad de daño tisular a partir de ocho documentos de referencia. Se clasificaron en cuatro categorías: vesicante, irritante de alto riesgo, irritante de bajo riesgo y no irritante. Se realizaron dos rondas; tras éstas los fármacos con consenso < 70% se discutieron en grupo de forma no anónima. Se analizó para cada ronda: la mediana del grado de consenso y ámbito intercuartílico (AIQ₂₅₋₇₅), el grado de concordancia por categoría de daño tisular y el porcentaje de antineoplásicos con grado de consenso > 85% y del 100%. Se analizaron de forma separada los fármacos con discordancias de clasificación entre los documentos consultados. Se utilizó el programa estadístico SPSS v23.0.

Abstract

Objective: To reach at an expert consensus, using the Delphi method, for classifying the tissue-damaging potential of antineoplastic drugs, in order to facilitate the decision-making process in the event of extravasations.

Method: The panel of expert evaluators was made up of seven pharmacists belonging to the working group on extravasations. Other member served as coordinator. The likelihood of tissue damage was reviewed on the basis of eight reference documents. Four categories of drugs were established: vesicant (V); high risk irritant (HRI); low risk irritant (LRI) and non-irritant (NI). Two rounds of surveys were performed. The drugs with an agreement of less than 70% after the two rounds were discussed non-anonymously by the group. For each of the rounds the following was analysed: median of the degree of consensus and the interquartile range (IQR₂₅₋₇₅), degree of agreement by tissue damage category, and percentage of antineoplastics reaching a degree of consensus of over 85% and of 100%. Drugs whose classification differed in the various reference documents were assessed separately. SPSS v23.0 statistical software was used.

PALABRAS CLAVE

Técnica Delphi; Vesicantes; Irritantes; Extravasación de materiales diagnósticos y terapéuticos; Antineoplásicos; Cistostáticos; Quimioterapia; Lesión en tejidos blandos.

KEYWORDS

Delphi technique; Vesicant; Irritant; Extravasation of diagnostic and therapeutic materials; Antineoplastics; Cytostatics; Chemotherapy; Soft-tissue damage.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Resultados: Se evaluaron 71 antineoplásicos. En la primera ronda la mediana del grado de consenso fue 100% (AIQ_{25,75}: 71,4-100,0%) y en la segunda ronda 100% (AIQ_{25,75}: 85,7-100,0%). El porcentaje de antineoplásicos con consenso $\geq 85,7\%$ aumentó del 66,7% al 85,9% en la segunda ronda. Para los 30 antineoplásicos con discrepancias entre los documentos revisados, el grado de consenso aumentó del 71,4% (AIQ_{25,75}: 57,1-87,7%) al 100% (AIQ_{25,75}: 85,7-100,0%) en la segunda ronda. El porcentaje de antineoplásicos con concordancia $\geq 85,7\%$ pasó del 40,0% al 76,7%. Cuatro antineoplásicos presentaron consenso $< 70\%$. La clasificación final incluyó 17 fármacos como vesicantes, 15 como irritantes de alto riesgo, 13 como irritantes de bajo riesgo y 26 como no irritantes. El grado de acuerdo final fue $\geq 85,7\%$ en el 90,1% de los antineoplásicos y del 100% en el 74,6%.

Conclusiones: En este área de escasa evidencia y variabilidad la metodología Delphi permite alcanzar un consenso de clasificación del riesgo de daño tisular que facilita la toma de decisiones. Aproximadamente para el 90% de los antineoplásicos el grado de concordancia alcanzado por el panel de expertos fue $> 85\%$, y para el 74% de los antineoplásicos la concordancia fue del 100%, aportando una base sólida para las decisiones de manejo.

Introducción

El daño tisular relacionado con la extravasación de antineoplásicos es un evento adverso asociado a su administración intravenosa, siendo el riesgo muy variable. La gravedad puede ir desde un simple eritema hasta la necrosis tisular, requiriendo, incluso, desbridamiento quirúrgico¹. La incidencia de extravasaciones oscila entre el 0,10% y el 6,00% por vía periférica, siendo menor por vía central, entre el 0,26% y el 4,70%, pero con una mayor gravedad². Estas cifras se han reducido en los últimos años, situándose entre el 0,05% y el 5,00%, por las mejoras en formación y la implantación de estrategias para minimizar su incidencia³. La prevención es la mejor medida para el manejo de las extravasaciones, pero cuando se producen se requiere una actuación inmediata para evitar o minimizar el daño tisular asociado, que puede comprometer los resultados en salud del paciente, por posibles retrasos de los esquemas antineoplásicos, así como su calidad de vida y su seguridad.

