

#### Sumario

- Actualización farmacoterapéutica pediátrica
- Nuevas indicaciones o extensiones de uso
- Alertas farmacéuticas en pediatría
- Cursos y congresos relacionados con pediatría
- Utilización de **aprepitant** como antiemético en oncohematología pediátrica y protocolo de antiemesis para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en pediatría.

### Actualización farmacoterapéutica

#### Atención farmacéutica

##### [Validación de un algoritmo para identificar reacciones adversas a medicamentos en unidades de Cuidados Intensivos Neonatales](#)

An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit: a new approach. W Du, VT Lehr, M Lih-Lai, W Koo, RM Ward, MJ Rieder et al. *J Clin Pharmacol* 2013; feb 25.

Los pacientes neonatales críticamente enfermos son más susceptibles de desarrollar una reacción adversa a un medicamento. El presente estudio describe el desarrollo y validación de un algoritmo que ayuda a diferenciar estas reacciones adversas a medicamentos, de aquellas reacciones asociadas a la disfunción o inmadurez de algún órgano o sistema, obteniendo resultados más exactos que el algoritmo de Naranjo para pacientes ingresados en unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

##### [Intervención farmacéutica en pediatría](#)

Clinical pharmacy interventions in paediatric electronic prescriptions. Barabra Maat, Yuen San Au, Casper W Bollen, Adrianus J van Vught, Toine C G Egberts, Carin M A Rademaker. *Arch Dis Child*. 2013 Mar;98(3):222-7.

Estudio prospectivo de cohortes en pacientes entre 0-18 años con una prescripción entre marzo de 2004 y febrero de 2008 (los pacientes en cuidados intensivos fueron excluidos). Se compararon 1577 casos (intervenciones requeridas) con 1983 controles (intervenciones no requeridas) y se vio que en el 81% de los casos se hubiesen producido efectos adversos clínicos. La mayoría de las intervenciones han sido por la forma oral de dosificación y la vía de administración.

Los errores en la prescripción suceden y con el uso de CPOE y CDS no son completamente prevenibles. Este estudio sugiere mejoras en la prescripción electrónica como: minimización del texto-libre, filtros seguros obligatorios y comprobación de dosis e indicación, para mejorar la calidad y eficiencia de la prescripción pediátrica electrónica.

##### [Medicamentos y complicaciones del tracto gastrointestinal.](#)

Drug use and upper gastrointestinal complication in children: a case-control study. Manuela bianciotto, Elena Chiappini, Irene Raffaldi, Clara Gabiano, Pier-Angelo Tovo, Sara Sollai, Maurizio de Martino, Francesco Mannelli, Vincenzo Tipo, Roberto Da Cas, Giusepps Travesa, Francesca Menniti-Ippolito and the Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. *Arch Dis Child*. 2013 Mar;98(3):218-21.

Estudio prospectivo realizado en 7 centros italianos donde se comparan pacientes pediátricos con complicaciones en la parte superior gastrointestinal (confirmados con colonoscopia hematemesis y melena) con pacientes pediátricos con desordenes

neurológicos. Se observa que AINES, esteroides orales y antibióticos administrados en un periodo corto de tiempo están asociados con un aumento del riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores.

#### [Estudio español sobre medicación off label en gastroenterología.](#)

Drug utilization and off-label drug use in spanish pediatric gastroenterology outpatients. Ruiz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C et al. JPGN 2013; 56: 173-7

Se describe y se cuantifica la medicación prescrita fuera de indicación ("off label") en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica de un hospital de tercer nivel español (Puerta de Hierro). De todas las prescripciones, un 32% se consideraron off label; el 47,3% de los pacientes con medicación tenían al menos 1 medicamento off label. El porcentaje de medicación off label era mayor en los niños menores de 2 años.

#### [Implementación de medidas sencillas para la mejora del uso de antibióticos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos](#)

Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources. M Stocker, E Ferrao, W Banya, J Cheong, D Macrae, A Furck. BMC Pediatrics. 2012; 12: 196 (1-6).

Estudio prospectivo pre-post intervención, con la recogida en 2 periodos de 3 meses del uso de antibióticos, con la evaluación del uso en la fase previa de acuerdo con la campaña de 12 pasos del CDC y la posterior implementación de la obligada cumplimentación de un checklist comprobatorio de sospecha/infección confirmada, comprobación de la necesidad de continuar tratamiento a las 48 h y 5 días, motivos para continuar el mismo, filiación del agente causal, etc. El uso empírico adecuado de antimicrobianos pasó del 18 al 74%, la duración inferior a 3 días pasó del 18 al 35%, y la correcta identificación y tratamiento dirigido al agente infeccioso pasó del 58 al 83%.

#### [Estrategias y recomendaciones para mejorar la calidad y capacidad de los farmacéuticos clínicos pediátricos](#)

Recommendations for meeting the pediatric patient's need for a clinical pharmacist: a Joint opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. V Bhatt-Mehta, M L. Buck, AM Chung, EA Farrington, TM Hagemann, DS Hoff et al. J Pediatr Pharmacol Ther 2012; 17 (3): 281-291.

Artículo de posicionamiento que detalla las estrategias y recomendaciones para mejorar la calidad y capacidad de los farmacéuticos clínicos pediátricos mediante: 1) Elevando las expectativas mínimas de los farmacéuticos que van a realizar su práctica clínica asistencial en el campo de la pediatría. 2) Estandarizando la formación de los farmacéuticos pediátricos. 3) Ampliando el número de farmacéuticos pediátricos. 4) Creando una infraestructura para el desarrollo de los farmacéuticos clínicos pediátricos.

#### [Necesidad de manipulación de fármacos para la adecuación de la administración](#)

Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. Eur J Hosp Pharm 2013; 20: 3-7.

Se estima que alrededor del 10% de las administraciones observadas en un estudio observacional requerían la manipulación o medida de volúmenes muy pequeños (<0.2 ml). La hidrocortisona fue el fármaco que con mayor frecuencia requiere manipulación de volúmenes pequeños, tanto para su administración intravenosa (en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales) así como fraccionamiento de comprimidos (en pediatría general).

#### [Off Label y Unlicensed en pediatría: de momento sin solución](#)

Drug development: the use of unlicensed/off label medicines in pediatrics. Yamashiro Y, Martin J, Gazarian M et al. JPGN 2012; 55: 506-10.

En este artículo especial se aborda la problemática de la prescripción de medicamentos off label y unlicensed en pediatría. Se describen las iniciativas para implantar procedimientos que resuelvan estos problemas, aunque esta situación está lejos de ser solventada.

## **Embarazo y lactancia**

### Utilización de ondansetrón durante el embarazo

Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. Björn Pasternak, M.D., Ph.D., Henrik Svanström, M.Sc., and Anders Hviid, Dr.Med.Sci. N Engl J Med 2013; 368:814-823

Trabajo que valora los posibles efectos adversos en el feto del uso de ondansetrón para prevenir las náuseas y vómitos durante el embarazo. El estudio concluye que no se asocia a un incremento de efectos adversos como puede ser un mayor porcentaje de abortos, de partos prematuros, de niños pequeños para su edad gestacional o defectos o muerte prematura del feto.

