



Alcaloide de la vinca. Se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.

USO CLÍNICO

Usos autorizados en Pediatría como tratamiento (**A**) en:

- Leucemia linfocítica aguda.
- Linfomas malignos, incluyendo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.
- Sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma embrional, tumores neuroectodermales primitivos (tales como meduloblastoma y neuroblastoma), tumor de Wilms y retinoblastoma.
- Melanoma maligno.
- Micosis fungoide.
- Cáncer de mama.
- Carcinoma de células pequeñas de pulmón.
- Tumores ginecológicos de la infancia, púrpura trombocitopénica idiopática verdadera, refractaria a la esplenectomía y a un tratamiento a corto plazo con esteroides adrenocorticales.

Otros usos (**E**: *off-label*):

- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual en niños es de 1,5 mg/m²/dosis, y su frecuencia puede variar según el protocolo de tratamiento utilizado (generalmente, 1 vez por semana), con un máximo de 2 mg/dosis. La dosis en niños cuyo peso es ≤10 kg es de 0,05 mg/kg/dosis.

La vía de administración es en infusión endovenosa, en *bolus* (al menos 1 minuto) o en perfusión corta.

Nota: la administración intratecal puede dar lugar a neurotoxicidad letal. solo emplear vía intravenosa

Insuficiencia hepática: dado que los alcaloides de la vinca son metabolizados y excretados por el sistema hepatobiliar, se aconseja una reducción de las dosis en pacientes con hepatopatías obstructivas. Existen diferentes pautas, como la publicada por Floy *et al* (2006), que aconseja una reducción de un 50%, con bilirrubina entre 1,5-3 mg/dl, o transaminasas 2-3 veces el valor normal, o elevación de la fosfatasa alcalina.

Insuficiencia renal: no hay necesidad de modificar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a la vincristina o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con trastornos neuromusculares (como la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth).
- Pacientes con trastorno grave de la función hepática.
- Pacientes con estreñimiento e impedimento iliaco, especialmente en niños.
- Pacientes tratados con radioterapia en la que el hígado está involucrado (zona hepática).
- Contraindicada la vía intratecal.

PRECAUCIONES

- Es preciso evitar su infiltración en los tejidos subcutáneos, dado que es un potente agente vesicante y originaría daño tisular. Si esta tiene lugar, debe interrumpirse el tratamiento, aplicar calor local e inyectar hialuronidasa alrededor del lugar de punción.
- Los pacientes con disfunción hepatobiliar pueden desarrollar un síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva hepática, especialmente niños <3 años de edad. La disfunción hepática puede aumentar las concentraciones circulantes y la vida media plasmática de la vincristina, con un aumento de sus efectos adversos.
- Precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular preexistente o uso concomitante de agentes neurotóxicos o radioterapia espinal. Se requiere una observación cuidadosa de los pacientes con la combinación de vincristina y medicamentos con neurotoxicidad potencial.
- La vincristina debe ser administrada con precaución en pacientes con problemas de isquemia cardíaca.
- Es posible observar una elevación del ácido úrico en pacientes tratados durante la fase de inducción a la remisión, por lo que es necesaria la monitorización de este y el uso de las medidas precisas para la profilaxis del síndrome de lisis tumoral.
- Se han descrito casos de insuficiencia respiratoria aguda progresiva y broncoespasmo tras la administración de alcaloides de la vinca, asociados a mitomicina C. La reacción se puede producir desde algunos minutos a horas después de la administración de un alcaloide de la vinca o 2 semanas después de una dosis de mitomicina C.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El principal efecto tóxico es la **neurotoxicidad periférica**. Los primeros signos suelen ser parestesias en las zonas distales de las extremidades, que pueden seguirse de dolores de tipo neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos y calambres musculares. Un grado mayor de toxicidad lo constituye la aparición de disfunciones motoras, pie caído, muñeca caída, ataxia y debilidad muscular.

Pueden afectarse los pares craneales, dando lugar a disfonía, diplopía, dolor mandibular y parálisis facial. Los estados de confusión, depresión, alucinaciones, agitación, convulsiones, trastornos visuales e incluso coma, son raros. La neurotoxicidad de la vincristina está en relación con la dosis y la duración del tratamiento.