En los hospitales se dispone de protocolos para el manejo de las extravasaciones, institucionales o regionales, aprobados de forma multidisciplinar, que guían en las actuaciones a implantar en función de la clasificación del daño tisular de los antineoplásicos implicados. Por tanto, conocer el riesgo de daño tisular es un aspecto importante para la toma de decisiones en los protocolos y en la práctica asistencial. Sin embargo, existe variabilidad en esta clasificación según la fuente consultada, e incluso en las categorías para clasificar los antineoplásicos según su potencial de daño tisular⁴⁻⁶, el cual suele definirse en base a la máxima toxicidad descrita. En función de la probabilidad de causar daño en caso de extravasación, los antineoplásicos se clasifican en tres categorías (vesicantes, irritantes y no irritantes) o cinco (vesicantes, exfoliantes, irritantes, inflamatorios y neutros), siendo la primera clasificación la más frecuente en la bibliografía. En el potencial de agresión tisular, si bien depende fundamentalmente del mecanismo de daño celular, influyen otras variables como la concentración, el volumen extravasado, el pH y la osmolaridad, entre otras^{7,8}, lo cual añade dificultad a su clasificación.

La información sobre el efecto y evolución de las extravasaciones está basada mayoritariamente en series de casos o casos aislados, con la excepción de dos pequeños ensayos clínicos realizados con dextrazoxano⁹. Se dispone de escasa información sobre el daño tisular en las fichas técnicas, algunos estudios están realizados en animales, que no son extrapolables al efecto en humanos, y otros son antiguos, con técnicas y métodos de administración que no son práctica habitual en la actualidad. Ante esta situación de escasa evidencia disponible y de diferentes clasificaciones propuestas en diferentes guías, el grupo de trabajo de extravasaciones del Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), se planteó utilizar la metodología Delphi para alcanzar un consenso de expertos en relación con la clasificación de daño tisular de los fármacos antineoplásicos.

El método Delphi es una metodología de consenso que se ha utilizado en el ámbito sanitario cuando la evidencia científica disponible es ausente,

Results: Seventy-one antineoplastics were evaluated. In the first round, the median for degree of consensus was 100.0% (IQR_{25,75}: 71.4-100.0%). In the second round, the median was 100.0% (IQR_{25,75}: 85.7-100.0%). The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 66.7% to 85.9% in the second round. For the 30 antineoplastics whose values differed in the reference documents, the degree of agreement increased from 71.4% (IQR_{25,75}: 57.1-87.7%) to 100.0% (IQR_{25,75}: 85.7-100.0%) in the second round. The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 40.0% to 76.7%. Four antineoplastics had a degree of agreement of less than 70.0%. The final classification of drugs per category, was: 17 vesicants; 15 HRI; 13 LRI; and 26 NI. The final degree of consensus was 85.7% or above for 90.1% of antineoplastics, and 100.0% for 74.6% of the same.

Conclusions: In this area of scarce evidence and high variability, the Delphi method allows for consensus in classifying tissue damage risk, thus making it easier to reach clinical decisions. In approximately 90% of the antineoplastics, the degree of consensus reached by the expert panel was 85% or above. In 74% of the antineoplastics, it was 100%. This provides solid ground for management decisions.

escasa o de baja calidad; en ese escenario, la experiencia y la calidad del juicio grupal se considera superior a la individual, al integrar conocimientos y experiencias de todos los miembros del grupo^{10,11}. Además, este método presenta una serie de ventajas al preservar el anonimato en la votación de los evaluadores, y por tanto la independencia en las decisiones de los miembros del grupo. Otras ventajas añadidas son que todos los panelistas tienen la misma oportunidad de contribuir a la decisión final, permite descentralizar el procedimiento y agregar la información y decisiones a través del resumen de los resultados¹². En el ámbito de la farmacia hospitalaria, esta metodología se ha utilizado para diseñar encuestas de satisfacción, establecer taxonomía de intervenciones farmacéuticas, seleccionar objetivos de formación o definir indicadores de calidad, entre otros¹³⁻¹⁶.

