

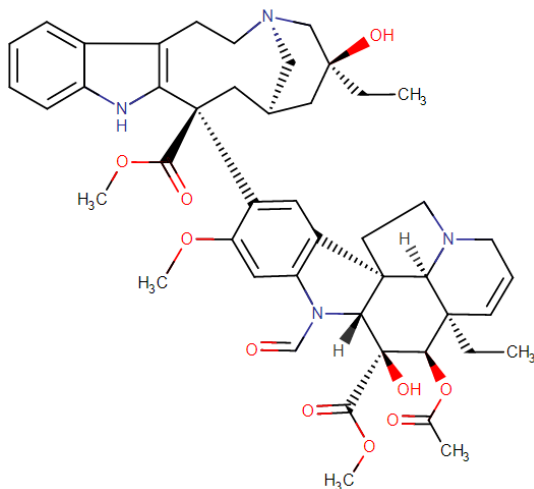
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Vincristina

Sinonimias: Vincristina sulfato

Nomenclatura IUPAC: metil(1R,9R,10S,11R,12R,19R)-11-(acetiloxi)-12-etil-4-[(1R,13S,15R,17S)-17-etil-17-hidroxi-13-(metoxicarbonil)-1,11-diazatetraciclo[13.3.1.0^{4,12}.0^{5,10}]]nonadeca-4(12),5,7,9tetraen-13-yl]-8-formil-10-hidroxi-5-metoxi-8,16diazapentaciclo[10.6.1.0^{1,9}.0^{2,7}.0^{16,19}]]nonadeca-2(7),3,5,13-tetraeno-10-carboxilato.

Estructura química:



Familia: Alcaloides de la vinca

MECANISMO DE ACCIÓN:

La vincristina es un agente específico del ciclo celular, que bloquea la mitosis. Debido a su capacidad para unirse a la tubulina y bloquear la polimerización de proteínas, la división celular se detiene en metafase. La incapacidad para segregar los cromosomas correctamente durante la mitosis conduce finalmente a la muerte celular. Los microtúbulos se han asociado con muchas otras funciones celulares

que se alteran en presencia de vincristina. La fagocitosis y ciertas funciones del SNC parecen involucrar microtúbulos, lo que puede explicar algunos de los otros efectos de la vincristina.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: Se distribuye ampliamente del torrente sanguíneo a los tejidos; atraviesa mal la barrera hematoencefálica. Unión a proteínas plasmáticas: 75%

Metabolismo: Hepático, vía CYP3A4

Eliminación: Heces (~80%); orina (10% a 20%; <1% como droga sin cambios)

Vida media: Inicial: 5 minutos, intermedia: 2.3 horas, terminal: 85 horas (rango: 19 a 155 horas)

Presentación: Frasco ampolla 1 mg. Polvo liofilizado

Clasificación NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Las jeringas no deberían ser utilizadas para la administración. Se recomienda su preparación en bolsa de infusión con el fin de prevenir una aplicación intratecal accidental. Colocar en el rótulo: SOLO USO ENDOVENOSO, la inyección intratecal puede ser fatal

Reconstitución

Solvente	Volumen ml	CC final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD	1	1	NO	NO	Sc. transparente	21 días ⁴ 14 días ⁵	HEL, PL

Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF	0,01-0,12	SI	NO	9 días ⁶	7 días HEL + 2 días T. AMB/ PL
DX5%	0,02	SI	NO	7 días ⁷	HEL/T.AMB/PL

Estabilidad en mezclas

Esquemas	Fármaco	Cantidad Mg	Solvente	Estabilidad	Conservación
DAEPOCH	vincristina	0,5-2	500 ml SF	72 h ⁸	T.AMB/PL
	doxorubicina	12,5-25			
	etopósido	62,5-125			

ADMINISTRACIÓN

Potencial emetógeno: Mínimo.

Vía de administración: IV. La administración intratecal es fatal.

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: Vesicante

Premedicación /medicación concomitante recomendada: No requiere.

Tiempo de infusión:

Administrar durante 15-20 min o en infusión continua (24h).

