

# **Validación farmacéutica: Aportación del Farmacéutico al tratamiento de la LLA**

**M<sup>a</sup> Estela Moreno Martínez  
BCOP, Servicio de Farmacia  
Hospital de la Santa Creu i Santa Pau**



# Índice

1. Introducción
2. Aportación Farmacéutica: Teoría
3. Aportación Farmacéutica: Práctica
4. Conclusiones



# 1. Introducción



# Validación Farmacéutica

Método de **prevención, identificación y/o resolución de PRM** para mejorar la calidad de los procesos de prescripción y de preparación de la cadena terapéutica.

La validación farmacéutica añade valor al incrementar la **seguridad** de los parámetros que comprometen la **respuesta terapéutica y/o tóxica** de los pacientes a los tratamientos.



# Misión Serv Farmacia HSCSP

Asegurar la existencia y provisión de los medicamentos más adecuados a las necesidades del Hospital y prestar **ATENCIÓN FARMACÉUTICA** de calidad, para conseguir una utilización segura y con una óptima relación coste/efectividad de los medicamentos, en los pacientes atendidos en el hospital y en su área de influencia



# Atención Farmacéutica

*“La atención farmacéutica es la provisión **responsable** de farmacoterapia con el objetivo de conseguir **resultados** específicos que mejoren la **calidad de vida** de los enfermos”*

Hepler C. i Strand L 1990



# Farmacéutico Oncohematológico

**Objetivo:** “Optimizar la farmacoterapia individualizada en pacientes OH con la finalidad de obtener el máximo beneficio clínico”. Minimizando los errores de medicación.

**Misión:** proveer atención farmacéutica de **calidad** para conseguir el **máximo beneficio clínico** y contribuir a mejorar los **resultados en salud** de una manera eficiente