El objetivo del presente trabajo es realizar un consenso de expertos, utilizando el método Delphi, para la clasificación del potencial de daño tisular para los antineoplásicos que facilite la toma de decisiones ante una extravasación.

Métodos

Se aplicó el método Delphi modificado para realizar una clasificación del potencial de daño tisular por extravasación de los fármacos antineoplásicos, mediante consenso de expertos. El panel de evaluadores expertos estaba formado por siete farmacéuticos con capacitación en oncología que formaban parte del grupo de trabajo de extravasaciones de GEDEFO, con experiencia previa y publicaciones relacionadas con este tema. Otro miembro del grupo actuó como coordinador. El estudio se realizó de octubre a diciembre de 2019.

Para la clasificación del daño tisular de los antineoplásicos se seleccionaron ocho documentos de referencia, en base a un trabajo preliminar del grupo de trabajo: guías clínicas sobre extravasación publicadas por sociedades científicas o instituciones, bases de datos fuente de consulta habitual y artículos de referencia sobre extravasaciones^{4-6,17,21}. Además, se revisó la búsqueda bibliográfica en PubMed utilizada en la *Monografía de Prevención y Tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos* (términos de búsqueda: "Antineoplastic Agents"[Mesh] AND "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials"[Major]). Filtros: población: Humans; Idioma: English, French, Spanish; Filtros avanzados: Title "extravasation". Período: 01/01/2010-30/09/2019), para identificar riesgos emergentes o nuevas evidencias de daño tisular²².

En este consenso se ha adoptado la clasificación clásica de toxicidad tisular (vesicantes, irritantes, no irritantes), por ser la más frecuentemente utilizada en los trabajos y guías publicadas, pero con la modificación propuesta por Conde-Estévez *et al.*¹⁸, que distingue entre los antineoplásicos irritantes de alto y bajo riesgo, por las diferencias asociadas a su manejo para prevenir morbilidad en el paciente. Por tanto, se han clasificado los antineoplásicos en cuatro categorías según la probabilidad de daño tisular asociada a su extravasación: vesicantes (V), irritantes de alto riesgo (IAR),

Tabla 1. Definición de categorías de daño tisular en caso de extravasación

No irritantes (NI)	Antineoplásicos sin agresividad tisular; normalmente no causan irritación local cuando se extravasan.
Irritantes de bajo riesgo (IBR)	Aquellos que producen irritación local que puede cursar con dolor, sensación de quemazón, opresión, con o sin signos de inflamación local y flebitis, tanto en el punto de inyección como a lo largo de la vena, pero no suelen producir necrosis o ulceración.
Irritantes de alto riesgo (IAR)	Aquellos que tienen la capacidad que causar daño como los IBR, pero en los que se han descrito casos confirmados de lesiones compatibles con daño vesicante.
Vesicantes (V)	Capaces de producir necrosis tisular local o extensa con o sin ulceración, pérdida completa del grosor de la piel y estructuras subyacentes.

irritantes de bajo riesgo (IBR) y no irritantes (NI). La tabla 1 resume la definición de cada categoría. De la clasificación se han excluido los anticuerpos monoclonales conjugados con radiofármacos, al considerar que el daño tisular está asociado fundamentalmente a la radiación y su manejo difiere del resto de antineoplásicos, la hormonoterapia, fármacos no disponibles actualmente en el arsenal terapéutico, como la mecloretamina, y los antineoplásicos en fase de investigación. Los anticuerpos monoclonales no conjugados se consideraron para la clasificación como grupo.

