

Interleucina 2 altas dosis

ENERO 2011

ONCO-E-ZINE

SUPLEMENTO

Altas dosis de Interleucina-2 (Proleukin) para cáncer renal y melanoma metastásico

Arcanos oncológicos

El amor por lo nuevo, con un cierto “snobismo”, es una de las características de la ciencia contemporánea. Se enmarca en el concepto de que todo lo nuevo es un avance: más eficaz, menos tóxico, más conveniente, y más costoso, son reglas que casi siempre se cumplen. En el carcinoma de células renales hemos visto una explosión de nuevos agentes eficaces que son superiores a los estándares usuales: sunitinib, bevacizumab, pazopanib, sorafenib, everolimus, etc. Todos ellos superan los resultados obtenidos con el interferón alfa - dosis bajas. En melanoma, sin embargo, los agentes nuevos como el ipilimumab o el anti-Raf mutado V600E no han entrado aún al mercado. Con todo y lo importantes que son estas nuevas armas, ninguna ha logrado la curación en los pacientes con cáncer renal o melanoma metastásico. Y ninguno ha sido comparado con Interleucina-2 de altas dosis, una estrategia de la generación previa que ha caído en desuso por toxicidades potenciales, dificultad en la administración, y alto costo. La única justificación para que todavía pensemos en la Interleucina-2 de altas dosis es que este tratamiento cura aproximadamente 10-15% de los pacientes que la reciben. Aunque debemos admitir que los pacientes que la reciben, son altamente seleccionados, así que sólo una fracción minúscula de pacientes es candidata a, y se beneficia de, esta modalidad de tratamiento. Ello no significa que, ocasionalmente, no aparezca un paciente que cumple con los criterios estrictos que le permitirían beneficiarse de esta modalidad de tratamiento. Recuerdo que durante mi entrenamiento en Miami en oncología entre 1995 y 1998, administrábamos HDIL-2, como se conocía, en los pacientes de Pasquale Benedetto (posiblemente, el mejor oncólogo que he conocido), con decenas de historias de supervivencias a largo plazo. Cuando llegué a Colombia, sólo pude volver a utilizarla a partir del 2001 en SOMA con un paciente de las Empresas Públicas de Medellín con cáncer renal metastásico que sobrevivió hasta el 2007 (nada mal, para su enfermedad. También un testimonio para una aseguradora que permitió una erogación ingente para obtener este

resultado). Luego de un hiato de 3 años - sin candidatos aptos - se le inició el tratamiento a un segundo paciente que falleció en la primera semana de tratamiento. Recuerdo que le iniciamos el protocolo en cuidados intensivos, no porque así lo manda el mismo, sino porque el paciente estaba críticamente enfermo. Recuerdo que el doctor Álvaro Porras me dijo: “Lema, ese pizco está respondiendo, Lemas!, la masas que tenía en la boca, ya le desapareció!”. Su compromiso pulmonar masivo le ganó la batalla. El tratamiento “correcto” para ese paciente le llegó demasiado tarde. La experiencia fue educativa. Una confluencia de circunstancias propiciaron el desarrollo de un “programa” de terapia con Interleucina-2 de altas dosis: 1. La creación de una unidad de cuidados especiales en la Clínica SOMA para trasplante de médula ósea con un personal de enfermería de altísima sofisticación que también podía enfrentar con solvencia los retos de estos tipos de tratamientos; 2. La aparición de dos candidatos potenciales, simultáneos, con enfermedad metastásica (cáncer renal ambos), con buen desempeño, y con ganas de luchar contra su enfermedad. Recuerdo que hice toda la investigación que pude sobre el “proceso” de administración, y desarrollé el documento que aquí les comparto. En él plasmé los puntos esenciales que se requieren para una feliz administración de este tratamiento. Si se siguen al pie de la letra, la mortalidad de la administración es menor de 1/800. Junto con Andrés Ávila, procedimos a administrarlo en estos dos pacientes.