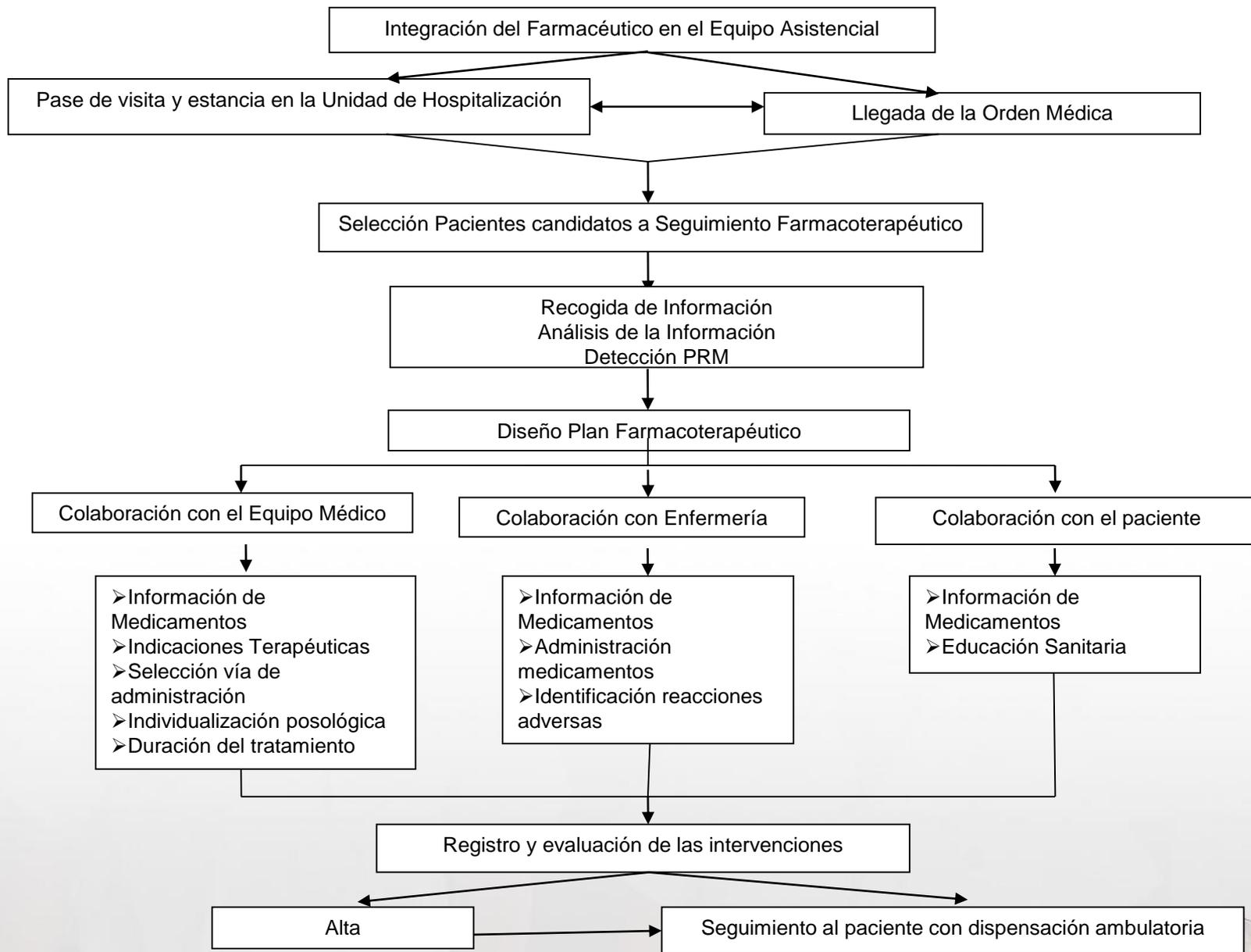
**Co-responsabilizarnos**

Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico . GEDEFO-SEFH .



# 2. Aportación Farmacéutica: Teoría





# Validación Farmacéutica



El FOH validará todas las prescripciones de pacientes OH antes de su administración (inclusive antineoplásicos orales), considerando los datos clínicos de los pacientes y los protocolos aprobados en el hospital.

La validación farmacéutica incluye la revisión del estado funcional del paciente, alergias, el cálculo de dosis según parámetros antropométricos y ajustes según situaciones clínicas (función renal, hepática, hemograma, etc.), dosis máxima, medicación de soporte, indicación y árboles de decisión según patología y biomarcadores. La validación deberá incluir la revisión de las interacciones, contraindicaciones, duplicidades terapéuticas y alertas relacionadas con la seguridad.

Las intervenciones farmacéuticas deberán quedar documentadas en la historia del paciente y serán evaluadas con el fin de desarrollar medidas de mejora.





Standards for Pharmacy  
Verification of Prescriptions for Cancer  
Medicines

British Oncology Pharmacy Association

2<sup>nd</sup> April 2013

**5 The BOPA Standards**

- 1. Check the Prescription:** Has the drug or regimen been prescribed in line with legislation and local prescribing policy?
  - Check the prescriber's details and signature are present and confirm they are authorised to prescribe SACT as appropriate
  - Check that the prescription is clear, legible, unambiguous and includes all details required for dispensing, labelling and administration
- 2. Check the Prescription Against the Protocol and Treatment Plan:**  
This will include as appropriate/relevant:
  - Ensuring the regimen has been through local approval processes e.g. clinical governance and financial approval and/ or is included on a list of locally approved regimens
  - Where there is access to either clinical notes, treatment plan or electronic record on first cycle check the regimen is intended treatment and is appropriate for patient's diagnosis, medical history, performance status and chemotherapy history
- 3. Check Patient Details**
  - Check patient demographics (age, height and weight) have been correctly recorded on prescription as appropriate
- 4. Check Administration Details**  
This will include as appropriate/ relevant:
  - Checking there are no known drug interactions (including with food) or conflicts with patient allergies and other medication(s)
  - Checking the timing of administration is appropriate i.e. interval since last treatment and/or start and stop dates for oral chemotherapy
  - Checking appropriate supportive care is prescribed
  - Checking method of administration is appropriate
- 5. Check Calculations:** Are the BSA and dose calculations correct?
  - Check all dose calculations and dose units are correct and have been calculated correctly according to the protocol and any other relevant local guidance, e.g. dose rounding / banding as appropriate
  - Check prescribed dose is in line with previous dose reductions
  - Check body surface area (BSA) is correctly calculated if needed for dose calculation. There should be local agreement for frequency of monitoring and checking patient's weight.
- 6. Check Laboratory Results as appropriate:**
  - Check laboratory values, FBC, U&E's and LFT's are within accepted limits if appropriate
  - Check doses are appropriate with respect to renal and hepatic function and any experienced toxicities
  - Check other essential tests have been undertaken if appropriate
- 7. Sign and date prescription as a record of verification**