El coordinador elaboró una tabla inicial donde se indicaba para cada antineoplásico la categoría de daño tisular asignada según los distintos documentos de referencia, que se remitió por correo electrónico a cada uno de los miembros del panel de expertos. A partir de la información contenida en este documento y su experiencia profesional cada evaluador emitió su clasificación (primera ronda), que remitió al coordinador. Este analizó el grado de acuerdo (porcentaje de evaluadores en la categoría más votada) y los comentarios de los miembros del grupo, y generó un nuevo documento indicando para cada antineoplásico la categoría con mayor puntuación y comentarios propuestos de forma anónima. Esta nueva información fue remitida de forma individual a cada experto para reevaluar o mantener su clasificación previa (segunda ronda).

Si al final de la segunda ronda, para algún antineoplásico la concordancia en la clasificación fue inferior al 70% (5/7 miembros del panel), se estudió de forma individual, buscando información adicional para la discusión en grupo de forma no anónima y toma de decisiones grupal.

Por último, la clasificación final se remitió a todos los miembros del grupo para la aprobación individual. Esta clasificación ha sido incluida en la *Monografía para la Prevención y Tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos*, elaborada por el grupo²².

Se analizaron, para cada ronda, la mediana del grado de consenso con su ámbito intercuartílico (AIQ₂₅₋₇₅) y, para cada categoría de daño tisular, los antineoplásicos según el grado de concordancia. Se calculó el porcentaje de antineoplásicos con grado de consenso superior al 85% y del 100%. Si el acuerdo es superior al 80% se considera consenso amplio^{1,23}. Se analizó de forma separada el consenso alcanzado considerando solo los fármacos que presentaban discordancias en la clasificación entre las distintas fuentes consultadas y el grado de acuerdo conseguido en estos.

El tratamiento estadístico se ha realizado con el programa estadístico IBM SPSS v23.0 (IBM SPSS Statistics para Windows, IBM Corporation, Armonk, NY).

Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión definidos se seleccionaron 71 antineoplásicos para evaluar su clasificación de riesgo de daño tisular, considerando los anticuerpos monoclonales no conjugados como un único agente. No se encontró, según la estrategia de búsqueda realizada, bibliografía adicional que aportase nueva información sobre el potencial de daño tisular de los antineoplásicos a clasificar. Los anticuerpos monoclonales no conjugados se clasificaron como NI por acuerdo unánime.

En la primera ronda, la mediana de grado de concordancia fue del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 71,4-100,0%). Del total de antineoplásicos evaluados, 18 fármacos se clasificaron como vesicantes, 13 como IAR, 14 como IBR y 26 como NI. En el 66,7% (48/71) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%. La concordancia fue del 100,0% para el 52,1% (37/71) de los antineoplásicos.

Treinta antineoplásicos (42,3%) presentaban variabilidad en la clasificación de daño tisular entre los diferentes documentos de referencia; en estos, la mediana del grado de concordancia fue del 71,4% (AIQ₂₅₋₇₅: 57,1-87,7%). De ellos, 3 fármacos se clasificaron como vesicantes, 10 como IAR, 8 como IBR y 9 como NI. En el 40,0% (12/30) el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%.

En la segunda ronda, la mediana de grado de concordancia fue del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%). Ninguno de los antineoplásicos modificó su clasificación en la segunda ronda, pero se incrementó el porcentaje de acuerdo. En el 85,9% (61/71) de los antineoplásicos analizados el grado de concordancia entre el grupo de expertos fue igual o superior al 85,7%; en el 71,8% (51/71) se alcanzó el 100,0% de consenso.

El grado de concordancia de los 30 antineoplásicos que presentaban variabilidad en su clasificación entre los documentos de referencia obtuvo una mediana del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%) en la segunda ronda. Ninguno de los antineoplásicos modificó su clasificación. En el 76,7% (23/30) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%.

Las tablas 2 y 3 resumen el grado de concordancia en la clasificación de daño de riesgo tisular entre la primera y la segunda ronda para cada categoría de daño tisular. El porcentaje de concordancia es menor para las dos categorías de fármacos irritantes.

