

#### Sumario

- Actualización farmacoterapéutica pediátrica
- Nuevas Indicaciones
- Alertas farmacéuticas en pediatría
- Cursos y congresos relacionados con pediatría
- [Valoración de la efectividad de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes pediátricos](#)

#### Actualización farmacoterapéutica

##### Atención farmacéutica

#### [Instauración de un programa educativo del servicio de farmacia en urgencia pediátrica](#)

Effect of a Resident Physician Educational Program in Pediatric Emergency Department Pharmacy Interventions and Medication Errors. Megan E. Foster, Donald E. Lighter, Ashok V.Godambe, Brandon Edgerson, Randy Bradley, Sandip Godambe. J Pediatr Pharmacol Ther 2013; 18(1): 53-62.

Estudio en el que se valora el impacto de la instauración de un programa educativo relacionado con el uso de fármacos y las intervenciones farmacéuticas (errores de medicación, clarificaciones de la orden médica y efectos adversos) en el servicio de Urgencias de pediatría para médicos residentes; antes y después de la implantación del programa, se midieron el número de intervenciones farmacéuticas y de errores de medicación detectados. Los resultados obtenidos mostraron una marcada disminución en los errores de medicación (prescripción, dispensación...), así como de los costes derivados de éstos, fruto de la concienciación tras el programa educativo y gracias a la presencia del farmacéutico en el servicio de urgencias.

#### [Gotas y comprimidos: no es lo mismo](#)

Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. Cassio A, Monti S, Rizzello A et al. J Pediatr 2013; 162: 1264-9.

Los neonatos con hipotiroidismo congénito grave responden antes a la administración de los gotas orales de levotiroxina que a la de comprimidos. Para el hipotiroidismo congénito leve o moderado, la administración de gotas o comprimidos no muestra diferencias en la normalización de la función tiroidea.

#### [Impacto de un paquete de medidas para la mejora del manejo antibiótico entre pediatras de atención primaria](#)

Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care paediatricians. JS Gerber, PA Prasad, AS Fiks, AR Localio, RW Grundmeier, LM Bell et al. JAMA 2013; 309 (22): 2345-2352.

Ensayo clínico aleatorizado que mostraba que aquellos pediatras sobre los que se había llevado a cabo una labor educativa periódica, junto a una monitorización y comunicación de resultados del patrón de prescripción de antibióticos mejoraban la adherencia a las guías de prescripción más

recomendadas de los procesos más prevalentes. La intervención no afectaba a la prescripción antibiótica para infecciones virales.

#### Errores de medicación

##### Errores en prescripción pediátrica por médicos residentes

Categorising pediatric prescribing errors by junior doctors through prescribing assessment: does assessment reflect actual practice? Tessa Davis-Hong Thoong-Anna Kelsey-Guy Makin. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 1163-1166.

El principal objetivo de este estudio, llevado a cabo en el Hospital Pediátrico Royal Manchester sobre médicos en formación, fue cuantificar y clasificar los errores de prescripción cometidos por estos profesionales sanitarios durante los años 2010-2011.

Como resultado se obtuvo que las tasas de error en médicos residentes fueron superiores a las publicadas, siendo el error más común de todos ellos el cálculo de dosis.

#### Farmacocinética

##### Resultados de monitorización de vancomicina en pediatría

Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimization and therapeutic drug monitoring. Wei Zhao, Emmanuel Lopez, Valerie Biran, Xavier Durmeyer, May Fakhoury, Evelyne Jacqz-Aigrain. Arch Dis Child 2013; 98: 449-453

Estudio prospectivo llevado a cabo en 116 neonatos de UCI en que se evalúan los resultados de la monitorización terapéutica de vancomicina bajo tres regímenes de dosificación. Los resultados obtenidos muestran que la infusión continua es mejor que la pauta más óptima en neonatos, considerando todas sus particularidades ya que permite alcanzar el rango terapéutico de una manera más rápida, monitorizar estrechamente las concentraciones y ajustarlas de manera fácil. De este modo se disminuye a su vez la aparición de las reacciones adversas.

#### Farmacoterapia

- **Cardiología**

##### Efecto del clopidogrel en los cortocircuitos sistémico pulmonares en niños

Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. DL Wessel, F Berger, JS Li, I Dähnert, A Rakhit, S Fontecave, JW Newburger. N Engl J Med 2013; 368 (25): 2377-2384.

Ensayo clínico multicéntrico, doble-ciego que analiza la posible reducción de la mortalidad o morbilidad relacionada con cortocircuitos sistémico-pulmonares de aquellos pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas que son tratados con clopidogrel añadido a la terapia convencional (en su mayor parte incluye uso con AAS) frente a únicamente la terapia convencional. El ensayo demuestra que no hay reducción de la mortalidad, ni de la morbilidad.

- **Enfermedades infecciosas**

##### Todos los antibióticos, ¿penetran igual al sistema nervioso central?

Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pediatr Drugs 2013; 15: 93-117.

Revisión exhaustiva de los datos de penetración al sistema nervioso central de todos los grupos de antibióticos administrados por vía sistémica. Los dos factores que influyen en la penetración son las propiedades fisicoquímicas del fármacos (tamaño, lipofilia, grado de unión a las proteínas plasmáticas) y la presencia de inflamación meníngea.

##### Más efectos adversos con meropenem que con imipenem/cilastatina

Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. Hornik CP, Herring AH et al. Pediatr Infect Dis 2013; 32:748-53.

Estudio retrospectivo que compara la incidencia de efectos adversos en niños hospitalizados que recibieron imipenem/cilastatina o meropenem. Los efectos adversos fueron más frecuentes pero menos graves para el grupo de meropenem. No se demostró diferencia en la incidencia de convulsiones entre los dos grupos de tratamiento.

- **Gastroenterología**

### Efectividad de los IBPs en niños

Proton pump inhibitors in pediatrics. Mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics and pharmacodynamics. Ward RM, Kearns GL. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 119-31.

