

N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance



46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition

New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

# Medicina basada en la Evidencia



**Ana Isabel Gago Sánchez**

Hospital Universitario Reina Sofía,  
Córdoba

[Anai.gago.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:Anai.gago.sspa@juntadeandalucia.es)

# Medicina basada en la evidencia

- Toxicidad cardíaca
  - Terapias dirigidas a dianas moleculares
- Vacunas en cáncer
- Toxicidad opiáceos
  - El lado oscuro del manejo del dolor
- Perlas 2011 Medicina Emergencia
  - Sobredosis de Antagonistas de Calcio
  - Metahemoglobinemia: Fenazopiridina
  - Tratamiento de la Eclampsia: Sulfato de Magnesio

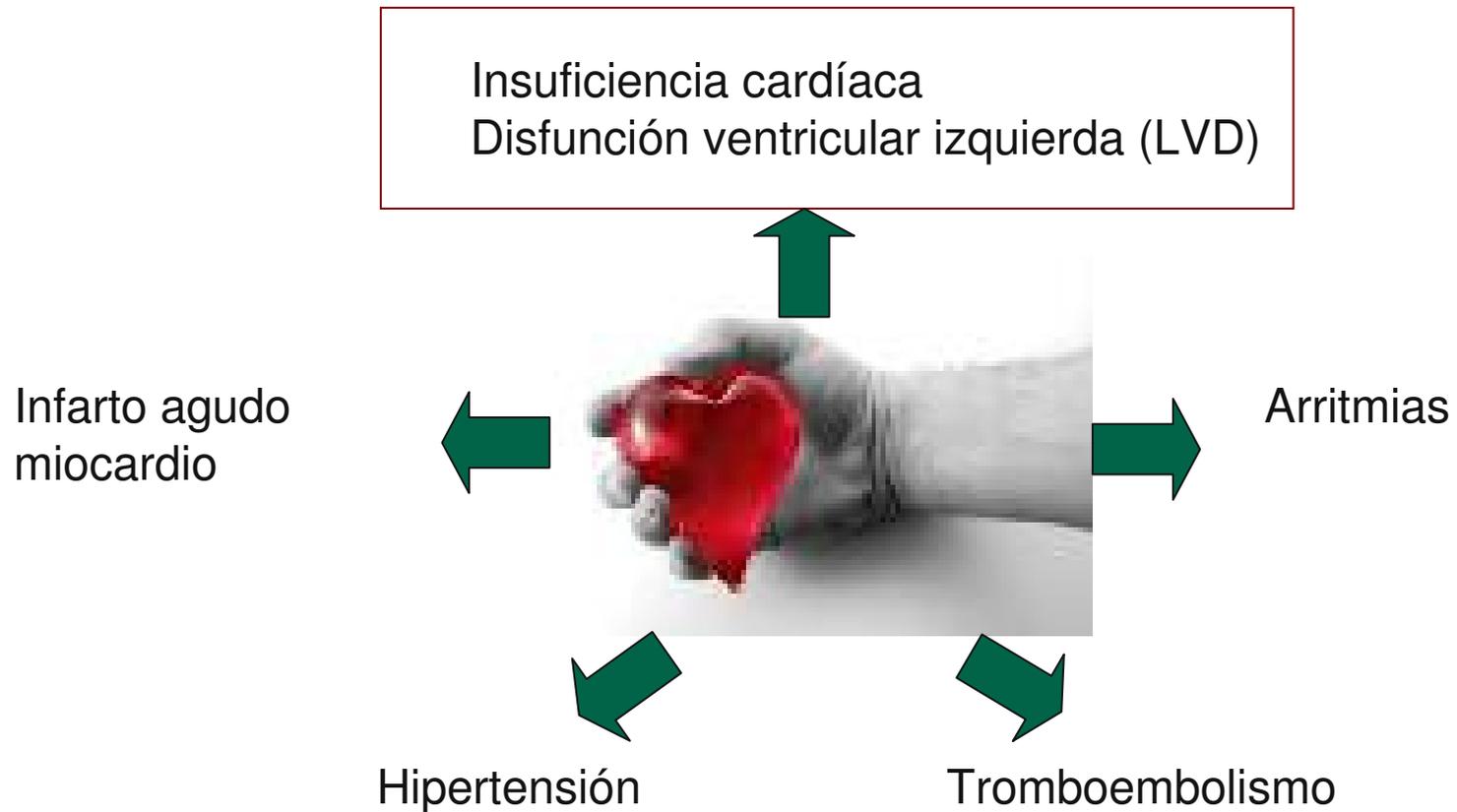


# Toxicidad cardíaca

Terapias dirigidas a dianas  
moleculares



# Tipos de cardiotoxicidad



# Terapias dirigidas asociadas con LVD

Agente	Incidencia (%)
<b>Trastuzumab</b>	<b>2-28%</b>
<b>Lapatinib</b>	<b>1.5-2,2%</b>
<b>Imatinib</b>	<b>0,5-1,7%</b>
<b>Dasatinib</b>	<b>2</b>
<b>Sunitinib</b>	<b>2,7-11</b>
<b>Bevacizumab</b>	<b>1-3,8</b>