Al final de la segunda ronda, solamente 4 antineoplásicos presentaron un grado de consenso inferior al 70%: busulfán, carmustina, etopósido fosfato y treosulfán. Se discutieron en grupo de forma no anónima. Para carmustina y busulfán se consiguió un acuerdo del 100,0% y para treosul-

Tabla 2. Grado de concordancia en la clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación. Primera ronda

	Concordancia primera ronda					TOTAL
	42,9%	57,1%	71,4%	85,7%	100,0%	
No irritantes	1	1	5	3	16	26
Irritantes de bajo riesgo	0	2	3	5	4	14
Irritantes de alto riesgo	3	3	1	3	3	13
Vesicantes	1	2	1	0	14	18
TOTAL	5	8	10	11	37	71

Tabla 3. Grado de concordancia en la clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación. Segunda ronda

	Concordancia segunda ronda					TOTAL
	42,9%	57,1%	71,4%	85,7%	100,0%	
No irritantes	0	1	1	1	23	26
Irritantes de bajo riesgo	0	0	2	2	10	14
Irritantes de alto riesgo	0	1	3	4	5	13
Vesicantes	0	2	0	3	13	18
TOTAL	0	4	6	10	51	71

fán del 85,7%. El etopósido fosfato se mantuvo en un grado de acuerdo inferior al 70,0%.

El consenso final de la clasificación de antineoplásicos según capacidad de agresión tisular en caso de extravasación se resume en la tabla 4: 17 antineoplásicos se clasificaron como vesicantes, 15 como IAR, 13 como IBR y 26 como NI. En el 90,1% (64/71) de los antineoplásicos el grado de acuerdo de los revisores en la clasificación de daño tisular fue igual o superior al 85,7%. Para el 74,6% (53/71) de los antineoplásicos la concordancia fue del 100,0%.

Si lo referimos al análisis de los 30 antineoplásicos que presentaban variabilidad en la clasificación en la bibliografía, en el 86,7% (26/30) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%. En el 60,0% (18/30) el grado de acuerdo fue del 100,0%.

Discusión

El método Delphi es una metodología de consenso que permite tomar decisiones en situaciones de incertidumbre, ampliamente utilizada en el ámbito sanitario en general y de farmacia en particular. En este escenario, las opiniones de los miembros del panel de expertos pueden ayudar en la toma de decisiones y a generar ideas, y se ha utilizado para desarrollar directrices, generar guías, definir indicadores o interacciones clínicamente significativas^{1,23,26}.

No existe un método estándar para calcular el número de expertos necesarios para aplicar el método Delphi, depende del objetivo del estudio y de las fuentes disponibles¹⁰. En los trabajos publicados, el número de expertos es variable, oscilando entre 12-15^{12,14,25}, aunque, en general,

Tabla 4. Consenso de clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación

Vesicantes	Irritantes alto riesgo	Irritantes bajo riesgo	No irritantes
amsacrina	bendamustina	cabazitaxel	anticuerpos monoclonales no conjugados
carmustina	busulfán	CARBOplatino**	aflibercept
DACTINomicina	CISplatino*	etopósido**	aldesleukina
DAUNOrubicina	dacarbazina	etopósido fosfato	asparaginasa
DOXOrubicina	DAUNOrubicina LIPOSOMAL ^{&}	flourouracilo**	azacitidina
EPIrubicina	dexrazoxano	fotemustina	bleomicina
IDArubicina	DOCEtaxel	gemcitabina	bortezomib
mitoMICINA	DOXOrubicina LIPOSOMAL ^{&}	ifosfamida	brentuximab vedotin
mitoXANTRONA	(pegilada/no pegilada)	irinotecán	carfilzomib
PACLitaxel	estreptozocina	irinotecán NANOLIPOSOMAL	ciclofosfamida
trabectedina	melfalán	ixabepilona	citarabina
vinBLASTina	oxaliplatino	topotecán	cladribina
vinCRISTina	PACLitaxel ALBÚMINA	trióxido arsénico	clofarabina
vinCRISTina LIPOSOMAL ^{&}	trastuzumab emtansina		crisantaspasa
vindesina	treosulfán		eribulina
vinflunina			fludarabina
vinORELBina			gemtuzumab ozogamicin
			inotuzumab ozogamicin
			metotrexato
			nelarabina
			pegaspargasa
			pemetrexed
			pentostatina
			raltitrexed
			temsirolimus
			tiotepa

* Cisplatino: concentraciones mayores de 0,4 mg/ml se clasifican como vesicantes.