Los inhibidores de la bomba de protones es uno de los grupos farmacológicos que se prescriben con más frecuencia en adultos y en niños, pero la efectividad en el reflujo gastroesofágico y en la infección por *Helicobacter pylori* no está claramente establecida para los menores de 1 año de edad.

### Omeprazol intravenoso: ¿qué pauta utilizar?

0.5 mg/kg versus 1 mg/kg of intravenous omeprazole for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in critically ill children: a randomized study. Solana MJ, López-Herce J, Sánchez A et al. *J Pediatr* 2013; 162: 776-82.

Se compara el efecto de dos regímenes de administración de omeprazol intravenoso (0,5 y 1 mg/kg/12 horas) sobre el pH gástrico, la hemorragia gastrointestinal y los efectos adversos. En las primeras 24 horas tras la administración ninguno de los dos regímenes consigue una adecuada alcalinización del pH gástrico. Entre las 24 y 48 horas postadministración, 1 mg/kg/dosis consigue mantener más tiempo el pH gástrico por encima de 4.

- **Nefrología**

### Cambios en el manejo de la Infección del Tracto Urinario tras la publicación de la nuevas guías NICE

Management of urinary tract infection in a tertiary children's hospital before and after publication of the NICE guidelines. A Judkins, E Pascoe, D Payne. *Arch Dis Child* 2013; 98: 521-525.

Estudio que determina los cambios introducidos en la práctica clínica diaria del manejo de las infecciones del tracto urinario en un hospital terciario de Australia, durante los 2 años anteriores a la guía de práctica clínica del NICE, y los dos años posteriores. En el periodo posterior, hubo 2 aspectos que se mejoraron, tal y como la guía recomendaba, que fue la menor utilización de cistouretrografía miccional y el empleo de profilaxis antibiótica; sin embargo, en el periodo posterior se recurrió en más ocasiones de las recomendadas por la guía al uso de gammagrafía con DMSA.

- **Neonatología/terapia fetal**

### Relación entre el uso de citrate de cafeina y la enterocolitis necrotizante

Lampkin SJ, Turner AM, Lakshminrusimha S, Mathew B, Brown J, Fominaya CE et al.

Association between caffeine citrate exposure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70:603-608

Estudio caso-control que tiene como objetivo relacionar la administración de cafeínacitrato en neonatos con una mayor incidencia de enterocolitis necrotizante.

### [Optimización de dosis de cafeína en la apnea del prematuro](#)

Apnea of Prematurity: Caffeine Dose Optimization. Suzanne J.Francart,PharmD. ,Megan K. Allen,PharmD,and Jennifer Stegall-Zanation,PharmD. Department of Pharmacy,The University of North Carolina Hospitals and Clinics,Chapel Hill,North Caroline. J Pediatr PHarmacol Ther 2013; 18 (1): 45-52.

Estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital de Niños de Carolina de Norte en pacientes neonatos menores de 28 semanas de gestación. El objetivo fue analizar la relación entre la dosis y las tasas de respuesta, así como la aparición de taquicardia asociada a su uso.

Se estimó que la dosis de mantenimiento media fue de 7.9 mg/kg/día; dosis por debajo de esta se asociaron a un mayor porcentaje de intervenciones clínicas para la optimización de la terapia, frente a las necesarias con dosis mayores (94.1% vs 76.3%). En todos los casos, la incidencia de taquicardia fue baja.

### [AINEs en el tratamiento del ductus arterioso persistente en el recién nacido prematuro](#)

Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate:A New look at What We Thought We Knew. Cathy Hammerman, Alona Bin-Nun, Michael Kaplan. Semin Perinatol 2013; 36: 130-138.

Artículo que repasa el uso de AINES en el tratamiento del cierre del ductus persistente en niños prematuros tras el parto; repasa ventajas e inconvenientes del uso de indometacina e ibuprofeno, e introduce el uso de paracetamol, con muchas ventajas potenciales, para ésta misma indicación en aquellos pacientes que presenten intolerancia a los AINES.

### [Revisión sistemática del tratamiento farmacológico de los errores innatos del metabolismo.](#)

Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. M Alfadhel, K Al-Thihli, H Moubayed, W Eyaid, M Al-Jeraisy. Arch Dis Child 2013; Jun;98(6):454-61

Revisión sistemática de la literatura disponible en Medline y Embase sobre el uso de fármacos para el tratamiento de errores innatos del metabolismo. Se han empleado 83 fármacos distintos, el 21% de los cuales (17) tienen unas dosis con grado de evidencia 1, el 74% (61) tienen nivel de evidencia 4, 2 fármacos adicionales tienen niveles de evidencia 2-3 y por último, 3 fármacos tienen nivel de evidencia 5.

- **Neumología**

### [Ensayos de fase II de Amikacina liposomal nebulizada para pacientes con fibrosis quística](#)

Phase II Studies of nebulised Amikacine in CF patients with Pseudomonas aeruginosa infection. JP Clancy, MW Konstan, J Billings, CH Goss, J Lymp, P Minic, et al. Thorax 2013; doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202230.

Ensayo fase II que analiza eficacia y seguridad de una formulación de amikacina liposomal para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística e infección crónica con Pseudomonas aeruginosa. La administración única diaria demuestra una aceptable tolerancia, una actividad segura y efectiva para el tratamiento de dicha infección.

### [Omalizumab en pediatría](#)

### [Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6 and over and adults.](#)

Guía clínica del NICE sobre el uso de omalizumab en pacientes pediátricos y adultos con asma alérgico.

## [Adrenalina en bronquiolitis](#)

Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis. Håvard Ove Skjerven, M.D., Jon Olav Gjengstø Hunderi, M.D., Sabine Kristin Brüggemann-Pieper, M.D., et al. *N Engl J Med* 2013; 368:2286-2293

El objetivo de este estudio es valorar la efectividad de la adrenalina racémica comparándolo con el suero salino inhalado, así como establecer la frecuencia de inhalación en niños con hospitalizados con bronquiolitis aguda. Se realiza en 404 niños menores de 12 meses de edad, concluyendo que la adrenalina racémica no es superior al suero salino; por otro lado la administración a demanda fue superior que la administración a pauta fija.