Cómo nos fue con los dos pacientes así tratados? Pues bien, no los curamos. Uno de ellos recibió 2 cursos completos (un curso son 2 series de administraciones, separados por 10 días; que se repite cada los 3 meses), y obtuvo una respuesta parcial, y estuvo libre de tratamiento por más de un año. Actualmente está en Bevacizumab como agente único - con respuesta radiológica completa en su recaída -. Su desempeño es excelente, más de 3 años

después del IL-2. El segundo paciente, también con carcinoma renal, recibió 2 cursos completos, con enfermedad estable. Se suspendió el tratamiento, y se inició también Bevacizumab cuando su metástasis pancreática empezó a crecer. Actualmente, está sin tratamiento pues desarrolló síndrome nefrótico en 12/2010. Su metástasis no ha crecido, y tiene también excelente desempeño, 3 años después de IL-2

Alguno dirá que se pudo haber obtenido lo mismo con sunitinib, pero dudo que pueda sustentarlo con la evidencia actual. Además, el sunitinib no ha dejado de ser una opción para estos pacientes en un futuro. Valdrá la pena? en 3 de cuatro previos lo valió desde el punto de vista clínico, y en el cuarto casi no valió dinero! Lo que me lleva a una reflexión sobre los tratamientos “viejos” que ocasionalmente, se necesitan, y se corre el peligro de que su desuso haga que se pierda la experticia necesaria para aprovecharlos en aquellas

La Interleucina 2 constituye la única opción potencialmente curativa para un grupo selecto de pacientes con cáncer renal y melanoma metastásicos

situaciones donde están indicados. A eso llamo “arcanos oncológicos”. Su desaparición no nos enriquece. Un apego inapropiado a ellos tampoco. La justa medida: menos de 1/10 son candidatos a esta terapia con las indicaciones precisas, y aún estos tienen que ser pacientes muy motivados con capacidad y voluntad de tolerar un tratamiento agresivo. Esos pacientes existen, y a ellos se les debe ofrecer el tratamiento.

Mauricio Lema Medina MD



Astorga - Clínica de Oncología

Boletín técnico

Suplemento del Onco-E-Zine
Previamente publicado en e-form

Altas dosis de Interleucina-2 (Proleukin) para cáncer renal y melanoma metastásico

Astorga Clínica de Oncología
Clínica SOMA

INTRODUCCIÓN

La oncología es una disciplina que está cambiando continuamente. Nuevas sustancias, nuevas estrategias de tratamiento, nuevas formas de administración, entre otros. Los avances en esta ciencia casi siempre se pueden explicar por avances en la terapia farmacológica con agentes antineoplásicos. Con el **Boletín Técnico** busco compartir con vosotros los avances que tienen impacto inmediato en el manejo de nuestros pacientes. Tal es el caso de la Interleucina-2 (Proleukin), una molécula similar a la humana, obtenida por tecnología recombinante y que ha revolucionado el manejo de las pacientes con cáncer de riñón y melanoma metastásicos. Espero que encuentren este **Boletín Técnico** claro y útil para el establecimiento de la guía de práctica para la administración y precauciones fundamentales de este medicamento para la institución.

Este **Boletín Técnico** es el resultado de la experticia del autor. Se permite su difusión y uso con fines educativos, especialmente si los pacientes van a ser beneficiados por los mismos.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE INTERLEUCINA-2 (IL-2) DESCRIPCIÓN

La interleucina-2 recombinante es una citoquina que promueve la mitosis y crecimiento a largo plazo de los linfocitos, incrementa la citotoxicidad de los linfocitos, induce los linfocitos asesinos activadas por linfocitos (LAK) y las linfocitos asesinos (NK).

MECANISMO DE ACCIÓN

No está claramente establecido el mecanismo de acción de la Interleucina-2, pero se postula que la activación inmunológica de los linfocitos citotóxicos y asesinos es la que permite que las células tumorales de melanoma y carcinoma renal metastásico sean destruidas luego de la administración de interleucina-2.

