



Antibiótico citostático obtenido a partir de cultivos de microorganismos *Streptomyces*. Las antraciclinas son el grupo más utilizado: adriamicina (doxorubicina) y su derivado, epirubicina; daunomicina (daunorrubicina) y su derivado, idarrubicina; y mitoxantrona.

Las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del ADN 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 ADN, 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 incluyen en gran parte de los tratamientos de poliquimioterapia en Pediatría: leucemia aguda, linfomas, sarcomas de partes blandas y hueso, Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma.

- Daunorrubicina: se utiliza principalmente en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda (**A**).
- Idarrubicina: se emplea en el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda y leucemia linfoblástica aguda (**A**).

En caso de mitoxantrona, consultar la ficha correspondiente al fármaco.

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

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

- **Doxorrubicina.** Administración intravenosa: 35-75 mg/m<sup>2</sup> en *bolus* cada 3 semanas o a dosis de 20-30 mg/m<sup>2</sup> semanal. También se puede administrar en infusión continua de 48-96 horas a dosis de 60-90 mg/m<sup>2</sup> cada 3-4 semanas.
- **Epirubicina:** no debe usarse en niños.
- **Daunorrubicina.** Administración intravenosa:
  - Inducción de leucemia linfoblástica aguda: a dosis de 25-45 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 y 8 del ciclo, o 30-45 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días cada 3-4 semanas, o 25 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 1 mes.
  - Leucemia mieloblástica aguda: infusión continua 30-60 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-3 del ciclo o 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días cada 14 días.
  - La forma liposomal se administra a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> en infusión endovenosa de 1 hora cada 4 semanas (dosis total acumulada: 600 mg/m<sup>2</sup>).
- **Idarrubicina.** Administración intravenosa: 10-12 mg/m<sup>2</sup>/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 o 25 ml de API o suero fisiológico (SF) 0,9%, para conseguir concentración de 2 mg/ml.
- **Administración:** se diluye posteriormente en SF (hasta 100 ml) 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 solo en suero glucosado (SG) 5%, en frasco de PVC o polietileno y debe protegerse de la luz. Se administra la dosis inicial a 1 mg/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 2 mg/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 SG 5% (hasta 100 ml habitualmente), en PVC o polietileno. No utilizar aluminio.
- **Idarrubicina:**
  - **Preparación:** se reconstituye con 5-10 ml de API, para alcanzar concentración de 1 mg/ml.
  - **Administración:** se puede administrar en bolo, en 5-10 min. Para perfusión, se diluye con SF (hasta 100 ml 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:**

- **Doxorrubicina:**
  - Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la 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 >3 mg/dl.
- **Daunorrubicina:**
  - Insuficiencia renal: se recomienda reducir la dosis un 50% si la creatinina es >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 >3 mg/dl.
- **Idarrubicina:**
  - Insuficiencia renal: se recomienda reducir la dosis un 25% si la creatinina es >2 mg/dl.
  - Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis 50% si la bilirrubina es >2,5 mg/dl y no administrar si la bilirrubina es >5 mg/dl.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la doxorrubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina 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%.

- Tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina u otras antraciclinas.
- Insuficiencia hepática.

## **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, electrocardiograma (ECG) y ECG 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 de pacientes de alto riesgo y que requieren por tanto un seguimiento más frecuente.
- Síndrome de lisis tumoral. Evaluar los niveles de ácido úrico en sangre así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.
- Gastrointestinales. Son fármacos emetogénicos; aparece mucositis/estomatitis generalmente poco después de la administración del fármaco.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

La toxicidad limitante de dosis 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/m<sup>2</sup> de doxorubicina o dosis inferiores si se administra asociada a ciclofosfamida o radioterapia mediastínica o si 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.

En caso necesario, consultar la ficha técnica de cada fármaco.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

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

**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: 24 h entre 2-8 °C, y proteger de la luz.

### **Daunorrubicina:**

Vial: 24 horas a temperatura ambiente, y 48 h entre 2-8 °C y protegido de la luz.

Dilución: 24 horas a temperatura ambiente y 7 días entre 2-8 °C y protegido de la luz.

### **Idarrubicina:**

Vial: 24 horas a temperatura 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 <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del 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) [consultado el 02/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 02/04/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** abril de 2021.

**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).**