** Concentraciones elevadas de carboplatino (≥ 5 mg/ml), etopósido (≥ 10 mg/ml) o fluorouracilo, se asocian a mayor riesgo de daño tisular.

[&] Las presentaciones liposomales presentan menor riesgo de daño tisular, pero se dispone de escasa información.

se considera entre un mínimo de 7 y un máximo de 30 miembros^{10,13,16}. El número del panel de expertos del presente estudio cumple este criterio.

Respecto al número de evaluaciones hasta alcanzar el consenso, la mayoría de los estudios han utilizado dos olas o rondas, aunque también difiere entre los trabajos publicados; en general, en función del grado de consenso alcanzado, se detiene el proceso Delphi cuando se alcanza el consenso predefinido^{12,14,25,27}. En el presente trabajo, tras la segunda ronda, para más del 80% de los antineoplásicos se alcanzó un grado de consenso > 85%. Por categoría de agresión tisular, el grado de consenso alcanzado es menor para los antineoplásicos irritantes, tanto IAR como IBR; este hecho está relacionado con la subclasificación introducida dadas las diferencias en el manejo de la extravasación. Mader propone utilizar la clasificación clásica, por continuar siendo la más empleada, pero indica que otros autores proponen más categorías (cinco grados) en un intento de mejorar la clasificación y el manejo en caso de extravasación^{6,8}, objetivo perseguido en el presente estudio.

El grado de concordancia alcanzado considerado elevado es diferente para los distintos trabajos publicados, del 81,8% al 90,0%¹². Algunos autores proponen como umbral de consenso cuando se alcanza al menos el 80% de la concordancia²⁴. Cuando se utilizan valores numéricos (por ejemplo, puntuaciones como la escala de Likert) si la mediana es $\geq 77,77\%$ se considera apropiado¹¹. Se considera desacuerdo o que no se alcanza el consenso cuando al menos un tercio de los evaluadores discrepan del resto¹¹. Si aplicamos las cuatro categorías de recomendación y consenso según los criterios del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (de mayor a menor nivel de evidencia y consenso: 1, 2A, 2B y 3), las recomendaciones del presente panel de expertos se enmarcarían en categoría 2A para la mayoría de los antineoplásicos, al basarse en evidencia de bajo nivel, pero con consenso uniforme de clasificación²⁸.

Aunque el consenso de expertos se considera el nivel más bajo en la pirámide de evidencia, la fortaleza del consenso depende tanto de los *inputs* disponibles para los expertos (revisión sistemática, experimentos, experiencia personal, estudios cualitativos) como de los métodos utilizados para alcanzar el consenso²⁶. A pesar de sus limitaciones, el presente consenso es un punto de partida que establece una base práctica para realizar recomendaciones de manejo en caso de extravasación de los distintos antineoplásicos, con el objetivo de disminuir la variabilidad de la práctica asistencial.

Es importante destacar que tradicionalmente se ha clasificado en función de la toxicidad de mayor grado publicada, independientemente de su frecuencia real, aunque sea anecdótica o pudiese estar influida por otros factores del paciente o del procedimiento, que podrían condicionar el daño final y los resultados en el paciente. No es posible descartar un sesgo de publicación, de aquellos casos con consecuencias más graves tras la extravasación. Este sesgo puede afectar a la clasificación, sobrestimando el riesgo.

El factor determinante del daño tisular es el mecanismo de acción a nivel celular o molecular propio de cada citotóxico. Sin embargo, otros aspectos también contribuyen al daño tisular, como la concentración, el volumen extravasado, el pH (≤ 5 o ≥ 9), la osmolaridad (> 500 mOsm/l), los excipientes (el polisorbato 80 o el Cremophor EL[®] aumentan las propiedades irritantes), la formulación (liposomas), o el lugar y tiempo desde que se produce la extravasación hasta que se identifica⁷. Aunque estas variables no siempre están reflejadas en los casos publicados, pueden afectar al resultado y, por tanto, influir en la clasificación y en la variabilidad encontrada en la bibliografía.