EVIDENCIA CLÍNICA CARCINOMA RENAL METASTÁSICO

La aprobación por la FDA de Estados Unidos para las altas dosis de interleucina-2 se obtuvo en 1992 basada en los resultados combinados de 255 pacientes que participaron en varios estudios fase II y que recibieron 600.000-720.000 Unidades/ kg intravenosas en infusión de 15 minutos, cada 8 horas hasta por 14 dosis, repetido luego de un descanso de 5-9 días. Los pacientes con enfermedad estable o con respuesta, recibieron cursos adicionales cada 8-12 semanas por otros 2-5 cursos. Se obtuvo respuesta objetiva en 15% de los pacientes, incluyendo una respuesta completa en 7%. Los pacientes que obtuvieron respuesta tuvieron una supervivencia mediana de 54 meses (supervivencia mediana de 20 meses para los de respuesta parcial, y aún no alcanzada para los que obtuvieron respuesta completa) (1).

MELANOMA METASTÁSICO

La aprobación por la FDA de Estados Unidos para las altas dosis de interleucina-2 se obtuvo en 1999 basada en los resultados combinados de 270 pacientes que participaron en varios estudios fase II y que recibieron 600.000-720.000 Unidades/ kg intravenosas en infusión de 15 minutos, cada 8 horas hasta por 14 dosis, repetido luego de un descanso de 5-9 días. Los pacientes con enfermedad estable o con respuesta, recibieron cursos adicionales cada 8-12 semanas por otros 2-5 cursos. Se obtuvo respuesta objetiva en 16% de los pacientes, incluyendo una respuesta completa en 6%. Los pacientes que obtuvieron respuesta parcial tuvieron una supervivencia mediana de 19 meses, la supervivencia mediana no había sido alcanzada aún en los que obtuvieron respuesta completa al momento de la publicación de registro (2). Las toxicidades fueron severas pero reversibles. Hubo un 2% de muertes causadas por sepsis durante el tratamiento.

TOXICIDAD

Las toxicidades de las altas dosis de interleucina 2 son sustanciales. Particularmente importante es el síndrome de derrame capilar (capillary-leak syndrome) o CLS por su siglas en inglés. El CLS es caracterizado por una reducción generalizada en la resistencia

vascular periférica, con incremento en la permeabilidad de los capilares con desarrollo de hipotensión, formación de edema periférico, anasarca, y edema pulmonar no cardiogénico. Las manifestaciones más severas del CLS son la resultante de la hipoperfusión de órganos vitales que incluyen disfunción renal con oliguria, azoemia, síndrome mental orgánico con delirio, infarto agudo al miocardio, disnea que puede evolucionar a falla respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico y sangrado masivo.

La Interleucina 2 interfiere con la quimiotaxia de los granulocitos. Para efectos prácticos, los pacientes en tratamiento con este agente sufren de una severa neutropenia funcional. Las muertes por infección ocurren en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con altas dosis de interleucina 2.

Otras toxicidades incluyen: fiebre, taquicardia, arritmias cardíacas, anemia, diarrea, náuseas, vómito, descamación húmeda, ganancia de peso, etc.

Las toxicidades asociadas a interleucina 2 son **TOTALMENTE** reversibles a los pocos días de discontinuar el tratamiento.

Al paciente se le deben informar de los siguientes eventos adversos, con su frecuencia relativa: Hipotensión moderada 59%, Hipotensión severa 15%, Arritmia 2%, Infarto al miocardio 1%, Náusea y vómito 25%, Diarrea 22%, Estomatitis 4%, Cambios mentales moderados 23%, Cambios mentales severos 4%, Dificultad para respirar 16%, Incremento en la bilirrubina 21%, Oliguria 46%, Elevación de la creatinina 14%, Fiebre 24%, Astenia 4%, Plaquetas bajas 21%, Anemia 18%, Prurito 4%. La mortalidad por el tratamiento es del orden de 2-4%. Las muertes por infección (sepsis) son las principales causas.

INDICACIÓN

Se indican las altas dosis de interleucina 2 para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales o melanoma metastásico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ninguna conocida.

INMUNOGENICIDAD, CARCINOGENICIDAD Y USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No es conocido el potencial carcinogénico del Proleukin. En modelos animales el Proleukin está asociado a alteraciones importantes en la función ovariana y uterina lo suficientemente importantes como para explicar infertilidad transitoria o permanente. El Bevacizumab ha demostrado ser TERATOGENICO en modelos animales y se considera un medicamento Clase C. La angiogénesis es importante para el desarrollo fetal. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Bevacizumab.

