

#### Sumario

- Actualización farmacoterapéutica pediátrica
- Nuevas indicaciones en pediatría
- Alertas farmacéuticas en pediatría
- Cursos y congresos relacionados con pediatría
- [Protocolo terapéutico asistencial para el uso de medicamentos en condiciones diferentes a la ficha técnica en el síndrome nefrótico idiopático en la edad pediátrica](#)

#### Actualización farmacoterapéutica

##### Atención farmacéutica

[Using a computerized provider order entry system to meet the unique prescribing needs of children: description of an advanced dosing model.](#) Ferranti J, Horvath M, Jansen J. Et al. Medical Informatics and Decision Making 2011, 11:14.

Descripción de un programa de prescripción electrónica basado en un modelo avanzado de dosificación que tiene en cuenta los siguientes parámetros: edad cronológica y gestacional, peso, indicación y función renal.

##### Embarazo y lactancia

##### [Topiramate Linked to Birth Defects](#)

La FDA alerta de que el uso de topiramato en mujeres embarazadas, bien como antiepiléptico o para prevenir la migraña, se ha relacionado con importantes defectos en el recién nacido, como es el labio leporino.

##### Errores de medicación

[Risk of adverse drug events in neonates treated with opioids and the effect of a bar-code-assisted medication administration system.](#) Morriss FH, Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN. Am J Health Syst Pharm.2011; 68:57-62.

Se trata de un estudio prospectivo en una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales cuyo objetivo es registrar los errores y efectos adversos relacionados con la medicación. Los pacientes en tratamiento con opioides sufrieron efectos adversos con mayor frecuencia, siendo superior en caso de ausencia de verificación de la administración mediante código de barras.

[Association between licence status and medication errors.](#) Conroy S. Arch Dis Child 2011;96:305-306  
Artículo que analiza los errores de medicación, en un hospital entre los años de 2004 y 2006, asociados al uso de fármacos no comercializados o bien sin indicación expresa en pediatría.

[Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: a pilot study.](#) Gallagher, R. M., Bird, K. A., Mason, J. R., Peak, M., Williamson, P. R., Nunn, A. J., Turner, M. A., Pirmohamed, M. and Smyth, R. L. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutic. 2010; 36: 194–199.

El objetivo de este estudio piloto es valorar los ingresos relacionados directamente con reacciones adversas a medicamentos (RAM), así como desarrollar una metodología que pueda establecer la tasa de RAM en un estudio prospectivo observacional de 2 semanas de duración. Se estima un 4% de ingresos relacionados con RAM de los cuales el 33% fueron evitables. Los fármacos comúnmente implicados fueron los antineoplásicos; y las reacciones adversas más frecuentes: neutropenia, diarrea y vómitos.

##### Farmacocinética

[Pharmacokinetics and tolerability of single-dose intravenous ertapenem in infants, children, and adolescents.](#) Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Topelberg S et al. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 1072-6.

Ertapenem en niños menores de 12 años necesita una administración más frecuente que cada 24 horas para alcanzar la eficacia terapéutica óptima. Para niños mayores de 12 años, la administración cada 24 horas da un perfil farmacocinético semejante al de los adultos.

[Comparative evaluation of six extended-interval gentamicin dosing regimens in premature and full-term neonates.](#) Fullas F, Padomek MT, Thieman CJ, Van Gorp AE. *Am J Health Syst Pharm* January 1, 2011 68:52-56;

El estudio recoge los datos de farmacocinética de 6 pautas de gentamicina en prematuros y neonatos a término. En neonatos de 30-34 semanas de edad gestacional, la pauta 3,5mg/kg/36 horas consiguió el mayor porcentaje de picos dentro del intervalo deseado comparado con 4 y 4,5mg/kg/36 horas. En neonato de más de 35 semanas de edad gestacional, la pauta 3,5mg/kg/24 horas consiguió el mayor porcentaje de picos dentro del intervalo deseado comparado con 4mg/kg/24 horas.

#### **Farmacotecnia**

[Assessment of liquid captopril formulations used in children.](#) Mulla H, Hussain N, Tanna S, et al. *Arch Dis Child* 2011; 96 : 293-296

En el tratamiento de enfermedades cardíacas pediátricas habitualmente se emplean formulaciones magistrales líquidas de captopril considerando que son libremente intercambiables. Se presenta un estudio abierto realizado en 18 voluntarios adultos sanos para evaluar la bioequivalencia de dos formulaciones magistrales líquidas de captopril de 25 mg/ 5 mL y los comprimidos de 25 mg registrados. En base a los parámetros farmacocinéticos recogidos se pone en evidencia que los tres medicamentos evaluados no son bioequivalentes. En la práctica clínica la prescripción de formulaciones magistrales de forma aleatoria, o dejando al farmacéutico formulador decidir la fórmula a elaborar, puede contribuir a una respuesta farmacológica impredecible y subóptima dado que no son bioequivalentes. Sería conveniente mantener el mismo tratamiento una vez que los pacientes han sido titulados con la dosis terapéutica óptima o reevaluar la respuesta terapéutica ante cualquier cambio de tratamiento.

#### **Farmacoterapia**

- **Anestesiología**

[Glycopyrrolate Use in Children.](#) Buck M. *Pediatr Pharm.* 2010;6(12). Children's Medical Center, University of Virginia.

Artículo monográfico sobre la utilidad de glicopirrolato en pediatría. Valora la efectividad de glicopirrolato como agente anticolinérgico utilizado como adyuvante en el perioperatorio y como tratamiento de la sialorrea. También se reseña la dosis, contraindicaciones, efectos adversos, interacciones y las especialidades disponibles como medicamento extranjero.

- **Enfermedades infecciosas**

[Aztreonam lysine for inhalation solution in cystic fibrosis.](#) Plosker GL. *Pediatr Drugs* 2011; 13: 129-31

El tratamiento antibacteriano de la *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística incluye la administración de antibióticos por vía oral, parenteral y por inhalación. A partir del año 1994 se ha documentado el uso de la formulación parenteral de aztreonam para inhalación, pero el contenido en arginina se ha relacionado con deterioro de la función pulmonar e inflamación sobretodo cuando se usaba durante periodos largos. La nueva especialidad de administración nebulizada contiene lisina mejorando la tolerancia.

- **Gastroenterología**

[Use of oral naltrexone for severe pruritus due to cholestatic liver disease in children.](#) Zellos A, Roy A, Schwarz KB. *JPGN* 2010; 51: 787-9.

Se describen los casos de 4 pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica y prurito severo refractario al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina e hidroxicina. Se utilizó naltrexona a dosis de 1-2 mg/kg al día hasta una dosis máxima diaria de 50 mg.

[Ondansetron dosing in pediatric gastroenteritis.](#) Feedman SB, Powell EC, Nava-Ocampo AA, Finkelstein Y. *Pediatr Drugs* 2010; 12: 405.10.