APPENDIX ONE A SUGGESTED GUIDE TO RESPONSIBILITIES

Primary Responsibility		Ultimate Responsibility			
D,P	Prescription for Chemotherapy - Standard Regimen	D			
D,P	or Unknown Regimen (care with acronyms/ abbreviations) countersigned by consultant or SpR	D			
N	↓ Height and weight patient	N			
N,P,D	↓ Check and record patient allergies	D			
N,P,D	↓ Calculate Body Surface Area	P			
N,P,D	↓ Check doses with respect to: Protocol/ Proforma	P			
N,P,D	↓ FBC U + E and LFT's	D			
N,P,D	↓ EDTA/Creatinine Clearance & additional tests if specified	D			
N,P,D	↓ Drug induced dosage reduction	D			
N,P,D	↓ Are all drugs prescribed (including supportive meds)	P			
D,P	↓ Check drug interactions with existing medicines	P			
D,P	↓ Prescription signed and dated (Prescriber and Verifier)	D & P			
N,D	↓ Has the patient suitable venous access	N			
N,P,D	↓ Course number & lifetime cumulative dose (if applicable)	D			
N,P,D	↓ Check sequence & timing of regimen (** see note)	P			
N,P,D	↓ Check appropriate day/week of regimen	N			
N,P,D	↓ Check appropriate pharmaceutical stability	P			
N,P,D	↓ Check appropriate dilution & rate of administration	N			
N,P,D	↓ Check - hydration - antiemetics - adjuvant treatments - other supplementary medicines	P			
<p>**</p> <table border="0"> <tr> <td>i) give in order: - prohydration (if any) - bolus injection - mannitol (if any) - infusions</td> <td>ii) Peripheral administration Give vasoconstrictor drugs first</td> <td>iii) Oral drugs to have start and stop dates indicated as appropriate</td> </tr> </table>			i) give in order: - prohydration (if any) - bolus injection - mannitol (if any) - infusions	ii) Peripheral administration Give vasoconstrictor drugs first	iii) Oral drugs to have start and stop dates indicated as appropriate
i) give in order: - prohydration (if any) - bolus injection - mannitol (if any) - infusions	ii) Peripheral administration Give vasoconstrictor drugs first	iii) Oral drugs to have start and stop dates indicated as appropriate			

N = Nurses, P = Pharmacist, D = Doctors



- Control náuseas y vómitos
- Control del dolor y mucositis
  - Paso medicación a vía oral
  - Optimización de la dosis
  - Monitorización efectos adversos
- Monitorización electrolitos y NPT
- Protocolización y Revisión QT
- Manejo toxicidades
- Medicación al alta

## Clinical pharmacy in an inpatient leukemia and bone marrow transplant service

HELEN T. WU, LARISSA R. GRAFF, AND COURTNEY W. YUEN

*Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:744-7



# Integration of a clinical pharmacist into the hematology–oncology clinics at an academic medical center

JOHN M. VALGUS, AIMEE FASO, KELLY M. GREGORY, SANDRA JARR, SCOTT SAVAGE, STEPHEN CAIOLA, CHRISTINE M. WALKO, JIYEUN KIM, AND STEPHEN A. BERNARD

**Purpose.** The development, implementation, and early experience with a program providing clinical pharmacist services at the hematology–oncology clinics of a university teaching hospital are described.

**Summary.** With funding from a university research grant and other sources, a pharmacist was hired to launch a new program addressing four goals identified in a needs assessment: (1) improved management of supportive care, (2) enhanced education of patients receiving complicated chemotherapy regimens, (3) improved efficiency in the chemotherapy infusion unit, and (4) development of an experiential learning opportunity for pharmacy students and residents. The pharmacist hired to lead the ongoing program was a state-approved clinical pharmacist practitioner (CPP) who had authority to prescribe with physician oversight under established protocols.

**Experience.** An oncology supportive care consultation service implemented by the CPP in collaboration with a nurse and a physician served 89 new patients in its first 18 months of operation; during that

period the CPP made 186 interventions and wrote 136 prescriptions. The CPP also established a chemotherapy counseling service that provided more than 900 billable patient education sessions over 18 months. In addition, the CPP launched an effort to increase use of a rituximab rapid-infusion protocol among eligible patients. The creation of the new oncology pharmacist position has given dozens of pharmacy students and residents a new opportunity for interaction with oncology clinic patients and other health care team members.

**Conclusion.** Integration of the services of a CPP into the hematology–oncology clinics has helped achieve goals set by physician, nursing, and pharmacy leaders.