### **Farmacocinética**

#### Monitorización farmacocinética de busulfan en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas

Variation in prescribing patterns and therapeutic drug monitoring of intravenous busulfan in pediatric hematopoietic cell transplant recipients. McCune JS, Baker KS, Blough DK, Gamis A, Bemer MJ, Kelton-Rehkopf MC et al. J Clin Pharmacol. 2012; May 11.

El artículo muestra cómo, tras la monitorización farmacocinética del uso intravenoso de busulfan en pacientes portadores de un trasplante de progenitorias hematopoyéticas, las dosis terapéuticas son varios órdenes de magnitud mayores que las dosis inicialmente indicadas para el fármaco.

### **Farmacogenética**

#### Principios de farmacogenética aplicada en pediatría

Paediatric pharmacogenomics: an overview. DB Hawcutt, B Thompson, RL Smyth, M Pirmohamed. Arch Dis Child 2013; 98: 232-237.

En el presente artículo se repasan los principios en los que se basa la farmacogenética, haciendo un sucinto repaso de las particularidades que puede tener su aplicación en el campo de la pediatría. Asimismo, resume las áreas pediátricas en las cuales se está aplicando (desorden asociado al déficit de atención, medicación en asma infantil, quimioterapia y anticoagulación). Concretamente, se están empleando test genético para diferenciar buenos respondedores a 6 mercaptopurina para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, o el test que determina la hipersensibilidad del paciente al abacavir. Especial interés podría tener la aplicación a la determinación de ototoxicidad de los aminoglucósidos.

### **Farmacoterapia**

- **Cardiología**

#### Administración intravenosa de sildenafil en neonatos

Intermittent intravenous sildenafil for pulmonary hypertension management in neonates and infants. Stultz JS, Puthoff T, Backes C, Nahata MC. Am J Health Syst Pharm 2013 70:407-413

El artículo recoge el empleo de sildenafil intravenoso en 3 pacientes pediátricos en los que la vía oral no era posible. En estos casos el sildenafil fue bien tolerado y potencialmente efectivo.

- **Endocrinología**

#### Suplementos nutricionales e hipotiroidismo congénito

Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. J Pediatr 2012; 161:760-2.

Se describen 3 casos de hipotiroidismo congénito transitorio debido a un exceso de ingesta materna de yodo (12,5 mg/día). La concentración de yodo en la sangre de los neonatos era

10 veces superior a la considerada normal. Se resalta que los suplementos nutricionales, muchas veces administrados sin prescripción, pueden ocasionar efectos adversos.

- **Enfermedades infecciosas**

#### Profilaxis infecciosa quirúrgica

Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG y Bolon MK *Am J Health Syst Pharm* February 2013 70:195-283

Guía de profilaxis quirúrgica desarrollada por The American Society of Health-System Pharmacists(ASHP), The Infectious Diseases Society of America (IDSA), The Surgical Infection Society (SIS) y The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Incluye al paciente pediátrico.

#### Guía clínica del manejo de la otitis media

The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Allan S. Lieberthal, Aaron E. Carroll, Tasnee Chonmaitree et al. *Pediatrics* 2013; 131 (3): 964 -99.

La Academia Americana de Pediatría ha publicado una revisión del manejo integral de la otitis media, haciendo especial hincapié en el diagnóstico, tratamiento antibiótico, analgésico y medidas preventivas.

#### Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria

García López Hortelano, M.; Fumadó Pérez, V.; González Tomé, M.I. Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP). *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(2):124.e1-e8.

En los últimos años se ha producido un aumento de la inmigración, de los niños viajeros y de adopción internacional, lo cual ha favorecido el resurgimiento de la malaria. Dado que la mortalidad asociada no es despreciable, resultan esenciales tanto el diagnóstico como el tratamiento precoz. Por otra parte, se han producido cambios terapéuticos importantes (nuevos fármacos, desarrollo de resistencias...). En este artículo se realiza una revisión de la etiopatogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento con medicamentos antipalúdicos y posología, tratamiento de las complicaciones. Se recogen las nuevas recomendaciones siguiendo las directrices de las principales guías disponibles (OMS, CDC).

#### Sellado con alcohol. Una opción para las infecciones fúngicas asociadas a catéter

Echinocandin and ethanol lock therapy treatment of fungal catheter infections. Pieroni KP, Nespor C, Poole RL, Kerner JA, Berquist WE. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:289-1.

Las infecciones fúngicas asociadas a los catéteres centrales son muy difíciles de tratar y en la mayoría de los casos la solución pasa por la retirada del catéter. Se presentan 7 casos de infección fúngica asociada a catéteres centrales tratados con equinocandina por vía sistémica y con sellado del catéter con alcohol, con resultados favorables para 5 catéteres.

#### B-lactámico y macrólido para la neumonía comunitaria.

Comparative effectiveness of empiric  $\beta$ -lactam monotherapy and  $\beta$ -lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia. Ambroggio L, Taylor JA, Tabb LP, Newschaffer CJ, Evans AA, Shan SS. *J Pediatr* 2012; 161: 1097-103.

La neumonía comunitaria de los niños mayores de 6 años de edad, tratada con la asociación de  $\beta$ -lactámico y macrólido reduce la estancia hospitalaria respecto al tratamiento basado exclusivamente con  $\beta$ -lactámico. La duración de la estancia hospitalaria no fue afectada por la asociación de antibióticos en los niños con edades comprendidas entre 1 y 6 años.

#### Azitromicina en la bronquiolitis vírica

Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F et al. *J Pediatr* 2012; 161: 1104-8.

La administración de azitromicina en la bronquiolitis vírica aguda no reduce la estancia hospitalaria ni las necesidades de oxígeno, por tanto no debe recomendarse, porque además de no ofrecer ningún beneficio, la sobreutilización puede incrementar las resistencias a este antibiótico.

### [Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico.](#)

Amoxicillin-Clavulanic acid hepatotoxicity in children. Ocete Hita E, Martín García JA, Flores González JC et al. JPGN 2012; 55:663-7.

Estudio prospectivo observacional desarrollado en 8 hospitales españoles para determinar la importancia de la hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-clavulánico. Se detectaron 11 casos de hepatotoxicidad atribuibles a amoxicilina-clavulánico.

### [Taurolidina: una opción para el sellado de catéteres](#)

Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with taurolidine line lock. Chu HP, Brind J, Tomar R, Hill S. JPGN 2012; 55:403-7.

Las soluciones de taurolidina actúan evitando la formación de los biofilms en los catéteres y presentan actividad antibacteriana y antifúngica de amplio espectro. La introducción del sellado de catéteres con taurolidina en niños con nutrición parenteral domiciliaria, que habían presentado septicemia el año anterior al estudio, redujo los episodios de infección relacionada con el catéter que pasaron de 8,6 (con heparina 10 UI/ml) a 1,1 (con taurolidina).