Orden de infusión según esquemas combinados:

- La vincristina se metaboliza en el hígado y la asparaginasa en todas sus formas es hepatotóxica por lo que es prudente administrar la asparaginasa por lo menos 12 hs después de administrar la vincristina, esto ayudar a evitar la neuropatía por vincristina.
- Administrar vincristina 1 h antes del metotrexate según GATLA.

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

Dosis máxima: 2mg/dosis

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: IV

- Esquema GATLA LLA 2010 (pediatría), LLA 2019 y 2020.
- Esquema HyperCVAD/AD (altas dosis) ARA-C MTX: Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

Fase A: IV 1,4 mg/m² días 4 y 11 (en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, dexametasona, mesna, peg asparaginasa y metotrexate y citarabina IT). Fase B: Metotrexate, citarabina altas dosis y leucovorina.

- Esquema HyperCVAD mantenimiento: 2mg/mes (en combinación con metotrexato, prednisona, y mercaptopurina).

LINFOMAS: IV:

- Esquema R-CHOP: 1,4 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días (en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona).
- Esquema R-CHOEP: 1,4 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días (en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona).
- Esquema R-DAEPOCH: 0,4 mg/m² en 24 h los días 1 a 4 de un ciclo de 21 días (en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona).
- Esquema R-CVP: 1,4 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días (en combinación con rituximab, ciclofosfamida y prednisona).

LINFOMA DE BURKITT: IV

- Esquema HyperCVAD-R ciclo A (impar): 1,4 mg/m² los días 4 y 11 (en combinación con ciclofosfamida, mesna, doxorubicina, dexametasona, peg asparaginasa y profilaxis de SNC) por 4 ciclos, alterna con 4 ciclos B (metotrexate y citarabina)

LINFOMA HODGKIN: IV

- Esquema BEACOPP: 1,4 mg/m² el día 8 (en combinación con bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, procarbazona y prednisona).
- Esquema CV: 1,4 mg/m² día 1 (en combinación con rituximab, ciclofosfamida y prednisona).

Pediatría: Esquema GATLA LNH 2017, LH 2012, 7-EHPRR-14 (niños, adolescentes y adultos jóvenes)

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Oligodendroglioma anaplastico, astrocitomas, gliomas:

- Esquema PCV: 1,4 mg/m² los días 8 y 29 de un ciclo de tratamiento de 6 a 8 semanas (en combinación con procarbazona, lomustina, y radiación).
- Esquema PCV: 1,4 mg/m² los días 8 y 29 de un ciclo de 6 semanas por 7 ciclos o 1,5 mg/m² los días 1 de un ciclo de 6 semanas por hasta 6 ciclos (en combinación con procarbazona y lomustina).
- Meduloblastoma: Adultos ≤21 años de edad: 1,5 mg/m² semanal por un máximo de 8 dosis (en combinación con radiación, cisplatino, y lomustina o ciclofosfamida).

Pediatría: Esquema de Siop.

SARCOMA DE EWING: IV

- Esquema VDC/IE: VDC: 1,4 mg/m² el día 1 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida), alternando con IE (ifosfamida y etopósido) por un total de 17 ciclos.

TUMORES GESTACIONALES TROFOBLASTICOS, ALTO RIESGO: IV

- Esquema EMA/CO: 1 mg/m² el día 8 de un ciclo de tratamiento de 2 semanas (en combinación con etopósido, metotrexato, leucovorina, dactinomicina, y ciclofosfamida), continuar por al menos 2 ciclos de tratamiento después de lograr nivel normal de hCG.

CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL, AVANZADO O RECURRENTE: IV

- Esquema VAC: 2 mg el día 1 cada 21 días (en combinación con ciclofosfamida y doxorubicina).

RABDOMIOSARCOMA: IV

- Esquema VAC: Pacientes <50 años 1,5 mg/m² una vez a la semana por protocolo; la duración de la terapia depende del riesgo (en combinación con dactinomicina, ciclofosfamida, y mesna).
- Esquema VA: Pacientes <50 años 1,5 mg/m² una vez a la semana por protocolo.