# Classificación de según LVD

	<b>Tipo 1: ANTRACICLINAS</b>	<b>Tipo 2: TRASTUZUMAB</b>
<b>Daño Estructural</b>	<b>Daño irreversible (muerte celular)</b>	<b>Daño reversible (disfunción celular)</b>
<b>Respuesta a terapia</b>	<b>Algunos casos pueden mejorar</b>	<b>Revierte en 2-4 meses</b>
<b>Relacionado con dosis</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>



*Adapted from Jones RL and Ewer MS. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6(9):1249-1269*

# Cardiomiopatía asociada a trastuzumab

## ■ Criterios

- Disminución FEVI global / septal
- Síntomas asociados a ICC
- Signos asociados a ICC
- Caída de la FEVI  $\geq 5\%$  a  $\leq 55\%$  con síntomas de ICC
- Caída de la FEVI  $\geq 10\%$  a  $\leq 55\%$  sin síntomas de ICC

## ■ Características clínicas

- 79% responden a manejo médico
- 5-50% son asintomáticas
- Más severa con
  - Antraciclinas
  - Paclitaxel
  - Docetaxel
  - Vinorelbina
  - Doxorrubicina liposomal



■ Martin M, Esteva FJ, Alba E, et al. Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy with Trastuzumab: Review and Expert Recommendations. **Oncologist** 2009 14: 1-11

# Trastuzumab: Tratamiento adyuvante

## Baja incidencia de LVD:

- **Monitorización** de la función cardíaca
- **Criterios de exclusión:**
  - HERA: LVEF < 55%
  - Otros EECC: LVEF < 50%
- **Régimen de quimioterapia**
- **Tiempo** entre administración entre antraciclinas y Trastuzumab



# Trastuzumab en enfermedad metastásica

Agente	Disfunción ventricular
Estudios fase II	
<b>Trastuzumab</b>	<b>2%</b>
<b>Trastuzumab + Paclitaxel</b>	<b>31%</b>
Estudio fase III	
<b>Trastuzumab + Doxorrubicina</b>	<b>27%</b>
<b>Trastuzumab + Paclitaxel</b>	<b>13%</b>
<b>Doxorrubicina</b>	<b>8%</b>
<b>Paclitaxel</b>	<b>1%</b>
CREC	
<b>Trastuzumab</b>	<b>2%</b>
<b>Trastuzumab + Doxorrubicina</b>	<b>16%</b>