El ondansetrón se utiliza como profilaxis de la emesis en niños con gastroenteritis aguda, pero las dosis todavía no están bien establecidas. Se analizan los datos de varios ensayos clínicos que incluyen 105 pacientes de edades entre 0,5-8,2 años. El intervalo de dosis varía entre 0,13 y 0,26 mg/kg. Se concluye que las dosis más altas no fueron superiores, ni tampoco se asocian a mayor incidencia de efectos secundarios.

[Los probióticos en las infecciones](#). Arana Cañedo-Argüelles C. (v.2/2011). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico (en línea) (actualizado el 13/feb/2011).

En esta guía se reafirma el efecto beneficioso de los probióticos en la diarrea infecciosa. Es estadísticamente significativo aunque moderado desde un punto de vista clínico. Se describen los microorganismos utilizados como probióticos, aplicaciones prácticas y recomendaciones. Se indican también los productos, complementos alimenticios y fórmulas lácteas con probióticos.

[Recomendaciones para el tratamiento del estreñimiento funcional](#) . An Pediatr (Barc).2011; 74 :51.e1-e7

El estreñimiento es un problema clínico frecuente. Afecta del 2 al 30% de los niños. El tratamiento de mantenimiento se iniciará inmediatamente después de lograr el vaciado intestinal. Está basado en la modificación de los hábitos dietéticos, higiénicos y en el uso de laxantes. Los laxantes recomendados son los osmóticos. El tratamiento de primera elección en niños de cualquier edad es el polietilenglicol 3350 por su seguridad, efectividad y tolerancia. Su dosis varía entre 0,25 a 1,5g/kg.

[Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2011; 52:238-250.](#)

Artículo presentado por el Comité de la ESPGHAN en el que se revisa sistemáticamente la evidencia relacionada con la seguridad y efectos terapéuticos de la administración de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y/o prebióticos comparadas con fórmulas sin suplemento. En base a los datos disponibles el Comité considera que son insuficientes para llegar a conclusiones y no recomienda el uso rutinario estos productos. De todos modos plantea que puede representar en el futuro un importante campo de investigación.

- **Inmunología**

[Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011.](#)

Se recomienda incluir la vacunación frente a neumococo en el calendario de vacunación sistemática. La vacunación universal frente a varicela en el segundo año de vida es una estrategia efectiva y por tanto un objetivo deseable.

La vacunación frente a rotavirus, dada la morbilidad y la elevada carga sanitaria, es recomendable en todos los lactantes. Cuando se solucionen los actuales problemas de disponibilidad de las vacunas, se recomienda que se reinicie la vacunación frente a rotavirus.

Se recomienda la vacunación sistemática frente al virus del papiloma humano de todas las niñas de 11 a 14 años y se insiste en la necesidad de vacunar frente a la gripe y hepatitis A a todos los que presenten factores de riesgo para dichas enfermedades. Finalmente, se insiste en la necesidad de actualizar las vacunaciones incompletas con las pautas de vacunación acelerada.

[Policy Statement—Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedules—United States, 2011.](#) Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2011;127;387-388.

Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la inmunización en la infancia y adolescencia.

- **Neonatología/terapia fetal**

[Ciprofloxacina en neonatos.](#) Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e29-e37.

Revisión sistemática del uso de ciprofloxacina en neonatos. La información apoya el uso de ciprofloxacina en neonatos ya que se obtiene una buena respuesta clínica sin efectos adversos, especialmente sin toxicidad sobre el cartílago.

[Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome.](#) Dargaville PA, Copnell B, Mills JF et al. *J Pediatr* 2011; 158: 383-9.

Se realiza un ensayo clínico en neonatos con aspiración de meconio y sometidos a ventilación mecánica, para determinar si el lavado con surfactante bovino diluido (2 alícuotas de 15 ml/kg) reduce la duración de la ventilación. El lavado con surfactante diluido no modifica la duración de la ventilación mecánica pero sí reduce la mortalidad, especialmente en aquellas unidades neonatales que no disponen de ECMO (extracorporeal membrane oxygenation).

[\*\*Pain management in newborns. From prevention to treatment.\*\* Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. \*Pediatr Drugs\* 2010; 12: 353-65.](#)

Revisión de los grupos de fármacos que se utilizan como analgésicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, así como las técnicas no farmacológicas utilizadas en el control del dolor.

[\*\*Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants.\*\* Pereira-da-Silva L, Costa AB, Pereira L, et al. \*JPGN\* 2011; 52: 203-209](#)

Los niños prematuros de bajo peso tienen un mayor riesgo de enfermedad metabólica ósea y en muchos estudios se evidencia la disminución de la masa ósea en las primeras semanas de vida. En este ensayo clínico randomizado doble ciego se asigna a neonatos de  $\leq 33$  semanas de gestación una nutrición parenteral de baja dosis (LD) [45 mg/kg/día de Calcio] o bien una parenteral de alta dosis (HD) [75 mg/kg/día de Calcio] añadiendo el fósforo en una proporción fija Ca:P de 1,7:1. Se mide semanalmente la densidad ósea mediante un método de ultrasonidos cuantitativo. Se evaluaron 86 neonatos (40 asignados a LD y 46 a HD). La conclusión a la que se llega en el presente estudio es que el aporte elevado de calcio y fósforo desde el inicio de la nutrición parenteral en neonatos prematuros contribuye significativamente a prevenir la disminución de la masa ósea en las primeras semanas de vida.

[\*\*Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity.\*\* Mintz-Hittner H, Kennedy KA, Chuang. \*N Engl J Med\* 2011; 364:603-615.](#)

Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, randomizado donde se compara la eficacia de bevacizumab frente a la terapia convencional con laser en la retinopatía del prematuro.

[\*\*Necrotizing Enterocolitis.\*\* Neu J, Walker A. \*N Engl J Med\* 2011; 364:255-264.](#)

Artículo de revisión sobre la enterocolitis necrotizante.

- **Neumología**

[\*\*Randomized Trial of Omalizumab \(Anti-IgE\) for Asthma in Inner-City Children.\*\* Busse W, Morgan W, Gergen P et al. \*New Engl J Med\* 2011; 364: 1005-15.](#)

[\*\*Omaliuzumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6 to 11 years.\*\*](#)

National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

[\*\*Nebulized epinephrine for croup in children.\*\* Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, Durec T, Klassen TP, Johnson DW. \*Cochrane Database of Systematic Reviews\* 2011, Issue 2. Art. No.: CD006619. DOI: 10.1002/14651858](#)

Artículo de revisión sobre la seguridad y eficacia de epinefrina inhalada en el crup en situación de urgencia con objeto de disminuir los pacientes que necesitan intubación.

[\*\*Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus \(RSV\) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses.\*\* Wang D, Bayliss S, Meads C. \*Health Technol Assess\* 2011;15\(5\):1-124](#)

La agencia de valoración tecnológica (HTA) del Reino Unido realiza una revisión de 13 estudios con objeto de valorar el coste efectividad de palivizumab en diferentes subgrupos de pacientes.