## [Prevención de la infección por el Virus Respiratorio Sincitial](#)

Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review). Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-ReyesMX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602

El objetivo de esta revisión es valorar la efectividad y seguridad de palivizumab comparado con placebo u otros tipos de profilaxis en la reducción del riesgo de complicaciones (hospitalización debida al Virus Respiratorio Sincitial) (RSV); así como la valoración del coste efectividad en diferentes grupos de riesgo.

Se incluyen 7 ensayos clínicos randomizados, de los cuales 3 comparan palivizumab con placebo (2.831 pacientes) donde se observa una disminución significativa de las hospitalización por RSV (RR 0.49, 95% CI 0.37 - 0.64); y 4 lo comparan con motavizumab (8.265 pacientes) donde no se observa un incremento significativo de las hospitalizaciones con palivizumab (RR 1.36, 95% CI 0.97 - 1.90).

Por otro lado, se incluyen 34 estudios coste efectividad y/o coste utilidad donde se aprecian grandes diferencias en los resultados debido a los diferentes modelos de estudio y asunciones realizadas, por lo que debemos ser muy prudentes a la hora de interpretar estos resultados.

- **Nutrición y metabolismo**

## [Lípidos de aceite de pescado, bilirrubina y fibrosis hepática.](#)

Hepatic fibrosis persists and progresses despite biochemical improvement in children treated with intravenous fish oil emulsion. Mercer DF, Hobson BD, Fischer RT et al. *JPGN* 2013; 56: 364-9.

En este estudio con 6 niños que recibían lípidos de aceite de pescado en sus nutriciones parenterales se demostró que no existía una correlación entre la normalización de la hiperbilirrubinemia y la regresión histológica de la fibrosis hepática.

## [Manual de nutrición para grandes prematuros](#)

How to feed small for gestational age newborns. G. Barone, L. Maggio, A Saracino, A Perri, C Romagnoli, E. Zecca. *Italian Journal of Pediatrics* 2013; 19: 28: 1-5.

Revisión que analiza la evidencia de las intervenciones nutricionales encaminadas a la determinación del momento óptimo para la introducción de la nutrición enteral, cómo de rápido debe avanzarse en el incremento de volumen de la misma, qué tipo de leche y qué método de alimentación es más apropiado para recién nacidos prematuros con bajas semanas de gestación.

## [Niveles de vitamina D en pacientes alimentados exclusivamente con lactancia materna](#)

Vitamin D status of exclusively breastfed infants aged 2-3 months. C Rosemary Wall, C Charles Grant, I Jones. *Arch Dis Child* 2013; 98: 176-179.

Estudio prospectivo realizado en Nueva Zelanda, de 15 meses de duración que incluía a niños sanos alimentados de forma exclusiva con lactancia materna, a los cuales se les median los niveles

séricos de 25 hidroxí-vitamina D. Los resultados muestran que el nivel sérico medio está en 53 nmol/L, casi en el límite inferior del rango deseado (40-100nmol/L), habiendo deficiencia en un 24% de los pacientes. Se concluye que la deficiencia es prevalente en este tipo de pacientes, por lo que se debe considerar la suplementación como parte de las políticas sanitarias de Nueva Zelanda.

- **Sistema músculo esquelético**

### [Efecto de la vacuna triple vírica viva atenuada en pacientes con artritis idiopática juvenil](#)

Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella Booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. MW Heijstek, S Kamphuis, W Armbrust, J Swart, S Gorter, LD de Vries et al. JAMA 2013; 309 (23): 2449-2456.

Ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado que compara los efectos de la vacuna triple vírica viva atenuada en pacientes con artritis idiopática juvenil, frente a pacientes con la misma patología que no son sometidos al proceso de vacunación. La vacunación no derivó en un empeoramiento de la patología de base (medida por el JADAS-27 Score) y fue efectiva en cuando a la inmunogenicidad creada en los pacientes.

Varios

### [Alteplasa para el tratamiento de la oclusión de catéteres en pacientes pediátricos](#)

Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. DM Anderson, KA Pesaturo, J Casavant, EZ Ramsey. The Annals of Pharmacotherapy 2013; 47: 405-10.

Revisión bibliográfica vía Medline y Embase hasta Noviembre de 2013 que evalúa el uso de alteplasa para la oclusión de catéteres en población pediátrica. Se emplean dosis desde 0.5 mg hasta 2.5 mg, con tiempos de permanencia que varían desde los 30 hasta los 240 minutos. La eficacia varía desde el 50-57% en las dosis más bajas y menos tiempo de instilación, hasta el 90-100% en las dosis mayores.

### [Incidencia de publicaciones pediátricas](#)

Marx K, Stoudenmire LL, Kalen M. Publication of pediatric and neonatal articles in the pharmacy literature from 2000 to 2010. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 70:571-572

El artículo revisa los artículos pediátricos publicados en los últimos 10 años en 5 revistas farmacéuticas: Annals of Pharmacotherapy, Pharmacotherapy, American Journal of Health-System Pharmacy, Journal of the American Pharmacists Association y American Journal of Pharmaceutical Education. En este tiempo no ha habido un cambio significativo en el número de artículos publicados sobre temas relacionados con medicación en población pediátrica. Los autores reclaman estrategias para incrementar este tipo de publicaciones.

### [La fiebre y el uso de antipiréticos en pediatría](#)

Does the Use of Antipyretics in Children Who Have Acute Infections Prolong Febrile Illness? A Systematic Review and Meta-Analysis. Edward Purssell, PhD, and Alison E. While, PhD. J Pediatr 2013; article in press.

En este artículo se realiza una revisión de la literatura con el objetivo de probar si el uso de antipiréticos en pacientes críticos puede retrasar su recuperación. Se incluyen 5 estudios en el meta-análisis con pacientes afectados de malaria, infecciones virales, respiratorias y con varicela. Debido a la heterogeneidad de los resultados obtenidos se concluye que no existe evidencia de que el uso de antipiréticos retrase la resolución del proceso febril.