**Index terms:** Antineoplastic agents; Clinical pharmacists; Clinical pharmacy; Education, pharmaceutical; Hematology; Hospitals; Oncology; Patient information; Pharmacy; Pharmacy, institutional, hospital; Prescribing; Team

**Am J Health-Syst Pharm.** 2011; 68:613-9



# 2. Aportación Farmacéutica: Práctica



# Nuestro paciente



- Varón de 18 años derivado al HSCSP por sospecha de hemopatía maligna.
- **1er síntoma:** Cefalea holocraneal de 14 días de evolución. En los 2 últimos días presenta náuseas, vómitos, sensación distérmica, aparición nódulo doloroso en cuero cabelludo, ganglios laterocervicales móviles no dolorosos. Otalgia derecha y lesiones purpúricas de 1 mm en cuello y EESS.
- **Analítica CAP:** leucocitosis y plaquetopenia
- **Ecografía abdominal:** Esplenomegalia homogénea. Sin otras alteraciones
- Peso 65 kg, talla 175 cm. No AMC, no tratamiento habitual.



# Nuestro paciente



- Analítica al ingreso (28/03) **destaca:**

- Calcio 2,58 mmol/l
- Fosfato 1,54 mmol/l
- Urea 8,1 mmol/l
- Creatinina 141 mmol/l
- AST 130 U/l
- ALT 142 U/l
- FA 313 U/l
- GGT 436 U/l
- LDH 5335 U/l
- Uratos 960 micromol/l

Hb 140 g/l

Hematies 4,7 T/l

**Leucocitos 225,07 x 10<sup>9</sup>/L**

Neutrófilos 9 x 10<sup>9</sup>/L

**Leucoblastos 191,31 x 10<sup>9</sup>/L (85%)**

Metamielocitos 2,25 x 10<sup>9</sup>/L

Plaquetas 28 x 10<sup>9</sup>/L

**OD: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA T**  
**Ph negativa, AR**



# 1eras validaciones Farmacéutico



- Ajuste fármacos por función renal\*
- Ajuste fármacos por función hepática\*
- Hiperleucocitosis → **Hidroxiurea 1g/8h**
  - **Ayuda a reducir los leucocitos a  $73 \times 10^9/L$**
- Prevención Síndrome lisis tumoral
  - **Hidratación**
  - **Alopurinol**
  - **Rasburicasa 6 mg una única dosis\***



# Síndrome lisis tumoral

- Valorar los factores de riesgo:
  - LLA hiperleucocitósica
  - Paciente con insuficiencia renal, hiperuricemia
- Recomendaciones:
  - **Hidratación** → 2.5-3 L/m<sup>2</sup>/d para diuresis > 100 ml/h. Valorar diurético → preferible diuréticos del asa
  - **Alopurinol 300-900 mg/d** → **No ajustar por función renal**
  - **Rasburicasa** → PFX pacientes alto riesgo y tratamiento. Rápida acción. **Valorar dosis única 6 mg\***
  - **Electrolitos** → no suplementar potasio, fosfato, calcio
  - **Analítica** → Cr, LDH, ácido úrico, K, PO<sub>4</sub>, Ca.
  - **Precaución con bicarbonato** → aumenta la solubilidad Ac úrico, pero precipita cristales calcio-fosfato.



## HOJA DE INFORMACIÓN DE RASBURICASA

Indicación	Posología
Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.	Dosis única 6 mg  Ó  0,1-0,2 mg/kg/día máx 5 días

### USO RESTRINGIDO

- **USO RESTRINGIDO A UNO DE LOS SIGUIENTES CASOS:**
- LA con leucocitos > 100.000 g/L ó > 50.000 g/L de alto riesgo de lisis tumoral
- Grandes visceromegalias o masas tumorales
- Insuficiencia renal con alto riesgo de lisis tumoral
- No disponible la vía oral

### INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN

- Rasburicasa debe reconstituirse con el volumen entero de la ampolla de disolvente proporcionada (vial 1,5 mg rasburicasa con 1 mL disolvente). Dihuir la dosis en 50 mL de SF.
- Se administra en una perfusión IV de 30 minutos, por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de la QT o lavada con SF.

### CONSIDERACIONES ESPECIALES

- No requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la QT.
- No es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- En los últimos años han aparecido publicaciones que avalan el uso de rasburicasa a dosis inferiores y/o una duración inferior a los 5-7 días recomendados según ficha técnica.
- Hay estudios que indican que una dosis única de 6 mg es eficaz en la prevención del Síndrome de Lisis Tumoral y además es una opción más coste efectiva.
- Tras la administración el primer día hay que revalorar la situación del paciente, en especial los valores de ácido úrico y función renal y se puede plantear repetir la dosis.
- Se puede continuar los siguientes días con la administración de alopurinol.

