



# CITARABINA

Versión: 0

Fecha: 20/01/21

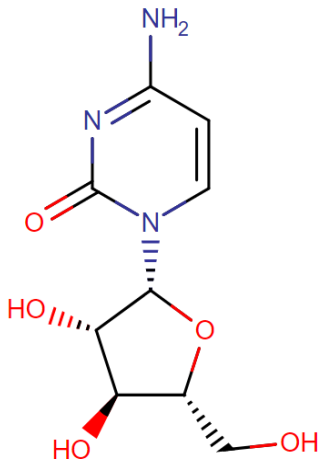
## GENERALIDADES

**Denominación común internacional:** Citarabina

**Sinonimias:** Arabinósido de citosina, ARA-C

**Nomenclatura IUPAC:** 4-Amino-1-[(2R, 3S, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) oxolan-2-il] pirimidin-2-ona.

**Estructura química:}**



**Familia:** Análogo de la Pirimidina

### **MECANISMO DE ACCIÓN:**

La citarabina ingresa a la célula mediante un transportador y debe entonces ser convertido al compuesto activo: aracitidina trifosfato. La citosina es incorporada al ADN, la acción primaria es la inhibición de la DNA polimerasa resultando en depleción de la síntesis de ADN y su reparación. Citarabina es específica de la fase S del ciclo celular, bloquea la progresión de fase G1 a fase S).

## **FARMACOCINÉTICA:**

Absorción: El medicamento no es eficaz cuando se administra por vía oral. Gastrointestinal < 20%.

SC e IM cc plasmática máxima: 20-60 minutos

IV cc plasmática máxima: 8-24 horas.

Distribución: La citarabina se distribuye rápida y ampliamente a los tejidos y fluidos, incluyendo hígado, plasma y granulocitos periféricos.

Unión a proteínas plasmáticas: Aproximadamente 13%.

Atraviesa la barrera hematoencefálica de forma limitada.

Las concentraciones del medicamento en líquido cefalorraquídeo (LCR) tras la administración en perfusión intravenosa o subcutánea fueron superiores a las alcanzadas tras la inyección intravenosa rápida y representan aproximadamente el 40-60% de las concentraciones plasmáticas.

La mayor parte de una dosis intratecal de citarabina difunde a la circulación sistémica, pero se metaboliza de forma rápida y generalmente se obtienen concentraciones plasmáticas bajas del medicamento inalterado. La citarabina parece atravesar la placenta. Se desconoce si la citarabina o su metabolito ara-U pasan a la leche materna.

Metabolismo: La citarabina se metaboliza de forma rápida y amplia, principalmente a nivel hepático, pero también a nivel renal, en mucosa gastrointestinal, granulocitos y en otros tejidos en menor proporción. La enzima citidina desaminasa es la encargada de su metabolización a este nivel, dando lugar al metabolito inactivo ara-U (uracil arabinósido). Después de la fase de distribución inicial, más del 80% del medicamento en plasma está en forma de ara-U. En el LCR, solo pequeñas cantidades de citarabina se convierten en ara-U debido a las bajas concentraciones de la citidina desaminasa en LCR. Intracelularmente, la citarabina se transforma en su metabolito activo, citarabina trifosfato, en una reacción catalizada por la desoxicitidina fosfato y otro nucleótido cinasas. La citarabina trifosfato es inactivada por una pirimidina nucleósido desaminasa, dando lugar al derivado uracilo.

Eliminación:

Renal: 70-80% en 24 horas.

Vida media: 1-3 horas

**Presentación:** Frasco ampolla 100 mg y 1000 mg. Polvo liofilizado

**Clasificación NIOSH:** Grupo 1.

## PREPARACIÓN

### Reconstitución

Presentación	Solvente	Vía	Volumen ml	Cc final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
100 mg	AD <sup>3</sup> /SF	IV	5	20	No require	NO	Sc. Transparente	48 hs /7 días	T.AMB/HEL <sup>7</sup>
		SC	2 o 5	50 o 20					
		IT	2	50					
1000 mg		IV	20	50					

### Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF DX 5%	0,5-5	SI	No requiere	14 DIAS	T.AMB <sup>3,4,6</sup>
	8-32	SI	No requiere	7 DIAS	T.AMB/ HEL <sup>3,4,6</sup>

### Estabilidad de mezclas<sup>8</sup>

Drogas	mg	Volume final	Solvente	Estabilidad	Conservación
Citarabina	30 a 50	6 a 12 ml	SF, R. lactato, Sc de Elliot B.	24 h	T.AMB
Metotrexate	12				
Hidro cortisona	15 a 25				

Mezclas con dexametasona: Sin datos de estabilidad

## ADMINISTRACIÓN

### Potencial emetógeno:

>1000 mg/m<sup>2</sup>: moderado

100-200 mg/m<sup>2</sup>: bajo

Vías de administración: SC, IV, IT

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: No agresiva

### Premedicación /medicación concomitante recomendada:

1. Antieméticos: a dosis >1,000 mg/m<sup>2</sup>
2. Gotas de dexametasona: Profilaxis por conjuntivitis hemorrágica y toxicidad corneal
3. Aporte de Vitamina B 6 en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> por 3 días desde el comienzo de la infusión según protocolo (Gatla): Profilaxis de Toxicidad SNC