## Nuevas indicaciones

**Somatropina Biopartners® (SOMATROPINA):** en el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento en niños y adolescentes debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena. Tratamiento de sustitución de hormona de crecimiento endógena en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD).

**RoActemra® (TOCILIZUMAB):** en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de **poliartritis juvenil idiopática** (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) **en pacientes de 2 años de edad o mayores que han respondido inadecuadamente al tratamiento previo con metotrexato.** Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no es apropiado.

**Glivec® (IMATINIB):** indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) integrado con quimioterapia.

Para más información, consultar [Boletines mensuales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios](#)

## Alertas

Tras conocerse casos graves, algunos de ellos mortales, asociados a la administración de **codeína** en niños para el tratamiento sintomático del dolor, se recomiendan las siguientes restricciones:

- La codeína está **indicada únicamente para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico.**
- El uso de codeína se **contraindica tras la amigdalectomía o adenoidectomía en menores de 18 años** que sufran apnea obstructiva del sueño. Deberá usarse con **precaución en mayores de 12 años que presenten compromiso de la función respiratoria** o que hayan sido sometidos a cirugías extensas.

## Cursos y congresos de interés

- 4º webinar promovido por GRIP sobre la formulación magistral en pediatría. Tendrá lugar el Lunes 24 de Junio de Abril a las 16:00h. Su título sera "**Framework for Developing Palatable Paediatric Drug Products - the Tools and Approaches for Taste Masking**" presentado por **Jeff Worthington from Senopsys LLC.** Inscripción gratuita en [grip@mcrn.org.uk](mailto:grip@mcrn.org.uk)
- 5º webinar promovido por GRIP sobre la formulación magistral en pediatría. Tendrá lugar el Jueves 3 de Octubre a las 16:00h. Su título sera "**In-vitro biopharmaceutic methods in the development of oral dosage forms for children**" presentado por **Hannah Batchelor, de la University of Birmingham.** Inscripción gratuita en [grip@mcrn.org.uk](mailto:grip@mcrn.org.uk)
- Pediatric Pharmacy PPAG 22<sup>nd</sup> Annual Meeting. 1-5 Mayo 2013, Indianapolis (IN). USA

- 2013 Congreso de NPPG (Neonatal and Paediatric Pharmacist Group). 8-10 Noviembre 2013, Bloomsbury, UK

- [BPS anuncia su nueva especialidad en Farmacia Pediátrica](#)

La Farmacia Pediátrica se convierte en la 8ª especialidad reconocida por el BPS. La petición fue enviada por el American College of Clinical Pharmacy, American Pharmacists Association, American Society of Health-System Pharmacists y el Pediatric Pharmacy Advocacy Group.

Esta especialidad se define como: la práctica de la farmacia pediátrica se especializa en la realización de servicios relacionados con el cuidado del paciente por parte de farmacéuticos que aseguran la seguridad y la efectividad del uso de fármacos entre todos los niños, desde los neonatos hasta los adolescentes. La práctica incluye el cuidado directo de los niños, a través de la integración multidisciplinar en equipos de salud, así como el consejo y educación al paciente pediátrico y sus familias, promoción de la salud y bienestar, y de aquellas actividades que desarrollan las habilidades y conocimientos en farmacia pediátrica.

Los primeros exámenes escritos para esta nueva especialidad comenzarán en el último cuatrimestre de 2013 y el primer cuatrimestre de 2014.

## Valoración de la efectividad de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes pediátricos

Autores: Hernández Y\*, Ortega C\*, González E\* Díez A\*\*

\*Farmacéuticas del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria

\*\*Jefa de Servicio del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria

### Introducción

La bronquiolitis aguda es, predominantemente, una infección viral que afecta a las vías aéreas inferiores y el principal proceso obstructivo respiratorio de origen vírico en lactantes, siendo la primera causa de hospitalización en niños menores de 2 años en los países desarrollados.<sup>1,2,3</sup>

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente responsable de entre 60-90% de los casos de bronquiolitis en la edad pediátrica, con brotes epidémicos entre Noviembre y Marzo en el Hemisferio Norte. Por lo general es un proceso de evolución benigna y autolimitada ya que, solamente, entre 0,5-4% de los casos evoluciona a cuadros graves que requieren ingreso hospitalario. La gravedad y la mortalidad se encuentran asociadas a diversos condicionantes médicos como son los pacientes prematuros, con displasia broncopulmonar, cardiopatías e inmunodeprimidos.<sup>2-4</sup>

El tratamiento de la bronquiolitis aguda es sintomático debido a que no existe un tratamiento etiológico efectivo. Para la prevención existen principalmente dos estrategias: las medidas higiénico-sanitarias para minimizar los factores de riesgo y la inmunoprofilaxis.<sup>1,2</sup>

En cuanto a la inmunoprofilaxis está indicado el uso de palivizumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente al VRS en determinados grupos de riesgo, que actúa neutralizando cepas del subtipo A y B. En los ensayos clínicos pivotaes se redujo la incidencia de hospitalización relacionada con el VRS en un 55% (RAR= 5,8%) en niños de alto riesgo (prematuros  $\leq$  de 35 semanas de gestación o con broncodisplasia pulmonar)<sup>5</sup> y 45% (RAR= 4,4%) en pacientes  $\leq$  24 meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa<sup>6</sup>, no detectándose una variación significativa en la mortalidad asociada a la infección por el VRS.<sup>5,6</sup>

Debido al alto impacto coste de este recurso terapéutico se realizó una revisión de los estudios farmacoeconómicos de utilización de palivizumab, encontrándose grandes diferencias en los resultados debido a los diferentes modelos de estudio y asunciones realizadas.<sup>7-16</sup> En 2011 el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a través de su agencia evaluadora Health Technology Assessment (HTA), llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia científica para valorar el coste-efectividad de Palivizumab para la inmunoprofilaxis de la bronquiolitis del VRS en niños pequeños que presentaban alto riesgo de desarrollo de bronquiolitis aguda. Incluyeron 13 estudios y realizaron un análisis por subgrupos (16.128) con 256 combinaciones diferentes de factores de riesgo, llegándose a la conclusión de que la profilaxis con palivizumab no es coste-efectiva en pacientes prematuros sin patología asociada; y sería coste efectivo en ciertos subgrupos de pacientes que presenten displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita con una determinada EG o edad al inicio de la temporada.<sup>17</sup>

En base a estos resultados se decidió restringir el uso de palivizumab en nuestro hospital en la temporada 2012/2013. (Anexo 1: protocolo de uso de palivizumab en la temporada actual y Anexo 2: protocolo de temporadas anteriores a 2012/2013).