### Bibliografía

- Darmon M, Guichard I, Vincent F. Rasburicase and tumor lysis syndrome: lower dosage, consideration of indications, and hyperhydration. JCO 2011;29(3):67-68
- McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, Hayslip J & Hall PD. Single-Dose Rasburicase 6 mg in the Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults. Pharmacotherapy 2006;26(6):806-812
- Vines AN, Shanholtz CB & Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. Ann Pharmacother 2010;44:1529-37



# DOSIS ÚNICA DE RASBURICASA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: VISIÓN CLÍNICA Y FARMACOECONÓMICA

Zurita Alonso B.<sup>1</sup>, Mediavilla García M.M.<sup>1</sup>, Moreno Martínez M.E.<sup>1</sup>, Fernández de Gamarra Martínez E.<sup>1</sup>, Brunet Mauri M.S.<sup>2</sup>, Mangues Bafalluy M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

## Introducción

Rasburicasa es una enzima recombinante urato-oxidasa indicada en la profilaxis y tratamiento de la hiperuricemia aguda con el fin de prevenir una insuficiencia renal aguda en pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia. Las dosis recomendadas en ficha técnica son de 0,2 mg/kg durante 5-7 días. Hay estudios que indican que una dosis única de 6 mg es eficaz en la prevención del SLT y además es una opción más coste-efectiva, por este motivo a principios del año 2012 se instauró en nuestro hospital un nuevo protocolo de dosis única de 6 mg.

## Objetivos

Evaluar la efectividad del tratamiento con rasburicasa y el ahorro obtenido tras la implantación de un protocolo de uso de dosis única de 6 mg.

## Material y métodos

- Estudio retrospectivo y observacional llevado a cabo en un hospital universitario de tercer nivel.
- Muestra: pacientes adultos (>18 años) tratados con rasburicasa desde el 01/01/2012 hasta el 28/02/2014.
- Información recogida: sexo, edad, peso, indicación (tratamiento o profilaxis), criterio de utilización, niveles de uratos y necesidad o no de una segunda dosis de fármaco.
- Parámetros de efectividad: valores de uratos ( $\mu\text{mol/L}$ ) previos y posteriores al tratamiento (se consideró efectiva la normalización de dichos valores a las 72h).
- Evaluación económica: cálculo de la diferencia entre el coste de una dosis única de 6 mg y el coste que hubiera supuesto un tratamiento según la posología descrita en ficha técnica.

## Resultados



## Conclusiones

El uso de rasburicasa en dosis única de 6 mg fue efectivo en todos los pacientes y supuso un ahorro de más del 90% por paciente en nuestro hospital. El protocolo de dosis única de rasburicasa se considera como una opción coste-efectiva respecto a otras pautas utilizadas anteriormente en el hospital.

SLT: *síndrome de lisis tumoral*



# Prescripción QT



- **Protocolo LLA AR < 55 años Inducción**
  - TIT (MTX 12 mg + AraC 30 mg + hidrocortisona 20 mg) 31/03 y 22/04
  - Daunorubicina 80 mg/d 01/04, 08/04, 15/04, 22/04
  - Vincristina 2 mg/d 01/04, 08/04, 15/04, 22/04
  - L Asparraginasa E. Coli 17800 unidades/d EV del 16/04 al 20/04 y del 23/04 al 27/04
  - Prednisona
- **31/03 LCR sin células**
- **Aspirado MO 14/04 (+14): MMR 0%, con ausencia de grumo medular.**



# Validación de la Quimioterapia



- Se deja escrita en la ETC como **nota subjetiva** visible para todos

## VALIDACIÓ QUIMIOTERÀPIA

Malalt de ---- anys, diagnosticat de ----- (que ingressa per transplantament -----)

Es pauta quimioteràpia esquema ----- (Nº Protocol Imasis: -----). (És el cicle ---- si aplica)

Es valida quimioteràpia revisant:

- Pes i talla del pacient, recalculant la Superfície corporal: (Indiqueu si OK o intervenció)
- Indicació del protocol: (Indicar si OK intervenció)
- Al·lèrgies del malalt (Indicar si OK intervenció)
- Fàrmac i dosi segons protocol: ((Indiqueu si OK o intervenció)
- Premedicació pautaada, antiemètica, hidratació o altres si n'hi ha: (Indicar si OK intervenció)
- Si hi ha interacció amb altres medicaments o medicina complementària o alternativa: ((Indiqueu si OK o intervenció). Escriure els fàrmacs que lleva el pacient habitualment o durant l'ingrés.
- La analítica, funció renal, hepàtica, hematologia. (Indicar si OK intervenció)
- L'ordre d'administració ((Indiqueu si s'informa a infermeria)