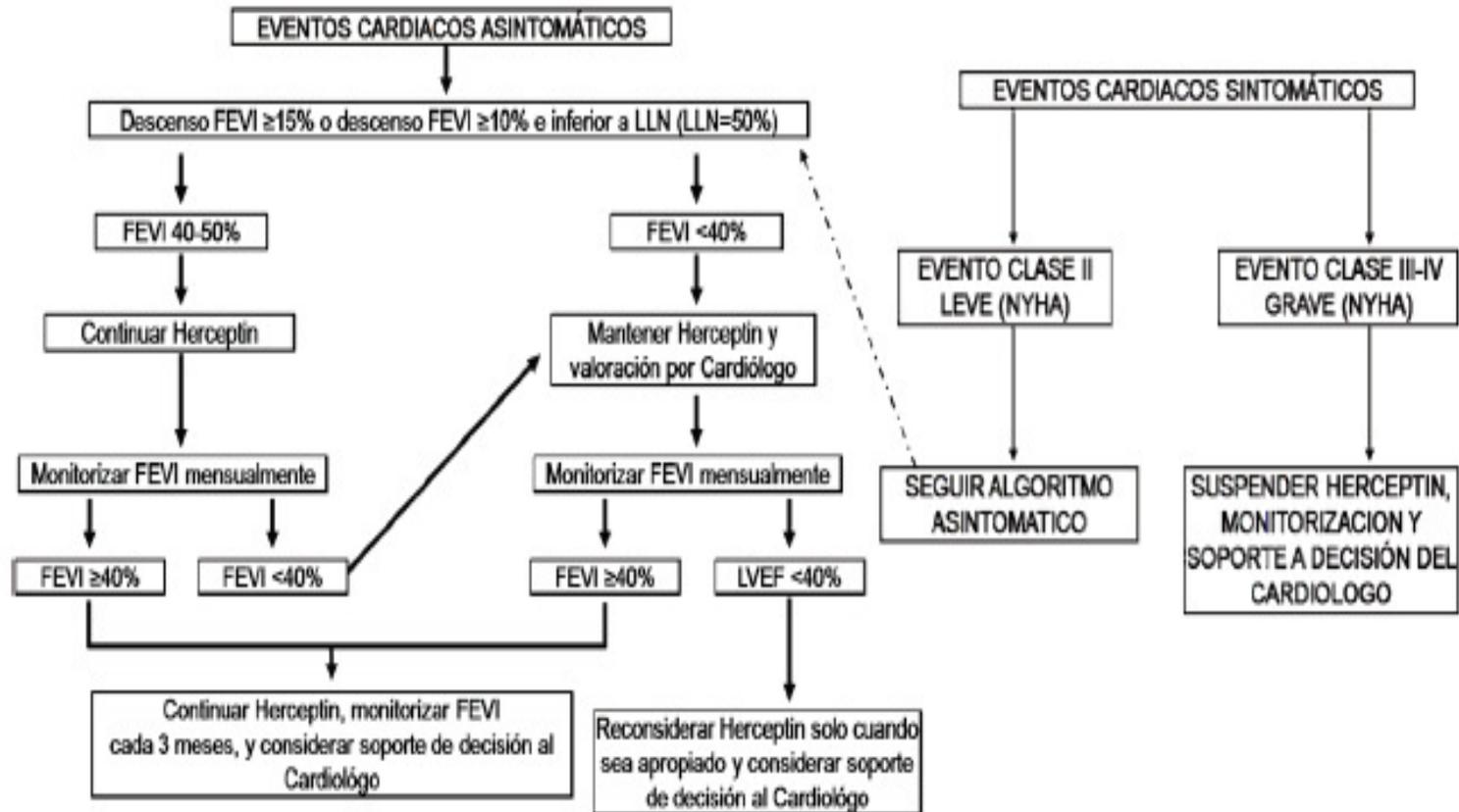
# Guías de manejo

## **Monitorización FEVI:**

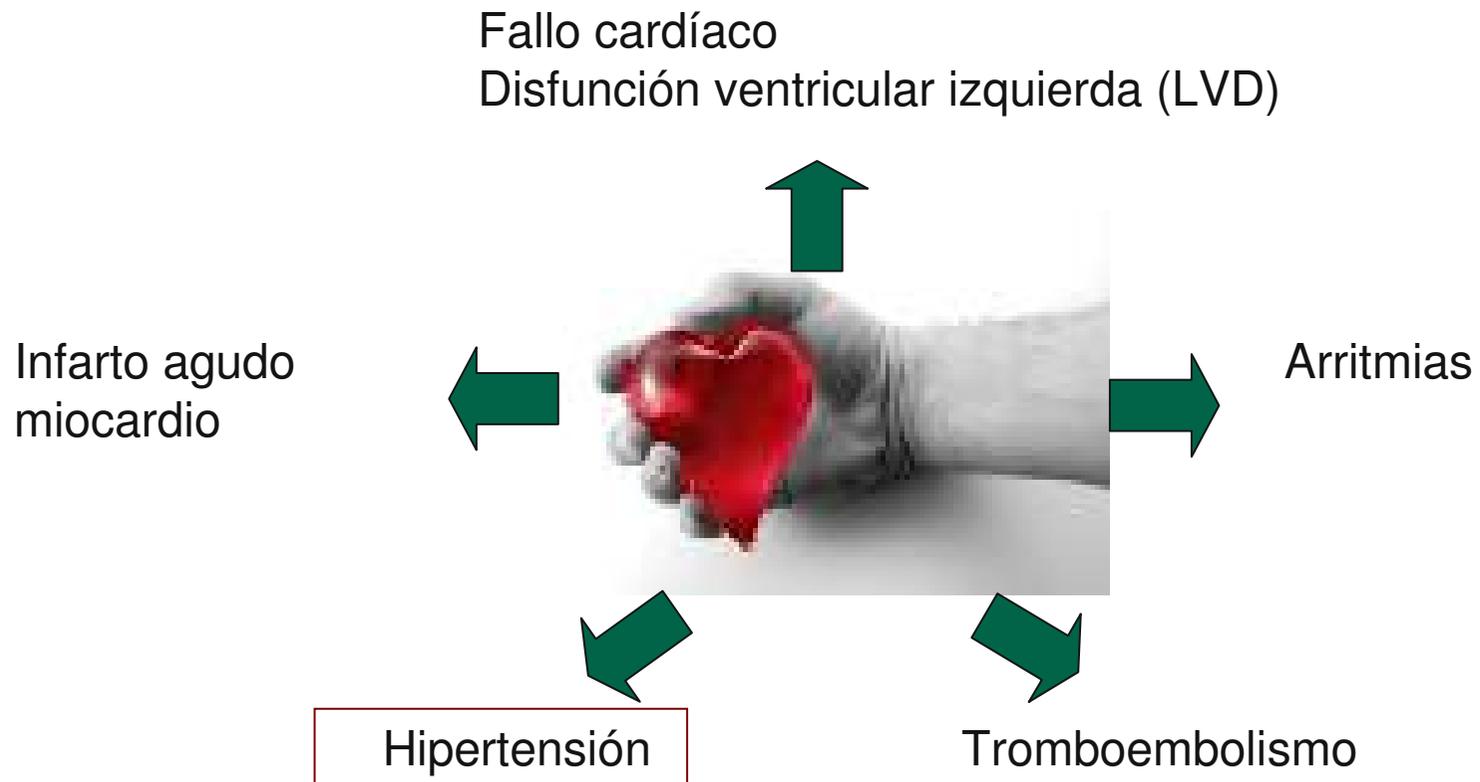
- Durante el tratamiento: cada 3 semanas y hasta fin de tratamiento
- Después del tratamiento: cada 6 meses > o= 2 años



## MANEJO FEVI DURANTE TRATAMIENTO ADYUVANTE CON HERCEPTIN.



# Tipos de cardiotoxicidad



# Hipertensión

- La neutralización de la actividad biológica de factor de crecimiento del endotelio vascular (**VEGF**) produce una regresión de la vascularización de los tumores e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.