### [Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013](#)

An Pediatr (Barc). 2013;78 (1):59.e1-e27. - vol.78 núm 01

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) actualiza anualmente el calendario de vacunaciones teniendo en cuenta tanto aspectos epidemiológicos, como de seguridad, efectividad y eficiencia de las vacunas. Se mantienen las novedades propuestas la temporada anterior: administración de las primeras dosis de las vacunas triple vírica y varicela a los 12 meses y las segundas dosis a los 2-3 años; administración de la vacuna Tdpa a los 4-6 años, siempre acompañada de otra dosis a los 11-14 años, con preferencia a los 11-12 años.

Estima que deben incrementarse las coberturas de vacunación frente al papilomavirus humano en las niñas de 11 a 14 años, con preferencia a los 11-12 años. Se reafirma en la recomendación de incluir la vacunación frente al neumococo en el calendario de vacunación sistemático. La vacunación universal frente a la varicela en el segundo año de vida es una estrategia efectiva y, por tanto, un objetivo deseable. La vacunación frente al rotavirus, es recomendable en todos los lactantes. Se insiste en la necesidad de vacunar frente a la gripe y a la hepatitis A a todos los que presenten factores de riesgo para dichas enfermedades.

### [Daptomicina en Staphylococcus aureus resistente a meticilina](#)

Daptomicina a dosis altas en infección diseminada por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Escosa-García, L.; Ramilo, O.; Mejías, A. An Pediatr (Barc).2013; 78(3):185-8

La infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC) es un problema creciente. La daptomicina es un antibiótico bactericida con actividad frente al SARM-AC. Se presentan 3 casos de pacientes pediátricos (6, 8 y 12 años) con SARM-AC diseminado que recibieron daptomicina a dosis altas, con buena respuesta microbiológica y clínica. Se utilizaron dosis altas de daptomicina de 8mg/kg/24h por bacteriemia prolongada a pesar del tratamiento convencional con vancomicina. Ninguno de los 3 pacientes descritos presentó efectos secundarios a la daptomicina.

A pesar de que los casos descritos sobre la utilidad de la daptomicina son cada día más numerosos, no existen estudios definitivos sobre su seguridad, características farmacocinéticas, farmacodinámicas y la eficacia en la edad pediátrica. Por tanto, serían necesarios ensayos aleatorizados para una evidencia más clara sobre su utilización. En este estudio la administración de dosis altas a 8mg/kg/24h resultó segura y eficaz en los 3 casos descritos.

### [El uso de antibióticos en pacientes con desnutrición aguda puede contribuir en la recuperación y en una menor mortalidad?](#)

Antibiotics as Part of the Management of Severe Acute Malnutrition. Indi Trehan, Hayley S. Goldbach, Lacey N. LaGrone, et al. *N Engl J Med* 2013; 368:425-435

Ensayo clínico randomizado doble ciego en niños de 6 a 59 meses de edad con severa malnutrición, donde una parte recibe amoxicilina o cefdinir y la otra placebo. Se incluyen 2767 niños y se observa una significativa recuperación del paciente que recibe antibióticos, y una disminución significativa en las tasas de mortalidad (4.8%, 4.1%, and 7.4%, en los pacientes que reciben amoxicilina, cefdinir o placebo respectivamente)

- **Gastroenterología**

#### Análisis refractométrico para el diseño de una nutrición parenteral pediátrica

Calculating the refractive index for pediatric parenteral nutrient solutions. Nelson S, Barrows J, Haftmann R, Helm M, MacKay M. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:350-355

Se evalúa el empleo de la refractometría como control de calidad en la elaboración de nutrición parenteral pediátrica. Mediante este método se determina la cantidad de glucosa y aminoácidos en la mezcla.

#### Preparación intestinal con soluciones de polietilenglicol

Polyethylene glycol powder solution versus senna for bowel preparation for colonoscopy in children. Terry NA, Chen-Lim ML, Ely E et al. *JPGN* 2013; 56: 215-9.

La administración de grandes volúmenes de solución de polietilenglicol (PEG) y su sabor pueden ser obstáculos a la hora de preparar el intestino para una colonoscopia. En este estudio se compara la eficacia de la solución de PEG frente al senna para la preparación intestinal antes de una colonoscopia. La preparación fue correcta para el 88% de los pacientes del grupo PEG frente al 29% del grupo senna. Ambas preparaciones fueron bien toleradas.

#### Colitis ulcerosa y 5-ASA

Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J et al. *JPGN* 2013; 56: 12-8.

En este estudio se incluyeron 213 pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa que recibieron ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en los primeros 30 días tras el diagnóstico. Al cabo de 1 año, el 40% de los pacientes estaban en remisión, sin tratamiento con corticoides y sin necesidad de tratamiento de rescate con inmunomoduladores, biológicos o colectomía.

#### Miositis y omeprazol

Omeprazole-induced myositis in a child receiving triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Visruthan NK, Boo PK, Kader A, Ping CH, Ong C. *JPGN* 2012; 55: 338-9.

Se presenta el caso de un niño tratado con claritromicina, amoxicilina y omeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*. A los 10 días del inicio del tratamiento presenta toxicidad muscular atribuida al omeprazol. Se suspendió el omeprazol y a partir de los 2 días la mialgia empezó a remitir.

#### Efectos hemodinámicos del omeprazol por vía intravenosa en niños en estado crítico.

M.J. Solana, J. López-Herce, M. Botrán, J. Urbano, J. del Castillo, B. Garrido. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78: 167-72.

Los pacientes críticos frecuentemente presentan inestabilidad hemodinámica que puede empeorar por la administración de algunos fármacos. El omeprazol es un fármaco muy empleado en la profilaxis de la hemorragia digestiva en estos pacientes, pero se desconocen sus efectos cardiovasculares. Para evaluarlos, se realizó un estudio en 37 pacientes críticos (1 mes a 14 años) de los cuales 19 recibieron omeprazol iv 0,5 mg/kg/12 h, y 18 pacientes recibieron 1 mg/kg/12 h. Se evaluaron los cambios hemodinámicos producidos. Todos los pacientes recibieron dopamina y 14 adrenalina. No se produjeron modificaciones significativas en ninguna de las variables estudiadas. Ningún paciente precisó modificación del tratamiento inotrópico. No se objetivaron diferencias entre las 2

dosis de omeprazol.. Los autores concluyen que omeprazol iv es un fármaco hemodinámicamente seguro en niños críticos, a cualquiera de las 2 dosis utilizadas.

- **Nefrología**

[Guía de tratamiento de la hiperfosfatemia.](#)

Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. Developed by the Centre for Clinical Practice at NICE. March 2013

Guía de tratamiento de la hiperfosfatemia en adultos y niños, con recomendaciones dietéticas y sobre el uso de quelantes del fósforo como son las sales de calcio, sevelamer y sales de aluminio.