Así, la distinción entre un antineoplásico vesicante o uno irritante no es absoluta, o bien depende de otros factores; por ejemplo, la concentración

es una variable que condiciona que el cisplatino se considere IAR si es $< 0,4$ mg/ml o vesicante en caso contrario, según la mayoría de las guías. Recientemente se ha sugerido que la administración de vincristina diluida reduce su potencial de daño tisular frente a la administración concentrada (1 mg/ml)²⁹. Las presentaciones liposomales se consideran con menor probabilidad de producir lesiones compatibles con daño vesicante, aunque no se distingue habitualmente entre la formulación pegilada frente a la no pegilada. El panel de expertos considera que las presentaciones liposomales presentan menor riesgo de daño tisular, aunque se dispone de escasa información y experiencia publicada. Esta información es todavía más limitada en los antineoplásicos recientemente incorporados en la práctica asistencial. En caso de no disponer de datos del riesgo de agresión tisular de un fármaco, se recomienda clasificarlo como irritante si causa flebitis y/o esclerosis en el lugar de inyección o a lo largo de la vena²². El panel de expertos recomienda incorporar la clasificación de daño tisular cuando se aprueba el uso de un nuevo medicamento antineoplásico en cada institución y actualizarla conforme se disponga de nueva información.

El único fármaco que finalmente mantuvo un consenso $< 70\%$ fue el etopósido fosfato, no incluido en muchos de los documentos de referencia revisados (o no diferenciado del etopósido estándar), seguramente por el mayor peso de la experiencia personal de los evaluadores frente a la clasificación de los documentos de referencia, al considerar que el excipiente del etopósido estándar contribuye también al potencial daño tisular.

El presente consenso de clasificación de riesgo tisular presenta diferencias relevantes respecto a las clasificaciones previas de los documentos de referencia: actualiza los fármacos incluidos, distingue los fármacos irritantes en dos categorías, IAR e IBR, en base a su manejo diferenciado, y utiliza una metodología de consenso explícita, ampliamente utilizada en el ámbito sanitario. Así, aplicando los mismos criterios de exclusión de este estudio a los fármacos clasificados en los documentos de referencia revisados, se han clasificado según riesgo de daño tisular 26 fármacos no incluidos en la base de datos Micromedex²¹ y 30 no incluidos en Uptodate²⁰, así como 15 fármacos más respecto a las guías más recientes o permanentemente actualizadas^{5,19}. La clasificación introducida distingue la gravedad potencial en el caso de extravasación de un agente antineoplásico irritante para orientar su manejo y posterior seguimiento¹⁸. Es para los fármacos irritantes donde existen mayores diferencias de clasificación entre las diversas guías, utilizando incluso diferentes terminologías, por ejemplo, irritantes con propiedades vesicantes, inflamatorios y exfoliantes⁶. Por último, en los documentos revisados no se especifica el método utilizado para realizar la clasificación del riesgo.

En conclusión, en este área de escasa evidencia y variabilidad de clasificación del riesgo de daño tisular entre diferentes documentos, la metodología Delphi de consenso de expertos permite facilitar la toma de decisiones al revisar diferentes fuentes de consulta habitual e incorporar la experiencia de los panelistas. En la clasificación final, aproximadamente para el 90% de los antineoplásicos el grado de concordancia alcanzado por el panel de expertos fue superior al 85%, y para el 74% de los antineoplásicos la concordancia fue del 100%, aportando una base sólida para las decisiones de manejo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0 (CTCAE) [monografía en Internet]. US: Department of Health and Human Services. National Cancer Institute; 2017 [consultado 11/12/2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x1
2. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016;7(11):87-97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i11.87
3. Kimmel J, Fleming P, Cuellar S, Anderson J, Haaf CM. Pharmacological management of anticancer agent extravasation: A single institutional guideline. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):129-38. DOI: 10.1177/1078155217690924
4. British Columbia Cancer Agency. Prevention and management of extravasation of chemotherapy [monografía en Internet]. Canadá: British Columbia Cancer Agency; 2016 [consultado 01/10/2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/III_20_ExtravasationManagement.pdf