El **objetivo** principal del estudio fue valorar la efectividad clínica del protocolo instaurado en la temporada 2012/2013 de uso de palivizumab en la prevención de la infección del VRS.

## Material y Método

El estudio se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel que da cobertura a la población pediátrica de la provincia de Las Palmas (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, CHUIMI) situado en la isla de Gran Canaria que cuenta con una población de 852.225 habitantes.

Para la valoración del impacto clínico del nuevo protocolo se recogieron el número de ingresos con bronquiolitis VRS + de los meses de octubre a marzo, desde la temporada 2005/2006 hasta la temporada 2012/2013. De la última temporada se extraen los siguientes datos: nombre y número de historia clínica, fecha de nacimiento y de ingreso, edad al ingreso (meses y días), edad gestacional (EG) (semanas), peso al nacer (g), sexo, si presencia de enfermedad pulmonar crónica (EPC), si cardiopatía (cianótica o acianótica) y tipo, si indicación de palivizumab y grupo de riesgo según protocolo anterior a 2012/2011, si había recibido palivizumab y si exitus.

Los criterios establecidos en nuestro hospital para el ingreso por bronquiolitis son los siguientes:

- Edad menor de 6 semanas con cualquier grado de distress.
- Factores de riesgo: cardiopatías con repercusión hemodinámica, broncopatía crónica, inmunodeficiencia, prematuridad < 34 semanas (tener en cuenta especialmente la edad corregida).
- No respuesta óptima al tratamiento: distress importante, FR > 60 rpm, necesidad de oxigenoterapia (Sat O<sub>2</sub> < 92% en aire ambiente) tras 12-18 horas de observación y tratamiento adecuado.
- Episodio de apnea referido por los padres.
- Problemas mantenidos de alimentación, imposibilidad de mantener la hidratación por vía oral.
- Sospecha de sobreinfección de secreciones con aspecto tóxico.
- Sociopatía importante, imposibilidad de asegurar un cuidado y control adecuado en domicilio.

El diagnóstico de VRS se realizó a través de cultivo en lavado nasofaríngeo con el test rápido para detectar Ag de VRS mediante inmunofluorescencia directa, con una sensibilidad del 80-90%<sup>3</sup>. En ciertos casos se completaba con el diagnóstico molecular por PCR.

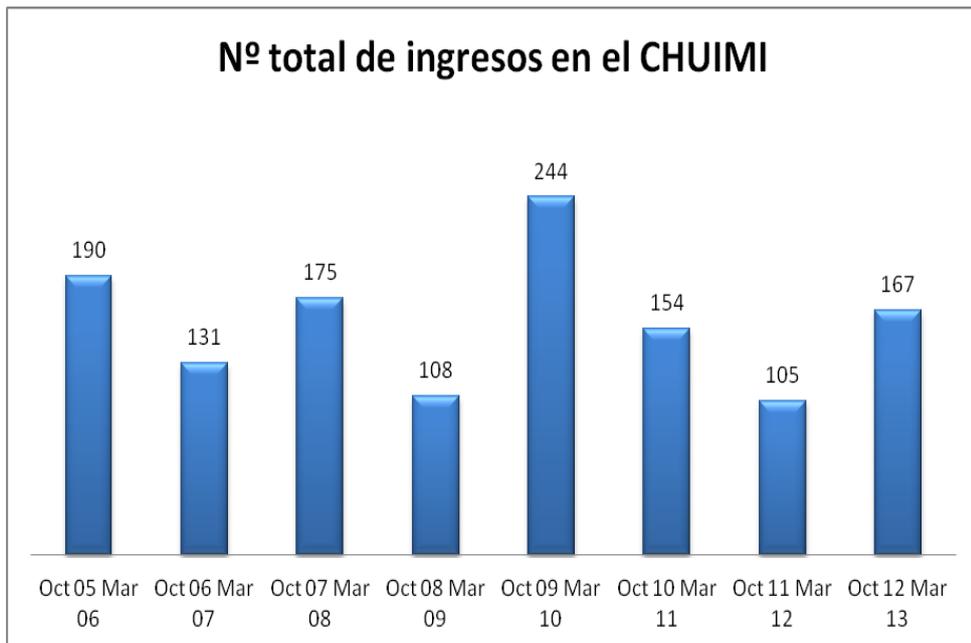
Para la obtención de los datos se recurrió al Servicio de Codificación del Hospital que facilitó los ingresos por bronquiolitis por VRS durante las campañas de estudio (CIE-9-MC 466.11), al programa de historia clínica electrónica (Selene®), al programa informático del Servicio de Farmacia (Farmatools®) y al programa informático del Servicio de Neonatología (NeoSoft®), así como a los datos del Instituto Canario de Estadística para los datos demográficos.

Con el fin de tener un grupo comparador externo, se solicitaron datos de los ingresos registrados por bronquiolitis por VRS a un hospital de la misma región, con igual componente climatológico, situado en la Isla de Tenerife (Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, HUNSC) en el que no se había realizado ningún cambio de protocolo de uso de palivizumab. Se dispone de datos desde la campaña de 2009 hasta la actual. La población a la que atiende es de 507.466 habitantes (dato de 2010).

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa EPIDAT 3.1.