Concluye que el uso de palivizumab como profilaxis del virus respiratorio sincitial no es coste efectivo cuando se utiliza en pacientes, que previamente no se han seleccionado, con enfermedad crónica pulmonar o con enfermedades congénitas cardíacas, o bien pacientes que no presentan ninguna de estas dos patologías. Si que se ha visto un balance coste-eficacia positivo cuando se han realizado subgrupos específicos de pacientes.

- **Neurología/psiquiatría**

[\*\*Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years.\*\*](#) National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011

Guía clínica de utilización de aripiprazol en adolescentes.

- **Nutrición y metabolismo**

[\*\*Guía de nutrición pediátrica hospitalaria.\*\*](#) InfanteD, Clemente S, Redecillas S. 1ª ed, 2010. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Manual actualizado de nutrición artificial en pediatría, que incluye aspectos de la nutrición parenteral, enteral y nutrición en situaciones clínicas específicas.

- **Oftalmología/otorrinolaringología**

[\*\*Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age.\*\*](#) Hoberman A, Paradise J, Rockette HE et al. *N Engl J Med* 2011; 364:105-115 January 13, 2011

Ensayo clínico randomizado con 291 niños de 6 a 23 meses de edad con otitis media aguda que reciben amoxi-clavulanico o placebo durante 10 días. Se observa una reducción del tiempo en el cual se resuelven los síntomas en el grupo tratado con el antibiótico. No obstante el posible beneficio del tratamiento antibiótico debe ser sopesado, no solo por la posible aparición de efectos adversos, sino también por el posible desarrollo de resistencias.

- **Oncología/hematología**

[\*\*Nephrotoxicity of Cancer Treatment in Children. Skinner R. \*Pediatr Health.\* 2010;4\(5\):519-538\*\*](#)

Artículo que realiza una revisión exhaustiva sobre la importancia de la nefrotoxicidad asociada al uso de fármacos citotóxicos. Incluyendo la epidemiología, nefrotoxicidad debida a fármacos específicos, radioterapia y trasplante de células hematopoyéticas, la prevención y su manejo clínico.

[\*\*Angioedema associated with dihydropyridine calcium-channel blockers in a child with Burkitt lymphoma.\*\*](#) Pierce WA, Hederman AD, Gordon CJ, Ostrenga AR, Herrington B. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:402-6.

El artículo revisa un caso de angioedema en un niño con linfoma de Burkitt tras la administración de nicardipino. El nicardipino fue sustituido por amlodipino. El angioedema perduró hasta la suspensión del amlodipino.

[\*\*Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate\*\*](#) Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation.

The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ha publicado una guía clínica sobre el manejo de la hemofilia en el feto y en el neonato. Recoge información acerca del manejo durante embarazo, el parto y el periodo neonatal, haciendo especial hincapié en la prevención de hemorragia extracraneal.

[\*\*Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children.\*\*](#)

Chalmers EA, Ganesen VJ, Liesner R, Maroo S, Nokes TJC, Saunders D, Williams MD.

The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ha publicado una guía clínica para la prevención y manejo del tromboembolismo venoso en niños de 1 mes a 16 años, incluyendo trombosis venosa cerebral.

[\*\*Drug-induced Thrombocytopenia: Pediatric Cases from the Medical Literature.\*\*](#) Buck M. *Pediatr Pharm.* 2010;16(11). Children's Medical Center, University of Virginia.

Artículo que incluye fármacos que se han relacionado con el desarrollo de trombocitopenia, además de describir el mecanismo subyacente por el que se produce y la evaluación y manejo de un posible caso de trombocitopenia. También se describen casos recientes publicados en la literatura médica.

- **Sistema músculo esquelético**

[\*\*Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease.\*\*](#) Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. *J Pediatr* 2010; 157: 960-6.

Las concentraciones del factor de necrosis tumoral están aumentadas en niños con enfermedad de Kawasaki. En el ensayo clínico se incluyeron niños con enfermedad de Kawasaki que recibieron el tratamiento convencional con aspirina y gammaglobulinas intravenosas y etanercept. No se describieron efectos secundarios graves con etanercept.

[\*\*Corticosteroids May Improve Clinical Outcomes During Hospitalization for Henoch-Schönlein Purpura.\*\*](#) Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al. *Pediatrics.* 2010;126:674-681.

Estudio retrospectivo de cohortes realizado con los datos de 36 hospitales con el objetivo de valorar la eficacia de los corticoides en la púrpura de Schönlein-Henoch. El estudio incluye a 1.895 niños con una edad media de 6 años, las variables que se tienen en cuenta son la necesidad de cirugía abdominal, de AINEs u opioides, de antihipertensivos y de nutrición parenteral. El estudio concluye que la administración temprana de corticoides durante la estancia hospitalaria reporta beneficios en los pacientes con esta vasculitis, con una disminución de las intervenciones y reducción en el uso de analgésicos.

[Hepatotoxicity Related to Antirheumatic Drugs](#). AithalG. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(2)

Artículo que describe los efectos adversos hepáticos de los fármacos utilizados habitualmente en las enfermedades reumáticas.

## Nuevas indicaciones en pediatría

### Orphacol (ÁCIDO CÓLICO)

Indicación aprobada: tratamiento de errores innatos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a la deficiencia de 3β-hidroxi-Δ5-C27 esteroide oxidorreductasa o deficiencia de Δ4-3-Oxosteroide-5β-reductasa en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 1 mes y 18 años y en adultos.

### Cloruro de metiltioninio Proveblue (CLORURO DE METILTIONINIO)

- Indicación aprobada: tratamiento sintomático de la metahemoglobinemia aguda inducida por medicamentos o productos químicos. Cloruro de metiltioninio Proveblue está indicado en adultos, niños y adolescentes (edades comprendidas entre 0 y 17 años)”. Las reacciones adversas más comunes son náusea, dolor abdominal y torácico, cefalea, mareo, temblor, ansiedad, confusión, disnea, taquicardia, hipertensión, formación de metahemoglobinemia e hiperhidrosis

### Hizentra (INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL)

- Indicación aprobada: terapia de sustitución en niños y adultos con síndrome de inmunodeficiencia primaria.

### Humira (ADALIMUMAB)

Extensión de indicación: artritis idiopática juvenil poliarticular. Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en **niños** y adolescentes **de 4 a 17 años de edad** que han tenido respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. La eficacia no se ha estudiado en niños menores de 4 años.

### INOmax (ÓXIDO NÍTRICO)

Extensión de indicación: el óxido nítrico está indicado junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y post cirugía cardíaca en adultos y recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes, de edades entre 0 y 17 años junto con cirugía cardíaca, para disminuir la presión arterial pulmonar de manera selectiva y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación.