5. Cancer Institute New South Wales (NSW). Extravasation Management V.4 [monografía en Internet]. Australia: Cancer Institute New South Wales; 2019 [consultado 16/12/2020]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/157-extravasation-management>
6. West of Scotland Cancer Network (WoSCAN) Cancer Nursing and Pharmacy Group. Chemotherapy extravasation guideline [monografía en Internet]. Scotland: West of Scotland Cancer Network; 2009 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <https://pdf4pro.com/view/chemotherapy-extravasation-guideline-2a98fa.html>
7. Smolders EJ, Benoist GE, Smit CCH, Ter Horst P. An update on extravasation: basic knowledge for clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm*. (pendiente de publicación, aceptado abril 2020). DOI: 10.1136/ejhp-2019-002152
8. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents; Compendium for Prevention and Management. 2ª ed. Austria: Springer-Verlag; 2010.
9. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidmann 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(3):546-50. DOI: 10.1093/annonc/mdl413
10. Valera-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med*. 2012; 1(2):90-5.
11. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(3):655-62. DOI: 10.1007/s11096-016-0257-x
12. Haines ST, Haines SL, MacLaughlin EJ, Van Amburgh JA. Recommendations for Evaluating Practice-Related Activities of Pharmacy Faculty: A Delphi Consensus. *Ann Pharmacother*. 2017;51(4):345-53. DOI: 10.1177/1060028016683496
13. Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés ML, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo RA. Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2015;39(3):152-6. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8366
14. Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo AL, Álvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortés ML. Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. *Farm Hosp*. 2016;40(6):544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
15. Covvey JR, Ryan M. Use of a Modified Delphi Process to Determine Course Objectives for a Model Global Health Course in a Pharmacy Curriculum. *Am J Pharm Educ*. 2018;82(8):973-82. DOI: 10.5688/ajpe6358
16. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100. DOI: 10.7399/fh.11163
17. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Supl 7):vii167-73. DOI: 10.1093/annonc/mds294
18. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp*. 2012;36(1):34-42. DOI: 10.1016/j.farma.2011.01.002
19. West Midlands Expert Advisory Group for Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT). Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy including Cytotoxic Agents [monografía en Internet]. England: National Health System; 2017 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/midlands/wp-content/uploads/sites/46/2019/05/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf>
20. Buter J, Steele KT, Chung KC, Elzinga K. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants. En: Saravese DMF, Collins KA (eds.) [monografía en Internet]. US: UpToDate, Waltham, MA; 2020 [consultado 17/12/2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/extravasation-injury-from-chemotherapy-and-other-non-antineoplastic-vesicants?search=extravasation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
21. Extravasation. Drug consult [monografía en Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2016 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/C24516/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D4A3E7/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PfActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1481&contentSetId=50
22. Albert-Marí A, Díaz-Carrasco MS, Cercós-Lleti AC, Conde-Estévez D, Esteban-Mensua MJ, Gil-Lemus MA, *et al*. Monografía Prevención y tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos. Grupo GEDEFO-SEFH [monografía en Internet]. Madrid: SEFH; 2020 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/gedefo/index.php/monografia-de-extravasaciones>
23. Sconfianza LM, Adriaensen M, Albano D, Aparisi Gómez MP, Bazzocchi A, Beggs I, *et al*. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-Part II, elbow and wrist. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2220-30. DOI: 10.1007/s00330-019-06545-6
24. Janke KK, Kelley KA, Sweet BV, Kuba SE. A Modified Delphi Process to Define Competencies for Assessment Leads Supporting a Doctor of Pharmacy Program. *Am J Pharm Educ*. 2016;80(10):1-8. DOI: 10.5688/ajpe8010167
25. Ignoffo R, Chan L, Knapp K, Chan E, Ip E, Bandy J, *et al*. Efficient and effective precepting of pharmacy students in acute and ambulatory care rotations: A Delphi expert panel study. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(19):1570-8. DOI: 10.2146/ajhp170181
26. Jorm AF. Using the Delphi expert consensus method in mental health research. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(10):887-97. DOI: 10.1177/0004867415600891
27. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Albeti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0020476
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Categories of Evidence and Consensus [monografía en Internet]. Jenkintown, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017 [consultado 12/12/2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx
29. Gilbar PJ, Carrington CV. The incidence of extravasation of vinca alkaloids supplied in syringes or mini-bags. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(2):113-8. DOI: 10.1177/1078155206070448