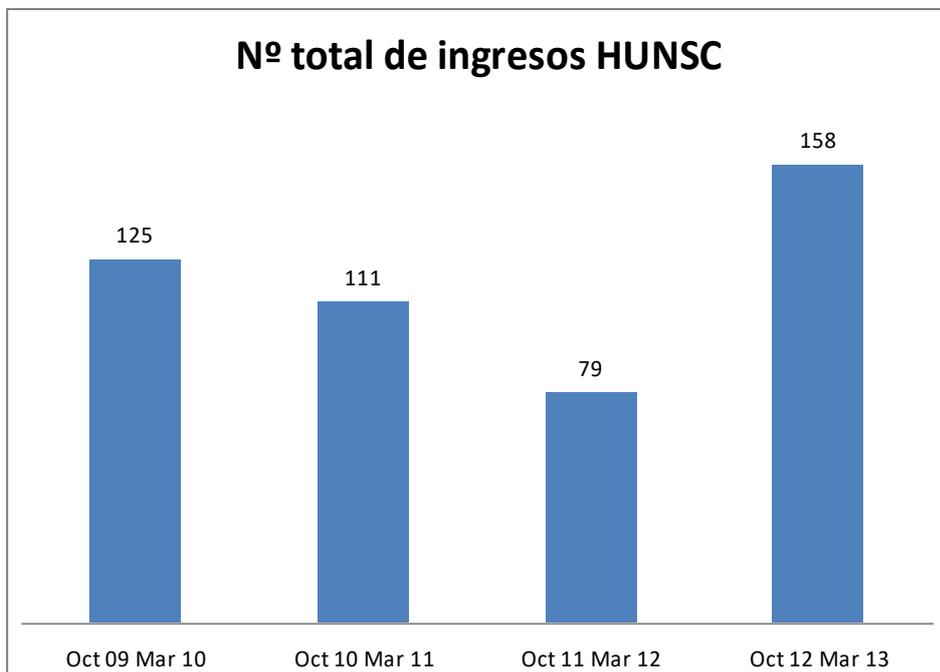
## Resultados

El número total de ingresos por bronquiolitis VRS por desde la temporada 2005/2006 hasta la actual 2012/2013 se representa gráficamente en la figura 1. La media de ingresos desde la temporada de 2005/2011 es de 158,14 ± 49,60; p = 0,65 para la inferencia de la media en comparación con el dato de 2012/2013 = 167.



**Figura 1.:** Ingresos por bronquiolitis VRS + por temporada en el CHUIMI

El número de ingresos en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria se muestra en la figura 2 se observó, al igual que en nuestra muestra, un mayor número de ingresos en la temporada 2012/2013 frente a la anterior de 2011/2012.



**Figura 2.:** Ingresos por bronquiolitis VRS + por temporada en el HUNSC.

Con objeto de corregir la disminución demográfica producida en los últimos años se calcularon las tasas de ingresos, en nuestro centro, en las diferentes temporadas en base a los niños menores de 2 años. La tasa media de ingresos por 1000 niños menores de 2 años es de  $10,63 \pm 2,96$ ; se

calculó la significación estadística por la inferencia de una proporción respecto del dato de 2012/2013 de 12,24;  $p= 0.067$ , (Tabla I y figura 3).

Tabla I. Tasa de ingresos por 1000 niños menores de 2 años en el CHUMI

Temporada del VRS	Oct 05 Mar 06	Oct 06 Mar 07	Oct 07 Mar 08	Oct 08 Mar 09	Oct 09 Mar 10	Oct 10 Mar 11	Oct 11 Mar 12	Oct 12 Mar 13
Nº total de ingresos	190	131	175	108	244	154	105	167
Niños < de 2 años	15.111	15.379	15.736	15.569	15.432	14.989	13.905	13.640
Tasa de ingresos	12.57	8.52	11.12	6.94	15.81	10.27	7.55	12.24

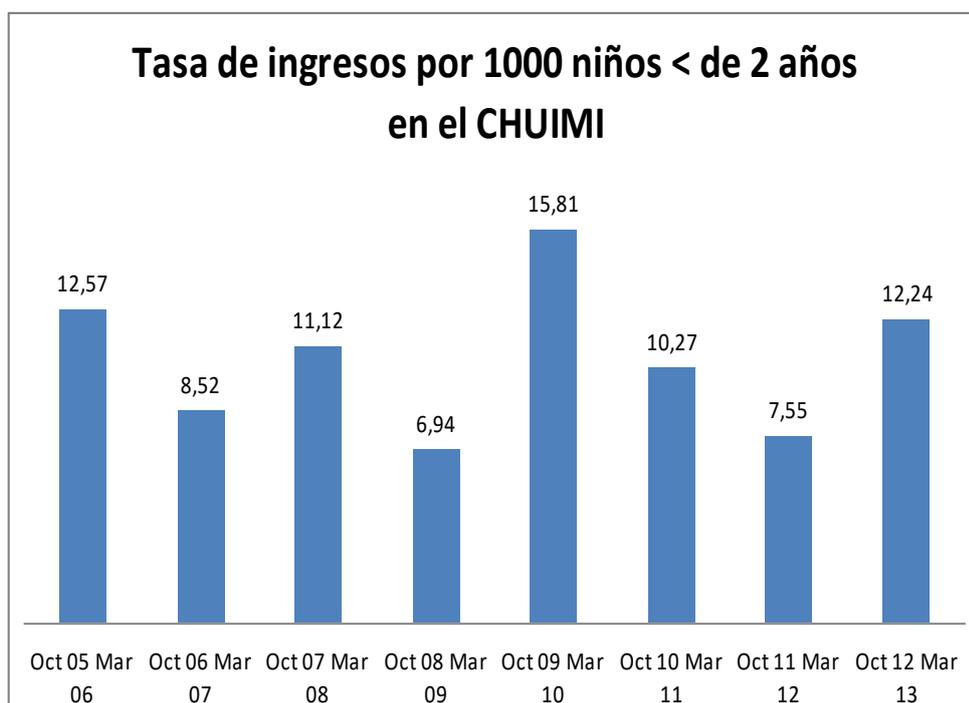


Figura 3: Tasa de ingresos en el CHUIMI por 1000 niños < de 2 años

A continuación se detalla el análisis de los ingresos durante la campaña 2012/2013, donde se registraron un total de 172 ingresos con diagnóstico de bronquiolitis por VRS, de los que se excluyeron 5 por falta de datos; (los ingresos totales utilizados para el estudio fueron 167). El número total de pacientes que ingresó fue de 160, ya que 7 pacientes sufrieron un reingreso.

