

## Urgencias en Hematología. II. Extravasación de citostáticos

### Emergencies in Hematology II. Extravasation of cytostatics

Dr. Juan Carlos Jaime-Fagundo,<sup>I</sup> Dr. Alberto Arencibia-Núñez,<sup>I</sup> Dr. Adrián Romero-González,<sup>II</sup> Dr. Ainel Anoceto-Martínez,<sup>I</sup> Dra. Valia Pavón-Morán<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Una de las complicaciones más graves de la administración intravenosa de citostáticos es su extravasación. En este trabajo se define cómo puede ocurrir la salida no intencionada de un fármaco citostático al espacio perivascular o subcutáneo durante su administración, lo que puede deberse a diversos factores. Su incidencia es entre el 0,1 y el 6 %, según diferentes reportes. Existen disímiles protocolos para su tratamiento y todos coinciden en que lo más importante es aplicar lo antes posible las medidas físicas y farmacológicas que requiera cada caso.

**Palabras clave:** citostáticos, extravasación, daño tisular.

---

#### ABSTRACTS

Extravasation is one of the most serious complications during intravenous administration of cytostatics. In this paper we describe how an unintentional output of a cytostatic drug to the perivascular or subcutaneous space can occur during its administration, resulting from diverse factors. Its incidence is 0,1 to 6 %, according to different reports. There are dissimilar protocols for treatment and all agree that applying physical and pharmacological measures is the most important, as soon as each case require.

**Key words:** cytostatics, extravasation, tissue damage.

---

## INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más graves de la administración intravenosa de citostáticos es su extravasación. Su incidencia es entre el 0,1 y el 6 %, según diferentes comunicaciones,<sup>1,2</sup> aunque en estudios recientes se ha planteado que la incidencia real podría ser mucho menor, sin superar el 0,5 %.<sup>3</sup> Su evolución puede afectar la funcionalidad del miembro donde se ha producido y, en los casos más graves, puede ser necesaria su amputación. Todo ello va en detrimento de la calidad de vida del paciente oncológico y dificulta su posterior tratamiento.

## FACTORES DE RIESGO

La extravasación puede deberse a diferentes factores.<sup>4</sup> Los más frecuentes son:

- *Características del paciente:* pacientes con el sistema venoso debilitado (ancianos, enfermedad vascular generalizada, punciones venosas muy repetidas en la misma zona), irradiación local previa, presión venosa elevada (síndrome de la vena cava superior, síndrome de obstrucción venosa, edema asociado con cirugía axilar previa), dificultad de comunicación (comatosos, sedados, niños, ancianos).

- *Tipo de medicamento:* la magnitud del daño tisular se relaciona con la naturaleza del medicamento extravasado (vesicante, irritante), su cantidad y concentración, el tiempo de exposición, el volumen infiltrado en los tejidos, el sitio de infiltración y posiblemente, el control posterior por parte del profesional.

- *Técnica de administración:* personal mal adiestrado, elección inapropiada de la cánula intravenosa utilizada, localización inadecuada de la punción, utilización de sistemas automáticos de perfusión (si se produce una extravasación, el sistema continuará inyectando el medicamento a la misma velocidad que lo hacía en el vaso).

## SIGNOS DE ALARMA

Se sospecha que se ha producido una extravasación cuando en la zona circundante al punto de acceso intravenoso se observan algunos de los signos o síntomas siguientes: dolor, prurito o quemazón, enrojecimiento o palidez de la piel y cambios de temperatura. Otros indicios pueden ser el descenso de la velocidad del flujo de la infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula.<sup>4</sup> A pesar de todo, es posible que el paciente no presente ningún síntoma o que estos sean muy leves.

En algunos casos pueden ocurrir extravasaciones a distancia debidas a extracciones sanguíneas o cateterizaciones previas y recientes en el mismo vaso, pero en un punto de acceso diferente al de la administración del citostático. También pueden observarse signos de extravasación en el lugar donde se había producido una extravasación previa, al administrar de nuevo el mismo citostático, aunque sea en un sitio diferente (fenómeno de recuerdo).<sup>5</sup>

## MECANISMOS DE DAÑO TISULAR TRAS LA EXTRAVASACIÓN

En la extravasación se pueden presentar varios mecanismos de daño tisular que se pueden potenciar entre ellos, tales como:<sup>6</sup>

---

### **Compresión mecánica**

Una vez que se ha extravasado cierto volumen de solución intravenosa, esta se infiltra en el tejido y aumenta la presión tisular. Esta presión colapsa los vasos sanguíneos locales y se instaura una hipoxia que puede provocar isquemia. Ello dificulta el drenado del líquido extravasado y aumenta la hipoxia, lo que provoca daño tisular.

