

Antraciclinas



Antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos de microorganismos *Streptomyces*. Las antraciclinas son el grupo más utilizado: adriamicina (**doxorubicina**) y su derivado, **epirubicina**; daunomicina (**daunorubicina**) y su derivado, **idarubicina**.

Las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del DNA interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del ADN. Su actividad antitumoral es máxima en fase S. Pueden generar radicales libres hidroxilo que ocasionan la ruptura del DNA, efecto alquilante y peroxidación de los lípidos celulares (relacionado con la cardiotoxicidad). Además, alteran la estructura helicoidal del ADN dependiente de la inhibición de la Top2. Las antraciclinas alteran las membranas celulares uniéndose a fosfolípidos e interaccionan con las vías de señalización intracelular, contribuyendo al efecto antitumoral.

USO CLÍNICO

Las antraciclinas se incluye en gran parte de los tratamientos de poliquimioterapia en pediatría: leucemia aguda, linfomas, sarcomas de partes blandas y hueso, Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma.

- Daunorubicina: se utiliza principalmente en leucemia linfoblástica aguda (A).
- Idarubicina: en el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (A).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados:

Doxorubicina. Administración intravenosa: 35-75 mg/m² en bolus cada 3 semanas ó a dosis de 20-30 mg/m² semanal. También se puede administrar en infusión continua de 48-96 horas a dosis de 60-90 mg/m² cada 3-4 semanas.

Epirubicina: no uso en niños.

Daunorubicina. Administración intravenosa:

- Inducción de leucemia linfoblástica aguda: a dosis de 25-45 mg/m²/día los días 1 y 8 del ciclo, ó 30-45 mg/m²/día durante 3 días cada 3-4 semanas ó 25 mg/m² semanal durante 1 mes.

- Leucemia mieloblástica aguda: infusión continua 30-60 mg/m²/día los días 1-3 del ciclo ó 20 mg/m²/día durante 4 días cada 14 días.
- La forma liposomal se administra a dosis de 60 mg/m² en infusión endovenosa de 1 hora cada 4 semanas (dosis total acumulada de 600 mg/m²).

Idarubicina. Administración intravenosa: 10-12 mg/m²/día durante 3 días.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Doxorrubicina o adriamicina convencional

Preparación: en el caso de la presentación como polvo liofilizado de color rojizo (la presentación reconstituida se emplea únicamente para la vía intraarterial en quimioembolización hepática), se reconstituye con 5 ó 25 ml de API o SF0.9%, para conseguir concentración de 2 mg/ml.

Administración: se diluye posteriormente en SF (hasta 100ml), y se administra en 5-10 min.

Doxorrubicina o adriamicina liposomal pegilada

Preparación: el vial está ya reconstituido, y no contiene conservantes.

Administración: se diluye sólo en SG5%, en frasco de PVC o polietileno y debe protegerse de la luz. Se administra la dosis inicial a 1mg/min, y si no hay reacción, las dosis posteriores en 60 min.

- No usar nunca conservantes como el alcohol bencílico pues podría dar lugar a precipitación. No usar filtros en la línea de infusión.

Daunorrubicina

Preparación: se reconstituye con 10 ml de SF, para alcanzar una concentración de 2mg/ml. Debe desecharse si pasa de rojizo a morado.

Administración: se puede administrar en bolo, en 1-5 min. Para perfusión se diluye con SF o SG5% (hasta 100ml habitualmente), en PVC o pelietileno. No utilizar aluminio.

Idarrubicina

Preparación: se reconstituye con 5-10 ml de API, para alcanzar concentración de 1mg/ml.

Administración: se puede administrar en bolo, en 5-10 min. Para perfusión, se diluye con SF (hasta 100ml habitualmente) hasta concentración de 0.1 mg/ml, en envase de PVC, y se administra por vía intravenosa en 15 minutos.

Ajustes en insuficiencia renal y hepática

Doxorubicina

- Insuficiencia renal: no necesario ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis en un 50% si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 y 3 mg/dL y en un 75% si es mayor de 3 mg/dL.

Daunorubicina

- Insuficiencia renal: se recomienda reducir la dosis un 50% si la creatinina es mayor de 3 mg/dL.
- Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis en un 25% si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 y 3 mg/dL y en un 55% si es mayor de 3 mg/dL.

Idarubicina

- Insuficiencia renal: se recomienda reducir la dosis un 25% si la creatinina es mayor de 2 mg/dL.
- Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis 50% si la bilirrubina es mayor de 2,5 mg/dL y no administrar si la bilirrubina es mayor de 5 mg/dL.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina o alguno de los excipientes. Pacientes en los que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye más de un 10% respecto a la basal o es menor del 30%.