### Revatio (SILDENAFILO)

Nueva indicación en la población pediátrica: tratamiento de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1-17 años con hipertensión arterial pulmonar. Se ha demostrado eficacia en términos de mejora en la capacidad de ejercicio o hemodinámica pulmonar, en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita.

### INTUNIV (guanfacine)

La FDA ha aprobado la utilización de guanfacine en comprimidos de liberación sostenida como terapia adyuvante en el tratamiento de ADHD in niños y adolescentes.

## Alertas farmacéuticas en pediatría

### Montelukast: notificación de casos de reacciones psiquiátricas

Se han notificado casos de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento en pacientes tratados con montelukast. La revisión de los datos disponibles ha concluido que esta información está adecuadamente descrita en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen montelukast. Adicionalmente se ha iniciado un plan de gestión de riesgos sobre el uso de montelukast en pediatría.

**Paracetamol y riesgo de asma en niños después de la exposición durante el embarazo y la infancia: la evidencia disponible no apoya la relación causal**

Esta asociación se ha sugerido después de la aparición de algunos estudios ecológicos, adicionalmente en los últimos años se han realizado diversos estudios epidemiológicos. Los resultados de estos estudios no muestran entre ellos resultados coincidentes sobre si este riesgo existe o no. La evaluación de los estudios disponibles no está exenta de ciertas dificultades, fundamentalmente debido al efecto de la confusión por indicación, ya que el paracetamol se utiliza habitualmente para el tratamiento sintomático de patologías que se acompañan de fiebre o de infecciones respiratorias, las cuales pueden asociarse con un riesgo incrementado de asma.

Después de la revisión de los estudios disponibles, las agencias de medicamentos europeas han concluido que no se ha establecido una relación causal en dichos estudios, considerándose que no es necesario en este momento adoptar medidas reguladoras a este respecto. Mientras tanto, se recomienda el uso de paracetamol durante el embarazo o en niños pequeños solo cuando se considere claramente necesario.

#### **Pandemrix® y casos de narcolepsia**

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre la situación actual de la revisión que se está llevando a cabo por las agencias de medicamentos europeas después de la notificación de casos sugerentes de narcolepsia en sujetos que habían sido vacunados con Pandemrix® frente a la gripe A/H1N1 pandémica.

#### **Restricciones en el uso de Zerit (ESTAVUDINA)**

El Comité de Medicamentos de Uso Humano ha recomendado que, a la vista de las reacciones adversas observadas con el medicamento Zerit (estavudina), las indicaciones terapéuticas se deben restringir. El Comité recomienda que, tanto para adultos como para niños, el medicamento debe utilizarse durante el menor tiempo posible y sólo cuando no haya alternativas apropiadas.

#### **[Kaletra \(lopinavir/ritonavir\)](#)**

La FDA recomienda que se evite el uso de kaletra solución oral en prematuros y neonatos de menos de 14 días de vida debido a la presencia de alcohol y propileno-glicol como excipientes, pudiendo desencadenar serios efectos adversos a nivel renal, cardíaco y respiratorio.

#### **[Inhibidores de la bomba de protones](#)**

La FDA alerta de la utilización continuada de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ya que pueden desencadenar una hipomagnesemia, que conlleva a espasmos musculares, arritmias y convulsiones. Se recomienda controlar los niveles de magnesio cuando el paciente recibe una terapia continuada con los IBP y cuando esté tomando fármacos como digoxina y diuréticos y aquellos que disminuyan los niveles de magnesio.

#### **[Cursos y congresos de interés](#)**

[Jornadas de Vacunas de la AEP 2011](#) que se celebrarán en dos ediciones con el mismo formato y contenido: Sevilla, el 24 y 25 de marzo y Oviedo, el 27 y 28 de octubre.

Si deseáis descargaros el programa preliminar junto con el boletín de inscripción para la edición de marzo en un formato imprimible (PDF), lo podéis hacer desde aquí:

<http://www.jornadasvacunaspediatria-aep.com/index.php/programas>

# Protocolo terapéutico asistencial para el uso de medicamentos en condiciones diferentes a la ficha técnica en el síndrome nefrótico idiopático en la edad pediátrica.

Autores: Álamo A\*, Hernández Y\*, Ortega C\* y Valenciano B\*\*.

\*Farmacéutica; \*\*Nefróloga pediátrica.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias

## I. Introducción

El síndrome nefrótico idiopático (SN) es una enfermedad crónica caracterizada por una alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular que desencadena una proteinuria masiva ( $>$  de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora) con hipoalbuminemia ( $<$  de 2,5 g/dl). La etiología es desconocida, pero se relaciona con una disfunción en la regulación de la respuesta inmune relacionada con los linfocitos T y B.

El SN se considera una de las enfermedades renales más comunes en la edad pediátrica, afectando a 16/100.000 niños, con una incidencia anual de 2-7/100.00 niños. Suele debutar entre los 2-8 años de edad, con una incidencia máxima entre los 3-5 años.

Las manifestaciones clínicas son derivadas de la situación de hipoalbuminemia, apareciendo edema y alteraciones lipídicas. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones y los eventos tromboembólicos y, por otro lado, las asociadas al tratamiento continuado con corticoides como la hipertensión, el retraso en el crecimiento, la osteoporosis, la aparición de cataratas, el riesgo de diabetes y las posibles alteraciones del comportamiento.

En base a la clasificación histológica de la enfermedad, alrededor del 80% de los pacientes con SN presentan lesiones mínimas (MCD) o también denominadas riñón ópticamente normal, el resto de las alteraciones glomerulares corresponden a la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GESF) y a la glomerulonefritis proliferativa mesangial. No obstante, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia del SN asociado a GESF, con una menor respuesta a los corticoides y mayor probabilidad de progresar a un fallo renal

El objetivo de este trabajo es elaborar un protocolo terapéutico-asistencial de los fármacos no autorizados en el SN infantil. Para ello, primeramente, expondremos de forma somera el tratamiento integral del SN, así como los conceptos básicos para comprender el desarrollo de la enfermedad, para posteriormente establecer las condiciones de uso, haciendo hincapié en las indicaciones y seguridad, de los fármacos no aprobados en el SN.

## II. Tratamiento

El tratamiento básico de SN es la administración de corticoides como ya se puso de manifiesto en el estudio internacional sobre las enfermedades renales en niños (ISKDC) en el año 1.970, adaptándolo en la actualidad a una mayor duración de la terapia. La dosis de prednisona es de 2 mg/kg/día (máxima 60 mg) durante 6 semanas; continuando con 1,5 mg/kg/48horas (máximo 40 mg) durante 6 semanas y luego retirada progresiva en 6 semanas.

En la tabla 1 se reflejan los parámetros clínicos que determinan las diferentes respuestas en la evolución de la enfermedad; y, por otro lado, en la tabla 2 se realiza la clasificación clínica de la enfermedad en función de la respuesta del paciente a los corticoides, que es lo que va a condicionar el manejo posterior de la enfermedad.