DOSIS, PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La administración de Interleucina-2 (Proleukin) se hace así: El Proleukin viene en ampollas de 22 millones de Unidades internacionales libres de preservativos, estériles, que se reconstituyen con agua estéril para inyección con 1.2 mL, con una concentración final de 18 millones de unidades internacionales por ampolla reconstituida. Se recomienda diluir la dosis completa en 50 mL de dextrosa en agua destilada 5%. El remanente debe ser descartado pues la ampolla viene libre de preservativos. El medicamento preparado puede ser almacenado entre 2-8 grados Celsius por 48 horas o menos. No hay interacción entre la Proleukina y los materiales de los equipos de venoclisis usuales. El Bevacizumab no debe mezclarse en Solución Salina.

El fabricante recomienda la administración de Proleukin en infusión intravenosa de 15 minutos, cada 8 horas hasta 9 dosis.

ESTRUCTURA QUÍMICA

La interleucina-2 es una proteína de 15300 daltons de peso, obtenida por tecnología recombinante. Es similar a la humana, con modificaciones por ingeniería genética para optimizar su comportamiento farmacológico sin afectar su comportamiento biológico.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración venosa, la distribución ocurre en 13 minutos, y su vida media es de 83 minutos. La depuración es renal y es rápida (>250 mL / minuto).

PRESENTACIÓN

La interleucina-2 (Proleukin) viene en ampollas de 22 millones de unidades internacionales, equivalentes a 1.3 mg de proteína (Al ser reconstituida, cada ampolla contiene 18 millones de unidades, por eso la presentación oficial es de 18 millones de unidades internacionales).

ALMACENAMIENTO

Las ampollas de Proleukin se almacenan refrigeradas entre 2-8 grados Celsius. No se debe congelar y no se puede agitar. Se debe proteger de la luz del sol. El Proleukin no tiene preservativos y por lo tanto su estabilidad una vez preparado es de máximo 48 horas si se almacena entre 2-8 grados Celsius. El material no utilizado debe ser descartado.

REFERENCIAS

1. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 13: 688-696, 1995
2. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: An analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 17: 2105-2116, 1999.
3. Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother*. 24(4):287-93, 2001.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE INTERLEUCINA 2

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Carcinoma renal metastásico o melanoma metastásico en mayor de 16 años de edad, con desempeño de ECOG 0 o 1 (asintomático, sintomático pero ambulatorio, respectivamente), con adecuada función de órganos: creatinina <1.5 mg/dL (depuración de creatinina > 60 mL/min), bilirrubina normal, recuento de plaquetas > 100.000/mm³, leucocitos >3.5k/mm³, con reserva pulmonar adecuada, y sin contraindicación para el uso de vasopresores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen pacientes con enfermedad cardíaca sintomática, historia de enfermedad cardiovascular significativa, historia de otros cánceres invasores no controlados, alotrasplantados, dependientes de glucocorticoides, infección por VIH, hepatitis viral crónica, metástasis cerebrales no controladas, infección activa, pacientes en embarazo o lactando.

CRITERIOS PARA EL CENTRO QUE ADMINISTRA ALTAS DOSIS DE INTERLEUCINA 2

La interleucina 2 en altas dosis es un tratamiento muy tóxico, con fatalidad potencial por síndrome de derrame capilar o sepsis. En la Clínica SOMA se administra en la Unidad Medular familiarizado con el cuidado de pacientes que reciben trasplantes de médula ósea, inducciones de leucemias y otras quimioterapias de altísima toxicidad. En esencia, se requiere de cuidado continuo de enfermería – cuidado intensivo –, con acceso a la posibilidad de ventilación mecánica en caso de ser necesaria. De igual forma, se requiere de un servicio familiarizado con el uso de sustancias vasopresoras como fenilefrina y dopamina, laboratorio clínico sofisticado, así como un departamento de imágenes y radiología intervencionista para la inserción de catéteres centrales (ie, catéter tipo PICC).