- **Neurología/psiquiatría**

[Psicosis y esquizofrenia en niños y adultos jóvenes](#)

Psychosis and schizophrenia in children and young adults Recognition and management. NICE guidelines. January 2013.

Guía clínica del manejo y tratamiento del niño y adulto joven con psicosis y esquizofrenia.

[Dexmedetomidina para realizar electroencefalogramas](#)

Intramuscular dexmedetomidine: an effective route of sedation preserves background activity for pediatric electroencefalogramas. Mason KP, Lubisch N, Robinson F, Roskos R, Epstein MA. J Pediatr 2012; 161: 927-32.

Se presenta la dexmedetomidina por vía intramuscular (dosis entre 1 y 4,5 mcg/kg) como una alternativa al hidrato de cloral por vía oral para conseguir la sedación en niños a los que debe realizarse un electroencefalograma. La dexmedetomidina es un agonista  $\alpha$ -2 selectivo, que administrado por vía intravenosa, se utiliza como sedante en pacientes de cuidados intensivos. Presenta como ventajas una semivida corta y ausencia de efectos sobre el centro respiratorio.

- **Nutrición y metabolismo**

[Compatibilidad entre fármacos y nutrición parenteral en neonatos](#)

Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration. Fox LM, Wilder AG, Foushee JA. Am J Health Syst Pharm 2013;70: 520-524.

El artículo estudia la compatibilidad de diferentes medicamentos con la nutrición parenteral para neonatos. Amiodarona, pentobarbital, fenobarbital y rifampicina no resultaron compatibles para la administración en Y con la nutrición.

- **Oncología/hematología**

[Nuevos abordajes en el desarrollo de fármacos antineoplásicos de uso en niños y adolescentes.](#)

New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. G Vassal, CM Zwaan, D Ashley, MC Le Deley, D Hargrave, P Blanc and PC Adamson. Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):e117-24.

A pesar de los grandes avances en el abordaje terapéutico del cáncer en los últimos 40 años, el 20% de los niños con cáncer fallecen debido a la enfermedad, y el 40% de los que sobreviven, lo hacen con efectos adversos. A pesar de que se han llevado a cabo muchas iniciativas reguladoras en los últimos 15 años tanto en Estados Unidos como en Europa, el desarrollo de nuevos fármacos para este grupo de pacientes resulta insuficiente. En este artículo se detallan algunas de las nuevas estrategias y diseños innovadores para su desarrollo.

[¿La ciprofloxacina previene la fiebre en el paciente neutropénico?](#)

Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: e94-e98.

La ciprofloxacina puede prevenir la fiebre en pacientes neutropénicos pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, en la fase de inducción de la quimioterapia, con buena tolerancia y sin efectos adversos severos. Cabe estudiar el efecto sobre la flora intestinal a largo plazo.

#### Dosificación de enoxaparina en niños obesos.

Comparison of anti-Xa levels in obese and non-obese pediatric patients receiving treatment doses of enoxaparin. Richard AA, Kim S, Moffett BS, Bomgaars L, Mahoney D, Yee DL. J pediatr 2013; 162: 293-6.

La dosificación de la enoxaparina en pacientes pediátricos obesos según su peso corporal supone unas concentraciones iniciales de factor anti-Xa superiores a las determinadas en pacientes no obesos, pero no requieren ajuste de dosis. Por otra parte, los pacientes obesos necesitan una monitorización más estrecha para evitar la sobredosificación y los eventos hemorrágicos.

- **VIH**

#### Documento de consenso sobre el tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH

Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2ª Edición. Año 2012

El Grupo Colaborativo Español de VIH Pediátrico (CEVIHP), la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Asociación Española de Pediatría (AEP) y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) suscriben el documento de consenso con las recomendaciones respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH.

Se establecen las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en niños con infección por VIH-1. Estas recomendaciones se han consensado por un panel de expertos del PNS y la SEIP. Para ello, se han revisado los resultados de farmacocinética, eficacia y seguridad de los estudios pediátricos presentados en congresos y publicados en revistas biomédicas (Embase y Pubmed). Se ha elaborado un método de evaluación objetiva y estructurada para priorizar el momento y los esquemas terapéuticos de inicio. La fuerza de cada recomendación (A,B,C) y el grado de evidencia (I,II,III) se basan en los criterios de la IDSA

#### **Nuevas indicaciones y extensiones de uso**

- Humira® (ADALIMUMAB): se amplia su indicación a la artritis idiopática juvenil poliarticular. Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. Anteriormente el límite de edad para su uso era de 4 años.
- Pegasys® (PEGINTERFERÓN ALFA-2A): se amplia su indicación a la Hepatitis C crónica en pacientes pediátricos a partir de los 5 años de edad. Peginterferón alfa-2A en combinación con ribavirina está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, en niños y adolescentes a partir de los 5 años de edad, que no hayan sido tratados previamente. Cuando se decida iniciar el tratamiento en la infancia debe tenerse en cuenta que esta terapia de combinación

inhibe el crecimiento. No se sabe si esta inhibición del crecimiento es reversible por lo que se debe evaluar caso por caso la pertinencia del tratamiento.

- [CHMP recommends approval of sodium phenylbutyrate \(Pheburane®\) for urea cycle disorders](#)

La Agencia Europea del Medicamento ha autorizado la comercialización de fenilbutirato sódico 483mg/g por gránulo como adyuvante en la terapia de desórdenes del ciclo de la urea, en neonatos y niños mayores con historial de encefalopatía hiperamonémica.

- [CHMP recommends extension of eculizumab \(Soliris®\) paroxysmal nocturnal haemoglobinuria indication to include children](#)

La Agencia Europea del Medicamento ha recomendado el uso de eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna en niños. Ya estaba autorizado en niños en el Síndrome urémico hemolítico atípico.

## Alertas

[Cinacalcet \(Mimpara®\): Notificación de un caso mortal con hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría.](#) Indicaciones:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis.
- La reducción de la hipercalcemia en pacientes con: carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario.
- 

## Enlaces de interés

Desde el 17 de Diciembre ya está disponible y de libre acceso, el Pediamecum, un formulario on-line de uso de medicamentos en pediatría, desarrollado por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. [www.pediamecum.es](http://www.pediamecum.es)

Pediamécum es una base de datos documental de los principios activos de uso común en pediatría, con fichas que se pueden consultar en línea por índice alfabético, por el nombre del principio activo o por cualquier palabra que aparezca en su contenido, y descargar en formato pdf.

Al final de cada ficha existe un breve formulario por si desea enviar al Comité de Medicamentos de la AEP sus observaciones sobre la materia consultada. Estos comentarios no serán publicados en tiempo real. No obstante, el Comité se reserva el derecho a incorporarlos a la ficha correspondiente.