Efectos de la Unión VEGF a VEGFR2

HIPERTENSIÓN: factor de riesgo de IAM, fallo cardíaco, renal

Disminución NO : Vasoconstricción



# Hipertensión: Incidencia

	<b>Incidencia Global(%)</b>	<b>Grado 3 o4 (%)</b>
Bevacizumab	4-35	5-18
Pazopanib	40-47	0-4
Sunitinib	5-47	4-13
Sorafenib	17-43	2-38



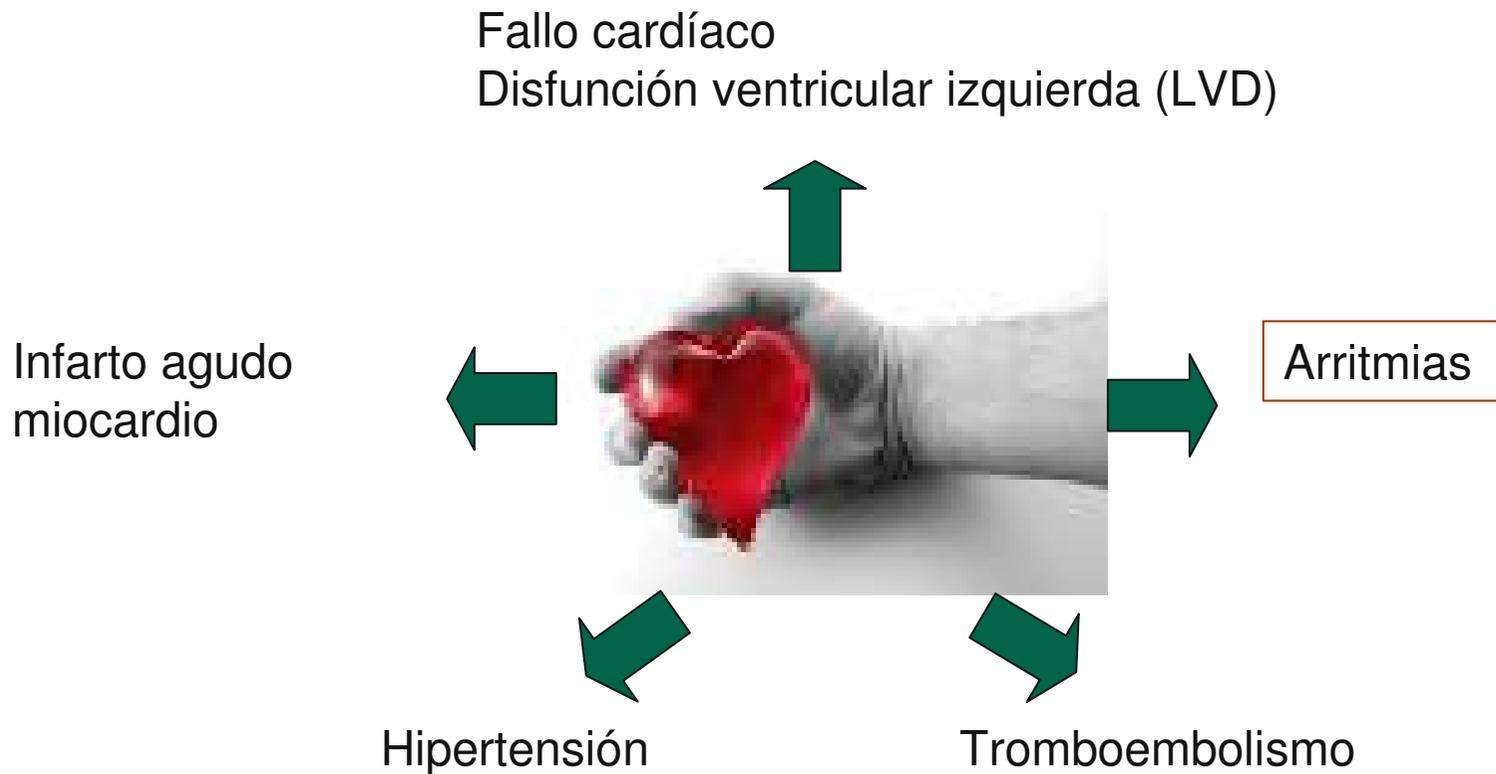
*Maitland ML et al. J Nat Cancer Inst 2010; 102; 596-604*

# Hipertensión: Recomendaciones

- Monitorización de la TA:
  - Semanalmente durante el primer ciclo de tratamiento
  - Al menos cada 2-3 semanas hasta fin de tratamiento-
- Objetivo: TA < 140/90 mmHg:
  - Intentar conseguir este objetivo antes de iniciar la terapia.
  - Ajuste inferior para pacientes con múltiples factores de riesgo.
- Tratamiento:
  - Antihipertensivos: ajustar a las necesidades individuales del paciente.
  - Interacciones medicamentosas: Evitar Diltiazem/verapamilo
- Dosis reducción/interrupción terapia anti-VEGF
  - Si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva

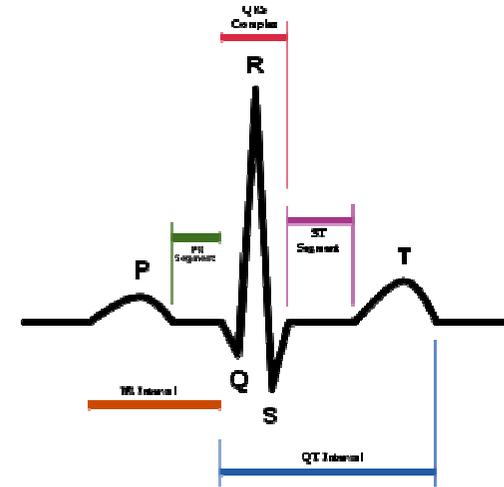


# Tipos de cardiotoxicidad



# Prolongación QT

- Mecanismo: Desconocido
- Factores de riesgo:
  - Sexo femenino
  - Edad
  - Hipopotasemia (<3.5 mEq/L)
  - Severa hipomagnesemia (<1,4 mEq/L)
  - Alteraciones cardíacas: bradicardia, IAM, Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Medicación concomitante con fármacos que prolongan QT
  - Conversión reciente de una FA
  - Pacientes con cáncer



# Prolongación QT: Incidencia

Medicamentos	Incidencia (%)
Dasatinib	<1
Lapatinib	16
Nilotinib	1-10
Pazopanib	<2
Sunitinib	<0,1
Vorinostat	3.5-6



# Prolongación QT: Recomendaciones

- Hipopotasemia o hipomagnesemia:
  - Debe de ser corregidos antes de iniciar y monitorizados periódicamente
- Medicamentos que prolongan intervalo QT:
  - Evitar antiarrítmicos, antimicrobianos, antipsicóticos, metadona, antihistamínicos.
  - Evitar fármacos inhibidores del CYP3A4.
- Electrocardiograma:
  - Normal: QTc  $\leq$  450 msec
  - Monitorización QTc 7 días antes de inicio y periódicamente.



# Resumen de Cardiotoxicidad asociada a terapias diana

Medicamentos	Cardiotoxicidad
Dasatinib	Insuficiencia cardíaca, QT prolongación
Imatinib	Insuficiencia cardíaca
Nilotinib	QT prolongación
Pazopanib	Hipertensión, QT prolongación
Sorafenib	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
Sunitinib	Insuficiencia cardíaca, QT prolongación, hipertensión
Trastuzumab	Insuficiencia cardíaca



# Vacunas en cáncer



# Vacunas en cáncer

- La presencia de **cáncer**, por sí misma **disminuye la inmunidad**.
- Hay en **enfermedades** donde la respuesta inmune puede estar previamente afectada: leucemias, sarcomas, linfoma Hodking o Burkitt.
- Numerosos **agentes quimioterápicos e inmunoterápicos** provocan supresión y disfunción del sistema inmune: ciclofosfamida, fludarabina, corticoesteroides, rituximab, alemtuzumab...
- La **disminución de linfocitos** es la causa más importante de inmunosupresión por QT.
- Numerosos estudios han demostrado **que existe pérdida o ausencia de inmunidad al final de la QT**: hepatitis B (46%), sarampión( 25%), paperas ( 28%), rubeola ( 24%), tétanos (14%), polio (7%).
- Existen recomendaciones de inmunización en las guías CDC, IDSA, ASBMT.



# Vacuna de la gripe

- **Pediatría:** se recomienda vacunación con virus inactivado al finalizar QT o entre ciclos de QT.
- **Adultos:** en tumores sólidos se recomienda vacuna de virus inactivado durante la QT. Considerar vacunas atenuadas si se han completado >4-6 meses de QT. En hematología vacuna inactivada entre ciclos de QT o tras finalizarla.
- **Tx médula ósea:** vacuna inactivada no antes de 6 meses después del tx.



# Hepatitis B

- Riesgo de **reactivación o infección** en inmunodeprimidos, **fallo hepático y muerte**.
- **Pediatría:** niños no vacunados: vacunación estándar a los 0,1,6 meses. Niños vacunados : 2 dosis de refuerzo separadas por 3 meses tras completar la QT.
- **Adultos:** inmunizar con al menos 2 dosis separadas 3-4 semanas. La 3<sup>o</sup> dosis se puede adm tras completar QT.
- **TX médula:** 3 dosis empezando 6-12 meses después del tx.



# Triple vírica (sarampión, rubeóla, paperas)

- **Sarampión** en inmunodeprimidos: **neumonía y encefalitis**
- **Pediatría:** no vacunados: 2 dosis separadas 3 meses en pacientes sin QT durante 6 meses. Vacunados previamente: dosis única de refuerzo en pacientes sin QT durante 6 meses.
- **Adultos:** datos insuficientes para recomendar reinmunización rutinaria. Considerar serología y vacunar si es negativa. En leucemia considerar dosis de refuerzo > 3 meses tras QT.
- **TX médula:** pediatría: 2 dosis, comenzando 24 meses post TX. Adultos seronegativos: 1 dosis 24 meses post TX.



# DTP (Difteria, tétanos, tos ferina )

- **Pediatría:** no vacunados: 3 dosis estándar 3 meses tras QT.  
Vacunados: dosis de refuerzo 3 meses tras QT.
- **Adultos:** igual que en personas sanas.
- **Tx médula:** serie de 3 dosis 6-12 meses post TX.



# Varicela

- **Varicela zoster y herpes zoster:** complicaciones dermatológicas, neumonías, encefalitis, hepatitis...
- **Pediatría:** no vacunados: 2 dosis separadas 3 meses( si criterios de poder recibir vacunas atenuadas). Vacunados: dosis de refuerzo.
- **Adultos:** no recomendada en inmunodeprimidos (linfomas o en tto inmunosupresor). Tumores sólidos: al menos 3 meses tras ultima QT. Hematológicos: al menos 3 meses tras ultima QT y enfermedad en remisión.
- **Tx médula:** en general no se recomienda hasta 24 meses post tx.