INTERVENCIONES

PRETERAPIA

En la tabla 1 se estipulan las maniobras que se deben practicar antes de iniciar la terapia con interleucina 2. La más importante es suspender los medicamentos antihipertensivos pues la interleucina 2 causa una disminución de la resistencia periférica, con hipotensión. En la Tabla 2 se establecen las metas de presión arterial sistólica en función de la presión arterial sistólica pretratamiento de cada paciente. En general, se considera que la presión arterial sistólica en tratamiento con interleucina 2 es aproximadamente 20 mmHg más BAJA que la basal.

INTERVENCIONES PRETERAPIA	
Descontinuar terapia antihipertensiva	1 día antes
Iniciar acetaminofén, indometacina y ranitidina	8-12 horas antes de IL-2
Iniciar fluidos intravenosos de mantenimiento con Lactato de Ringer 50-100 mL/hora	Dos horas antes de iniciar IL-2
Premedicar paciente para náuseas	Antes de cada dosis de IL-2

Tabla 1.

METAS DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN TRATAMIENTO CON IL-2	
Presión sistólica normal para el paciente	Objetivo en tratamiento con IL-2
<100	>80
100-120	>90
>120	>100

Tabla 2.

CICLO DE TRATAMIENTO

El ciclo de tratamiento consiste en: 1. Interleucina 2 (Proleukin) 600.000-720.000 UI/kg disueltos en 50 mL de dextrosa al 5%, en infusión intravenosa de 15 minutos cada 8 horas, por hasta 9 dosis. 2. El curso se repite luego de un descanso de 6-9 días.

Los pacientes que obtienen respuesta o enfermedad estable, se les repite el

ciclo de tratamiento cada 6-12 semanas, por hasta 5 ciclos completos.

PRECAUCIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

En el Apéndice A se estipulan las órdenes médicas para el tratamiento con altas dosis de interleucina 2.

Para maximizar la seguridad de la administración del tratamiento con altas dosis de interleucina 2 se necesita establecer formalmente la ausencia de indicaciones de suspensión o retardo del tratamiento (Tabla 3). Son criterios absolutos de suspensión de tratamiento aquellos que significan peligro de muerte inminente para el paciente y suponen la suspensión definitiva del curso de tratamiento. Se denominan criterios relativos aquellos efectos secundarios que no ofrecen peligro inminente de muerte para el paciente, y no exigen – per se – la suspensión definitiva del tratamiento (Tabla 4). Se considera un criterio absoluto la coexistencia simultánea de 3 o más criterios relativos.

CUÁNDO RETARDAR O SUSPENDER EL TRATAMIENTO CON INTERLEUCINA-2 (IL-2)	
Cualquier criterio relativo	Iniciar acción correctiva o retrasar infusión de IL-2
>2 criterios relativos	Iniciar acción correctiva y retrasar infusión de IL-2 Suspender IL-2 si no corrigen fácilmente
Cualquier criterio absoluto	Iniciar acción correctiva y retrasar infusión de IL-2 Suspender IL-2 si no corrige fácilmente

Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. J Immunother. 24(4): 287-93, 2001.

Tabla 3

En el Apéndice B se estipulan las recomendaciones generales para el manejo de los efectos adversos de las altas dosis de interleucina 2.

Apéndice A – Órdenes médicas

Hospitalizar – Unidad Cuidados Intensivos / Unidad de trasplante de médula ósea
Protocolo: Interleucina-2 (IL-2) altas dosis

Suspender medicamentos antihipertensivos.
Hemograma con diferencial y plaquetas, creatinina, calcio, magnesio, albúmina, sodio, potasio, cloro, AST, ALT, Fosfatasa alcalinas, PT y PTT al ingreso. Insertar catéter tipo PICC.
Hemograma con diferencial y plaquetas, creatinina diaria. Sodio, potasio, calcio y magnesio diario.
EKG de base
Favor practicar sangre oculta en los siguientes líquidos: vómito, fecales y esputo.
Peso diario.
Cuantificación EXACTA de ingresos y egresos.
Signos vitales cada 2 horas.
Dieta libre.
Establecer presión sistólica basal antes de la primera infusión de IL-2.
Saturación de oxígeno cada 4 horas

Acetaminofén 1000 mg vía oral cada 6 horas.
Indometacina 25 mg vía oral cada 8 horas.
Ranitidina 50 mg intravenoso cada 8 horas.