PRECAUCIONES

Se recomienda administrarlas diluidas e infundirlas por una vía central. En caso de extravasación, se recomienda aplicar DMSO en el área afectada y aplicar frío local. No cubrir la superficie.

Las antraciclinas no se deben administrar conjuntamente con radioterapia.

La ciclofosfamida aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Para disminuir el riesgo de arritmias se recomienda mantener niveles séricos de potasio y magnesio correctos.

Se debe realizar un estrecho seguimiento cardiológico, con exploración física, ECG y ecocardiograma anual de forma indefinida. La realización de pruebas de esfuerzo y el uso de marcadores séricos como la troponina T o el péptido natriurético podrían detectar más precozmente las alteraciones cardíacas subclínicas, seleccionando un grupo pacientes de alto riesgo y que requieren por tanto un seguimiento más frecuente.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La toxicidad dosis limitante es la mielodepresión, principalmente leucopenia, con un nadir entre 10-15 días. Otros efectos adversos frecuentes son: alopecia de inicio a las 3-4 semanas, mucositis, vómitos moderados e hiperpigmentación.

La cardiotoxicidad constituye el efecto adverso más grave. La cardiotoxicidad aguda es poco frecuente, aunque existe mayor riesgo en las niñas y en los menores de 5 años. Se puede presentar con una dosis única o un ciclo de tratamiento, en forma de prolongación del intervalo corregido de QT con riesgo de desarrollar taquicardia ventricular. Dicha alteración suele ser asintomática, presenta un nadir a las 24 horas de administrarse el fármaco y se normaliza progresivamente. Más grave puede ser la presentación como pericarditis-miocarditis con fallo cardíaco agudo. La toxicidad crónica se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva y puede ser precoz, en el primer año tras el tratamiento o tardía. La forma precoz depende de la dosis acumulada, principalmente con dosis por encima de 350 mg/m² de doxorubicina o dosis inferiores si se administra asociada a ciclofosfamida, radioterapia mediastínica o se combinan varias antraciclinas. La toxicidad tardía parece ser más frecuente en niños y no parece del todo relacionada con la dosis total administrada según los últimos estudios. Se caracteriza por un descenso progresivo de la fracción de eyección y de la masa del ventrículo izquierdo hasta desarrollarse una insuficiencia cardíaca irreversible.

En caso de sobredosis el tratamiento es sintomático con monitorización de la función cardíaca y parámetros hematológicos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se debe evitar la administración concomitante con vacunas de virus vivos, clozapina, BCG, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).

Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con digoxina, bevacizumab, vacunas de virus atenuados o denosumab.

Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con inhibidores e inductores de glicoproteína P/ABCB1, taxanos, leflunomida, trastuzumab o roflumilast.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: pueden variar en función de la especialidad farmacéutica. Consultar ficha técnica para una información más detallada.

Condiciones de conservación: pueden variar en función de la especialidad farmacéutica. Consultar ficha técnica para una información más detallada.

Periodo de validez: puede variar en función de la especialidad farmacéutica. Consultar ficha técnica para una información más detallada.

Doxorrubicina o adriamicina convencional

- Vial reconstituido: 7 días entre 2-8°C, proteger de la luz
- Dilución: 48 h a temperatura ambiente y protegido de la luz. 7 días entre 2-8°C y protegido de la luz.

Doxorrubicina o adriamicina liposomal pegilada

- Vial: uso inmediato
- Dilución: 24h entre 2-8°C, y proteger de la luz.

Daunorrubicina

- Vial: 24 horas a T^a ambiente, y 48h entre 2-8°C y protegido de la luz.
- Dilución: 24 horas a T^a ambiente y 7 días entre 2-8°C y protegido de la luz.

Idarrubicina

- Vial: 24 horas a T^a ambiente, 48 horas entre 2-8°C
- Dilución: 7 días entre 2-8°C, protegido de la luz.

Presentaciones comerciales. *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <http://pediamecum.es> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Ficha técnica de Epimedac, Epirubicina Accord, Epirubicina Actavis, Epirubicina Hospira, Epirubicina Teva y Sendras.** Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 10 diciembre 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. **Ficha técnica de Zavedos.** Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de me-

- dicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 10 diciembre 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. **Ficha técnica de Caelyx, Doxorrubicina Accord, Doxorrubicina Actavis, Doxorrubicina FerrerFarma, Doxorrubicina Tedec, Farmiblastina y Myocet.** Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 10 diciembre 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
 4. **UpToDate (Pediatric drug information).** [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 17 diciembre 2012]. Disponible en: www.uptodate.com
 5. **Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

Fecha de actualización: Abril 2015.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el **Comité de Medicamentos** de la **Asociación Española de Pediatría** y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (**AEMPS**) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Sugerencia para citar esta ficha:

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Antraciclinas. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en (fecha de la consulta).