# Pneumococo

- **Pediatría:** no vacunados: vacunar 3 meses tras QT.  
Vacunados: considerar dosis de refuerzo 3 meses tras QT.
- **Adultos:** pneumo 23 a cualquier paciente inmunodeprimido, especialmente en linfoma o mieloma. Adm >10 días antes de comenzar QT o 3 meses después de finalizarla. Dosis de refuerzo a los 3-5 años por el alto riesgo de pérdida de Ac.
- **Tx médula:** 4 dosis (3xPCV13 + 1XPPSV23) 3-6 meses post tx.



# Meningococo

- **Pediatría:** no vacunados: 3 meses tras finalizar QT.  
Vacunados: dosis refuerzo 3 meses post QT.
- **Adultos:** previo a esplenectomía, especialmente en pacientes con linfoma. Dosis de refuerzo a los 3-5 años por el alto riesgo de pérdida de Ac.
- **Tx médula:** 1 dosis 6-12 meses tras TX.



*Exposito S et al. Vaccine 2010; 28: 3278-84*

# Vacunas contraindicadas en pacientes TMO

- BCG
- Cólera
- Fiebre tifoidea
- Rotavirus



# Conclusiones

- Alteraciones en la inmunidad son muy variables entre los pacientes oncológicos.
- Guías están realizadas en base a determinar la necesidad de vacunación en pacientes específicos.
- Todavía quedan muchos puntos que aclarar:
  - Tiempo vacunación.
  - Necesidad real de dosis de refuerzo.
  - Métodos para valorar la inmunidad.



# Toxicidad opiáceos: El lado oscuro del manejo del dolor



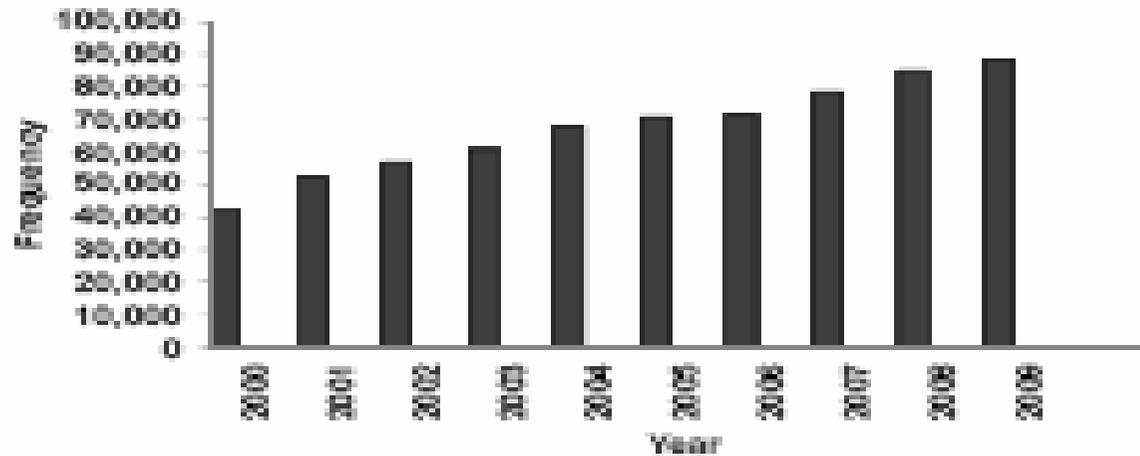
# Toxicidad opiáceos

- Efectos Agonistas Receptor  $\mu$ :
  - Depresión del SNC
  - Depresión respiratoria
  - Miosis
  - Disminución motilidad intestinal: estreñimiento.
- Receptor Dopaminérgico:
  - Náuseas/vómitos
- Otros mecanismos:
  - Bradicardia
  - Hipotensión
  - Convulsiones (Tramadol/meperidina/propoxifeno)



# Frecuencia de Toxicidad

Opioid Exposures Reported to U.S. Poison Centers  
Annual TESS and NPDS Reports, 2000 - 2009



# Estudios Toxicidad

- ***Centers for Disease Control and Prevention. Overdose deaths involving prescription opioids among Medicaid enrollees—Washington 2004–2007. MMWR. 2009; 58:1171–5.***
  - *Muertes en EEUU debido a sobredosificación de fármacos ha aumentado desde 1999 a 2006 : 20.000 a 37.000. Este aumento coincide con un incremento en la prescripción de opiáceos.*
  - *Objetivos:*
    - *Asociación aumento de muertes con el aumento de la prescripción de opiáceos.*
  - *Resultados:*
    - *2.282 muertes se produjeron en el periodo de estudio*
    - *2.194 (96.1%) de las muertes fueron por intoxicación a fármacos.*
    - *1.668/2194 (76%) de las muertes fueron por intoxicación a opiáceos.*
    - *977(58.9%) hombres. Edad media: 35-54 años.*