**Tabla 1.- Conceptos de evolución clínica.**

<b>Remisión total</b>	Desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia
<b>Remisión</b>	Desaparición de la proteinuria (<4mg/m <sup>2</sup> /hora o índice de proteína/creatina <0,2) o tira reactiva negativa/indicios durante 3 ó 5 días consecutivos
<b>Remisión parcial</b>	Normalización de la albuminemia (>3g/l) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (4-40 mg/m <sup>2</sup> /hora)
<b>Recaída</b>	Aparición de tira reactiva positiva +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo
<b>Resistencia</b>	Persistencia de proteinuria en rango nefrótico a pesar del tratamiento

**Tabla 2 Clasificación clínica**

<b>1.-Corticosenesibles</b>	Cuando se produce remisión total con el tratamiento corticoide. Según su evolución pueden diferenciarse:
<b>1.1 Recaídas frecuentes</b>	Cuando se producen 2 o más recaídas después los 6 meses de iniciado el tratamiento; o bien más de 4 recaídas en 12 meses.
<b>1.2 Corticodependiente</b>	Cuando se producen 2 recaídas consecutivas al disminuir la dosis de prednisona; o bien en las dos semanas posteriores de su retirada.
<b>2.-Corticorresistentes</b>	Cuando persiste el SN clínico y/o bioquímico tras la administración de corticoterapia según el protocolo.

Se estima que un 70% de los pacientes con MCD entran en remisión a las dos semanas de tratamiento con prednisona. No obstante en más del 75% se producen recaídas y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan recaídas frecuentes y dependencia de corticoides.

Actualmente se dispone de diferentes opciones terapéuticas eficaces en el abordaje del SN corticodependiente (SNCD), con recaídas frecuentes y corticorresistente (SNCR), sin embargo el posicionamiento de unas frente a otras está condicionado por la falta de evidencia científica acerca de su eficacia y seguridad comparativa. Por lo que la experiencia clínica de las unidades de nefrología especializadas en el manejo del SN será decisiva en el enfoque del tratamiento teniendo en cuenta, no solo la evidencia científica sino también, la incidencia y tipo de los efectos adversos, la adherencia al tratamiento, las indicaciones autorizadas, la disponibilidad del fármaco y los costes asociados.

**El tratamiento del SN corticodependiente** consiste en primer lugar en mantener al paciente con la menor dosis de prednisona posible, normalmente a días alternos, con objeto de evitar las recaídas y la aparición de efectos adversos. Cuando el paciente presenta recaídas frecuentes o bien aparecen efectos adversos importantes relacionados con los corticoides se deben sustituir o asociar con agentes inmunosupresores. No existe ningún consenso de cómo se deben de ir introduciendo, o bien si se deberían administrar de forma conjunta, debido la falta de ensayos clínicos comparativos.

En la tabla 3 se detallan las alternativas terapéuticas del SNCD con el esquema de tratamiento utilizado en nuestro hospital, adaptado del protocolo de la Asociación Española de Pediatría y de la Academia Americana de Pediatría, detallando las dosis habituales, duración habitual de tratamiento y los efectos adversos más frecuentes que en ocasiones pueden condicionar el uso de estos fármacos. Existe cierta controversia con el uso de ciclofosfamida como agente de segunda línea para los pacientes que presentan frecuentes recaídas con prednisona, muchos autores lo consideran de tercera línea debido a la severidad de los efectos adversos de este agente citotóxico.

**Tabla 3 Tratamiento del SN corticodependiente**

Fármaco	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
1º Prednisona	0,5-1 mg/kg/48h inicial. Manteniendo dosis <0,5 mg/kg/día durante 1 año (administrado a días alternos)	Obesidad, hipertensión, cataratas, retraso en el crecimiento, osteoporosis.
2º Ciclofosfamida	2-3 mg/kg; durante 8-12 semanas; Dosis máxima acumulada 170-180mg/kg.	Leucopenia, cistitis hemorrágica y a largo plazo esterilidad.
3º Micofenolato de mofetilo (MMF)	600 mg/m <sup>2</sup> /12h. (12-18 mg/kg/12 h) Dosis máxima: 2 g/día Durante 6 meses-2 años.	Asociados a depresión de la médula ósea y digestivos como diarrea y náuseas.
4º Ciclosporina (CsA)	5-6 mg/kg/día (150-200 mg/m <sup>2</sup> /día) en dos dosis; durante una media de 2-5 años	Nefrotoxicidad, hipertricosis e hiperplasia gingival.
Otras alternativas		
Levamisol	2,5 mg/kg/48h (dosis máxima 150 mg)	Neutropenia
Tacrolimus	0,05-0,2 mg/kg ; durante 12-24 meses	Hiperglicemia y disfunción renal.
Rituximab (RTX)	375 mg/m <sup>2</sup> /semana (4 ciclos)	Relacionados con la infusión.

El abordaje del **SN corticorresistente** tiene como objetivo resolver la proteinuria existente y preservar, en lo posible, la función renal. Está indicada la biopsia renal y un estudio genético. La aparición de corticorresistencia implica un mal pronóstico con aparición de insuficiencia renal terminal sobre todo en los pacientes que presentan una lesión histopatológica GESF, por lo que está justificado el uso de terapias más agresivas.

El tratamiento inicial se realiza con la asociación de bolos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/dosis con prednisona oral 2mg/kg/48h; si no se observa respuesta o aparecen recaídas se administrará también ciclofosfamida a dosis día de 2 mg/kg. Si no hay remisión habitualmente se recurre a los inhibidores de la calcineurina, o al micofenolato de mofetilo, y en última instancia a rituximab.

De forma concomitante se debe utilizar agentes que disminuyen la proteinuria como los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) o bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECAs).

### **III. Protocolo terapéutico asistencial de los fármacos utilizados en el SN en la población pediátrica que no tienen autorización en ficha técnica.**

#### **1.- Justificación**

El abordaje terapéutico del SN corticodependiente y corticorresistente en el niño es muy complejo debido a que, en primer término, no existe evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad comparativa con las diferentes alternativas terapéuticas y , en segundo lugar, a que determinados fármacos no están aprobados para su uso en pediatría por la Agencia Española del Medicamento.

Así, se hace necesario establecer un protocolo de utilización de estos fármacos con objeto de establecer las directrices de uso, además de adecuarnos al RD 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

El médico prescriptor debe ajustarse a las instrucciones y restricciones, si las hubiera, del protocolo y pedir el consentimiento informado por escrito del paciente o, en su caso, el de su representante legal, que se archivará en la historia clínica.

## **2.- Objetivo**

Establecer el procedimiento adecuado para la utilización de medicamentos que no tienen aprobado su uso en el SN en la población pediátrica, de forma que se garantice la utilización de los fármacos de forma segura, basada en la evidencia disponible y coste efectiva.