### **Hipertonicidad**

Una vez que se ha extravasado un determinado volumen de solución intravenosa hipertónica, el equilibrio entre los fluidos intracelular y extracelular se ve alterado. El fluido tiende a salir de la célula para compensar la hipertonicidad del espacio extracelular, lo que lleva a una deshidratación de la célula. Se produce edema local que provoca isquemia por compresión mecánica, hipoxia y daño tisular.

Este es un mecanismo que no suele estar presente en la extravasación de citostáticos, ya que las soluciones administradas suelen ser prácticamente isotónicas. Una excepción es, posiblemente, la administración de cisplatino en una solución de suero fisiológico con manitol, sulfato de magnesio y cloruro de sodio. Esta solución puede tener una osmolaridad teórica entre 500 y 700 mOsm/L, según las proporciones usadas de cada componente; sin embargo, el cisplatino no contribuye a este valor, sino que lo hacen el manitol y los electrolitos.<sup>6</sup>

### **Toxicidad celular directa**

Es el principal mecanismo de toxicidad de los citostáticos tras su extravasación. Los distintos fármacos ejercen su mecanismo de acción de manera local en el área afectada. Son de especial agresividad aquellos con unión al ADN.

## **CLASIFICACIÓN SEGÚN EL POTENCIAL DE DAÑO TISULAR**

No todos los agentes citostáticos tienen la misma capacidad agresiva para los tejidos.<sup>7-9</sup> Según su potencial pueden clasificarse en (tabla 1):

- Poco agresivos o agentes que usualmente no causan daño tisular cuando se extravasan.
- Irritantes o agentes capaces de causar flebitis, dolor, reacciones inflamatorias por el pH que poseen.
- Vesicantes o agentes químicos que causan destrucción del tejido circundante al sitio de la extravasación.

## **TRATAMIENTO**

Existen diversos protocolos para el tratamiento de la extravasación de citostáticos y todos coinciden en que este debe ser iniciado de inmediato. En la actualidad, el tratamiento de esta complicación se encamina a medidas específicas para cada citostático.

**Tabla 1.** Clasificación de los citostáticos según su potencial de daño tisular

Agentes poco agresivos	Agentes irritantes	Agentes vesicantes
Asparaginasa Citarabina Fluoracilo Ifosfamida Melfalán Metotrexato Mitoguazona	Bleomicina Carmustina ( <i>provoca hiperpigmentación</i> ) Cisplatino* Ciclofosfamida Dacarbacina Etopósido Tenipósido Paclitaxel Tiotepa Carboplatino	Amsacrina Clormetina Cisplatino** Dactinomicina ( <i>corrosivo</i> ) Daunorubicina Doxorubicina Mitoxantrone Epirubicina Estreptozocina Idarubicina Mecloretamina Mitomicina Vinblastina Vincristina Vindesina

\* Si < 0,4 mg/mL o volumen extravasado es < 20 mL.

\*\* Si > 0,4 mg/mL o volumen extravasado es > 20 mL.

Lo más importante es evitar la extravasación y para eso se debe tener asegurado un buen acceso venoso, de preferencia debe ser por un catéter central. Este puede ser insertado mediante una vena periférica (*PICC line o peripherally inserted central cateter*, por sus siglas en inglés) o a través de una vena profunda (catéter de mediana o larga duración).<sup>9</sup> Estos últimos, aunque más seguros, no eliminan el riesgo de extravasación y pueden ocurrir casos de mediastinitis.<sup>10</sup>

### Actuación ante extravasación por cualquier citostático

- Detener la perfusión del agente citostático.
- Mantener la vía, retirar el equipo de perfusión.
- Aspirar la máxima medicación posible, (3-6 mL) por la vía venosa.
- Si es posible, inyectar 5-10 mL de solución salina en el área infiltrada para diluir el citostático.
- Si existe una flictena, aspirar su contenido mediante una jeringuilla.
- Tratar la zona según el tipo de fármaco administrado.
- Antes de retirar la vía, administrar el antídoto adecuado (tabla 2).
- Retirar la aguja o catéter.
- Limpiar la zona extravasada con Iodopovidona al 10 %.