# Estudios Toxicidad

- ***Centers for Disease Control and Prevention. Overdose deaths involving prescription opioids among Medicaid enrollees—Washington 2004-2007. MMWR. 2009; 58:1171-5.***
  - **Opiáceos involucrados:**
    - **Metadona:** 1068 (64%)
    - **Oxicodona:** 382 (22.9%)
    - **Hidrocodona:** 232 (13.9%)
    - **Fentanilo:** 76 (4.6%)
    - **Propoxifeno:** 61 (3.7%)
    - **Hidromorfona:** 60 (3.6%)
    - **Codeina:** 53 (3.2%)
    - **Morfina:** 40 (2.4%)



# Estudios Toxicidad

- ***Centers for Disease Control and Prevention. Drug Overdose deaths -Florida 2003-2009.MMWR. 2011; 60:869-72.***
  - ***Resultados:***
    - *Muertes debido a toxicidad opiáceos se ha incrementado un **61%** (1804 a 2905) entre periodo 2003-2009.*
    - *Los mayores incrementos fueron observados en los siguientes opiáceos:*
      - ***Oxicodona (264.6%)***
      - ***Alprazolam (233.85)***
      - ***Metadona (79.2%)***



# Casos clínicos

- Toxicidad Fentanilo parches:
  - Sara mujer de 19 años que refiere dolor espalda desde hace mucho tiempo debido a una hernia.
  - No requirió intervención quirúrgica.
  - Terapia inicial:
    - AINEs y Paracetamol
    - Medidas físicas
  - Antecedentes personales:
    - Frecuentes infecciones por Candidiasis vaginal



# Casos clínicos

- Tratamiento prescrito:
  - Fentanilo parches transdérmicos:
    - Dosis: 25 mcg cada 72h.
    - Utilización del parche:
      - Aplicación en el hombro derecho a las 17: 00h.
      - Solicita a su compi de piso que la despierte a las 8:00h
      - Muere a las 17h.
- ¿Por qué muere?
  - Error prescripción ??
  - Fallo farmacéutico??
  - Abuso??
  - Factores preexistentes ??



# Casos clínicos

- ¿Factores pre-existentes?:
  - Tolerancia a opioides
  - Piel intacta
  - Exposición al calor
  - Candidiasis
  - Interacción medicamentosa



# Casos clínicos

- Parche fentanilo:
  - Fuga ??
  - Uso inapropiado??
  - Fallo reservorio???
- Consideraciones toxicológicas:
  - Interpretación de los resultados de la autopsia
    - Tolerancia a opiáceos??
  - Absorción continua después de la retirada del parche
  - Utilización de varios parches a la vez.



# Casos clínicos

- Si tú fueras el abogado de la familia de **quién** te deberías asegurar?
  - El médico:
    - Al prescribir un Fentanilo parche a un paciente “opiáceo naive”.
    - Falta de información: al advertir al paciente sobre la correcta utilización y los efectos secundarios del fármaco.
  - El farmacéutico:
    - Al dispensar un Fentanilo parche a un paciente “opiáceo naive”.
    - Falta de información: al advertir al paciente sobre la correcta utilización y los efectos secundarios del fármaco.
    - Falta de comunicación con el médico sobre la terapia prescrita.



# Escalera analgésica de la OMS

Dolor Leve

1

NO OPIODES  
+/-ADYUVAMTES

AINES

Dolor Moderado

2

OPIODES DÉBILES  
+/-NO OPIODES  
+/-ADYUVAMTES

Codeína,  
Dihidrocodeína  
y tramadol

Dolor Intenso

3

OPIODES FUERTES  
+/-NO OPIODES  
+/-ADYUVAMTES

Morfina,  
**Fentanilo,**  
Bupremorfina,  
Metadona.  
Oxicodona



# Utilización de Fentanilo transdermico

*FDA Public Health Advisory. 15 July 2005:*

*“.....Advertencias relativas al medicamento **FENTANILO TRANSDÉRMICO** con motivo de casos notificados de reacciones adversas graves, incluso muertes, en pacientes con dolor crónico tratados con parches transdérmicos de Durogesic Matrix®.....”*



# Fentanilo transdérmico

## Indicaciones:

Ficha técnica: “control del dolor crónico que requiera analgesia con opioides”.

FDA: “..está indicado en el manejo del dolor crónico persistente (moderado a severo) que:

➤ Requiere una continua administración de opiodes durante un extenso periodo de tiempo.

➤ No es controlado por otras sustancias tales como AINEs, opiáceos de acción corta.

“Debe utilizarse **SOLAMENTE** en pacientes que ya han recibido terapia con opiodes, quienes han demostrado tolerancia opioide (1 sem o +:60 mg de morfina vo diariamente o 30 mg oxycodona vo o una dosis equianalgésica de otro opioide) o que requieren una dosis equivalente total diaria de Durogesic 25 mcg/h.”



# Fentanilo transdérmico

## **Contraindicaciones:**

### Ficha técnica:

En pacientes con hipersensibilidad conocida frente al fentanilo o a los adhesivos presentes en el parche.

En niños menores de doce años o menores de dieciocho años con un peso inferior a 50 Kg.