CÁNCER PULMÓN CÉLULAS PEQUEÑAS, RECURRENTE: IV

- Esquema CA: 2 mg/dosis el día 1 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con ciclofosfamida y doxorubicina).

TIMOMA, AVANZADO: IV

- Esquema ADOC: 0,6 mg/m² el día 3 cada 3 semanas (en combinación con cisplatino, doxorubicina, y ciclofosfamida).

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal: No requiere ajustes de dosis

Ajuste de dosis por disfunción hepática:

- Bilirrubina sérica >3 mg/dL: Administrar 50 % de la dosis normal.
- Bilirrubina sérica 1,5 a 3 mg/dL o transaminasa 2 o 3 veces ULN o fosfatasa alcalina incrementada: Administrar el 50 % de la dosis.
- Bilirrubina sérica 1,5 a 3 mg/dL: Administrar el 50 % de la dosis.
- Bilirrubina sérica >3 mg/dL: Evitar uso.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos sin frecuencia definida:

	Efectos adversos
Cardiovascular	Edema, hipertensión, hipertensión, enfermedad isquémica del corazón, infarto de miocardio, flebitis
Sistema nervioso central	Trastornos de la marcha, ataxia, coma, disfunción del nervio craneal (deterioro auditivo, alteraciones de los músculos extraoculares, deterioro del músculo laríngeo, disfunción motora, parálisis, daño vestibular, parálisis de cuerdas vocales, disminución del reflejo tendinoso profundo, mareos, dolor de cabeza, neuralgia (común), neurotoxicidad (dosis relacionada), parálisis, parestesia, dolor paratiroideo, neuropatía periférica, convulsiones, neuropatía sensitivo motor, alteraciones sensoriales, vértigo.
Dermatológico	Alopecia (común), rash cutáneo.
Endocrino y metabólico	Hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico, pérdida de peso
Gastrointestinal	Calambres abdominales, dolor abdominal, anorexia, constipación (común), diarrea, necrosis intestinal, perforación intestinal, náuseas, úlcera de la mucosa oral, íleo paralítico, dolor de garganta vómitos.
Genitourinario	Disfunción de la vejiga (atónica), disuria, retención urinaria.
Hematológico y oncológico	Anemia (leve), síndrome urémico hemolítico, leucopenia (leve), trombocitopenia (leve), púrpura trombocitopénica trombótica.

Hepático	Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (anteriormente conocido como enfermedad venooclusiva hepática).
Local	Irritación local (si se infiltra).
Neuromuscular y esquelético	Amiotrofia, dolor de espalda, pie caído, dolor de mandíbula, dolor de extremidades, mialgia, ostealgia.
Oftálmico	Ceguera cortical (transitoria), nistagmo, atrofia óptica con ceguera.
Ótico	Sordera
Renal	Poliuria
Respiratorio	Broncoespasmo, disnea.
Misceláneas	Fiebre, necrosis tisular (si se infiltra).

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://go.drugbank.com/drugs/DB00541> Último acceso 08/03/2021.
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 31/04/2020.
3. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 31/04/2020.
4. Stabilis.org. Disponible en: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=94>. Último acceso 20/07/2021
5. Prospecto Vincristina Kemex. Disponible en <https://www.kemexlab.com/vincristina-kemex> Último acceso 20/07/2021
6. Trissel LA, Zhang Y, Cohen MR. The stability of diluted vincristine sulfate used as a detergent to inadvertent intrathecal injection. Hosp Pharm: 2001. 36: 740-5.
7. Lexicomp. Disponible en <https://online.lexi.com> Último acceso 20/07/2021.

8. Wolfe, J; Thoma, L; et al. Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0.9% sodium chloride injection. Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56:985-9
9. NCCN Guidelines for Antiemesis. Versión 1.2021. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf Ultimo acceso 08/04/2021.
10. D. Conde-Estévez, J. Mateu-de Antonio. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42.

Revisión	Fecha	Descripción	Responsables
0	04/08/2021	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia