

Actualización en fármacos para Pediatría



B. López García, S. Ortonobes Roig, M. Florit Sureda, M. Espona Quer

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El arsenal terapéutico para niños y adolescentes es más limitado que para adultos, sin embargo, nuevos fármacos que demuestran su eficacia y seguridad en la población pediátrica se van incorporando año tras año. La mayoría de estos fármacos son anticuerpos monoclonales o fármacos biológicos. A pesar de que generalmente su prescripción, dispensación y seguimiento se realiza en el medio hospitalario por otros especialistas pediátricos, es interesante conocer estos fármacos y su aplicación en la población pediátrica puesto que pueden tener repercusión en la salud de nuestros pacientes.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) durante 2013 y 2014 solo ha aprobado el dolutegravir como fármaco nuevo y con indicación en Pediatría. Sin embargo, se han aceptado nuevas indicaciones en Pediatría de otros fármacos que ya disponían de aprobación para su uso en la población pediátrica¹.

A continuación se presentan de forma resumida estas nuevas indicaciones, destacando los aspectos más relevantes sobre sus usos y precauciones. Hay que tener en cuenta que son medicamentos nuevos y los datos de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados.

NUEVO FÁRMACO CON INDICACIÓN EN PEDIATRÍA

Dolutegravir (Tivicay®)

Es un **antirretroviral** contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actúa inhibiendo el enzima integrasa del VIH, bloqueando la transferencia de la cadena genética del retroviral al genoma del huésped, paso esencial para el ciclo de replicación del virus.

Dolutegravir¹ está aprobado, siempre en combinación con otros antirretrovirales, para tratar adultos y adolescentes, a partir de 12 años de edad, infectados con el **VIH tipo 1**. La indicación para población pediátrica se restringe a adolescentes entre 12 y 17 años, con un peso al menos de 40 kg, infectados por el VIH tipo 1 y sin resistencia a otros inhibidores de la integrasa. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg una vez al día.

En los estudios realizados en población pediátrica no se registraron reacciones adversas adicionales más allá de las reportadas en la población adulta, siendo diarrea, náuseas y cefalea las observadas con más frecuencia.

NUEVAS INDICACIONES DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA¹⁻⁴

Adalimumab (Humira®)

Es un **anticuerpo monoclonal humanizado recombinante** que se administra de forma subcutánea. Se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) neutralizando su función biológica.

Ya estaba aceptado en Pediatría como tratamiento de segunda línea de la **artritis idiopática juvenil poliarticular activa** en niños a partir de cuatro años de edad y adolescentes y se ha ampliado a niños a partir de dos años. Otras indicaciones aprobadas en Pediatría son: como segunda línea en **artritis relacionada con entesitis activa y enfermedad de Crohn pediátrica activa grave** que no haya presentado respuesta a los fármacos de primera línea.

Se recomienda que los pacientes estén correctamente vacunados antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda la administración de vacunas vivas a los pacientes hasta tres meses después de acabar el tratamiento, ni a los bebés expuestos a

adalimumab intraútero durante los cinco meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre.

Los efectos secundarios más frecuentes son las infecciones, especialmente del tracto respiratorio.

Anakinra (Kineret®)

Es un agente **inmunosupresor** que inhibe la antiinterleucina humana 1 (IL-1). La nueva aprobación es para el tratamiento de los **síndromes periódicos asociados a la criopirina**, en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de ocho meses con un peso de 10 kg o más.

Hasta al momento solo estaba indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en segunda línea.

Inmunoglobulina humana normal (IGIV) (Privigen®)

Es un medicamento compuesto por **inmunoglobulina humana normal** producida a partir de plasma de donantes humanos.

Posee muchas indicaciones terapéuticas a partir del nacimiento, tanto para **inmunomodulación** (trombocitopenia inmunitaria primaria, síndrome de Guillain-Barré o enfermedad de Kawasaki) como para **tratamiento reconstitutivo**: síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración en la producción de anticuerpos, hipogammaglobulinemia o SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La nueva indicación, a pesar de la limitada evidencia que se dispone, es para la **polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica**.

Es importante tener en cuenta que la administración de la inmunoglobulina podría reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, por lo que se debe esperar tres meses antes de administrarlas. En el caso de la vacuna del sarampión, la disminución de la eficacia podría durar hasta un año, por lo que se recomienda comprobar la concentración de anticuerpos.

Canakimumab (Laris®)

Es un **anticuerpo monoclonal** que inhibe la antiinterleucina humana 1, neutralizando su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores de IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen. La IL-1 es una citocina proinflamatoria clave en las respuestas celulares inflamatorias y que se encuentra tanto en plasma como en líquido sinovial. Canakimumab se usa en enfermedades con sobreexpresión de IL-1, como los síndromes periódicos asociados a la criopirina. Se administra vía subcutánea.