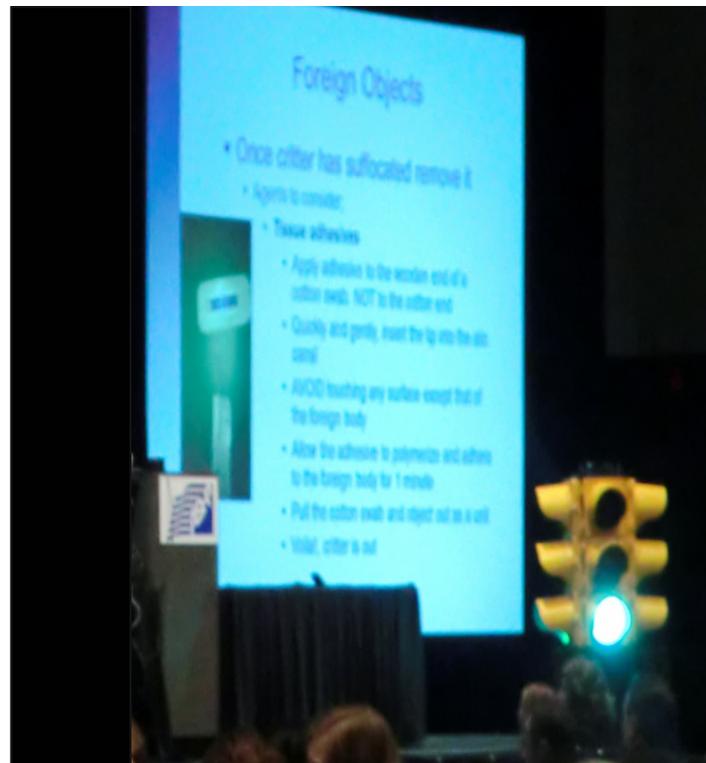
FDA:”....debido seria HIPOVENTILACIÓN respiratoria puede ocurrir está contraindicado:

- ✓ En pacientes que no toleran los opiodes.
- ✓ En el manejo del dolor agudo o en pacientes que requieren analgesia opioide durante un corto período de tiempo.
- ✓ En el manejo del dolor post-operatorio o dolor intermitente.
- ✓ En pacientes con asma u otras patología respiratorias.
- ✓ En pacientes con Ileo paralítico.



# Perlas 2011

## Medicina Emergencia



# Sobredosis de Antagonistas de Calcio



# Sobredosis de Antagonistas de Calcio

- **35%** de las intoxicaciones por fármacos cardiovasculares:
  - **Antagonistas de Ca** y Beta-Bloqueantes.
- Sobredosis de Antagonistas de Ca
  - Aumenta la frecuencia cada año.
- Clínica presentación:
  - Hipotensión
  - Bradicardia
  - Shock cardiogénico
  - Hperglucemia



*NPDS Annual Report 2009*

*Clinical Toxicology 2011 49: 277-283*

# Sobredosis de Antagonistas de Calcio

- Tratamiento régimen:
  - Dosis en bolo:
    - Insulina regular:1 unidad/Kg IV
    - Dextrosa 50% IV: 1 a 2 amp si BM-tests < 400 mg/dl
  - Infusión:
    - Insulina regular:1 unidad/Kg/hora
  - Dextrosa:
    - Continua infusión 0.5 g/Kg/hora: Via central
- Monitorización:
  - Signos vitales
  - Glucosa
  - Potasio



*Clinical Toxicology 2011 49: 277-283*

# Sobredosis de Antagonistas de Calcio

- Evidencia del tratamiento:
  - No EECC en humanos
  - Estudios en animales
  - Casos clínicos
- Eficacia:
  - Mejora del gasto cardíaco
  - Incremento las tasas de supervivencia
- Seguridad:
  - No Efectos adversos irreversibles reportados
  - No hipoglucemia ni hipokalemia clínicamente significativas



*Clinical Toxicology 2011 49: 277-283*  
*Critical Care 2006 10: 212-217*

# Metahemoglobinemia: Fenazopiridina



# Metahemoglobinemia (MetHb)

- Oxidación de Fe 2+ a Fe 3+:
  - Fallo transporte de oxígeno
- Causas:
  - Genética
  - Idiopática
  - Fármacos:
    - **Fenazopiridina**
    - Benzocaina
    - Dapsona
    - Nitratos y nitritos
- Síntomas:
  - Cianosis, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos
  - Sangre: color marrón “chocolate”
  - Acidosis metabólica



# Metahemoglobinemia (MetHb)

- Tratamiento
  - Azul de metileno 1% (10 mg/ml)
    - Dosis: 1 a 2 mg/Kg IV durante 3-5 min
    - Si no respuesta se puede repetir a los 30 min .
    - Comienzo de acción: < 60 min.



# Tratamiento de la Eclampsia: Sulfato de Magnesio



# Eclampsia: convulsiones

- Incidencia: 1:2500 embarazadas
- Ocorre casi exclusivamente en tercer trimestre.
- Riesgo materno:
  - 14% mortalidad en Países subdesarrollados
  - 1% mortalidad en Países desarrollados
- Riesgo fetal:
  - 10% mortalidad
  - 50% parto prematuro



*Sibai, BM. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th ed*

# Eclampsia: convulsiones

- **Tratamiento:**
  - **Magnesio:**
    - Intravenoso:
      - 4-6 g 15-20 min
      - 1-2g/h IV infusión
- **Monitorización:**
  - Niveles de Magnesio: 2,5-5 meq/L
  - Parámetros: Creatinina, urea.
  - Signos neurológicos.
- **Efectos adversos:**
  - Malestar, hiporreflexia, puede exacerbar miastenia gravis.
  - Toxicidad; Tratar con Calcio IV, monitorización cardio-respiratoria.