## Cursos y congresos de interés

3<sup>er</sup> webinar promovido por GRIP sobre la formulación magistral en pediatría. Tendrá lugar el Jueves 16 de Abril a las 16:00h. Su título sera "**Compounding and Manipulating Medicines for Children - Problems and Solutions**" presentado por **David Woods** de la Universidad de Otago, Nueva Zelanda. Inscripción gratuita en [grip@mcrn.org.uk](mailto:grip@mcrn.org.uk)

**Jornada sobre el uso correcto y racional de los medicamentos en pediatría.** Organizado por los Servicios de Pediatría y Farmacología clínica del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda/ Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Lugar: Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. 4 Abril 2013. Acceso libre hasta completar aforo (300 personas). Inscripción gratuita online en <http://bit.ly/WobxoX>

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

## **Utilización de aprepitant como antiemético en oncohematología pediátrica y protocolo de antiemesis para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en pediatría.**

Begoña Arce Abaitua\*, Silvia Martín Prado\*, Carmen Hernández Marques\*\*, Mercedes Galván\*\*\*

\* S<sup>o</sup> de Farmacia. Hospital Infantil Niño Jesús

\*\* S<sup>o</sup> de Oncología. Hospital Infantil Niño Jesús

\*\*\* S<sup>o</sup> de Farmacia. Hospital Unversitario Virgen Del Rocio

### **1. TÍTULO DEL PROTOCOLO**

Utilización de aprepitant como antiemético en Oncohematología Pediátrica

### **2. JUSTIFICACIÓN**

Uno de los efectos más molestos asociados a la quimioterapia son las náuseas y los vómitos (1,2). Además de empeorar la calidad de vida de los pacientes, pueden posponer la administración de la quimioterapia o reducir la dosis de los siguientes ciclos (3,4).

Las náuseas y vómitos inducidas por quimioterapia (NVIQ) se clasifican en agudos, tardíos o anticipados (5). Los agudos empiezan en los minutos siguientes a la quimioterapia y se resuelven en un plazo de 24 horas. Los tardíos pueden durar varios días y los vómitos anticipados se pueden producir en cualquier momento anterior a la administración de la quimioterapia.

En la actualidad el tratamiento habitual para la prevención de las NVIQ en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia moderada o altamente emetógena consiste en un antagonista de la 5-HT<sub>3</sub> combinado con un corticoesteroide (6). Nos obstante, las náuseas y los vómitos siguen representando un problema importante en un número significativo de niños tratados con quimioterapia a pesar del uso generalizado de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón), con o sin corticoesteroides, para la profilaxis antiemética. Por tanto, es necesario encontrar nuevas alternativas terapéuticas, como aprepitant y definir la utilización del mismo en población pediátrica.

Aprepitant (7) es un antagonista de la sustancia P (receptor de la neurocina 1 (NK1)) potente y selectivo que se administra en combinación con otros antieméticos para prevenir NVIQ. Este fármaco fue autorizado en 2003 para adultos en la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a los ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia altamente emetógena (incluido el cisplatino a dosis altas). En 2005 fue aprobado también para quimioterapia moderadamente emetógena. En adultos tiene la

indicación siempre asociado a un antagonista anti-HT3 y dexametasona. Aprepitant no cuenta con indicación autorizada para administración en niños. Existen tres ensayos clínicos ya finalizados para aprepitant en niños:

- Aprepitant vía oral frente a ondansetrón iv en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. No se detalla por no llevarse a cabo en la indicación que nos ocupa. (Identificador: NCT00699894)
- Aprepitant + antagonista 5HT<sub>3</sub> + dexametasona en pacientes con tumores de células germinales. Ensayo de eficacia, fase III, randomizado, cruzado y doble ciego. El objetivo principal es comparar el aprepitant con placebo en adición al régimen estándar de profilaxis antiemética en términos de prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos (medido como la proporción de pacientes con respuesta completa). Actualmente está en curso, comenzó en Diciembre 2007 y finalizó en Febrero 2011. No hay publicaciones del mismo. (Identificador: NCT00572572).
- Estudio MK0869 para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes adolescentes. En el apartado de eficacia y seguridad de este resumen realizamos un análisis del mismo (Gore L 2009). (Identificador: NCT00080444).

A fecha febrero de 2013 están en curso los siguientes ensayos clínicos:

ENSAYO CLÍNICO	DESCRIPCIÓN	ESTADO
A Study to Evaluate the Anti-emetic Effect of Aprepitant Versus Placebo as an Add-on Therapy in Children and Adolescent Receiving Chemotherapy: A Randomized, Doubly Blinded Controlled Trial (Identificador: NCT01402024)	- Fase III, randomizado, paralelo y doble ciego. - Estudio de la eficacia y seguridad de aprepitant. - Variables principales: nº episodios de náuseas y vómitos, duración de las náuseas (h) y severidad de las náuseas (escala numérica ESAS). - Brazos: grupo experimental (aprepitant+dexametasona+ondansetrón) y grupo control (placebo+dexametasona+ondansetrón). En función del peso, los niños se trataron el primer día con aprepitant 80 mg (15-40 Kg) o 125 mg (41-65 Kg).	Inicio: agosto 2011. En la actualidad reclutando pacientes

<p>Relative Bioavailability of an Extemporaneous Oral Suspension of Aprepitant in Adolescents (Identificador: NCT01249001)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase II, randomizado, cruzado, abierto.</li> <li>- Estudio de biodisponibilidad.</li> <li>- Variable principal: Biodisponibilidad de la suspensión oral de aprepitant en relación con la cápsula.</li> <li>- Brazos: Dos grupos experimentales, en el primero se pasa de la suspensión oral (primer ciclo) a la cápsula (segundo ciclo) y en el segundo al revés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inició en octubre 2010.</li> <li>-Actualmente en reclutamiento, prevista finalización para octubre 2012.</li> </ul>
<p>A Multi-center, 2-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics Safety and Tolerability of Aprepitant in Pediatric Patients Undergoing Surgery (Identificador: NCT00819039)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase I, randomizado, paralelo, doble ciego.</li> <li>- Estudio farmacocinético.</li> <li>- Variables principales: Concentraciones plasmáticas postoperatorias de aprepitant y parámetros farmacocinéticas, seguridad y tolerabilidad de aprepitant.</li> <li>- Brazos: grupo 1 (aprepitant), grupo 2 (aprepitant+placebo) y grupo 3 (ondansetrón+placebo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inició en enero 2009.</li> <li>-Actualmente en reclutamiento, prevista finalización para marzo 2013.</li> </ul>
<p>A Multicenter, Open-Label, 5-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Aprepitant and Fosaprepitant Dimeglumine in Pediatric Patients Receiving Emetogenic Chemotherapy (Identificador: NCT00818259)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase I, randomizado, abierto.</li> <li>- Estudio farmacocinético.</li> <li>- Variables principales: Concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos de aprepitant y seguridad y tolerabilidad de fosaprepitant y aprepitant en base a la monitorización de los efectos adversos.</li> <li>- Brazos: 5 brazos, los pacientes se agrupan por rangos de edad y se comparan fosaprepitant y aprepitant en diferentes regímenes (en base a concentraciones plasmáticas) con placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inició en febrero 2009.</li> <li>-Actualmente en reclutamiento, prevista finalización para junio 2013.</li> </ul>
<p>A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Efficacy and Safety of Aprepitant for the</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase III, randomizado, paralelo, doble ciego.</li> <li>- Estudio de eficacia.</li> <li>- Variable principal: porcentaje de pacientes con respuesta completa (más de 120 h tras quimioterapia).</li> <li>- Brazos: grupo 1 (aprepitant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inició en septiembre 2011.</li> <li>-Actualmente en reclutamiento, prevista finalización para agosto 2013.</li> </ul>

Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Pediatric Patients (Identificador: NCT01362530)	+ondansetrón) y grupo 2 (placebo+ondansetrón). Para pacientes de 12-17 años se utilizó la presentación en cápsulas y para pacientes menores de 12 años la solución oral.	
Aprepitant and Granisetron for the Prophylaxis of Radiation Induced Nausea and Vomiting - A Pilot Study (Identificador: NCT01183481)	- Fase II, abierto. - Estudio de eficacia. - Variable principal: proporción de pacientes que no experimentan náuseas o vómitos, sin necesitar antieméticos de rescate, para los días 2-10 siguientes a la radioterapia. - Brazos: Un único brazo experimental de aprepitant+granisetron.	-Inició en diciembre 2010. -Actualmente en curso aunque aún no se han reclutado pacientes.

### 3. EVIDENCIA

El único ensayo disponible sobre eficacia y seguridad con resultados ya publicados en población pediátrica es el siguiente:

Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability [Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, Carides AD, Taylor A, Devandry S, Valentine J, Evans JK, Oxenius B; Adolescent Aprepitant in Cancer Study Group.. \*Pediatr Blood Cancer\*. 2009; 52:242-7. \(8\)](#)

**Nº de pacientes:** 52

**Diseño:** Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo.

**Tratamiento grupo activo y grupo control:**

- Grupo activo: Aprepitant (125 mg D1+ 80mg D2/D3)+Dexametasona (8mg D1+ 4mg D2/D3/D4) +Ondansetrón (0.15 mg/Kg,3 dosis D1/D2).
- Grupo control: Dexametasona (16mg D1+ 8mg D2/D3/D4) +Ondansetrón (0.15 mg/Kg,3 dosis D1/D2).

**Criterios de inclusión:** Pacientes de 11-19 años, con diagnóstico confirmado de neoplasia y un índice de Karnofsky >60% que reciben quimioterapia emetógena o han presentado intolerancia previa a la quimioterapia por NVIQ.

**Criterios de exclusión:** Disfunción orgánica significativa, infección activa, otras condiciones médicas no controladas, embarazo, necesidad de medicación concomitante contraindicada, rescate de células madre o trasplante, tratamiento con otro fármaco en investigación 4 semanas antes o tratamiento previo con aprepitant.

**Pacientes:** 52 pacientes reclutados. 2 no cumplían criterios y 46 fueron randomizados. Debido al ritmo lento de inclusión, 4 pacientes recibieron aprepitant (abierto) de acuerdo al diseño del estudio.

**Tipo de análisis:** Por intención de tratar modificado.

**Resultados:**

**Variables de eficacia:** Los resultados sugieren una posible diferencia entre ambos grupos, a favor

el grupo activo (tratamiento con aprepitant). No obstante, la falta de significación estadística puede deberse al tamaño muestral, que resulta demasiado pequeño.

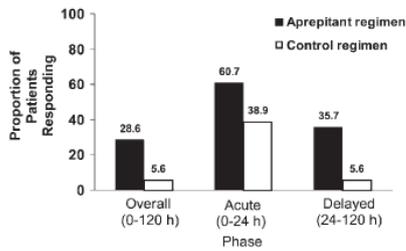


Fig. 1. Proportions of adolescent patients with Complete Response (no vomiting and no use of rescue therapy) in the overall (0–120 hr), acute (0–24 hr), and delayed (24–120 hr) phases, for patients receiving blinded aprepitant triple therapy (N = 28) or control regimen (N = 18).

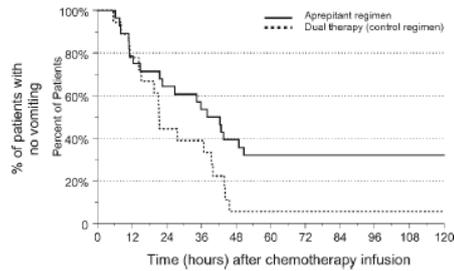


Fig. 2. Time to first vomiting from 0–120 hr postchemotherapy (overall 5-day study period), using modified intention-to-treat population for patients receiving blinded aprepitant triple therapy (N = 28) or control regimen (N = 18).

**VARIABLES DE SEGURIDAD:** No existen diferencias significativas entre ambos grupos. El evento adverso relacionado con el fármaco más frecuente para los pacientes con aprepitant fue el hipo (15.6%).

	GRUPO ACTIVO (N=32)	GRUPO CONTROL (N=18)
>1 evento adverso	84.4%	72.2%
Eventos adversos relacionados con el fármaco	21.9%	5.6%
Eventos adversos serios	31.3%	16.7%
>1 evento adverso de laboratorio	18.8%	33.3%
Infecciones	9.4%	22.2%
Náuseas	21.9%	22.2%
Vómitos	21.9%	16.7%
Toxicidad:		
- Neutropenia	6.3%	16.7%
- Leucopenia	9.4%	16.7%
- Hipopotasemia	3.1%	11.1%

**Observaciones:** El estudio incluye un análisis farmacocinético, en el que se pone de manifiesto que la edad y el área corporal no afectan a los parámetros farmacocinéticos.

Por otra parte también existen publicadas dos series de casos:

Aprepitant use in children, adolescents, and young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). [Choi MR](#), [Jiles C](#), [Seibel NL](#). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 ;32:e268-71. (9)

- **Estudio retrospectivo** en población pediátrica.
- Nº de pacientes: **32 pacientes** (un total de 146 ciclos de quimioterapia revisados).
- **Media de edad: 10 años (32 meses-18 años).**
- 23 pacientes habían recibido QT altamente emetógena y 9 moderadamente emetógena.
- Los regímenes antieméticos consistieron en: aprepitant \* +ondansetrón (0.15 mg/Kg/d TID) +dexametasona (0.15 mg/Kg, máx. 20 mg) (Régimen 1: 20 pacientes) y aprepitant+ ondansetrón (Régimen 2: 12 pacientes).
- \* **Aprepitant se dosifica en función del peso:** >20 Kg, 125 mg D1+ 80 mg D2/D3; <20 Kg: 80 mg D1/D2/D3; <15 Kg, 80 mg D1+ 40mg D2/D3.
- **Resultados:** el 59,4 % de los pacientes no presentaron náuseas y vómitos o se consideró que fueron mínimos. En un 7% de los pacientes persistieron las náuseas a pesar de la administración del aprepitant.

