



La dacarbazina es un agente citostático alquilante. Se metaboliza en los microsomas hepáticos a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). El MTIC, a su vez, se descompone espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un precursor purínico, y un catión metildiazonio. El MTIC es un inhibidor de la incorporación de nucleósidos. El mecanismo de acción definitivo de MTIC, no bien determinado, pudiera ser multifactorial.

USO CLÍNICO

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la dacarbazina en niños y adolescentes <15 años, aunque existe experiencia de uso en:

- Melanoma maligno metastásico (**E: off-label**).
- Linfoma de Hodking (**E: off-label**).
- Sarcomas de partes blandas (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Melanoma maligno: dosis de 200-250 mg/m² los días 1-3 y 22-24, repetido cada 6 semanas (régimen Dartmouth).

Melanoma metastático (en combinación con cisplatino y vinblastina): dosis de 800 mg/m² en una dosis que se repite cada 3 semanas.

Linfoma de Hodgkin:

- Protocolo EuroNet PHL C1, ciclo COPDAC: 250mg/m².
- Régimen ABVD: 150mg/m²/día durante 5 días repetido cada 4 semanas o 375mg/m² el día 1 y cada 15 de un ciclo de 28 días en combinación con otros agentes.

Sarcomas de partes blandas (régimen MAID): dosis: 250 mg/m²/día en infusión continua durante 4 días cada 3 semanas.

Insuficiencia hepática o renal:

Si existe una insuficiencia hepática o renal aislada, de grado leve a moderado, no suele ser necesario reducir la dosis. En los pacientes con deterioro combinado de la función hepática y renal, la eliminación de la dacarbazina se encuentra prolongada. Sin embargo, en la actualidad no pueden realizarse recomendaciones validadas en cuanto a pautas de reducción de dosis.

Algunas reducciones de dosis recomendadas son:

- ClCr 46-60 ml/minuto: administrar 80% de la dosis.
- ClCr 31-45% ml/minuto: administrar el 75% de la dosis.
- ClCr <30%: administrar el 70% de la dosis.

Preparación:

Se debe inspeccionar los viales antes de su elaboración o administración para comprobar ausencia de partículas extrañas o decoloración.

Reconstituir con 50 ml de API tanto los viales de 500 mg como los de 1000 mg y agitar. La solución resultante deberá diluirse con 200-300 ml de suero fisiológico al 0,9% o glucosado al 5%. La solución para perfusión así obtenida estará lista para la administración intravenosa (dacarbazina 500 mg: 1,4-2,0 mg/ml; dacarbazina 1000 mg: 2,8-4,0 mg/ml). Reconstituir los viales de 200 mg con 19,7 ml de API. La solución resultante deberá diluirse con 200 ml de suero glucosado al 5% o fisiológico al 0,9%, para una concentración de 1 mg/ml.

Administración:

Las dosis de hasta 200 mg/m² pueden administrarse en forma de inyección intravenosa lenta a lo largo de aproximadamente 1 minuto. Las dosis más altas (de 200 a 850 mg/m²) deben administrarse en forma de perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 15 a 30 minutos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a dacarbazina o alguno de sus componentes.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Leucopenia o trombocitopenia.

PRECAUCIONES

- En pacientes con supresión de la médula ósea, puede provocar leucopenia y trombocitopenia grave.
- Puede provocar daño renal o hepático, pudiendo ser necesario disminuir dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, debido a que aumenta la vida media.
- Se ha descrito toxicidad hepática con necrosis hepatocelular y trombosis de la vena hepática (rara) usualmente en combinación con diferentes agentes quimioterápicos, pero puede ocurrir con dacarbazina sola.
- Puede ser muy vesicante en casos de extravasación.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y las de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica (no hay datos específicos en pacientes pediátricos).

- Aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, anorexia.
- Hematológico: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Toxicidad dosis limitante: mielosupresión (a partir del 5-7 día, nadir a los 7-10 días, recuperación 21-28 días).
- Otros: dolor durante la infusión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La dacarbazina se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1). Debe

de tenerse en cuenta en caso de administración concomitante de otros medicamentos metabolizados por las mismas enzimas hepáticas.

- Su uso concomitante está contraindicado con tacrolimus, pimecrolimus, natalizaumb, clozapina, vacuna bacilo de Calmette-Guérin y vacunas vivas.
- En caso de un tratamiento previo o concomitante con efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación), pueden darse interacciones mielotóxicas.
- Puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

DATOS FARMACÉUTICOS

Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

Estabilidad: la solución reconstituida ha demostrado una estabilidad física y química para 8 h a temperatura ambiente y protegido de la luz. La dacarbazina es fotosensible, todas las soluciones reconstituidas deberán protegerse adecuadamente de la luz, también durante la administración (equipo de perfusión resistente a la luz).

Incompatibilidades: la solución de dacarbazina es químicamente incompatible con heparina, hidrocortisona, L-cisteína y bicarbonato sódico.

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 16/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62334/FT_62334.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Diedra L (ed.). Drug information handbook for oncology. A complete guide to combination chemotherapy regimens. 10.ª edición. Ohio: Lexicomp; 2012.
- 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>
- Sánchez de Toledo J. Oncopaidomecum 2010. Barcelona: Permanyer; 2010.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 16/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

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).