La mediana de edad al ingreso fue de 2 meses (0,2 - 20,1), correspondiendo el 63,47% de los ingresos a niños menores de 3 meses (tabla II). En cuanto a la distribución por sexo un 58% fueron varones. La media del peso en gramos de los pacientes fue de  $2.988 \pm 752$ .

**Tabla II. Distribución de ingresos por bronquiolitis VRS por edad**

Rangos de edad	Nº ingresos (%)
0 - <1 mes	30 (17,96)
1 - <3 meses	76 (45,51)
3 - <6 meses	37 (22,15)
6 - <1 año	20 (11,97)
1 - < año	4 (2,39)

La media de la EG en semanas fue  $38 \pm 3$ ; donde un 85,03% de los pacientes presentaba una edad gestacional por encima de 35 semanas, en la tabla III se describe el número de pacientes en función de su EG.

**Tabla III. Distribución de ingresos por bronquiolitis VRS+ por EG**

Rangos de EG (sem)	Nº ingresos (%)
$\leq 28^{\circ}$	2 (1,20)
$29^{\circ} - 31^{\circ}$	5 (2,99)
$32^{\circ} - 34^{\circ}$	18 (10,78)
$> 35$	142 (85,03)

De los 167 ingresos durante la temporada 2012/2013, 10 (5,98%) cumplían criterios de vacunación según el protocolo anterior a 2012/2013; de éstos 2 tenían una EG  $\leq$  de  $28^{\circ}$  semanas y con  $\leq$  12 meses al inicio de la temporada; 4 tenían una EG entre  $29-31^{\circ}$  semanas y con  $\leq$  6 meses al inicio de la temporada y otros 4 tenían una EG entre  $32$  y  $34^{\circ}$  semanas, con menos de 3 meses al inicio de la temporada y hermanos menores de 5 años.

Del total de pacientes ingresados, tan sólo 3 (1,87%) presentó una cardiopatía hemodinámicamente significativa, habiendo recibido todos ellos profilaxis con palivizumab y ninguno de los pacientes ingresados presentó broncodisplasia pulmonar.

Durante la temporada de octubre de 2012 a marzo de 2013 no se registró ningún exitus.

La aplicación del nuevo protocolo ha supuesto una reducción en el uso de palivizumab en 116 pacientes que conlleva a una reducción en el gasto de 318.596,64 €, calculado respecto a la media de consumo y pacientes de las últimas 7 temporadas. (Consumo medio desde la temporada 2005/2006 a 2011/2012: 412.298,73 € y nº medio de pacientes 155; consumo en la temporada 2012/2013: 93.702,09 € y nº de pacientes: 39)

### **Discusión y conclusiones**

Existe una alternancia en el número de ingresos por bronquiolitis por VRS, según puede verse en la figura 1, que puede ser explicado por una sucesión de los subtipos del VRS (el subtipo A es causa de una infección más severa que el B, existiendo un cambio anual de la cepa dominante). No

obstante, hay una excepción en la temporada de 2011/2012, donde el número de ingresos hospitalarios fue menor de lo esperado; sin embargo la temporada 2012/2013 fue más severa, hecho que se puede asociar a la prevalencia de la cepa más virulenta del VRS<sup>3</sup>. Por otro lado, esta temporada fue algo atípica con respecto a las anteriores ya que el pico de infecciones se dio entre los meses de octubre a noviembre, registrándose un 88% de los ingresos en los meses de octubre a diciembre. En temporadas anteriores el momento álgido de la infección fue entre los meses de diciembre a enero.

Otras variables a tener en cuenta son los condicionantes meteorológicos que pueden afectar a la tasa de ingresos. Diversos autores han demostrado una clara relación entre la actividad del VRS y la temperatura, la presión atmosférica y la humedad relativa.<sup>18,19</sup>

El patrón de ingresos de nuestro centro es similar al obtenido en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (figura 2), de lo cual se puede inferir que el cambio de protocolo no es el determinante del aumento en el nº de ingresos en esta temporada, pudiendo deberse a la virulencia de la cepa o bien a las condiciones climatológicas. No obstante, debemos tener en cuenta que estamos hablando de datos absolutos sin referencia a la población de riesgo que atiende cada hospital.

Tanto la media de ingresos como tasa de ingresos en la temporada 2012/2013 calculada por 1000 niños menores de dos años sigue una dispersión homogénea en base a los datos obtenidos de las 7 temporadas anteriores (desde 2005/2006 hasta la de 2011/2012) ya que no existe significación estadística en la inferencia de medias y de proporciones.

Del análisis de los datos de la campaña de 2012/2013 cabe destacar que el 85,62% de los pacientes es menor de 6 meses (63,47% < de 3 meses) en el momento del ingreso; el 85,03% de los pacientes tiene más de 35 semanas de gestación, con un peso medio de 2.988 g ± 752; ninguno presentó broncodisplasia pulmonar; y solamente 3 tenían cardiopatía congénita, habiendo recibido palivizumab.

Según diversas publicaciones los factores de riesgo que se pueden asociar con el desarrollo de una bronquiolitis aguda son el sexo varón, tener hermanos en edad escolar, residencia rural, madre fumadora, formación académica de los padres, tipo de lactancia e historia familiar de alergia. Los factores médicos asociados son la displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencia y prematuridad. Sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de los pacientes ingresados no se identifican claramente con los factores médicos anteriormente expuestos, por lo que se hace necesaria la identificación de los factores de riesgo en nuestro medio, que condicionan el desarrollo de una bronquiolitis aguda que conlleva a ingreso hospitalario, con objeto de hacer una intervención preventiva eficaz y así minimizar el riesgo de la misma.<sup>4,20-22</sup>

Por último, en base al número y tasa de pacientes ingresados por bronquiolitis con VRS en la campaña 2012/2013, en comparación con las campañas anteriores, podríamos indicar que el comportamiento de esta temporada no se ha visto condicionada por el cambio de protocolo. No obstante es fundamental seguir analizando el patrón de ingresos a lo largo de sucesivas temporadas, con objeto de conocer la tendencia de los mismos y poder establecer que el cambio de protocolo no condiciona la tasa de ingresos en los pacientes de alto riesgo.