- Mantener elevada la extremidad durante 48 horas.
- Aplicar calor o frío, según el fármaco extravasado (tabla 2).
- Aplicar crema de hidrocortisona al 1 % sobre la zona afectada cada 12 h mientras persista el eritema, según protocolo utilizado.
- Realizar controles en los pacientes hospitalizados, a las 24-48 h y a la semana de la extravasación.
- Si se observa una evolución negativa de la lesión con presencia de signos de rotura de tejido o ulceración, interconsultar el caso con especialistas en quemados y cirugía reconstructiva.

**Tabla 2.** Actuación según tipo de sustancia extravasada

Citostático	Antídoto	Frecuencia	Medios físicos
Amsacrina Daunorrubicina Doxorrubicina Idarrubicina Epirubicina	DMSO al 50 -99 % tópico en el doble de la zona extravasada, dejar secar al aire sin vendajes,  o	Cada 6-8 h durante 15 días	Frío local  Inmediatamente por 1 h y cada 8 h tras la aplicación de  DMSO por 1-2 días
Mitoxantrone Mitomicina C	Dexrazoxano IV en perfusión de 1-2 h una vez al día durante 3 días, en el brazo contralateral	Dosis diarias: 1g/m <sup>2</sup> los 2 primeros días y 500 mg/m <sup>2</sup> el tercer día. Aplicar la 1 <sup>ra</sup> dosis en las primeras 6 h de la extravasación	
Vimblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa 150-900 UI (en 3 mL solución salina) en 6 punciones alrededor de la zona afectada. Nunca EV	Repetir en ciclos a las 12 - 24 h según la evolución e indicación médica	Calor moderado seco local durante 30 min tras la hialuronidasa. Alternativamente 15 min cada 6 h por 2 días
Tenipósido (VM- 26)  Etopósido (VP-16)	Hialuronidasa 150-900 UI (en 3 mL solución salina) en 6 punciones alrededor de la zona afectada. Nunca EV o  Mucopolisacaridasa 150 UI. Disolver 3 mL de solución salina,	Repetir el tratamiento a las 12-24 h según la evolución e indicación médica	Calor seco local (opcional).  Ciclos de 15 min cada 30 min por 2 h

Ifosfamida (solo si existe dolor o progresa la lesión a las 12-24 h)	administración SC en 6 punciones de 0,5 mL alrededor de la zona afectada, y nunca encima de esta		
Dacarbacina Mecloretamina	Tiosulfato sódico 1/6 mol/L administrado en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada		Fotoprotección del área afectada
Cisplatino si concentración >0,4 mg/mL o volumen extravasado > 20 mL  Mecloretamina Dacarbacina si dolor o progresa lesión en 12-24 h	DMSO 90-99 % tópico, 4 gotas/10 cm <sup>2</sup> de superficie cutánea. Dejar secar al aire sin vendajes  Tiosulfato sódico 1/6 mol/L (2 mL de antídoto por cada mg de Mecloretamina SC alrededor de la zona extravasada	Cada 8 h, en el doble del área afectada durante 7-14 días	Frío local durante 1 h y posteriormente 15 min cada 8 h tras la aplicación de DMSO por 1-2 días.  Fotoprotección del área afectada

DMSO: Dimetilsulfóxido; IV: vía endovenosa; SC: vía subcutánea.

### Aplicación de las medidas físicas y farmacológicas

- *Frío*: se aplicarán bolsas o compresas de frío seco, de ser posible flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona.

- *Calor*: se emplearán bolsas o compresas de calor seco, nunca calor húmedo que podría macerar la zona, evitar presionar.