El único tratamiento para estos efectos neurotóxicos es la interrupción de la administración hasta la

recuperación y, en caso de proseguirse la administración, la reducción de la dosis o el incremento de los intervalos.

Otros efectos secundarios descritos:

- Trastornos cardiovasculares: edema, hiper- e hipotensión arterial, isquemia miocárdica, infarto de miocardio.
- Manifestaciones dermatológicas: alopecia reversible, en un 20-50% de los paciente tratados con vincristina; *rash* cutáneo.
- Manifestaciones endocrino/metabólicas: hiperuricemia, dolor parotídeo, síndrome de secreción inadecuada de ADH.
- Manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos, mucositis, íleo paralítico, necrosis y perforación intestinal.
- Manifestaciones genitourinarias: atonía de la vejiga urinaria, disuria, poliuria, retención urinaria. En muy raras ocasiones, se han descrito casos de incontinencia. Se ha notificado nefropatía por urato, pues durante la inducción de la remisión en leucemia aguda puede producirse hiperuricemia.
- Manifestaciones hematológicas: la vincristina es poco depresora medular, aunque puede observarse anemia, trombocitopenia y neutropenia.
- Manifestaciones respiratorias: se han notificado casos de dificultad respiratoria y broncoespasmo grave después de la administración de alcaloides de la vinca.
- Trastornos hepato biliares: han sido descritos casos de enfermedad venooclusiva hepática, en especial en niños <3 años.
- Otros: sordera, atrofia óptica, reacciones alérgicas, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, irritación en el lugar de la inyección, flebitis, celulitis y necrosis; fiebre.

Nota: si se desea completar esta información, consultar la ficha técnica.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Vigilar de forma estrecha el INR en caso de uso concomitante con anticoagulantes orales.
- Pueden observarse concentraciones plasmáticas aumentadas de vincristina con el uso de inhibidores de CYP3A4/glicoproteína P, como ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, ciclosporina, nifedipino y nefazodona.
- La administración concomitante de vincristina e itraconazol se ha asociado a incremento en la gravedad de los efectos adversos neuromusculares, al disminuir el aclaramiento de vincristina. Evitar uso concomitante.
- Uso con fenitoína/fosfenitoína o carbamacepina: pueden disminuir los niveles de fenitoína y aumentar el riesgo de convulsión. Evitar uso concomitante; en caso de ser necesario, monitorizar estrechamente niveles de fenitoína.
- Riesgo de neuropatía periférica grave si uso con otros neurotóxicos (isoniazida, L-asparaginasa, ciclosporina A). Vigilar signos de neurotoxicidad.
- Vacunas: los pacientes en tratamiento inmunosupresor pueden tener reducida la respuesta (anticuerpos) frente a la vacuna o bien presentan mayor susceptibilidad a los efectos adversos de la vacuna. El tiempo para recuperarse de la inmunosupresión (tras el fin del tratamiento) varía entre 3 meses y 1 año.

DATOS FARMACÉUTICOS

Vial para inyección: vincristina sulfato.

Excipientes: manitol y otros.

Conservación: conservar y transportar en nevera (entre 2 y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución preparada para inyección o perfusión es estable para su uso durante 48 horas almacenada a 2-8 °C, o durante 24 horas almacenada a 15-25 °C; esto se cumple cuando la dilución se prepara en un intervalo de concentración de 0,01 mg/ml a 0,1 mg/ml disueltos en solución de cloruro de sodio para perfusión con una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o utilizando una solución de glucosa para perfusión que tenga una concentración de 50 mg/ml (5%).

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 7/04/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT_62378.html
- Guía de Prescripción Terapéutica AEMPS. Información de medicamentos autorizados en España. Barcelona: Pharma editores; 2006.
- 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>
- Ortega Aramburu JJ. Agentes antimicrotúbulo. En: Sánchez de Toledo, J. Oncopaidomecum 2010. 2ª Edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.
- Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 07/04/2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 7/04/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

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 de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).