Iniciar líquidos endovenosos con Lactato de Ringer @ 75 mL/hora 2 horas antes de la primera infusión de IL-2

Ondansetrón 8 mg intravenosos cada 8 horas, antes de cada infusión de IL-2.

Interleucina 2 – 600.000 Unidades por kg – disuelto en 50 mL de Dextrosa en agua destilada al 5% , para ser administrada cada 8 horas, en infusión intravenosa de 15 minutos. Máximo 9 dosis.

Suspender la dosis de interleucina y llamar al médico si: Frecuencia cardíaca mayor de 130, arritmias, Saturación de oxígeno < 90% con oxígeno a 3 L/min por cánula nasal, presión arterial sistólica < 90 mmHg, gasto urinario < 10 mL/hora, diarrea mayor de 1000 mL en 8 horas, disnea, opresión precordial, distensión abdominal que interfiera con la respiración, vómito que no ceda a antieméticos, infección activa, fiebre mayor de 39.5 grados Celsius, desorientación en tiempo y lugar, alucinaciones, sangrado rutilante por vómito, esputo o diarrea.

Si taquicardia > 130 por minuto, arritmia, u opresión precordial: EKG, CPK total, CPK MM, CPK MB, troponina. Informar resultados al médico antes de la siguiente dosis.

Los esteroides (glucocorticoides) están contraindicados – a menos que sean ordenados específicamente por el médico tratante.

Criterios absolutos y relativos para definir si se retrasa o descontinúa la administración de Interleucina 2 - altas dosis

Sistema	Criterios relativos	Criterios absolutos
Cardíaco	Taquicardia sinusal (120-130 bpm)	Taquicardia sostenida (>130 bpm) que persiste después de suspender dopamina y de haber tomado acciones para corregir hipotensión, fiebre y taquicardia. Fibrilación auricular. Taquicardia supraventricular. Arritmia ventricular (Contracciones ventriculares prematuras, bigeminismo). Elevación de la creatinina kinasa o troponina. Cambios electrocardiográficos que indiquen isquemia
Dermatológica		Descamación húmeda
Gastrointestinal	Diarrea > 1L/ por turno de 8 horas. Ileus o distensión abdominal. Bilirrubina > 7 mg/dL.	Diarrea >1L/turno en 2 turnos consecutivos. Vómito que no responda a medicación. Distensión abdominal severa que afecte la respiración. Dolor abdominal severo que no mejore
Hemodinámico	Fenilefrina máxima a 1-1.5 ug/kg/minuto. Mínima Fenilefrina a >0.5 ug/kg/minuto	Fenilefrina máxima a 1.5-2 ug/kg/minuto. Mínima Fenilefrina a >0.8 ug/kg/minuto
Hemorrágico	Sangre oculta en esputo, vómito o fecales. Recuento de plaquetas de 30-50 k/mm3	Sangre rutilante en esputo, vómito o fecal. Recuento de plaquetas <30k/mm3
Infección		Documentada, o fuerte sospecha
Musculoesquelético	Extremidad apretada	Parestesias en las extremidades
Neuropsiquiátrico	Sueños vívidos. Labilidad emocional	Alucinaciones. Llanto persistente. Cambios en el estado mental que no se recuperan en 2 horas. Incapacidad de sustraer 7s seriales, o deletrear MUNDO al revés (ODNUM). Desorientación.
Pulmonares	Requerir 3-4 L/min por cánula nasal para alcanzar saturación de oxígeno >95% Disnea de reposo Crépitos hasta 1/3 inferior	Requerir de más de 4L/min o FIO2 >40% por máscara para alcanzar saturación de oxígeno >95 mmHg. Intubación endotraqueal. Crépitos húmedos mayor de la mitad del campo pulmonar. Derrame pleural que requiera de toracentesis o tubo a tórax durante el tratamiento
Renal	Gasto urinario de 80-160 mL/turno de 8 horas. Gasto urinario 10-20 mL/hora. Creatinina 2.5-2.9 mg/dL	Gasto urinario < 80 mL/turno de 8 horas. Gasto urinario <10mL/hora. Creatinina >=3 mg/dL
Sistémico	Ganancia de peso >15%	

Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. J Immunother. 24(4):287-93, 2001.

Tabla 4

Apéndice B – Manejo de síntomas

Arritmia distinta a taquicardia sinusal: suspender IL-2, corregir electrolitos, minerales o hipoxia.
 Anemia: Transfundir glóbulos rojos para obtener un hematocrito > 28%
 Acidosis: Administrar bicarbonato 50 mEq si HCO₃ <20, 100 mEq si HCO₃ < 18
 Escalofríos: Mantas tibias, meperidina si los escalofríos continúan.
 Elevación de CPK: Ordenar isoenzimas MB y troponinas; practicar electrocardiograma; suspender IL-2 y considerar ecocardiografía con ejercicio antes de la siguiente dosis de IL-2; se puede reiniciar el IL-2 si la ecocardiografía es normal.
 Dermatitis: Lociones no esteroideas, no alcohólicas (Vaselina)
 Diarrea: Loperamida 2 mg vía oral con cada deposición diarreica, máximo 8 al día.
 Edema: Elevación de la extremidad; uso cuidadoso de los líquidos endovenosos.
 Dolor epigástrico: Evaluar la causa, administrar indometacina por vía rectal, considerar antiácidos.
 Fiebre: Incrementar la dosis de indometacina a cada 6 horas; búsqueda de infección si la fiebre inicia dentro de las primeras 24 horas de la terapia, o con picos muy altos (>39.5) en cualquier momento de la terapia.
 Hipocalcemia: Mantener en el rango inferior de lo normal.
 Hipokalemia: Mantener potasio >3.6 mEq/L
 Hipomagnesemia: Mantener en el rango inferior de lo normal.
 Hipotensión: Iniciar líquidos, adicionar fenilefrina en infusión luego de 1-1.5 L de líquidos.
 Infección: Suspender IL-2, tratar la infección.
 Mucositis / Estomatitis: Enjuagues
 Náusea y vómito: Uso de antieméticos.
 Congestión nasal: Oximetazolina.
 Oliguria: Inicialmente, líquidos endovenosos. Adicionar dopamina luego de 1-1.5L de líquidos.
 Acceso venoso pobre: PICC o línea central; iniciar profilaxis antibiótica si hay línea central; retirar el catéter una vez ya no se requiera.
 Prurito: Hidroxicina.
 Dificultad para respirar: Evaluar saturación de oxígeno transcutánea; usar oxígeno suplementario si SaO₂ <95%; usar líquidos endovenosos en forma cautelosa; no usar esteroides inhalados.
 Taquicardia: Corregir fiebre, hipoxia, anemia; considerar suspender dopamina si aplicable.
 Trombocitopenia: Transfusión si <20k/mm³.
 Elevación de troponina: Suspender IL-2; considerar ecocardiografía estrés antes del siguiente ciclo de IL-2 para descartar un infarto al miocardio; terapia futura con IL-2 puede considerarse si ecocardiografía normal.

Apéndice C – Anexo explicativo para la historia clínica

Se explica el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Se explican las opciones terapéuticas de la enfermedad. La terapia es con fin CURATIVO. Se explican los efectos secundarios y adversos de la terapia. Paciente manifiesta entender los anteriores y accede al tratamiento. Quimioterapia en forma intrahospitalaria con Interleucina 2: 600.000 UI / kg cada 8 horas por 9 dosis, cada 2 semanas y repetir curso cada 6-12 semanas si hay enfermedad estable o mejor, por hasta 5 ciclos (Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 13: 688-696, 1995)

Se recomienda tratamiento con: INTERLEUCINA 2. Este medicamento(s) no está(n) incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) pero su uso es esencial para la vida y la salud del paciente pues ha (n) demostrado aumentar la cantidad de vida y la calidad de vida en pacientes con esta enfermedad. Los medicamentos del POS no se pueden utilizar porque: No existen alternativas en el POS con posibilidad de curación para carcinoma renal o melanoma metastásicos (Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 13: 688-696, 1995).