## **3.- Protocolo de tratamiento para MICOFENOLATO DE MOFETILO**

### **3.1. Comprobación diagnóstica**

Paciente que presenta recaídas frecuentes, corticodependencia o bien resistencia (según definiciones anteriores) al tratamiento de base con corticoides o ciclofosfamida.

### **3.2. Verificación de indicaciones y contraindicaciones**

MFM es un inmunosupresor selectivo que se presenta como una alternativa en el tratamiento del **SN corticodependiente** debido a la eficacia contrastada en diversos estudios no controlados, y a que presenta un perfil de seguridad favorable respecto a otras alternativas terapéuticas ya que carece de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Un estudio con 19 pacientes con SNCD tratados previamente con corticoides, levamisol y ciclofosfamida se les administra MFM durante 1 año y se les realiza un seguimiento durante otros 12 meses. Se observa una disminución de las recaídas de 6,6 a 2 episodios por año. En 14 pacientes se observa una disminución del 50% del porcentaje de recaídas; en 8 pacientes se suspende la prednisona durante al menos 6 meses. No obstante, en un 68,4 % de los pacientes se incrementa la frecuencia de las recaídas y la dependencia a prednisona cuando se suspende el MFM.

Otro estudio multicéntrico abierto y prospectivo con 33 pacientes que reciben MFM asociado a prednisona en pauta de disminución, pone de manifiesto que el 75% de los pacientes permanecen en remisión durante los 6 meses de tratamiento, de los cuales 16 recaen cuando se suspende el MFM y 8 permanecen en remisión hasta 30 meses después de suspenderse.

MFM podría ser una alternativa a CsA en los pacientes refractarios o con recaídas frecuentes al retirar la CsA, por lo que habría que utilizar tratamientos prolongados que conllevarían a la aparición de efectos adversos indeseables como nefropatía, hirsutismo e hiperplasia gingival; según un estudio prospectivo realizado con 12 pacientes, en 10 de ellos es posible la suspensión de la CsA y el porcentaje de recaídas se disminuye de  $2,7 \pm 1.6$  a  $0,6 \pm 0.9$ .

No obstante, en un pequeño estudio randomizado comparativo entre MFM y CsA se observa remisión en 7 de los 12 pacientes tratados con MFM y en 11 de los 12 tratados con CsA, sugiriendo una mayor eficacia para CsA. Actualmente se está realizando un ensayo multicéntrico para comparar la eficacia entre estos dos agentes inmunosupresores.

Por otro lado, hay estudios que avalan el uso concomitante de MFM con CsA cuando el paciente no responde al MFM en monoterapia, o en otros casos en los que existe respuesta parcial o resistencia a CsA, siempre buscando la dosis

mínima eficaz de ambos fármacos. Cuando se asocia con CsA se recomienda realizar una profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol debido al alto grado de inmunosupresión.

Existen pocos estudios con series de casos que avalan la utilización de MFM en pacientes con **SN corticorresistente**, uno de ellos es un estudio observacional con 52 pacientes que presentan resistencia a corticoides y ciclofosfamida. Se realizan dos grupos de pacientes; 34 que reciben previamente CsA y 18 que sólo reciben MFM. Un total de 12 pacientes (22%) alcanza remisión completa, 19 (35%) remisión parcial y 21 (39%) no responden. No existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento. No obstante se deben realizar estudios prospectivos a largo plazo que determinen la eficacia de MFM en los pacientes que presentan corticorresistencia.

El fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al MFM y en aquellos que presenten fenilcetonuria debido a que la suspensión oral contiene aspartamo. Se debe tener especial precaución debido a que la inmunosupresión derivada del uso de MFM puede conllevar a un mayor riesgo de desarrollo de linfomas y otras neoplasias especialmente de piel, por lo que el paciente debe limitar, en lo posible, la exposición al sol y a la luz ultravioleta. Asimismo se debe tener en cuenta la mayor susceptibilidad a las infecciones, así como evitar en pacientes que tengan deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa tal como el síndrome de Lesch-Nyhan y el de Nelly-Seegmiller.

### **3.3. Posología y duración estimada del tratamiento**

Las dosis en pacientes que presentan frecuentes recaídas así como en pacientes CR o CD es la descrita en la tabla 3. La duración del tratamiento no se ha establecido correctamente debido al alto índice de dependencia (50-60%) con recaídas tras su suspensión. Se recomienda un tiempo medio de 1 año y un máximo de 2 con retirada lenta y progresiva en 3-6 meses.

Se debe administrar con el estómago vacío una hora antes o bien 2 horas después de las comidas. Si el paciente no puede ingerir los comprimidos se recurrirá a la suspensión oral, ya que los comprimidos no deben triturarse. No debe intercambiarse de forma indiscriminada el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico debido a que sus perfiles farmacocinéticos son diferentes.

### **3.4. Seguimiento de la eficacia: criterios de eficacia (variables clínicas e indicadores)**

La eficacia al tratamiento vendrá dada por los parámetros analíticos de proteinuria, albuminemia e índice creatinina/proteína que determinarán que el paciente esté en remisión o recaída, según los conceptos de evolución clínica de la tabla 1. Normalmente el paciente utiliza la tira reactiva en su domicilio y si es positiva durante 5 días consecutivos, debe acudir al hospital con objeto de valorar la posible recaída.

Se debe monitorizar los niveles sanguíneos de MFM con objeto de, por un lado, optimizar la eficacia y seguridad y, por otro, valorar la adherencia al tratamiento. El nivel valle que se debe mantener es de 2,5 mcg/ml.

### **3.5. Seguimiento de la seguridad**

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales y depresión de la médula ósea. Se recomienda realizar hemogramas completos una vez por semana el primer mes de tratamiento, dos veces al mes el segundo y tercer mes y una vez al mes el resto del año.

Si el paciente presenta toxicidad gastrointestinal, o el hematocrito es < del 25% o el recuento de neutrófilos es entre 1.300-1.500/mm<sup>3</sup> la dosis se debe disminuir a 400 mg/m<sup>2</sup>/12 h.

Si después de una semana la toxicidad digestiva o en la médula ósea continúa, la dosis se debe disminuir hasta 200 mg/m<sup>2</sup>/12 h; si cualquiera de estos problemas persiste se debe considerar la suspensión del tratamiento con MFM. En pacientes que presenten un recuento de neutrófilos menor de 1.300/ mm<sup>3</sup> independientemente de otros factores, se deberá suspender el tratamiento.

### **3.6 Criterios para la retirada del fármaco o no continuación del tratamiento**

Se deberá suspender el MFM cuando exista toxicidad, según lo descrito en el apartado anterior, y cuando el paciente se defina como resistente a la terapia con MFM durante los 6 primeros meses de tratamiento.