Tiempo de infusión: 1 a 6 horas o infusión continua por 24 h, según protocolo

Orden de infusión según esquemas combinados: Ninguno

## POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Esquema 7 + 3: 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días (en combinación con daunorrubicina, mitoxantrona o idarrubicina) o (Adultos<60 años) 200 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días en combinación con daunorrubicina

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

#### Consolidación:

- Esquema 5 + 2: 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días (en combinación con daunorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona)

#### Tratamientos de rescate :

- Esquema CLAG: 2,000 mg/m<sup>2</sup>/día en 4 hs por 5 días (en combinación con cladribine y Filgastrim)
- Esquema CLAG-M: idem Clag pero se adiciona Mitoxantrona
- Esquema FLAG: 2000 mg/m<sup>2</sup>/día en 4 hs por 5 días (en combinación con fludarabine y filgastrim)
- Esquema GCLAC: Adultos 18 a 70 años:

-Inducción: 2000 mg/m<sup>2</sup> /día en 2 horas por 5 días (en combinación con clofarabine y filgrastim)

-consolidación: 1000 mg/m<sup>2</sup> /día en 2 hs por 5 días por 1 o 2 ciclos (en combinación con clofarabina y filgrastim)

- Esquema HiDAC ± antraciclina: Citarabina 3000 mg/m<sup>2</sup> en 1 h cada 12 h por 6 aplicaciones

## **LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA**

Recomendaciones terapéuticas PETHEMA 2017<sup>8</sup>

### **LINFOMA DE HODGKIN**

- Esquema DHAP: 2000 mg/m<sup>2</sup> en 3 h cada 12 h por 2 días por dos ciclos en combinación con cisplatino y dexametasona)
- Esquema ESHAP: 2000 mg/m<sup>2</sup> día 5 en combinación con etopósido, cisplatino y metilprednisolona) cada 3 o 4 semanas por 3 o 6 ciclos
- Esquema BEAM Regimen condicionante trasplante: 200 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día por 4 días (en combinación con carmustina, etopósido y melfalán)

### **LINFOMA NO- HODGKIN**

- Esquema CODOX-M/IVAC:

-Adultos ≤65 años: Ciclos 2 y 4 (IVAC): 2,000 mg/m<sup>2</sup> en 3 hs cada 12 horas días 1 y 2 (4 dosis total) en combinación con ifosfamida, mesna y etopósido / IVAC se alterna con esquema CODOX-M

-Adultos >65 años: Ciclos 2 y 4 (IVAC): 1,000 mg/m<sup>2</sup> en 3 hs cada 12 horas días 1 y 2 (4 dosis total) en combinación con ifosfamida, mesna y etopósido / IVAC se alterna con esquema CODOX-M

- Esquema DHAP:

-Adultos ≤70 años: 2000 mg/m<sup>2</sup> en 3 h cada 12 hs día 2 (total de 2 dosis/ciclo) cada 3 o 4 semanas por 6 a 10 ciclos (En combinación con dexametasona y cisplatino)

-Adultos >70 años: 1000 mg/m<sup>2</sup> en 3 h cada 12 h día 2 (total de 2 dosis/ciclo) cada 3 o 4 semanas por 6 a 10 ciclos (En combinación con dexametasona y cisplatino)

- Esquema ESHAP: 2000 mg/m<sup>2</sup> día 5 en combinación con etopósido, cisplatino y metilprednisolona) cada 3 o 4 semanas por 3 o 6 ciclos
- Esquema BEAM Regimen condicionante trasplante: 200 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día por 4 días (en combinación con carmustina, etoposido y melfalán)

## **PEDIATRIA: LMA/LLA/LNH**

Esquema gatla <sup>9,10,11</sup>

## **TOXICIDAD**

### **AJUSTES DE DOSIS**

Ajuste de dosis por disfunción renal:

100-200 mg/m<sup>2</sup>: No realizar ajuste.

1 a 3 gramos /m<sup>2</sup>:

- CrCl 46 a 60 ml / minuto: administrar el 60% de la dosis
- CrCl 31 a 45 ml / minuto: Administrar el 50% de la dosis
- CrCl <30 ml / minuto: buscar una droga alternativa

>= 2 gramos/m<sup>2</sup>

- Creatinina 1.5-1.9 mg/dl o un aumento del basal de 0.5 a 1.2 mg/ml: reducir a 1gramo/m<sup>2</sup> la dosis
- Creatinina >= 2 mg/ml o aumento de más de 1.2 mg/ml del basal: reducir dosis a 0.1 gramo/m<sup>2</sup>/día

Ajuste de dosis por disfunción Hepática:

- Bilirrubina > 2 mg / dL: Administrar el 50% de la dosis.
- Transaminasas (cualquier aumento) administrar 50%. Se puede ir aumentando en ausencia de toxicidad