Los estudios han demostrado en forma incontrovertible que la probabilidad de control a largo plazo - incluyendo curación - se obtiene en una proporción de pacientes con carcinoma de células renales y melanoma metastásicos que reciben quimioterapia con interleucina 2 en altas dosis. Ninguna otra modalidad de tratamiento sistémico ha demostrado esta probabilidad de curación en esta pequeña fracción de pacientes. El tratamiento con quimioterapia con interleucina 2 busca erradicar la enfermedad tumoral residual y aumentar los chances de curar la enfermedad. La quimioterapia con interleucina 2 no es para todo el mundo. Algunos pacientes tienen enfermedades

graves o son demasiado ancianos para beneficiarse del tratamiento y los riesgos en estos pacientes pueden ser mayores que los beneficios potenciales. Su doctor considera que usted puede beneficiarse de la quimioterapia con interleucina 2 y no tiene impedimentos médicos para la misma y por ello la recomienda. El procedimiento de la quimioterapia con interleucina 2 consiste en la administración de medicamentos por las venas, hospitalizado en una clínica que tenga disponibilidad de cuidados intensivos, en forma planeada y organizada por su doctor. La frecuencia del tratamiento será estipulada por su médico, según la evolución, tolerancia y respuesta obtenida. La quimioterapia con interleucina 2 es un tratamiento que puede causar efectos secundarios como: Las toxicidades de las altas dosis de interleucina 2 son sustanciales. Particularmente importante es el síndrome de derrame capilar (capillary-leak syndrome) o CLS por su siglas en inglés. El CLS es caracterizado por una reducción generalizada en la resistencia vascular periférica, con incremento en la permeabilidad de los capilares con desarrollo de hipotensión, formación de edema periférico, anasarca, y edema pulmonar no cardiogénico. Las manifestaciones más severas del CLS son la resultante de la hipoperfusión de órganos vitales que incluyen disfunción renal con oliguria, azoemia, síndrome mental orgánico con delirio, infarto agudo al miocardio, disnea que puede evolucionar a falla respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico y sangrado masivo. La Interleucina 2 interfiere con la quimiotaxis de los granulocitos. Para efectos prácticos, los pacientes en tratamiento con este agente sufren de una severa neutropenia funcional. Las muertes por infección ocurren en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con altas dosis de interleucina 2. Otras toxicidades incluyen: fiebre, taquicardia, arritmias cardíacas, anemia, diarrea, náuseas, vómito, descamación húmeda, ganancia de peso, etc. Las toxicidades asociadas a interleucina 2 son TOTALMENTE reversibles a los pocos días de discontinuar el tratamiento. La frecuencia relativa de los efectos adversos: Hipotensión moderada 59%, Hipotensión severa 15%, Arritmia 2%, Infarto al miocardio 1%, Náusea y vómito 25%, Diarrea 22%, Estomatitis 4%,

Cambios mentales moderados 23%, Cambios mentales severos 4%, Dificultad para respirar 16%, Incremento en la bilirrubina 21%, Oliguria 46%, Elevación de la creatinina 14%, Fiebre 24%, Astenia 4%, Plaquetas bajas 21%, Anemia 18%, Prurito 4%. La mortalidad por el tratamiento es del orden de 2-4%. Las muertes por infección (sepsis) son las principales causas. Su médico considera que los riesgos de muerte o complicaciones severas por el tratamiento con quimioterapia con interleucina 2 son muy inferiores a los beneficios potenciales del tratamiento propuesto y por ello lo recomienda. Como todo procedimiento médico, el doctor y su equipo, deben informarle de los beneficios y riesgos aquí consignados para ayudarlo a tomar la decisión de consentir al tratamiento propuesto. Sin dicho consentimiento, no se puede proceder a la administración del tratamiento. Este documento se adjunta al concepto médico en la nota de evolución clínica y una copia de esta última es entregada al paciente para su lectura y discusión. Al proceder con la quimioterapia con interferón interleucina 2 está implícito el consentimiento a la misma por parte del paciente.