Agradecimiento a Javier Merino Alonso y Enrique Tévar Alfonso, farmacéuticos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, por los datos aportados de su hospital.

## Bibliografía

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1456-59.
2. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. En: Protocolos de Neonatología. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 4 Julio 2013] Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
4. Crowe JE. Respiratory Syncytial virus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-29.
5. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4):532-40.
7. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(6):498-505.
8. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic Evaluation of Palivizumab in Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective. *Canadian Journal of Cardiology* 2011; 27: 523.e11-523.e15.
9. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *Journal of Medical Economics* 2009; 12(4): 301-8.
10. Resch B, Gusenleitner, Nuijten M, Lebmeier M, and Wittenberg W. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria. *Clin Ther.* 2008;30:749-60
11. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2009; 12(4): 291-300.
12. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children A UK Analysis. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (1): 55-71.
13. Chang R-K, Chen A. Impact of Palivizumab on RSV Hospitalizations for Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31:90-5.
14. Yount LE and Mahle WT. Economic Analysis of Palivizumab in Infants With Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 2004; 114:1606-11;
15. Lázaro y de Mercado P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial de 32-35 semanas en España. *An Pediatr* 2006; 65(4): 316-24.
16. [Smart KA](#), [Lanctôt KL](#), [Paes BA](#). The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. [J Med Econ.](#) 2010;13(3):453-63
17. Wang D, Bayliss S, Meads C. 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. *Health Technology Assessment* 2011; vol.15 n°5.
18. Blanco A, [Eiros JM](#), [Mayo A](#), [Bachillar MR](#), [Blanco B](#), [Sánchez A](#), [Ortiz R](#). Respiratory syncytial virus infection: a decade of contributions. [Infez Med.](#) 2012; 20(3): 169-75.
19. [Hervás D](#), [Reina J](#), [Hervás JA](#). Meteorologic conditions and respiratory syncytial virus activity. [Pediatr Infect Dis J](#) 2012; 31(10): 176-81.
20. [Boyce TG](#), [Mellen BG](#), [Mitchel EF](#), [Wright PF](#), [Griffin MR](#). Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. [J Pediatr](#) 2000; 137(6): 865-70.

21. [Langley GF](#), [Anderson LJ](#). Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. [Pediatr Infect Dis J](#) 2011;30 (6): 510-7.
22. [Hall CB](#), [Weinberg GA](#), [Iwane MK](#), [Blumkin AK](#), [Edwards KM](#), [Staat MA](#), et al . The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. [N Engl J Med](#) 2009; 360: 588-98.

**Anexo 1: Protocolo 2012/2013**

Se  
ñal  
e  
co  
n  
un  
(o  
var  
ios  
)  
cír  
cul  
os  
do  
nd  
e  
se  
en  
glo  
,

**1.-Pacientes prematuros y enfermedad pulmonar**

- 1.1 Pacientes prematuros menores de 9 meses de edad al inicio de la temporada epidémica del virus respiratorio sincitial (Noviembre), con enfermedad pulmonar crónica que hayan necesitado oxígeno durante, **al menos 28 días de tratamiento desde el nacimiento.**  
(Especifiquen diagnóstico y edad gestacional en semanas)

**2.-Pacientes con cardiopatías**

- 2.1 Niños menores de 1 año al inicio de la temporada epidémica del virus respiratorio sincitial (Noviembre) con cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa (no corregidas o con cirugía paliativa), en tratamiento por insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar moderada a severa.  
(Especifiquen el tipo de cardiopatía en el diagnóstico)
- 2.2 Dosis adicional por intervención quirúrgica con circulación extracorpórea

**Firma del Médico solicitante**

## 1. Pacientes pretérmino

- 1.1. Edad gestacional  $\leq$  de 28<sup>o</sup> semanas y con  $\leq$  12 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.2. Edad gestacional entre 29<sup>o</sup>-31<sup>o</sup> semanas y con  $\leq$  6 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.3. Edad gestacional entre 32<sup>o</sup> y 34<sup>o</sup> semanas, con menos de 3 meses al inicio de la temporada epidémica y que cumpla al menos uno de los criterios siguientes (señale con una cruz cuál de ellos):

- Asistir a guardería
- Tener algún hermano u otro niño menor de 5 años que conviva en el mismo domicilio

Estos niños recibirán inmunoprofilaxis mensual hasta cumplir 90 días de vida o finalice la epidemia (lo que ocurra antes).

Se administrarán un máximo de tres dosis según el mes de nacimiento (los nacidos en Jul y Feb, una dosis; los nacidos en Ago y Ene dos dosis y los nacidos en Sep, Oct, Nov y Dic tres dosis).

## 2. Pacientes con enfermedad pulmonar crónica

- 2.1. Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma.

## 3. Pacientes con cardiopatías menores de 2 años

3.1 Con cardiopatías congénitas (significativas no corregidas, complejas parcialmente corregidas y corregidas con o sin lesiones residuales y repercusión hemodinámica y corregidas con antecedentes de complicaciones pulmonares graves y/o que han precisado ventilación mecánica prolongada)

- 3.2 Con hipertensión pulmonar primaria o secundaria moderada o severa
- 3.3 En tratamiento médico por miocardiopatías
- 3.4 Con arritmias severas recurrentes, que tienen o han tenido repercusión hemodinámica y que precisan medicación crónica.
- 3.5 Con o en lista de trasplante cardiaco.
- 3.6 Con factores de riesgo sobre las indicaciones previas (Síndrome de Down, Delección 22q11 en menores de 12 meses o Inmunodeficiencia congénita o adquirida)

**Firma del Médico solicitante**

---

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

Autores: Hernández Y, Cabaña MJ, Pozas M, Martínez-Llamazares C.

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