Este año se ha ampliado la indicación a **artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa** en pacientes a partir de dos años

de edad que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo. Por falta de datos, no se deben administrar vacunas vivas a los pacientes que reciban tratamiento con este fármaco.

Antes de iniciar el tratamiento con canakimumab, los pacientes deberían haber recibido todas las vacunas recomendadas, incluyendo la vacuna antineumocócica y la vacuna de la gripe inactivada.

Catridecacog (NovoThirteen®)

Es un **factor XIII de la coagulación recombinante** indicado para el tratamiento profiláctico a largo plazo de hemorragias en pacientes adultos y pediátricos con **deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII**. Se ha extendido la indicación actual a los pacientes menores de seis años.

Darunavir (Prezista®)

Es un **inhibidor de la proteasa** que está indicado para el tratamiento del VIH en la población pediátrica a partir de tres años y al menos 15 kg de peso, siempre en combinación con otros antirretrovirales y combinado con un potenciador como ritonavir. Para poder realizar el ajuste de dosis se dispone ahora en el mercado de una suspensión oral.

El cambio de indicación permite que se administre en pacientes tanto pretratados como *naïve*.

Dado que darunavir contiene una molécula tipo sulfonamida, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Eculizumab (Soliris®)

Es un **anticuerpo monoclonal** humanizado que actúa uniéndose a la proteína del complemento C5 humana inhibiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal.

Las indicaciones ya autorizadas en el adulto son **hemoglobi-nuria paroxística nocturna** y **síndrome hemolítico urémico atípico**, ampliándose actualmente su indicación para el tratamiento en niños.

Se recomienda vacunar a los pacientes al menos dos semanas antes de empezar el tratamiento, contra el meningococo (preferiblemente con vacuna tetravalente conjugada MenACWY), contra *Haemophilus influenzae*, y con vacunas antineumocócicas 13 y 23 valentes. En caso contrario, los pacientes deberán recibir un tratamiento antibiótico profiláctico adecuado.

El perfil de seguridad de los ensayos clínicos en población pediátrica fue similar que en los adultos, siendo la reacción adversa más frecuente la cefalea y la más grave la septicemia meningocócica.

Entecavir (Baraclude®)

Es un **análogo de nucleósidos activo frente a la polimerasa del virus de la hepatitis B**. Está indicado para el tratamiento de la hepatitis crónica en adultos.

Recientemente se ha ampliado la indicación a la población pediátrica a partir de dos años de edad, para el tratamiento de la **infección crónica por el virus de la hepatitis B**. Para ello, está disponible una solución oral.

Everolimus (Votubia®)

Es un **inhibidor selectivo de mTOR**, una serina-treonina-proteasa cuya actividad está desregulada en diferentes cánceres.

Está indicado en el tratamiento de pacientes con **astrocitoma subependimario de células gigantes** asociado con el complejo **esclerosis tuberosa** que requieren intervención terapéutica pero no son susceptibles a cirugía, incluso en pacientes menores de tres años. Ya se encontraba autorizado para el tratamiento en adultos del angiomiolipoma renal asociado con esclerosis tuberosa.

Durante el tratamiento no se recomienda el uso de vacunas vivas. Las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes fueron similares a las observadas en adultos, con la excepción de las infecciones, que se presentaron en mayor frecuencia en niños menores de tres años.

Imatinib (Glivec®)

Es un **antineoplásico oral** que se utiliza para el tratamiento de diversas leucemias por su inhibición potente de la tirosina quinasa Bcr-Abl, así como de otros receptores.

La nueva indicación en el paciente pediátrico es para la **leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo** en combinación con quimioterapia. Ya tiene otras indicaciones aprobadas para Pediatría, como leucemia mieloide crónica en pacientes que no se pueden trasplantar.

Se recomienda un seguimiento estrecho del crecimiento de los niños ya que se han recogido casos de retraso de crecimiento.

Omalizumab (Xolair®)

Es un **anticuerpo monoclonal humanizado** indicado en niños a partir de seis años como tratamiento adicional en **asma alérgico grave persistente** mediado por IgE a pesar de usar corticoides y agonistas β_2 inhalados de larga duración.

Este año se amplía la indicación a **urticaria crónica espontánea** en pacientes a partir de 12 años que tienen una respuesta insuficiente al tratamiento con antihistamínicos H_1 .

Paliperidona (Invega®)

Es un metabolito activo de la risperidona, un **antipsicótico** que se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, ampliando su indicación a la población pediátrica a partir de 15 años.

Es un comprimido de liberación prolongada que se administra una vez al día, generalmente por la mañana. Se puede modificar la hora de administración para mejorar el efecto sedante en la población pediátrica. Se debe evaluar clínicamente el estado endocrinológico de los pacientes debido a la hiperprolactinemia prolongada y realizar regularmente exámenes de síntomas extrapiramidales u otros trastornos del movimiento.