- *Dimetilsulfóxido*: es un neutralizador de radicales libres. Se aplicará sobre el doble del área afectada, previamente cubierta con una gasa que se embeberá con unos mililitros y se dejará secar al aire sin aplicar presión ni vendajes.<sup>11-13</sup>

En el año 2007, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (*FDA*, siglas en inglés) aprobó el uso de dexrazoxano para el tratamiento de la extravasación de antraciclinas. En cuanto al mecanismo de acción, parece ser que se trata de un proceso dual: actúa como inhibidor catalítico de la topoisomerasa II, que bloquea el efecto tóxico de las antraciclinas; y también como quelante de iones metálicos frente a los radicales libres generados por la extravasación.<sup>14-17</sup>

Las dosis recomendadas son: 1 g/m<sup>2</sup> (máximo 2 g) los 2 primeros días y 500 mg/m<sup>2</sup> (máximo 1 g) el tercer día.<sup>15</sup> Se debe administrar como perfusión intravenosa durante un período de 1 - 2 h, en una vena de gran calibre situada en un área o extremidad diferente de la afectada por la extravasación.

La primera perfusión debe iniciarse lo antes posible y en las primeras 6 horas del accidente. Los elementos refrigerantes, como bolsas de hielo, deben retirarse del área al menos 15 min antes de la administración, para que haya suficiente riego sanguíneo. Los tratamientos del día 2 y del día 3 deben iniciarse aproximadamente a la misma hora que el primer día.<sup>16,17</sup>

En los casos en que se produzca descamación cutánea importante o ulceración, el riesgo de infección es alto. En estos casos se recomienda realizar controles periódicos de la lesión y si existe sospecha de infección se debe iniciar una terapia antibiótica sistémica, teniendo en cuenta que los microorganismos causales más frecuentes son los grampositivos.<sup>18,19</sup>

En caso de fracaso del tratamiento específico y aparición de lesiones tisulares, el uso intralesional de factor estimulante de colonias gránulo-monocitarias (FEC-GM) podría favorecer la curación de la lesión al inducir la granulación del tejido, con lo que se evitaría el procedimiento quirúrgico.<sup>20</sup> La solución que se va a administrar se prepara tomando 1 mL de FEC-GM (300 mg/L) y se diluye en 9 mL de suero fisiológico (solución de 30 mg/L). La administración se realiza intralesional en los bordes de la úlcera.

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, con este procedimiento se logró la curación de la herida a los 6 meses.<sup>21</sup>

En el caso las extravasaciones de las antraciclinas liposomales pegiladas, a diferencia de las convencionales, generalmente resultan en una reacción inflamatoria moderada local reversible y es únicamente necesaria la aplicación de hielo local.<sup>22</sup> Los autores recomiendan un retraso de la quimioterapia, como mínimo de 2 semanas tras la cicatrización de la piel, para prevenir el fenómeno de recuerdo.<sup>23</sup>

A menudo las extravasaciones son muy dolorosas y por ello es conveniente instaurar una terapia analgésica adecuada por vía sistémica.

Es importante que cada servicio que ofrezca quimioterapia tenga un botiquín para la extravasación de fármacos citostáticos,<sup>24</sup> el que deberá estar formado por:

*Antídotos específicos:*

- Dimetilsulfoxido 99 %: frasco cuentagotas de 50 mL.
- Tiosulfato sódico 1/6 M: 2 ampollas o viales de 5 mL. Se trata de una fórmula magistral. En caso de no disponer de ella se puede preparar a partir de 4 mL de tiosulfato de sodio 10 % + 6 mL de agua para inyección.
- Mucopolisacaridasa o condroitinsulfatasa: 2 viales de 100 unidades con su disolvente (ampolla de 2 mL de solución salina). Si existen problemas de fabricación o suministro de este fármaco, se puede sustituir por la hialuronidasa, vial de 150 U/3 mL. Otra alternativa es solicitar a farmacia la preparación de viales de hialuronidasa o condroitinsulfatasa, como fórmula.

En el caso de utilizar hialuronidasa en una extravasación hay que tener en cuenta que su actividad puede ser inferior a la condroitinsulfatasa. La hialuronidasa solo despolimeriza el ácido hialurónico, mientras que la condroitinsulfatasa despolimeriza, además, el ácido condroitinsulfónico. Como en toda extravasación, hay que hacer un seguimiento estricto del paciente para ver si su evolución es satisfactoria; de lo contrario, administrar nuevamente la enzima.<sup>18</sup>

*Medidas físicas:*

- Bolsas o compresas de frío seco. Equipo proporcionado por la industria, bolsa de frío flexible sin congelar.