**TABLE 2.** Antiemetic Regimens, Aprepitant Doses, and Patient Response

	Patients, n (%)
Regimen 1*	20 (62.5)
Regimen 2†	12 (37.5)
Aprepitant dose 1‡	24 (75)
Aprepitant dose 2§	7 (22)
Aprepitant dose 3	1 (3)
Response	
Minimal or no CINV	19 (59.4)
No resolution of symptoms	7 (21.8)
Unknown	6 (18.8)

\*Aprepitant + ondansetrón (0.15 mg/kg IV TID) + dexamethasone (0.15 mg/kg IV, max dose 20 mg) 30 min. before chemotherapy.

†Aprepitant + ondansetrón (0.15 mg/kg IV TID).

‡125 mg PO day 1, 80 mg days 2 & 3.

§80 mg PO days 1-3.

||80 mg PO day 1, 40 mg days 2 & 3.

CINV indicates chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Smith AR, Repka TL, Weigel BJ. **Aprepitant** for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 ;45:857-60. (10)

Caso 1	Caso 2	6 pacientes pediátricos
<p>Niña de 16 años, osteosarcoma no metastático, inicio QT con cisplatino, adriamicina y metotrexato.</p> <p>Antiémesis: inicialmente dexametasona (3mg c/8h)+ondansetrón (0.04 mg/Kg/h). Rescate con lorazepan y difenhidramina. Tras alta reingresa por deshidratación debido a NVIQ.</p> <p>En el 2ºciclo QT se añade aprepitant 80 mg D1/D2/D3 , y no precisa reingreso.</p> <p>En el tercer ciclo QT se pauta aprepitant 125mg D1</p>	<p>Niño, 17 años, recaída de rabdomiosarcoma metastático, QT con irinotecan.</p> <p>Antiemesis: en el 1ºciclo con ondansetrón. Presenta náuseas y vómitos.</p> <p>En el 2ºciclo se pauta aprepitant 125mg D1 y 80 mg D2/D3, el paciente no presenta emesis.</p>	<p>Niños, 12-17 años.</p> <p>Ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Tratamiento grupo activo: aprepitant (125 mg D1 y 80 mg D2/D3) +dexametasona (12mg D1 y 8mg D2/D3/D4)+ ondansetrón ( 3 dosis IV 0.15 mg/Kg).</p> <p>Tratamiento grupo control: placebo aprepitant + dexametasona (20mg D1 y 8mg D2/D3/D4)+ ondansetrón ( 3 dosis IV 0.15 mg/Kg).</p> <p>Todos los pacientes pesaban más de 40Kg, no habían sido tratados previamente con cisplatino</p>

<p>y 80 mg D2/D3, la paciente no presenta emesis.</p>		<p>y tenían diagnóstico de sarcoma. Todos recibieron un régimen de QT con ciplatino+ otros citostáticos. Los 3 pacientes tratados con aprepitant obtuvieron respuesta completa (no emesis ni uso de terapia de rescate) frente a 2 de los 3 tratados con el régimen estándar.</p>	
---	--	---	--

#### 4. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO: APREPITANT EN PEDIATRÍA

##### 4.1 Fases

- Comprobación diagnóstica: Paciente oncológico que recibe quimioterapia clasificada como moderada o altamente emetógena.
- Verificación de indicaciones y contraindicaciones:  
Se seguirá el protocolo de antieméticos aprobado en el hospital (ANEXO 1), APREPITANT se utilizará en las siguientes circunstancias:
  - Pacientes > 18 años que reciban quimioterapia altamente emetógena.
  - Pacientes  $\geq 12$  años y/o  $\geq 40$  kg que reciban quimioterapia altamente emetógena (adjuntarán a la solicitud el consentimiento informado).
  - Pacientes > 18 años que reciban quimioterapia moderadamente emetógena y que en ciclos previos no hayan respondido al tratamiento combinado de ondansetrón y dexametasona.
  - Pacientes  $\geq 12$  años y/o  $\geq 40$  kg que reciban quimioterapia moderadamente emetógena y que en ciclos previos no hayan respondido al tratamiento combinado de ondansetrón y dexametasona (adjuntaran a la solicitud el consentimiento informado).

Contraindicaciones: ver sección "tratamiento farmacológico".

- Posología y duración estimada del tratamiento:  
La posología en adultos es 125 mg el primer día de la quimioterapia (1h antes) y 80 mg los días 2 y 3.
- Seguimiento de eficacia: criterios de eficacia  
Se considerará que el fármaco ha sido eficaz cuando el paciente no presente náuseas o vómitos ni requiera antieméticos de rescate.
- Seguimiento de la seguridad.

En base al perfil de reacciones adversas (se describen en el apartado tratamiento farmacológico) se recomienda hacer seguimiento de las enzimas hepáticas así como de la ingesta dietética. Se controlará si el paciente presenta astenia/cansancio, estreñimiento o cefalea.

#### **4.2 Tratamiento farmacológico: aprepitant.**

Aprepitant está comercializado como EMEND®. Son cápsulas duras con presentaciones de 125 mg y 80 mg. La posología en adultos es 125 mg el primer día de la quimioterapia (1 h antes) y 80 mg los días 2 y 3. En caso necesario pueden abrirse las cápsulas y dispersarse en agua o comida siempre y cuando se administre inmediatamente.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena fueron: hipo, astenia/cansancio, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), estreñimiento, cefaleas y anorexia. La reacción adversa más frecuente comunicada con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena fue fatiga.

##### *- Contraindicaciones del tratamiento con aprepitant:*

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Co-administración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida.

##### *- Advertencias y precauciones en el tratamiento con aprepitant:*

- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos, administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina.
- La combinación con irinotecán puede provocar un aumento de toxicidad.
- La administración concomitante con alcaloides del cornezuelo de centeno pueden provocar aumento de toxicidad.
- La administración conjunta de aprepitant con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina, comunicado como coeficiente internacional normalizado. En pacientes en tratamiento crónico con warfarina el INR debe vigilarse estrechamente.

- La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de aprepitant y durante 28 días después de la administración.
- *Advertencia sobre excipientes:*
  - EMEND® contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
- *Interacciones:*
  - Dexametasona: La dosis habitual de dexametasona oral debe reducirse aproximadamente en un 50 % cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de aprepitant. Esta recomendación sólo se aplicará a menores de 18 años.
  - Metilprednisolona: La dosis habitual de metilprednisolona intravenosa debe reducirse aproximadamente un 25 %, y la dosis habitual de metilprednisolona oral debe reducirse aproximadamente un 50 %.
  - Midazolam: Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) deben tenerse en cuenta al administrar estos fármacos conjuntamente con aprepitant (125 mg/80 mg).
  - Warfarina: En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) debe vigilarse estrechamente durante el tratamiento con aprepitant y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de aprepitant en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
  - Anticonceptivos hormonales: La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de aprepitant y durante 28 días después de la administración.
  - La administración concomitante de aprepitant con principios activos que sean inductores potentes de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) debe evitarse ya que la combinación provoca reducciones de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
  - La administración concomitante de aprepitant con principios activos que sean inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) debe abordarse con precaución, ya que la

combinación provoca una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

#### **4.3 Aprepitant: adaptación de la presentación comercial a la administración en niños.**

Se puede dispersar el contenido de la cápsula en agua o comida siempre y cuando se administre inmediatamente después de su dispersión (información proporcionada por el laboratorio).