Es transcriu la QT a la unitat de citostàtics i es valida la transcripció per ---- (Nom del altre farmacèutic que valida la transcripció)



# Validación de la Quimioterapia



- Calculo dosis:
  - SC: Existen diferentes fórmulas → Tener una estandarizada
  - ¿Ajuste de dosis en paciente obesos? ¿PIA?
  - ¿Función renal alterada?
  - ¿Función hepática alterada?
  - Indicar en la validación si se ajusta la dosis por algún motivo y el % ajustado.
  - Conocer las dosis máxima por toma: vincristina 2 mg
  - Conocer la dosis máxima acumuladas: antraciclinas



# Validación de la Quimioterapia



- Medicación concomitante a considerar
  - Potencial emetógeno de la QT → ¿Qué pauta antiemética utilizamos en el paciente hematológico?\*
  - Hidratación +/- alcalinización
  - Premedicación para algunos citostáticos
  - Quimioprotectores? → leucovorin – MTX. Mesna - CFM
  - G-CSF → desde cuándo, cuántos días.
  - PFX antibiótica, antifúngica, antivírica → Protocolo hospital
  - Medicación habitual → Conciliación medicación
  - Suplementos, terapia integrativa

## INTERACCIONES



# Recuerda



- Daunorubicina:
  - Función cardiaca → stop si insuficiencia cardiaca o disminucion FEVI <35%
  - Ajuste por función hepática
- Vincristina:
  - Neurotoxicidad → **estreñimiento** → ¿necesita laxantes?
- L-Asparraginasa:
  - Reacciones infusionales → cambio a otra formulación.
    - Verificar la dosis
  - EAs: pancreatitis, coagulopatía, intolerancia a la glucosa, alteración función hepática



# Dosis formulaciones L-Asparaginasa

- Si graves (grado >1):
  - En inducción: Son poco frecuentes. Sustituir cada dosis de ASP por 20.000 U/m<sup>2</sup> de L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase®), iv. Se aconseja una pauta de 3 días a la semana (LMV, MVL o VLM). También puede emplearse una dosis de PEG-ASP (2000UI/m<sup>2</sup>)
  - En los bloques de consolidación: Sustituir cada dosis de ASP de *E. coli* por 2 dosis 20.000 U/m<sup>2</sup> de L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase®). También puede emplearse una dosis de PEG-ASP (2000 UI/m<sup>2</sup>)
- ¿Monitorizar los niveles de Asparaginasa?
  - Poca experiencia
  - Centralizar muestras
  - Protocolo ajuste



# Estrategías para minimizar errores



- **Disponer del protocolo**
- **Evitar abreviaturas**, se prefieren el nombre genérico:
  - MTX → Metotrexate o Mitoxantrona
- Prescribir la dosis por toma. **NO** prescribir la dosis total por ciclo o protocolo
- **Uso 0** delante de la coma **0,5** mg y nunca detrás de la coma **2** mg
- Indicar claramente los días
- Preparación segura de Vincristina:
  - Administración el 22/04 de TIT y vincristina → **SIEMPRE preparar vincristina en 50 ml SF.**



# Disponer el protocolo



## 7.3. Quimioterapia de inducción-1

- Vincristina (VCR): 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- Daunorubicina (DNR): 45 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1, 8, 15 y 22
- PDN:
  - 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 14
  - 30 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
  - 15 mg/m<sup>2</sup> y día i.v. o p.o., días 21 a 28
- L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli* (Kidrolase®): 10.000 UI/m<sup>2</sup>, i.v., días 16-20, 23-27.
- (En caso de reacción alérgica se aconsejan dos posibilidades: sustituir la ASP de de *E coli* por PEG-Asparaginasa 2.000 UI/m<sup>2</sup>, iv, día 15 (la dosis de PEG-ASP de este día debe administrarse después de la de VCR) o bien por 20.000 U/m<sup>2</sup> de L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase®), iv., con la misma pauta que la ASP de *E Coli*)
- Quimioterapia intratecal



# Disponer el protocolo



- Profiláctica: se administrará en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos
  - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
  - Citarabina (ARA-C): 30 mg días 1 y 22
  - Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22
  - **NOTA: la dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días**
- Terapéutica: se administrará en casos de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos
  - Metotrexato (MTX): 12 mg
  - Citarabina (ARA-C): 30 mg
  - Hidrocortisona: 20 mg

Frecuencia: cada 3-4 días, hasta desaparición de los blastos en el LCR, mas 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal.

**Nota:** se evaluará la **respuesta medular y la ER al día 14** con finalidad investigacional, aunque no se tomarán decisiones terapéuticas hasta el final de la inducción-1.



