

Tratamiento quimioterápico del paciente hematológico en la Unidad de Cuidados Intensivos

Dr. Pere Barba
Servei d'hematologia clínica
Hospital Universitari Vall d'Hebrón

1. Introducción
2. Características de los pacientes candidatos a recibir tratamiento quimioterápico en UCI y motivo de ingreso
3. Complicaciones más habituales del tratamiento quimioterápico en UCI
 - 3.1 Náuseas y vómitos
 - 3.2 Sdr. Lisis tumoral
 - 3.3 Toxicidades orgánicas
 - 3.3.1 Hematológicas
 - 3.3.2 Renales
 - 3.3.3 Hepáticas
 - 3.3.4 Otras
 - 3.4 Reacciones infusionales
4. Administración de quimioterapia en la UCI
5. Conclusiones

Introducción

- Los pacientes hematológicos en UCI han presentado históricamente una mala evolución
- En los últimos 20 años
 - Importante mejora en el manejo en UCI de estos pacientes
 - Mejor pronóstico de muchas hemopatías (nuevos fármacos, alo-TPH)
 - Factores sociales, mayor esperanza de vida
- Número creciente de pacientes hematológicos candidatos a UCI (algunos requieren QT)

Larché J, et al.. Intensive Care Med. 2003 Oct;29(10):1688-95.
Azoulay E, et al. Crit Care Med. 2001 Mar;29(3):519-25.
Hilbert, G et al. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):481-7.
Kress JP, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Dec;160(6):1957-61.

1. Introducción
2. Características de los pacientes candidatos a recibir tratamiento quimioterápico en UCI y motivo de ingreso
3. Complicaciones más habituales del tratamiento quimioterápico en UCI
 - 3.1 Náuseas y vómitos
 - 3.2 Sdr. Lisis tumoral
 - 3.3 Toxicidades orgánicas
 - 3.3.1 Hematológicas
 - 3.3.2 Renales
 - 3.3.3 Hepáticas
 - 3.3.4 Otras
 - 3.4 Reacciones infusionales
4. Administración de quimioterapia en la UCI
5. Conclusiones

Motivos de ingreso en UCI al diagnóstico de la hemopatía



- Complicaciones derivadas de la hiperproliferación celular
 - Síndrome de lisis tumoral
 - Leucostasis pulmonar

Leucemias agudas, linfomas agresivos (L.Burkitt, L.linfoblástico)
- Complicaciones derivadas de la localización del tumor
 - Síndrome de vena cava superior
 - Nefropatía postrenal por masas compresivas
 - Hemorragias (digestiva)

Linfoma primario mediastínico, linfoma difuso célula grande
- Complicaciones derivadas de la inmunosupresión/pancitopenia
 - Infecciones
 - Hemorragias

Leucemias agudas, leucemia linfática crónica

Motivos para recibir QT en UCI

Cuándo?

- Ingreso en UCI en el periodo peridiagnóstico
- Ingreso en UCI durante el tratamiento
- Ingreso en UCI en el periodo precoz de un trasplante hematopoyético

Motivos para recibir QT en UCI

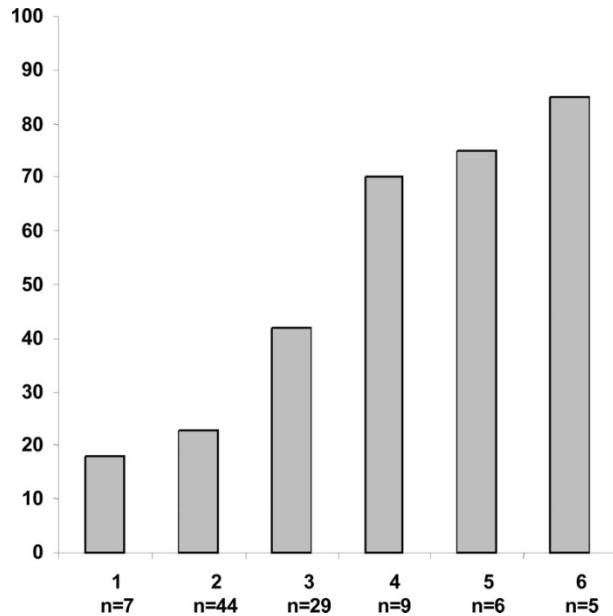
Por qué?

- Motivo de ingreso en UCI vinculado a la hemopatía
- Hemopatías que requieran tratamiento urgente (linfoma de Burkitt, leucemias agudas, leucemia promielocítica)
- Continuación de un tratamiento ya iniciado o aparición de complicaciones que requieran tratamiento (*reactivación de VEB en el alo-TPH*)

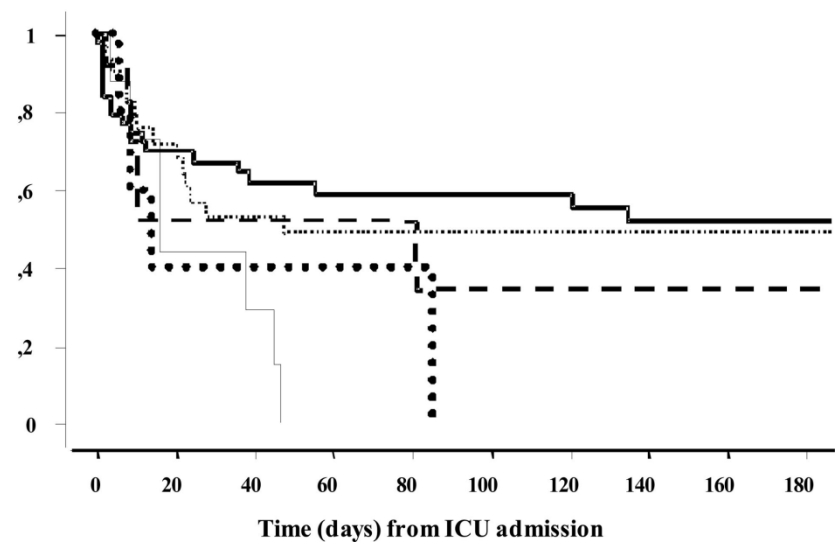
Características de los pacientes

- Evidencia escasa
- Falta de estudios específicos (misceláneas)
- Darmon. Crit Care Med, 2005; 33:11
 - Estudio observacional prospectivo unicéntrico
 - 100 pacientes de reciente diagnóstico (88 hematológicos)
 - Causa de ingreso:
 - Insuficiencia respiratoria (70%)
 - Insuficiencia renal aguda (43%)
 - Tratamientos en UCI
 - Ventilación mecánica invasiva (54%) o no invasiva (33%)
 - Drogas vasoactivas (42%)
 - Diálisis (31%)
 - Supervivencia global a los 30 y 180 días del 60% y 49%

Características de los pacientes



Cumulative survival



Mortalidad a los 30 días según el número de disfunciones orgánicas

Supervivencia acumulada en función de la enfermedad de base

1. Introducción
2. Características de los pacientes candidatos a recibir tratamiento quimioterápico en UCI y motivo de ingreso
3. Complicaciones más habituales del tratamiento quimioterápico en UCI
 - 3.1 Náuseas y vómitos
 - 3.2 Sdr. Lisis tumoral
 - 3.3 Toxicidades orgánicas
 - 3.3.1 Hematológicas
 - 3.3.2 Renales
 - 3.3.3 Hepáticas
 - 3.3.4 Otras
 - 3.4 Reacciones infusionales
4. Administración de quimioterapia en la UCI
5. Conclusiones

Toxicidades. Generalidades

- Producidas por la falta de selectividad de los fármacos
- Afectación de las células en división
- Potencialmente graves
- Condiciona el pronóstico de la hemopatía por ajuste de dosis, descarte de fármacos

Toxicidades. Generalidades

- Criterios comunes de toxicidad (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*
- Gradación objetiva de múltiples efectos adversos

ESCALA SEVERIDAD

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Efecto adverso leve

Grado 2: Moderado

Grado 3: Severo

Grado 4: Incapacitante o que pone en peligro la vida.

Grado 5: Muerte relacionada con el efecto adverso.

Adverse Event	0	Grade			
		1	2	3	4
Leukocytes (total WBC)	WNL	<LLN - 3.0×10^9 /L <LLN - 3000/mm ³	≥ 2.0 - $<3.0 \times 10^9$ /L ≥ 2000 - <3000 /mm ³	≥ 1.0 - $<2.0 \times 10^9$ /L ≥ 1000 - <2000 /mm ³	< 1.0×10^9 /L <1000/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥ 2.0 - $<3.0 \times 10^9$ /L ≥ 2000 - <3000 /mm ³	≥ 1.0 - $<2.0 \times 10^9$ /L ≥ 1000 - <2000 /mm ³	≥ 0.5 - $<1.0 \times 10^9$ /L ≥ 500 - <1000 /mm ³	< 0.5×10^9 /L <500/mm ³
For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.		≥ 75 - $<100\%$ LLN	≥ 50 - $<75\%$ LLN	≥ 25 - 50% LLN	<25% LLN
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0×10^9 /L <LLN - 1000/mm ³	≥ 0.5 - $<1.0 \times 10^9$ /L ≥ 500 - <1000 /mm ³	< 0.5×10^9 /L <500/mm ³	-
For pediatric BMT studies (using age, race and sex normal values), if specified in the protocol.		≥ 75 - $<100\%$ LLN	≥ 50 - $<75\%$ LLN	≥ 25 - $<50\%$ LLN	<25%LLN
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	≥ 1.5 - $<2.0 \times 10^9$ /L ≥ 1500 - <2000 /mm ³	≥ 1.0 - $<1.5 \times 10^9$ /L ≥ 1000 - <1500 /mm ³	≥ 0.5 - $<1.0 \times 10^9$ /L ≥ 500 - <1000 /mm ³	< 0.5×10^9 /L <500/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥ 1.0 - $<1.5 \times 10^9$ /L ≥ 1000 - <1500 /mm ³	≥ 0.5 - $<1.0 \times 10^9$ /L ≥ 500 - <1000 /mm ³	≥ 0.1 - $<0.5 \times 10^9$ /L ≥ 100 - <500 /mm ³	< 0.1×10^9 /L <100/mm ³
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process, if specified in the protocol.	WNL	10 - $<25\%$ decrease from baseline	25 - $<50\%$ decrease from baseline	50 - $<75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline
Platelets	WNL	<LLN - 75.0×10^9 /L <LLN - 75,000/mm ³	≥ 50.0 - $<75.0 \times 10^9$ /L $\geq 50,000$ - $<75,000$ /mm ³	≥ 10.0 - $<50.0 \times 10^9$ /L $\geq 10,000$ - $<50,000$ /mm ³	< 10.0×10^9 /L <10,000/mm ³
For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥ 50.0 - $<75.0 \times 10^9$ /L $\geq 50,000$ - $<75,000$ /mm ³	≥ 20.0 - $<50.0 \times 10^9$ /L $\geq 20,000$ - $<50,000$ /mm ³	≥ 10.0 - $<20.0 \times 10^9$ /L $\geq 10,000$ - $<20,000$ /mm ³	< 10.0×10^9 /L <10,000/mm ³
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process, if specified in the protocol.	WNL	10 - $<25\%$ decrease from baseline	25 - $<50\%$ decrease from baseline	50 - $<75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
For BMT studies, if specified in the protocol.	none	1 platelet transfusion in 24 hours	2 platelet transfusions in 24 hours	≥ 3 platelet transfusions in 24 hours	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)

Also consider Platelets.

Náuseas y vómitos

- Asociados a la mayoría de citostáticos
- Profilaxis y tratamiento en función del potencial emetógeno y la clínica
- Emésis inmediata, retardada y anticipatoria
- Fármacos más utilizados:
 - Metoclopramida
 - Antagonistas del receptor de la serotonina (ondansetron y granisetron).
Asociación con dexametasona
 - Antagonistas de los receptores de la neurokinina-1 (aprepitant)

Potencial emetógeno

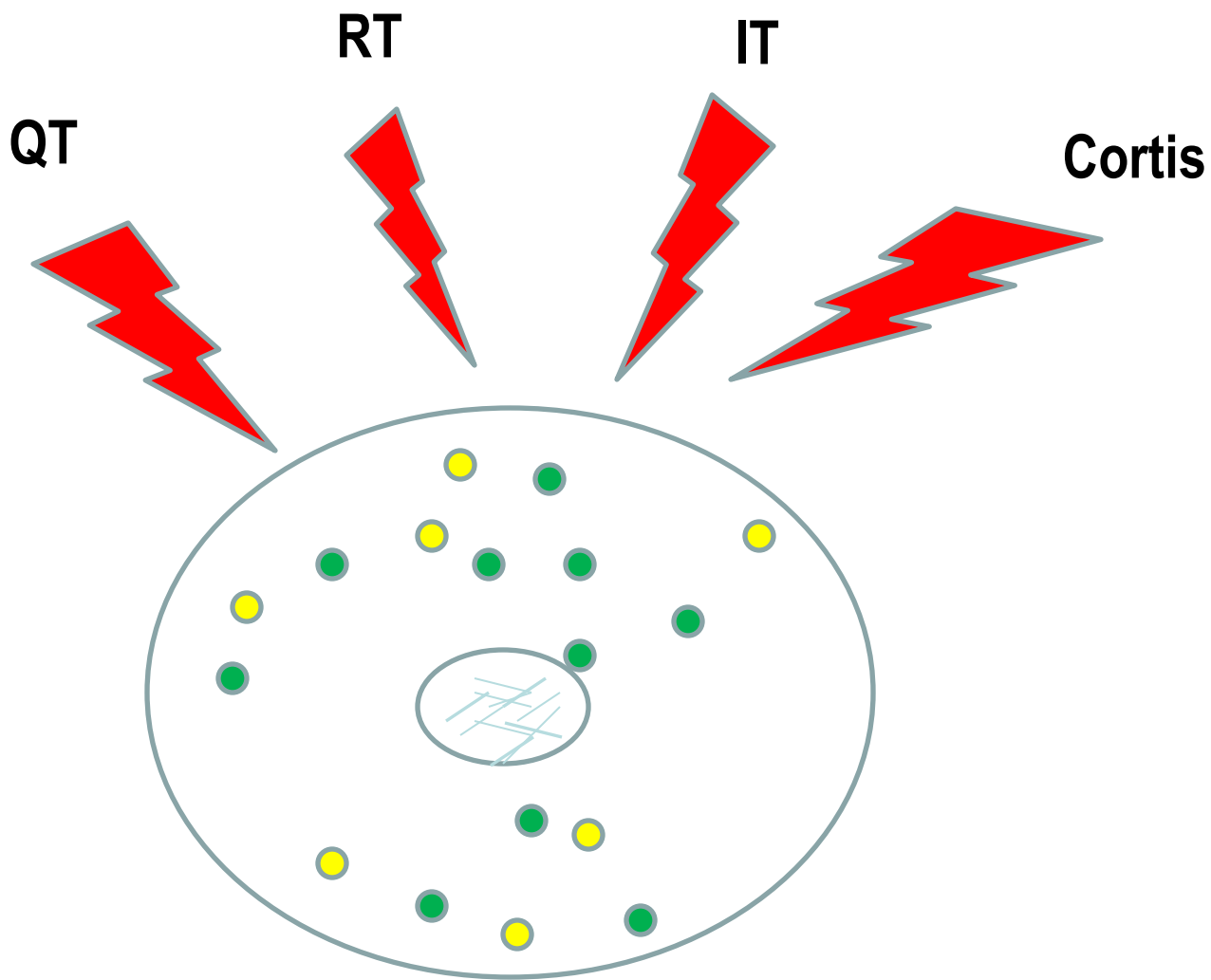
Fàrmaco	Potencial emetógeno	Principales indicaciones
Busulfan	Mínimo	Trasplante progenitores
Fludarabina	Mínimo	Trasplante progenitores LLC Linfomas bajo grado
Vincristina	Mínimo	Linfomas Leucemia linfoblástica
Bortezomib	Mínimo	Mieloma múltiple
Citarabina ($\leq 100\text{mg}/\text{m}^2$)	Mínimo	Trasplante progenitores
Etopósido	Mínimo	Trasplante progenitores Linfomas Leucemia aguda
Metotrexate	Mínimo	Leucemia linfoblástica Linfomas
Antraciclinas	Moderado	Leucemia aguda Linfomas
Citarabina	Moderado	Leucemia aguda
Ciclofosfamida $>1.5\text{g}/\text{m}^2$	Moderado	Trasplante progenitores
Carmustina	Alto	Trasplante hematopoyético
Cisplatino	Alto	Linfomas

Hesketh PJ. N Engl J
Med. 2008 Jun 5;
358:2482-94.
(Modificado)