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

Falta de eficacia, entendiendo ésta como la ausencia de náuseas y vómitos.

#### **4.5 Evaluación económica del tratamiento**

El coste del tratamiento completo (3 días) asciende a 56 euros.

#### **5. Conflicto de intereses.**

No hay conflicto de intereses

#### **6. Conclusiones: lugar en la terapéutica.**

Tal y como se contempla en el protocolo de antieméticos (ANEXO 1), aprepitant se utilizará en las siguientes circunstancias:

- Pacientes > 18 años que reciban quimioterapia altamente emetógena.
- Pacientes  $\geq 12$  años y/o  $\geq 40$  kg que reciban quimioterapia altamente emetógena (adjuntarán a la solicitud el consentimiento informado).
- Pacientes > 18 años que reciban quimioterapia moderadamente emetógena y que en ciclos previos no hayan respondido al tratamiento combinado de ondansetrón y dexametasona.
- Pacientes  $\geq 12$  años y/o  $\geq 40$  kg que reciban quimioterapia moderadamente emetógena y que en ciclos previos no hayan respondido al tratamiento combinado de ondansetrón y dexametasona (adjuntaran a la solicitud el consentimiento informado).

#### **7. BIBLIOGRAFÍA:**

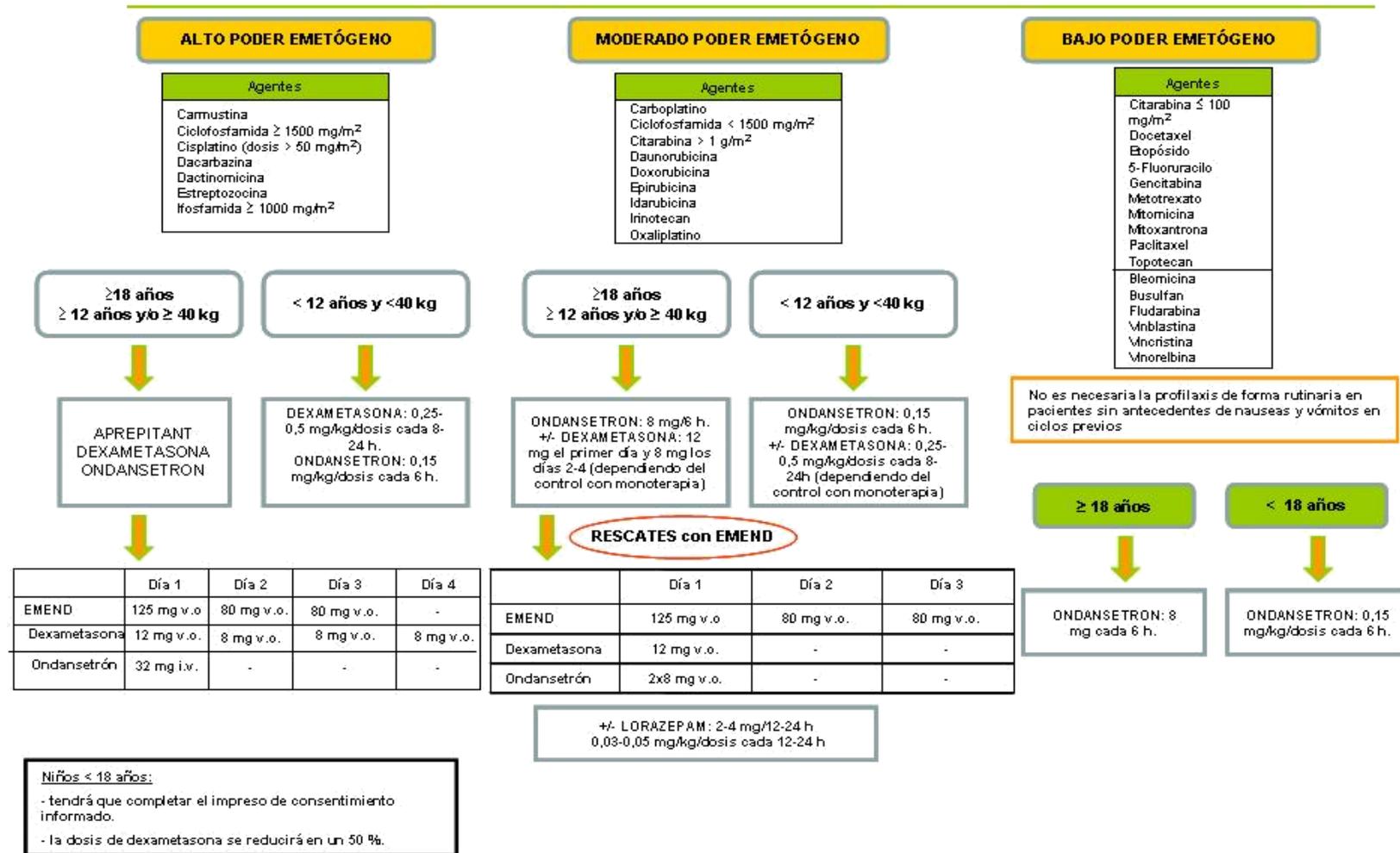
1. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PIM, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. Br J Cancer 1997; 76 (8): 1055-61.
2. OoTH, Hesketh PJ. Drug insight: new antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nature Clinical Practice Oncology 2005; 2 (4): 196-201.
3. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, et al. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19 (2): 203-8.
4. Roila F, Aapro M, Stewart A. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. Support Care Cancer 1998; 6: 215-20.

5. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nursing* 2002; 6: 94-102.
6. Kris Mg, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24:2932-47.
7. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . URL:<http://www.aemps.gob.es/>. Accessed: 2011-11-21.
8. Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V et al. Aprepitant in Adolescent Patients for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:242-247.
9. [Choi MR](#), [Jiles C](#), [Seibel NL](#). Aprepitant use in children, adolescents, and young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 O;32:e268-71.
10. Smith AR, Repka TL, Weigel BJ. **Aprepitant** for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 ;45:857-60.

## **7. ANEXOS: ESQUEMA DEL PROTOCOLO DE ANTIEMESIS PARA LA PREVENCIÓN DE NAUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA**

# ANEXO 1: PROTOCOLO DE ANTIEMESIS PARA LA PREVENCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA EN PEDIATRÍ

## QUIMIOTERAPIA



---

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

Autores: Pozas M Hernández Y, Cabaña MJ, Pozas M, Martínez-Llamazares C, Villalonga M, Feal B, Alvarez 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

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