- Bolsas o compresas de calor seco. Equipo proporcionado por la industria, esterilla eléctrica, bolsa de agua caliente, paños calientes.

*Antisépticos:* para la preparación de la zona de punción subcutánea de mucopolisacaridasa o de tiosulfato: Iodopovidona 10 % en solución acuosa o alcohol 70°.

*Material de administración:* jeringas de 2 y 10 mL, jeringas de insulina, agujas sc (25 G), agujas IV, gasas estériles, guantes estériles, entre otros.

- Algoritmo o esquema sencillo para el tratamiento de la extravasación.

- Clasificación de los citostáticos según su agresividad tisular.

- Hoja de recogida de datos para hacer el seguimiento posterior a la extravasación.

Es importante enfatizar que aunque existen diferentes esquemas de tratamiento para las extravasaciones por citostáticos, todos coinciden en que lo más importante son las medidas de prevención para evitarla por medio de un buen acceso venoso, así como la aplicación de medidas generales y específicas para cada droga. Estas medidas deben iniciarse precozmente para disminuir el daño tisular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumour agents. *Cancer*. 1982 May; 49(9): 1796-9.

2. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 3): iii26-30.

3. 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.

4. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004 Jun; 15(6): 858-62.

5. Johnston-Early A, Cohen MH. Mitomycin C-induced skin ulceration remote from infusion site. *Cancer Treat Rep*. 1981; 65: 529.

6. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp*. 2011. doi:10.1016/j.farma.2011.01.002.

7. Cox K, Stuart-Harris R, Abdini G. The management of cytotoxic-drug extravasation: guide-lines drawn up by a working party for the Clinical Oncological Society of Australia. *Med J Aust*. 1990 Feb 5; 152(3): 168.



8. Jordan K, Behlendorf T, Surov A. Venous access ports: frequency and management of complications in oncology patients. *Onkologie*. 2008 Jul; 31(7): 404-10.
9. Held-Warmkessel J. Accidental anthracycline extravasation. *Nursing*. 2007 Dec; 37(12 Pt. 1): 72.
10. Fenchel K, Karthaus M. Cytotoxic drug extravasation. *Antibiot Chemother*. 2000; 50: 144-8.
11. Langstein HN, Duman H, Seelig D. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg*. 2002 Oct; 49(4): 369-74.
12. Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev*. 1990 Mar; 4(1): 41-60.
13. Bertelli G, Dini D, Forno G, Gozza A, Venturini M, Ballella G, et al. Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents. *Lancet*. 1993 Apr; 341(8852): 1098-9.
14. Tyson AM, Gay WE. Successful experience utilizing dexrazoxane treatment for an anthracycline extravasation. *Ann Pharmacother*. 2010 May; 44(5): 922-5.
15. Jordan K, Behlendorf T, Mueller F, Schmoll HJ. Anthracycline extravasation injuries: Management with dexrazoxane. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Apr; 5(2): 361-6.
16. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori*. 2009 May-Jun; 95(3): 273-82.
17. Kane RC, McGuinn WD Jr, Dagher R. Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *Oncologist*. 2008 Apr; 13(4): 445-50.
18. Reilly JJ, Neifeld JP, Rosenberg SA. Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation. *Cancer*. 1977 Nov; 40(5): 2053-6.
19. Upton J, Mulliken JB, Murray JE. Major intravenous extravasation injuries. *Am J Surg*. 1979 Apr; 137(4): 497-506.
20. El-Saghir N, Otrock 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 May; 5(5): 320-1.
21. Vano-Galvan S, Jaen P. Images in clinical medicine. Extravasation of epirubicin. *N Engl J Med*. 2009 May; 360(20): 2117.
22. Madhavan S, Northfelt DW. Lack of vesicant injury following extravasation of liposomal Doxorubicin. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Oct; 87(20): 1556-7.
23. 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 Feb; 7(2): 186-7.

24. Massó J, de la Vega A, Serrais JJ, Camacho C, Codina C, Pérez-Cardelús M, et al. Extravasación de citostáticos: la necesidad de disponer de un "kit" para una actuación inmediata. Farm Clin. 1993 Jun; 10(5): 416-21.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2012.

Dr. *Juan Carlos Jaime-Fagundo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [jhidir@hemato.sld.cu](mailto:jhidir@hemato.sld.cu) Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>