Otros ajustes:

- Suspender o discontinuar si el recuento de plaquetas es :<100,000/mm o Neutrófilos <1,000/mm<sup>3</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

	Sin frecuencia definida	Frecuentes en esquemas de dosis altas	Relacionados con la administración IT
<b>Sistema Cardiovascular</b>	Angina de pecho, dolor de pecho, tromboflebitis local, pericarditis	Cardiomegalia, cardiomiopatía (en combinación con ciclofosfamida)	
<b>SNC</b>	Meningitis aséptica, disfunción cerebral, mareos, dolor de cabeza, neuritis, neurotoxicidad, parálisis (terapia combinada intratecal e intravenosa), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	Neurotoxicidad (pacientes con insuficiencia renal: $\leq$ 55%), coma, somnolencia, toxicidad neurocerebelosa, neuropatía periférica (motora y sensorial), cambios de personalidad.	Afonía, leucoencefalopatía (necrosante; con irradiación craneal concurrente, metotrexato intratecal e hidrocortisona intratecal), parálisis nerviosa (nervio accesorio), neurotoxicidad, paraplejía
<b>Dermatológico</b>	Pustulosis exantemática generalizada aguda, alopecia, úlcera dérmica, efelis, prurito, erupción cutánea, urticaria	Alopecia (completa), descamación, erupción cutánea (grave)	

<b>Hepático</b>	Insuficiencia hepática, síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (anteriormente conocido como enfermedad venooclusiva hepática), aumento de las transaminasas séricas (aguda), ictericia.	Absceso hepático, daño hepático, hiperbilirrubinemia	
<b>Sistema renal</b>	Insuficiencia renal	Obsesos	
<b>Neuromuscular</b>	Rabdomiólisis	Dolor de espalda	
<b>Hematológico</b>	Anemia, depresión de la médula ósea, hemorragia, leucopenia, anemia megaloblástica, neutropenia, reticulocitopenia, trombocitopenia		
<b>Hipersensibilidad</b>	Edema alérgico, anafilaxia.		
<b>Sistema respiratorio</b>	Dificultad respiratoria aguda, disnea, neumonitis intersticial	Dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar	Tos, ronquera
<b>Oftálmico</b>	Conjuntivitis	Toxicidad corneal, conjuntivitis hemorrágica	Ceguera (con quimioterapia sistémica simultánea e irradiación craneal), diplopía



<b>Gastrointestinal</b>	Dolor abdominal, fisura anal, anorexia, diarrea, úlcera esofágica, esofagitis, aumento de amilasa sérica, aumento de lipasa sérica, necrosis intestinal, mucositis, náuseas, pancreatitis, dolor de garganta, megacolon tóxico, vómitos.	Úlcera gastrointestinal, enterocolitis necrotizante, pancreatitis, peritonitis, neumatosis cistoides intestinalis	Disfagia, náuseas, vómitos.
<b>Endocrino</b>	Hiperuricemia		
<b>Otros</b>	Toxicidad por fármacos (síndrome de citarabina; dolor en el pecho, conjuntivitis, fiebre, erupción maculopapular, malestar, mialgia, ostealgia), fiebre	Sepsis	Fiebre

## BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00987> Último acceso 3/10/2020
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 03/10/2020
3. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 03/10/2020
4. ASHP's interactive handbook on injectable drugs. Disponible en <https://www.interactivehandbook.com/MonographListing.aspx> Último acceso 03/10/2020
5. Guía de la Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en <http://www.sah.org.ar/> . Último acceso 03/10/2020

6. Drug information handbook for oncology by Lexicomp.  
<https://online.lexi.com/lco/action/home> Último acceso 03/10/2020
7. Medicamentos citostáticos de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. Disponible en  
<https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf> Último acceso 03/10/2020
8. Cheung, Y.-W., Vishnuvajjala, B. R., & Flora, K. P. (1984). Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. American Journal of Health-System Pharmacy, 41(9), 1802–1806. doi:10.1093/ajhp/41.9.1802
9. D. Conde-Estévez, J. Mateu-de Antonio. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42
10. Protocolo Pethema. Disponible en: <https://palg.pl/wp-content/uploads/2017/02/LPA-2017-english-version.pdf> . Último acceso 03/10/2020
11. Esquema Gatla LMA disponible en:  
[https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LMAP\\_18/LMA\\_07/1-LMAP07.pdf](https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LMAP_18/LMA_07/1-LMAP07.pdf) . Último acceso 03/10/2020
12. Esquema Gatla Lla disponible en: <https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf> . Último acceso 03/10/2020
13. Esquema Gatla LNH disponible en:  
[https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LNH\\_2017/GUIA\\_DE\\_TRATAMIENTO\\_LNH\\_2017.pdf](https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LNH_2017/GUIA_DE_TRATAMIENTO_LNH_2017.pdf) . Último acceso 03/10/2020
14. NCCN Guidelines Antiemesis Versión 2020. Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). Último 3/10/2020