# Otras “validaciones”



- Preparación → Suero, tipo y volumen
- Información a enfermería → orden de administracion, tiempo de infusión
- ¿Tenemos hidrocortisona? → **PROBLEMAS DE SUMINISTRO** → Alternativas, ME, etc



# Seguimiento paciente



- Escasas náuseas sin vómitos. Buena tolerancia oral.
- Cefalea holocraneal puntual
- Toxicidad hematológica, con neutropenia G IV desde 9/04 hasta el 27/04. Anemia moderada sin requerimiento transfusional. Plaquetopenia severa con requerimiento transfusional puntual con reacción cutánea.
- Afebril durante todo el ingreso → **PFX levofloxacino, aciclovir y fluconazol**
- Analítica al alta normal. (29/04)



# Reingreso nuestro paciente



- 3/06 ingresa para consolidación según protocolo LLA-AR 2011 en Remisión Completa
- Analítica al ingreso normal.
- Peso 65,6 kg, talla 174 cm, SC 1,77 m<sup>2</sup>
- Protocolo consolidación:
  - TIT (MTX 12 mg + AraC 30 mg + hidrocortisona 20 mg) 4/06
  - Vincristina 2 mg/d ev 4/06 y 11/06
  - Metotrexate 1418 mg en 30 min + 7444 mg en 23,5 h 4/06
  - L Asparraginasa E coli 35449 unidades/d IV 06/06



# Validación de la Quimioterapia



- Verificar cuándo recibió el paciente el último ciclo de QT.
- Qué protocolo le toca recibir
- Qué respuesta ha hecho a la QT previa
- Qué toxicidades ha hecho a la QT previa



# PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN SEGURA DE METOTREXATE

## ANTES DE INICIAR LA INFUSIÓN

- Control de la función renal:
  - ✓Creatinina
  - ✓Urea
- Control función hepática. Valorar reducción de dosis al 75 % en pacientes con bilirrubina  $\geq 17\mu\text{mol/L}$  y/o AST  $\geq 180\text{U/L}$
- Control hematológico:
  - ✓Leucocitos  $> 2.5 \times 10^9 /\text{L}$
  - ✓Granulocitos  $> 1 \times 10^9 /\text{L}$
  - ✓Plaquetas  $> 150 \times 10^9 /\text{L}$
- Control de la presencia de terceros espacios (ascitis, edemas). No iniciar la infusión hasta que no se hayan resuelto.

## ANTES Y DURANTE LA INFUSIÓN Y HASTA QUE NIVEL DE MTX < 0.2mcM

- Control de posibles interacciones medicamentosas:

Fármacos con interacción	Alternativa segura
AAS	
Metamizol	Paracetamol, Tramadol,
Ibuprofeno	Hidrocortisona (Febre)
Diclofenaco	
Cotrimoxazol	-
Rantoprazol 40mg	Ranitidina 300mg
Furosemida	Evitar. El suero fisiológico de hidratación para cisplatino contiene Manitol suficiente para forzar la diuresis.

- Hidratación: 3L/m<sup>2</sup>/24h iniciándose doce horas antes del MTX y mantener hasta concentración de MTX < 0.2 mcM:
 

1500mL/día de "Suero fisiológico para hidratación de cisplatino"<sup>1</sup>, combinar con suero glucosado al 5% o glucosalina.

Los fluidos endovenosos de hidratación incluyen los sueros de hidratación y el bicarbonato.

Tener en cuenta la posible ingesta oral de líquidos por parte del paciente (1000-1500mL /día)

En caso de balances positivos, pasar 250mL de manitol al 10% en 12h.
- Alcalinización de la orina:
 

Mantener el pH urinario a 7-8: a pH 6 y 9 el MTX precipita en los túbulos renales provocando nefrotoxicidad

No iniciar el MTX hasta que el pH urinario sea 7-8 en dos mediciones consecutivas

Bicarbonato 1/6 M (500mL=80mEq): 1500mL/día. Son necesarios 40-50mEq de bicarbonato por litro de fluido ev.

Medir el pH cada 3-4 horas o cada vez que el paciente haga una micción espontánea.

En caso de necesidad (pH<7) pasar 250mL de bicarbonato (40mEq) en 30 min. Repetir si es necesario.
- Asegurarnos de que el paciente no toma zumos de fruta ácidos ni cítricos (piña o naranja) ni refrescos (especialmente de cola). Ofrecer agua de Vichy como alternativa.