Síndrome de lisis tumoral

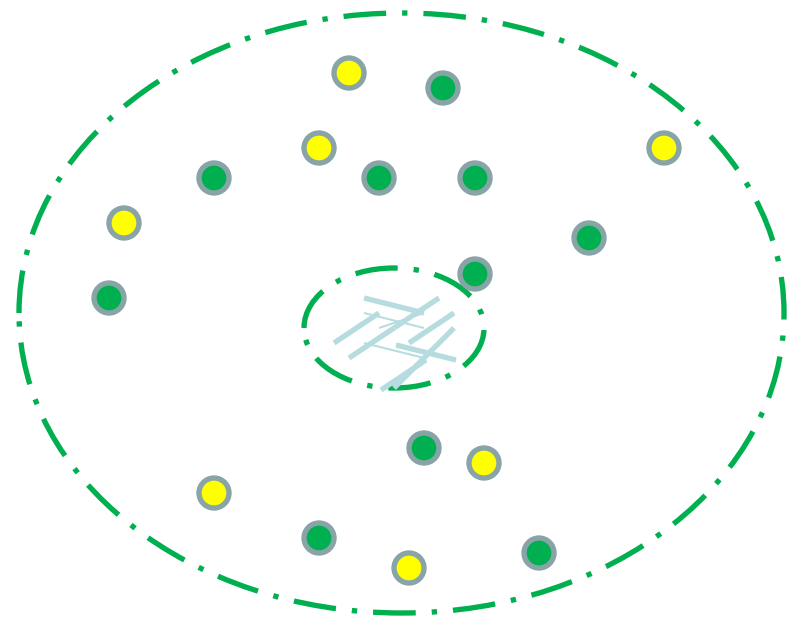
Conjunto de desajustes metabólicos causados por una liberación masiva al torrente sanguíneo de componentes de las células tumorales, habitualmente tras el efecto de un tratamiento

Fisiopatologia



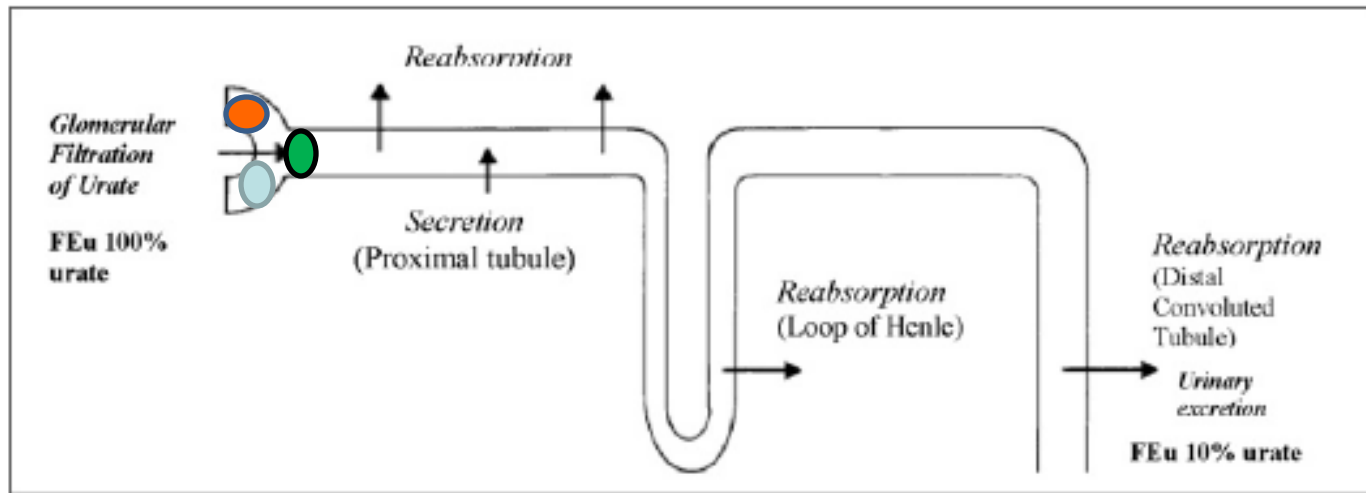
Hiperfosfatemia

Hiperpotasemia



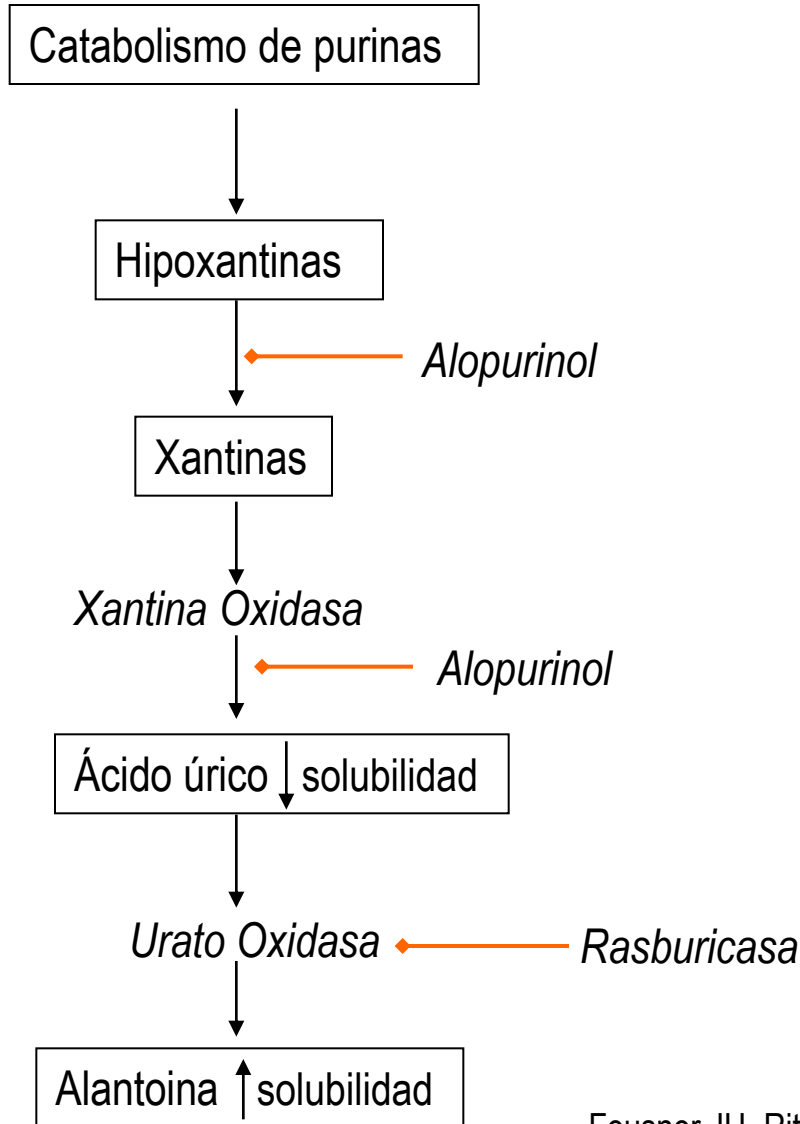
Aumento Purinas
(Hiperuricemia)

Tipos de precipitación



1. Cristales de pirofosfato
2. Cristales de ácido úrico
3. Cristales de xantinas e hipoxantinas

Hiperuricemia



Alopurinol: Inhibe la síntesis de ácido úrico. Mecanismo de acción lento. No efecto sobre los uratos producidos.

Rasburicasa: Enzima recombinante que destruye los uratos circulantes en horas. Precio elevado

Toxicidades orgánicas. Hematológica

- Causa directa o indirecta de la mayoría de ingresos en UCI de pacientes hematológicos
- Depende de los fármacos y dosis utilizadas
- Según la patología:
 - LAM en inducción: 19 días
 - Linfoma en tratamiento con R-CHOP: 4 días
 - TASP: 10 días
 - Alo-TPH: 13-24 días

Toxicidad hematológica

- Uso de factores estimuladores de granulocitos
- Se recomiendan para un riesgo teórico de neutropenia febril > 20%
- Filgrastim, lenograstim → administración diaria
- Pegfilgrastim → Dosis única
- Otros factores estimuladores (eritropoyesis, trombopoyesis) menos experiencia y evidencia

Pettengell R, et al. Clin Drug Investig. 2009;29(8):491-513

Gertz MA. Br J Haematol. 2010 Sep;150(6):647-62.

Toxicidad hepática y renal

- Más frecuentes
- Condiciona el uso de otros fármacos (antimicrobianos, inmunosupresores)
 - Toxicidad aditiva
 - Interacciones
 - Monitorización de niveles y ajuste de dosis
- Hidratación abundante
- Toxicidad renal: Ciclofosfamida, MTX, platinos
- Toxicidad hepática: Busulfan, antraciclínicos, etopósido

Toxicidades orgánicas I

Fármaco	Indicaciones	Principales Toxicidades	Medidas
Busulfan	Trasplante progenitores	Neurológica Hepática	Anticonvulsivantes
Metotrexate	Leucemia linfoblástica Linfomas	Nefropatía Neuropatía	Monitorización Alcalinización Ácido folínico
Vincristina	Linfomas Leucemia linfoblástica	Neuropatía	Vigilancia Laxantes Ajuste dosis
Asparaginasa	Leucemia linfoblástica	Coagulopatía Anafilaxia Pancreatitis	Monitorización AT-III Esteroides Forma pegilada
Citarabina	Leucemias Trasplante progenitores Linfomas	Neuropatía Conjuntivitis	Esteroides tópicos Vitamina B6
Antraciclinas	Leucemias Linfomas	Cardiopatía	Monitorización Forma pegilada
Ciclofosfamida	Trasplante progenitores	Cistitis hemorrágica	Mesna Hiperhidratación

Toxicidades orgánicas II

Fármaco	Indicaciones	Principales Toxicidades	Medidas
NUEVOS FÁRMACOS			
Bortezomib	Mieloma múltiple Linfomas	Neurológica	Ajuste de dosis
Lenalidomida	SMD Mieloma múltiple	Trombosis	Anticoagulación
Dasatinib	LMC	Derrame pleural	Monitorización
Rituximab	Linfomas	Infusionales	Premedicación

Reacciones locales e infusionales

- Presentación clínica variable
- Eritema peripunción a anafilaxia grave
- En caso de sospecha, suspender el tratamiento, tratar la complicación y contactar con servicio de farmacia
- Frecuente en anticuerpos monoclonales (rituximab, alemtuzumab)
- Premedicación (antihistamínicos, paracetamol, esteroides)
- Flebitis química (poco significativa en UCI)

1. Introducción
2. Características de los pacientes candidatos a recibir tratamiento quimioterápico en UCI y motivo de ingreso
3. Complicaciones más habituales del tratamiento quimioterápico en UCI
 - 3.1 Náuseas y vómitos
 - 3.2 Sdr. Lisis tumoral
 - 3.3 Toxicidades orgánicas
 - 3.3.1 Hematológicas
 - 3.3.2 Renales
 - 3.3.3 Hepáticas
 - 3.3.4 Otras
 - 3.4 Reacciones infusionales
4. Administración de quimioterapia en la UCI
5. Conclusiones

Administración de quimioterapia en la UCI

- Frecuencia elevada de errores asociados a medicación en UCI (106/1000pac/día)
- Al menos un 30% de esos errores se consideran evitables
- Mecanismos de prevención:
 - Mejora de la comunicación entre miembros del equipo
 - Interacción constante con el servicio de farmacia
 - Personal entrenado (Unidades especializadas)
 - Informatización, *double check*

Recomendaciones para la administración de QT en la UCI

- A cargo de personal especializado y formado
- Comprobación del nombre del paciente y fecha de caducidad del fármaco
- Disponer de un equipo de protección personal (*PPE*): guantes, mascarilla,...
- Seguir las recomendaciones del servicio de farmacia sobre la exposición a luz, velocidad y tiempo de infusión.
- Equipos especiales de desecho de citostáticos

Conclusiones

- El manejo del paciente hematológico en la UCI es altamente complejo
- El manejo de los fármacos citostáticos presenta también una alta complejidad.
- Los efectos adversos son un aspecto limitante del tratamiento citostático y conviene conocerlos y, si es posible, anticiparse a su presentación

Conclusiones II

- Manejo en unidades especializadas de pacientes hematológicos que requieran tratamiento quimioterápico
- La realización de protocolos desde una perspectiva multidisciplinar facilita la administración de la quimioterapia y el manejo de las complicaciones
- La estrecha colaboración entre facultativos de la UCI y hematólogos resulta esencial para el manejo de estos pacientes en la UCI así como otros profesionales: enfermería, psicooncología servicios de farmacia y enfermedades infecciosas.