## **4.- Protocolo de tratamiento para LEVAMISOL**

### **4.1. Comprobación diagnóstica**

Pacientes con diagnóstico de SN corticosensible que evolucionan a SN con recaídas frecuentes o bien a SN corticodependiente que previamente han recibido tratamiento con otros fármacos (prednisona, ciclofosfamida, MFM, ciclosporina).

### **4.2. Verificación de indicaciones y contraindicaciones**

El levamisol es un fármaco antihelmíntico con propiedades inmunomoduladoras que permite, en un porcentaje significativo de niños con **SN corticodependiente**, disminuir la dosis de corticoides. Además, el uso de levamisol ha demostrado disminuir el número de recurrencias durante el tratamiento comparado con prednisona. En un estudio multicéntrico de 61 pacientes pediátricos con diagnóstico de **SN corticodependiente** que reciben dosis de levamisol de 2,5 mg/kg en días alternos, 14 pacientes del grupo de levamisol y 4 del grupo control mantienen la remisión hasta cuatro meses a pesar de la retirada del corticoide. No obstante, la mayor parte de los pacientes recaen dentro de los 3 primeros meses después de la interrupción del tratamiento con levamisol, lo que sugiere que el levamisol es efectivo durante el tratamiento pero el efecto no se mantiene cuando se interrumpe el tratamiento. En otro estudio de 43 pacientes se observa una reducción significativa del número de recaídas y de la dosis de corticoides empleada. No ha demostrado eficacia en el tratamiento del **SN corticorresistente**.

La mayor limitación del uso de levamisol para el tratamiento del SN en pacientes con recaídas frecuentes o corticodependientes, es la disponibilidad limitada del fármaco en el mercado mundial. En nuestro centro lo hemos utilizado recientemente en dos pacientes, dosificándolo a partir de producto del laboratorio Acofarma, S.C.L. ya que había cesado su comercialización.

### **4.3. Posología y duración estimada del tratamiento**

La dosis efectiva recomendada es de 2,5 mg/kg en días alternos, con una duración mínima de al menos un año de tratamiento. Dosis máxima 150 mg.

### **4.4. Seguimiento de la eficacia: criterios de eficacia (variables clínicas e indicadores)**

La eficacia al tratamiento vendrá dada por los parámetros analíticos de proteinuria, albuminemia e índice creatinina/proteína que determinarán que el paciente esté en remisión o recaída, según los conceptos de evolución clínica de la tabla 1. Normalmente el paciente utiliza la tira reactiva en su domicilio y si es positiva durante 5 días consecutivos debe acudir al hospital con objeto de valorar la posible recaída.

#### **4.5. Seguimiento de la seguridad**

De forma general, el levamisol es un fármaco bien tolerado con escasos efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes descritos son el rash, hepatotoxicidad, con aumento de las transaminasas y neutropenia, que requiere seguimiento del recuento leucocitario. Se recomienda realizar hemogramas de control una vez al mes. Las reacciones adversas descritas son reversible tras la suspensión del tratamiento.

#### **4.6. Criterios para la retirada del fármaco o no continuación del tratamiento.**

Se deberá suspender el tratamiento con levamisol cuando el paciente se defina como resistente al tratamiento (no respondedor) o bien aparezcan efectos adversos asociados a la administración del fármaco.

### **5.- Protocolo de tratamiento para TACROLIMUS**

#### **5.1. Comprobación diagnóstica**

Pacientes con SN corticodependiente y recaídas frecuentes, y en pacientes con SN corticorresistente que no han respondido al tratamiento previo con ciclofosfamida oral o IV, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, clorambucilo o rituximab.

#### **5.2. Verificación de indicaciones y contraindicaciones**

La evidencia sobre la efectividad de tacrolimus en el SN corticorresistente procede fundamentalmente de estudios observacionales, realizados en un pequeño número de pacientes (máximo 22) y con periodos de seguimiento variables, desde 2,5 a 111 meses.

Así, en un estudio realizado con 16 niños tratados con dosis de 0,1 (0,05-0,2) mg/kg/día, 15 (94%) alcanzan remisión completa después de un periodo medio de tratamiento de 120 (16-730) días. Durante una media de 28,5 (0,1-54) meses, el 56% de los niños no precisa de la administración de corticoides, sin embargo, un 47% sufre recaídas. Antes de iniciar la terapia con tacrolimus un niño había recibido clorambucilo y otro ciclosporina A.

Otro trabajo con 19 pacientes, 8 de los cuales tratados previamente con ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, ciclosporina o rituximab, son seguidos durante un periodo medio de 55 (17-111) meses. El tratamiento con tacrolimus se realiza a dosis de 0,1 mg/kg dos veces al día. De los 19 pacientes, 11 (58%) alcanzan remisión completa entre las 3 semanas y los 3 meses (media de 8 semanas) del inicio de la terapia. Se observan recaídas en un 37,5% de los pacientes después de 1 año de seguimiento.

De siete niños con SN corticorresistente tratados con tacrolimus, 6 alcanzan remisión completa y 1 remisión parcial después de una duración media de tratamiento de 2 meses. Otro estudio que incluye a 20 niños, los porcentajes obtenidos de remisión completa y parcial después de 12 meses de tratamiento son del 40% y 45% respectivamente.

Otra serie de casos de 22 niños y tras un periodo de seguimiento inferior a 12 meses se obtiene un 84% de pacientes en remisión completa.

Se dispone de un ensayo clínico randomizado, controlado y no ciego que compara la eficacia y seguridad de tacrolimus con ciclosporina en niños con SN corticorresistente. Durante 1 año, 21 niños se trataron con tacrolimus a dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg/día y, 20 niños con ciclosporina a dosis de 5 a 6 mg/kg/día; todos reciben prednisona a días alternos y enalapril. Previamente a su inclusión en el ensayo 14 pacientes reciben tratamiento con ciclofosfamida oral o IV, 8 metilprednisona o dexametaxona IV y 1 paciente MMF. Los resultados en cuanto a la variable principal, pacientes que alcanzan remisión completa o remisión parcial a los 6 y 12 meses, no muestran diferencias significativas. Así, a los seis meses se observa remisión en 18 (85.7%) y 16 pacientes (80%) tratados con tacrolimus y ciclosporina respectivamente (RR 1.07; IC95% 0.81-1.41). Los porcentajes de remisión a los 12 meses son similares (RR 1.14; IC95% 0.84-1.55). Sin embargo, la proporción de pacientes que sufre recaída fue significativamente mayor en el grupo que recibe ciclosporina (RR 4.5; IC95% 1.1-18.2; p 0.01). Los efectos secundarios cosméticos (hipertricosis e hiperplasia gingival) son más frecuentes en el grupo de ciclosporina.

Para definir el lugar terapéutico del tacrolimus en el SN corticorresistente son necesarios ensayos clínicos con un mayor número de pacientes y mayor período de seguimiento.

Tacrolimus está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo, a alguno de sus excipientes y en caso de hipersensibilidad a macrólidos.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Por otro lado, se debe tener en cuenta que puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y el posible desarrollo de linfomas.