Peginterferón α -2a (Pegasys®)

La conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipoli(etilenglicol)) con el interferón α -2a da lugar a un interferón α -2a pegilado, que posee actividad **antivírica y antiproliferativa *in vitro***.

La nueva indicación aprobada es para **hepatitis C crónica** en pacientes pediátricos a partir de los cinco años de edad que no hayan sido tratados previamente, en combinación siempre con ribavirina.

Cuando se inicia el tratamiento en la infancia debe tenerse en cuenta que esta terapia de combinación con peginterferón y ribavirina inhibe el crecimiento, pero no se conoce si de forma reversible o no.

Ya estaba autorizado en pacientes adultos para el tratamiento hepatitis C crónica en combinación con otros fármacos y también para la hepatitis B crónica.

Raltegravir (Isentress®)

Es el primer **inhibidor de la integrasa** autorizado para tratamiento de VIH en población pediátrica. Anteriormente se podía administrar a partir de dos años de edad y actualmente se puede administrar a lactantes a partir de cuatro semanas de edad, siempre en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

Existe en el mercado una nueva formulación en granulados para suspensión oral que se suma a la de comprimidos masticables ya disponibles.

Tocilizumab (RoActemra®)

Es un **anticuerpo monoclonal IgG1** recombinante humanizado antirreceptor de interleucina 6 (IL-6) que inhibe la señalización mediada por IL-6, una citocina proinflamatoria implicada en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Se utiliza en pediatría para el tratamiento de la **AJS activa** en pacientes a partir de dos años de edad. Este año se ha ampliado la indicación a pacientes mayores de dos años para el tratamiento de segunda línea de poliartritis juvenil idiopática.

Se administra mediante perfusión intravenosa de una hora de duración cada dos o cuatro semanas.

En adultos se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a grave.

Voriconazol (Vfend®)

Es un **antifúngico** triazólico de amplio espectro ya indicado en la población pediátrica a partir de dos años para el tratamiento de aspergilosis invasiva, infecciones graves por *Cándida* en pacientes no neutropénicos o por especies resistentes a fluconazol, e infecciones graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*

La nueva indicación, en esta misma población, respalda su uso en la **profilaxis de infecciones fúngicas invasivas** en receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas de alto riesgo.

Zonisamida (Zonegran®)

Es un **antiepiléptico**, con un mecanismo de acción relacionado con los canales de sodio y calcio sensibles al voltaje, que ya estaba indicado en adultos para el tratamiento de **crisis parciales** epilépticas. Ahora se amplía la indicación al tratamiento de crisis parciales en combinación con otros fármacos a partir de seis años de edad.

Se ha descrito especialmente en la población pediátrica una disminución de la sudoración y de la temperatura corporal y una pérdida de peso que puede llegar a ser grave. Es importante mantener la hidratación, evitar la exposición a temperaturas muy altas y el ejercicio físico extenuante. El riesgo de acidosis metabólica también es superior en la población pediátrica.

VACUNACIÓN Y TRATAMIENTO ANTISUPRESOR Y QUIMIOTERAPIAS

El grado de inmunosupresión inducido por los diferentes agentes inmunosupresores va a depender de la dosis administrada, la duración, la enfermedad de base y los efectos adicionales de otros fármacos asociados.

Todas las **vacunas inactivadas** pueden administrarse con seguridad. Sin embargo, la mayoría de las vacunas van a inducir una menor respuesta inmunológica.

Las **vacunas de microorganismos vivos** están contraindicadas en todos los pacientes sometidos a un tratamiento que cause inmunodepresión significativa, y tampoco deberían administrarse en el mes previo antes de comenzar el mismo.

En general, una vez finalizado el tratamiento inmunosupresor o con anticuerpos monoclonales terapéuticos, las vacunas inactivadas pueden ser administradas a partir de los tres meses y las vacunas de microorganismos vivos a partir de los 3-6 meses.

En niños que reciben quimioterapia, las vacunas inactivadas se administran entre tres y seis meses después de finalizar la quimioterapia, y para las vacunas de microorganismos vivos (triple vírica y varicela) se espera hasta pasados los seis meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletines mensuales de la AEMPS. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 24/03/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>
2. Fichas técnicas. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 24/03/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Panorama Actual del Medicamento. 2013;37:1125-1280.
4. Buck M. New drug and drug formulation approvals for children. *Pediatr Pharm.* 2014;20. En: University of Virginia [en línea] [consultado el 24/03/2015]. Disponible en: <http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/pediatrics/education/pharm-news/current/201406.pdf>
5. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: CAV-AEP [en línea] [consultado el 24/03/2015]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>