## PETICIÓN DE NIVELES DE MTX

Sin incidencias durante la infusión de MTX: cursar niveles a las 12 y 24 horas al final de la infusión e iniciar la pauta de rescate con folínico según lo previsto en el protocolo.

Con incidencias durante la infusión de MTX (pH de orina < 7, administración fortuita de fármacos con interacción, aparición de edemas durante la infusión): Cursar niveles de MTX al finalizar la infusión y 4 horas después de finalizar.

El Servicio de Farmacia calculará la semivida de eliminación del MTX, ajustará el rescate de folínico según niveles de MTX y propondrá la introducción de medidas especiales de forma personalizada.

<sup>1</sup> Suero para Hidratación de Cisplatino. Solución Hidratación Cisplatino Fisiológico 500mL: composición por mL: Manitol 10 mg (1%), ClK 1.49mg (20mEq/500mL), ClNa 9mg (0.9%).



# Seguimiento del paciente



- Eliminación del metotrexate
  - MTX fin infusión: 26,85  $\mu\text{mol/L}$  → **pH de 6 durante la infusión. Objetivo es  $< 150 \mu\text{mol/L}$**
  - MTX 36h del inicio: 9,17  $\mu\text{mol/L}$  → **pH de 6 y 9. Objetivo es  $< 3 \mu\text{mol/L}$**
  - MTX 42h del inicio: 0,44  $\mu\text{mol/L}$  → OK
  - MTX 48h del inicio: 0,24  $\mu\text{mol/L}$
  - MTX 54h del inicio: 0,13 → **primer nivel  $< 0,2$**
  - MTX 62h del inicio: 0,08 → **segundo nivel  $< 0,2$ . ALTA con una última dosis de folínico e hidratación oral con agua vichy en casa 24 horas.**
- Alta 7/06 → **Vincristina 11/06 en H de día**



# Reingreso nuestro paciente



- 28/06 ingresa para 2ª consolidación según protocolo LLA-AR 2011 en Remisión Completa
- Analítica al ingreso normal.
- Peso 65,6 kg, talla 174 cm, SC 1,77 m<sup>2</sup>
- Protocolo 2ª consolidación:
  - TIT (MTX 12 mg + AraC 30 mg + hidrocortisona 20 mg) 01/07
  - Citarabina 3545 mg/12h 28/06 y 29/06
  - L Asparraginasa E coli 35449 unidades/d IV 30/06
- Alta 02/07



# Recuerda con citarabina



- Al validar revisa si:
  - ¿Cada 12 h o 24 h?
  - ¿Tiempo de infusión? ¿1h, 3h, 24h?
  - ¿Se ajusta la dosis por edad en este protocolo?
- Premedicación Citarabina dosis  $> 1000 \text{ mg/m}^2$ :
  - Dexametasona colirio 2 gotas/8h hasta 24-72 h post fin → Previene conjuntivitis
  - Vitamina B6 pre dosis matutina AraC → Previene toxicidad cerebelar
- Reacciones cutáneas y fiebre → no requiere suspender el tratamiento
- Ajuste de dosis por función renal



# Reingreso nuestro paciente



- 13/07 acude a urgencias por inflamacion gingival de días de evolución y fiebre (38,7 en urgencias) en las últimas horas con empeoramiento del estado general.
- Analítica destaca:
  - Leucocitos  $1,45 \times 10^9/L$
  - Neutrofilos  $0,01 \times 10^9/L$
  - Plaquetas  $80 \times 10^9/L$
- OD: **Fiebre neutropénica sin detección microbiológica.**
- Se inicia **Filgastrim 300 mcg/d + imipenem 500 mg/6h + fluconazol 200 mg/d or+ aciclovir 800 mg/12h or**
- Analítica al alta 16/07: leucos y neutros recuperados
- Alta: levofloxacino 500 mg/d hasta el 22/07, fluconazol, aciclovir



# Validación Farmacéutica



- Protocolo Fiebre neutropénica
- ¿Requiere ajuste de dosis?
- ¿oral o ev?
- ¿Cultivos positivos?
- ¿Respuesta al tratamiento? Si fiebre ¿Qué cambios hacer?
- Desescalado



# 4. Conclusiones



# Objetivo = Conclusión

La incorporación del farmacéutico oncohematológico al equipo multidisciplinar permite llevar a cabo atención farmacéutica de **calidad** para conseguir el **máximo beneficio clínico** y contribuir a mejorar los **resultados en salud** de una manera eficiente





FEMSALUT FEMSANTPAU

[mmorenoma@santpau.cat](mailto:mmorenoma@santpau.cat)