### **5.3. Posología y duración estimada del tratamiento**

Las dosis utilizadas en los estudios revisados oscilan entre 0,5-2 mg/kg/día con una duración no establecida en este momento, hasta un máximo de dos años.

### **5.4. Seguimiento de la eficacia: criterios de eficacia (variables clínicas e indicadores)**

La eficacia al tratamiento vendrá dada por los parámetros analíticos de proteinuria, albuminemia e índice creatinina/proteína que determinarán que el paciente esté en remisión o recaída según los conceptos de evolución clínica de la tabla 1. Normalmente el paciente utiliza la tira reactiva en su domicilio y si es positiva durante 5 días consecutivos debe acudir al hospital con objeto de valorar la posible recaída.

Se debe de monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus con objeto de, por un lado, optimizar la eficacia y seguridad y, por otro, valorar la adherencia al tratamiento. Los niveles valle oscilan, en función de los estudios consultados, entre 5-10 ng/ml.

### **5.5. Seguimiento de la seguridad**

Se deben monitorizar las enzimas hepáticas, creatinina sérica y realizar balances de nitrógeno ureico periódicos. Si se observan importantes alteraciones en estos parámetros es necesaria una disminución de la dosis sin modificación del intervalo terapéutico.

Debido a las alteraciones en los niveles de potasio descritas en algunos estudios se recomienda la monitorización de sus niveles séricos, así como el control de niveles de magnesio y fósforo. En pacientes que presenten disfunción ventricular y alteraciones renales se debe realizar un ECG periódicos.

#### **5.6. Criterios para la retirada del fármaco o no continuación del tratamiento.**

Se suspenderá el tratamiento con tacrolimus cuando el paciente presente resistencia primaria (persistencia de proteinuria en rango nefrótico después de 3 meses de tratamiento) o resistencia secundaria (no respuesta después de una remisión completa o parcial) o cuando aparezcan efectos adversos asociados a su administración.

### **6.- Protocolo de tratamiento para RITUXIMAB**

#### **6.1. Comprobación diagnóstica**

Pacientes con diagnóstico de SN corticosensible que han evolucionado a SN con recaídas frecuentes o SN corticodependiente que previamente han recibido tratamiento con otros fármacos (prednisona, ciclofosfamida, MFM, ciclosporina) y en aquellos pacientes con diagnóstico de SN corticorresistente al tratamiento convencional.

#### **6.2. Verificación de indicaciones y contraindicaciones**

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD 20, que se presenta como una opción eficaz para el tratamiento del **SN dependiente** de corticoides y/o ciclosporina y **SN corticorresistente**. Sin embargo, no existe evidencia contrastada de dosis óptima ni duración de tratamiento. En las distintas publicaciones la dosis empleada es de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante cuatro semanas, obteniéndose remisión de la enfermedad. No obstante, los resultados obtenidos han de ser interpretados con cautela, por lo que se requiere la realización de ensayos clínicos controlados que demuestren la eficacia y seguridad del RTX en el tratamiento del SN, además de definir qué pacientes se beneficiarían del tratamiento con dicho fármaco.

Las contraindicaciones del uso de RTX son la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas, infecciones graves y/o activas y en casos de inmunodepresión grave.

#### **6.3. Posología y duración estimada del tratamiento**

La pauta habitual descrita en los diferentes estudios es de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal, durante cuatro semanas. Con estas dosis se han obtenido remisiones de la enfermedad, con recaídas a los 6-12 meses precisando inicio de ciclo.

#### **6.4. Seguimiento de la eficacia: criterios de eficacia (variables clínicas e indicadores)**

La eficacia al tratamiento vendrá dada por los parámetros analíticos de proteinuria, albuminemia e índice creatinina/proteína que determinarán que el paciente esté en remisión o recaída según los conceptos de evolución clínica de la tabla 1. Normalmente el paciente utiliza la tira reactiva en su domicilio y si es positiva durante 5 días consecutivos debe acudir al hospital con objeto de valorar la posible recaída.

#### **6.5. Seguimiento de la seguridad**

Los datos publicados relatan la buena tolerancia y los escasos efectos adversos asociados al tratamiento, no obstante son necesarios estudios más extensos que lo confirmen. El uso de RTX se asocia con la aparición de infecciones,

hipogammaglobulinemia, neutropenia y reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). Las RRP pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Los síntomas asociados son: cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. La premedicación con glucocorticoides, paracetamol y antihistamínicos antiH<sub>1</sub> por vía intravenosa reduce el riesgo de aparición y gravedad de las RRP. Cabe destacar que la incidencia de las RRP disminuye con las sucesivas perfusiones.

#### 6.6. Criterios para la retirada del fármaco o no continuación del tratamiento.

Se deberá suspender el tratamiento con RTX cuando el paciente se defina como resistente al tratamiento (no respondedor) o bien aparezcan efectos adversos asociados a la administración del fármaco.

#### Bibliografía

1. Ulinski T, Aoun B. Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 847-53
2. Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011
3. Gipson D, Massengill S, Yao L, Nagaraj S, Smoyer W, Mahan J et al. Management of childhood onset nephritic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124;747-57.
4. [Manrique S](#), [Fernandez-Llamazares CM](#), [Sanjurjo-Saez M](#). Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pharm World Sci*. 2010; 32(3): 314-21.
5. Peña A, Mendizábal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Nefrología [monografía en Internet]*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. (Consultado el 5 de marzo de 2011). Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14\\_3.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_3.pdf)
6. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephritic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD 002290
7. Chui M. Management strategy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *J Cent South Univ*. 2008; 33: 1-7.
8. Mycophenolate: pediatric drug information. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011
9. Hogg R, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 1173-8.
10. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1114-20.
11. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrol*. 2007; 22: 71-6.
12. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martins SL, de Andrade OB, Guidoni EM et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:453-60.
13. Alsarani K, Grisaru S, Stephens D. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephritic syndrome. *Clinical Nephrology*. 2001;56 (4):289-294
14. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib A et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephritic children. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 355-358.
15. Choudhry S, Bagga Arvind, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(5):760-69.
16. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1517-23.
17. Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1117-24.

18. Tacrolimus: Pediatric drug information. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011
19. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* 2010; 25:1109-1115
20. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatric Nephrol.* 2009; 24:1433-1438
21. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatric Nephrol.* 2010; 25:539-544

---

**Editado por Grupo Español de Farmacia Pediátrica @GEFP\_SEFH**

Autores: Pozas M, Martínez-Llamazares C, Feal B, Cabañas MJ, Villalonga M, Revert A, Valverde E, Gallego V, Hernández Y.

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano 40, 2º Dcha 28001 Madrid

Tel: +34915714487

Fax: +34915714586

Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN: 1989-9343

Para recibir el boletín debes darte de alta como adherido al Grupo Español de Farmacia Pediátrica, dentro de la página web de la SEFH.